

УДК 547.914.4+547.484.8+547.394+547.391.8

DOI: 10.31040/2222-8349-2020-0-1-5-9

**СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ С 9-ОКСО-2E-ДЕЦЕНОВОЙ, ЦИТРОНЕЛЛОВОЙ И ГЕРАНИЕВОЙ КИСЛОТАМИ**

© В.А. Выдрина, М.П. Яковлева

Конъюгаты – химически синтезированные гибридные молекулы, в которых присутствуют два или более фрагмента биологически активных молекул – широко используются в медицине и экспериментальной биологии. Бетулиновая кислота является природным оксигенированным тритерпеновым соединением лупанового ряда. Интерес многих исследовательских групп к бетулиновой кислоте и ее производным, в основном сложноэфирным, вызван биологическими свойствами этих соединений. Бетулиновая кислота обладает противоопухолевой, противогрибковой, антибактериальной и противовирусной активностью, *включая анти-ВИЧ*. Такой широкий спектр действия позволяет в последние годы вводить препараты на ее основе в терапию ряда социально значимых заболеваний. В нашем исследовании представлен синтез сложных эфиров бетулиновой кислоты с терпеновыми (гераниевой и цитронелловой) и 9-оксо-2E-деценовой кислотами. Выбор этих кислот был не случайным. Так, гераниевая кислота обладает антибактериальной и противогрибковой активностью, а также цитотоксической активностью против раковых клеток поджелудочной железы, толстой кишки, печени, кожи и лейкемии. Цитронелловая кислота показала противогрибковую активность и высокую эффективность в борьбе с кишечными паразитами. 9-Оксо-2E-деценовая кислота, являясь многофункциональным феромоном медоносных пчел, проявляет широкий спектр фармакологической активности: антибактериальную, антидотную, противовоспалительную, ускорителя заживления лоскутных ран и термических ожогов, иммуномодулятора (на теплокровных животных) и противоварроатозное, антибактериальное и противогрибковое действие (на медоносных пчелах). Мы предположили, что сочетание в одной молекуле фрагментов бетулиновой кислоты с остатками вышеописанных биологически активных кислот может усилить имеющиеся фармакологические свойства и/или способствовать возникновению иной биологической активности. Нами предложен новый экологичный подход к синтезу бетулиновой кислоты, заключающийся в последовательном окислении бетулина по Сверну, а затем – системой  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  и  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  в смеси  $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$  до бетулиновой кислоты, подвергнутой низкотемпературному восстановлению ДИБАГ в хлористом метиле. Сложные эфиры бетулиновой кислоты с 9-оксо-2E-деценовой, гераниевой и цитронелловой кислотами были получены обработкой бетулиновой кислоты соответствующими хлорангидридами в пиридине в присутствии каталитических количеств DMAP. Структуры всех полученных соединений установлены данными ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии.

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

**Введение.** Конъюгаты – химически синтезированные гибридные молекулы, в которых присутствуют два или более фрагмента биологически активных молекул – широко используются в медицине и экспериментальной биологии. Бетулиновая кислота является природным оксигенированным тритерпеновым соединением лупанового ряда. Интерес многих исследовательских групп к бетулиновой кислоте и ее производным, в основном сложноэфирным, вызван биологическими свойствами этих

соединений. Бетулиновая кислота обладает противоопухолевой, противогрибковой, антибактериальной и противовирусной активностью, *включая анти-ВИЧ* [1]. Такой широкий спектр действия позволяет в последние годы вводить препараты на ее основе в терапию ряда социально значимых заболеваний. В нашем исследовании представлен синтез сложных эфиров бетулиновой кислоты с терпеновыми (гераниевой и цитронелловой) и 9-оксо-2E-деценовой кислотами. Выбор этих кислот был не случайным.

ВЫДРИНА Валентина Афанасиевна – к.х.н., 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

Так, гераниевая кислота обладает антибактериальной и противогрибковой активностью, а также цитотоксической активностью против раковых клеток поджелудочной железы, толстой кишки, печени, кожи и лейкемии. Цитронелловая кислота показала противогрибковую активность и высокую эффективность в борьбе с кишечными паразитами [1]. 9-Оксо-2*E*-деценовая кислота, являясь многофункциональным феромоном медоносных пчел, проявляет широкий спектр фармакологической активности: антибактериальные, антидотные, противовоспалительные, ускорителя заживления лоскутных ран и термических ожогов, иммуномодулятора (на теплокровных животных) и противоязвенное, антибактериальное и противогрибковое действие (на медоносных пчелах) [2].

Мы предположили, что сочетание в одной молекуле фрагментов бетулиновой кислоты с остатками вышеописанных биологически активных кислот может усилить имеющиеся фармакологические свойства и/или способствовать возникновению иной биологической активности.

**Экспериментальная часть.** В работе использовали бетулин (*ee* 100%,  $[\alpha]_D^{20} +27.0$  (*c* 0.81, CHCl<sub>3</sub>) 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<sub>3</sub>), *N,N*-диметил-4-аминопиридин (DMAP) приобретены в фирме Sigma-Aldrich. Для синтеза и выделения продуктов реакции были использованы хлористый метилен (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), петролейный эфир 40–70° (ПЭ), пиридин (Py) и *трет*-бутилметиловый эфир (МТБЭ) очищенные и высушенные, согласно [3]. 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 <sup>1</sup>H и 126.76 МГц для <sup>13</sup>C) в растворе CDCl<sub>3</sub> с внутренним стандартом TMS. Для колоночной хроматографии использовали SiO<sub>2</sub> (70-230) марки «Lancaster» (Англия). Контроль ТСХ осуществляли на SiO<sub>2</sub> марки Sorbfil (Россия). Данные элементного анализа отвечали вычисленным. Во всех спектрах апострофом (') отмечены атомы углерода в ацильном остатке в положении С-3.

#### Получение хлорангидридов кислот (общая методика).

Смесь кислоты (**1a**), (**1b**) или (**1c**) (3.5 ммоль) и SOCl<sub>2</sub> (0.83 г, 7.0 ммоль) нагревали при 60°C до окончания выделения газов, затем отгоняли избыток SOCl<sub>2</sub> при пониженном давлении.

**Хлорангидрид 9-оксо-2*E*-деценовой кислоты (2a)** получен согласно [4]. Вязкая жидкость; ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1783 (COCl), 1719 (C=O), 1626 (C=C).

**Хлорангидрид гераниевой кислоты (2b).** Вязкая жидкость; ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1780 (COCl), 1621 (C=C).

**Хлорангидрид цитронелловой кислоты (2c).** Вязкая жидкость; ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1781 (COCl), 1625 (C=C).

**Взаимодействие хлорангидридов (2a), (2b) или (2c) с бетулиновой кислотой (3) (общая методика).** К перемешиваемому раствору 3.5 ммоль хлорангидрида (**2a**), (**2b**) или (**2c**) в 20 мл сухого CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> прибавляли по каплям раствор 1.00 г (2.2 ммоль) бетулиновой кислоты (**3**), полученной согласно [5], и 0.8 мл (9.2 ммоль) абс. Py в 30 мл сухого CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, последовательно промывали 5% HCl, холодными насыщенными растворами NaHCO<sub>3</sub> и NaCl, сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали, остаток хроматографировали (SiO<sub>2</sub>, ПЭ-МТБЭ, 5:1).

**9-Оксо-2*E*-деценоат бетулиновой кислоты (1a).** Получили 0.52 г (38%); *R*<sub>f</sub> 0.35 (ПЭ-МТБЭ, 1:2);  $[\alpha]_D +24.0$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>); вязкая жидкость; ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2600-3430 (OH), 1720 (O-C=O), 1700 (C=O), 1696 (HO-C=O), 1644 (C=C); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm), *J*, Hz): 0.74–0.80 (m, 2H, H-5), 0.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-24), 0.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-25), 0.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-23), 0.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-26), 0.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-27), 0.93–1.57 (m, 25H), 1.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-30), 1.78-2.05 (m, 6H), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-10'), 2.41 (t, 2H, *J* 7.3, CH<sub>2</sub>-8'), 3.05 (m, 1H, H-19), 4.52 (dd, 1H, *J* 10.5, 5.8, H-3) 4.53, 4.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-29), 5.79 (d, 1H, *J* 15.6, H-2'), 6.90 (dt, 1H, *J* 15.6, 7.0, H-3'), 10.35 (s, 1H, COOH); <sup>13</sup>C NMR (127 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 13.40 (C-27), 14.97 (C-26), 14.57 (C-24), 16.33 (C-25), 18.14 (C-6), 19.32 (C-30), 21.11 (C-11), 23.73 (C-7'), 26.25 (C-12), 26.42 (C-2), 27.82 (C-6'), 27.96 (C-23), 28.66 (C-5'), 29.50 (C-15), 29.90 (C-10'), 30.40 (C-21), 31.91 (C-16), 31.95

(C-1), 32.75 (C-4'), 33.95 (C-7), 36.26 (C-10), 37.60 (C-13), 37.33 (C-22), 37.18 (C-4), 40.72 (C-8), 42.41 (C-14), 43.53 (C-8'), 46.85 (C-19), 49.10 (C-18), 49.75 (C-9), 54.82 (C-5), 56.37 (C-17), 80.59 (C-3), 109.74 (C-29), 121.93 (C-2'), 148.58 (C-3'), 150.26 (C-20), 166.54 (C-1'), 182.51 (COOH, C-28).

**Гераниелат бетулиновой кислоты (1b).** Получили 0.56 г (42%);  $R_f$  0.41 (ПЭ-МТБЭ, 1:2); вязкая жидкость; ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2604-3435 (OH), 1719 (O-C=O), 1696 (HO-C=O), 1644 (C=C);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$ , (Hz): 0.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -24), 0.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -25), 0.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -23), 0.88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -26), 0.90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -27), 0.92-1.55 (m, 15H), 1.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -30), 1.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -10'), 1.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -9'), 1.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -8'), 1.78-2.05 (m, 5H), 2.16 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -4',  $\text{CH}_2$ -5'), 3.03 (m, 1H, H-19), 4.51 (m, 1H, H-3), 4.62, 4.74 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -29), 5.11 (m, 1H, H-6'), 5.65 (m, 1H, H-2'), 10.32 (s, 1H, COOH);  $^{13}\text{C NMR}$  (127 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.03 (C-27), 14.10 (C-26), 14.67 (C-24), 16.16 (C-25), 18.14, 18.19 (C-10'), 18.84 (C-6), 19.34 (C-30), 19.73 (C-9'), 20.85 (C-11), 23.75 (C-4'), 24.47 (C-5'), 25.45, 25.64 (C-8'), 26.13 (C-12), 27.08 (C-2), 27.97 (C-23), 28.92 (C-21), 29.35 (C-15), 31.92 (C-16), 32.76 (C-7), 34.25 (C-1), 37.11 (C-10), 37.40 (C-13), 38.43 (C-22), 38.74 (C-4), 40.70 (C-8), 40.99 (C-4'), 42.42 (C-14), 46.94 (C-19), 49.28 (C-18), 50.39 (C-9), 55.50 (C-5), 56.39 (C-17), 81.15 (C-3), 109.74 (C-29), 116.18, 116.84 (C-2'), 123.09, 123.71 (C-6'), 132.40, 132.46 (C-7'), 150.34 (C-20), 159.10, 159.36 (C-3'), 166.84, 167.72 (C-1'), 182.02 (COOH, C-28).

**Цитронеллоат бетулиновой кислоты (1c).** Получили 0.74 г (55%);  $R_f$  0.42 (ПЭ-МТБЭ, 1:2);  $[\alpha]_D^{20} +30.0$  ( $c$  0.8,  $\text{CHCl}_3$ ); белые кристаллы, т. пл. 143-144°; ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2709-3444 (OH), 1719 (O-C=O), 1699 (HO-C=O), 1642 (C=C);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm),  $J$ , (Hz): 0.79 (m, 1H, H-5), 0.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -24), 0.85 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ -25,  $\text{CH}_3$ -23), 0.88 (m, 1H), 0.90 (d,  $J = 7.5$ , 3H,  $\text{CH}_3$ -10'), 0.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -26), 0.95 (m, 2H), 0.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -27), 1.03-1.55 (m, 19H), 1.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -30), 1.64 (m, 1H), 1.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -9'), 1.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -8'), 1.96 (m, 5H), 2.06-2.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -2'), 3.00 (td,  $J = 10.8, 4.2$ , 1H, H-19), 4.47 (m, 1H, H-3), 4.61, 4.74 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -29), 5.08 (m, 1H, H-6'), 10.56 (s, 1H, COOH);  $^{13}\text{C NMR}$  (127 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.64 (C-27), 16.01 (C-

26), 16.12 (C-24), 16.52 (C-25), 17.62 (C-9'), 18.13 (C-6), 19.31 (C-30), 19.60, 19.67 (C-10'), 20.82 (C-11), 25.38 (C-5'), 25.68 (C-8'), 26.90 (C-2), 27.95 (C-23), 28.89 (C-12), 29.67 (C-21), 30.00, 30.04 (C-3'), 30.33 (C-15), 30.54 (C-16), 32.13 (C-1), 34.20 (C-7), 36.67, 36.77 (C-4'), 37.03 (C-13), 37.08 (C-10), 37.73, 37.75 (C-4), 38.33 (C-22), 40.66 (C-8), 42.28, 42.33 (C-2'), 42.38 (C-14), 46.92 (C-19), 49.23 (C-18), 50.35 (C-9), 55.39 (C-5), 56.38 (C-17), 80.64 (C-3), 109.72 (C-29), 124.28 (C-6'), 131.44 (C-7'), 150.34 (C-20), 173.11 (C-1'), 182.36 (C-28).

**Результаты и их обсуждение.** Бетулиновая кислота встречается в небольших количествах во многих растениях, в том числе в коре ольхи, орешника и белой березы *Betula pendula* Roth., однако содержание его не превышает 2%. В техническом масштабе она получается методами химического окисления бетулина. В литературе приведено более 30 ссылок на получение бетулиновой кислоты при окислении бетулина реагентом Джонса в водно-ацетоновой среде, а также в некоторых модификациях. Известно также двухстадийное окисление бетулина сначала по Сверну, а затем – раствором  $\text{KMnO}_4$  в смеси 1,4-диоксан/вода, либо сначала кислородом в присутствии  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  в смеси  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$  и  $\text{PhMe}$  при 80°C, а затем каталитической смесью  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHMe}$  и  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  в смеси  $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$ .

Нами [5] предложен новый экологичный подход к синтезу бетулиновой кислоты, заключающийся в последовательном окислении бетулина по Сверну, а затем – системой  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  и  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  в смеси  $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$  до бетулиновой кислоты, подвергнутой низкотемпературному восстановлению ДИБАГ в хлористом метиле. Ранее [6] нами были получены конъюгаты 9-оксо-2E-деценовой кислоты с бетулином по C-3 и C-28 положениям. Синтез заключался во взаимодействии хлорангидрида 9-оксо-2E-деценовой кислоты с бетулином в пиридине в присутствии катализатора (DMAP), обеспечивая этерификацию по C-3 положению бетулина. Сложные эфиры бетулиновой кислоты (1a-c) с 9-оксо-2E-деценовой (2a), гераниевой (2b) и цитронелловой (2c) кислотами были получены по аналогичной методике: обработкой бетулиновой кислоты (4) соответствующими хлорангидридами (3a-c) в пиридине в присутствии каталитических количеств DMAP (рис. 1).

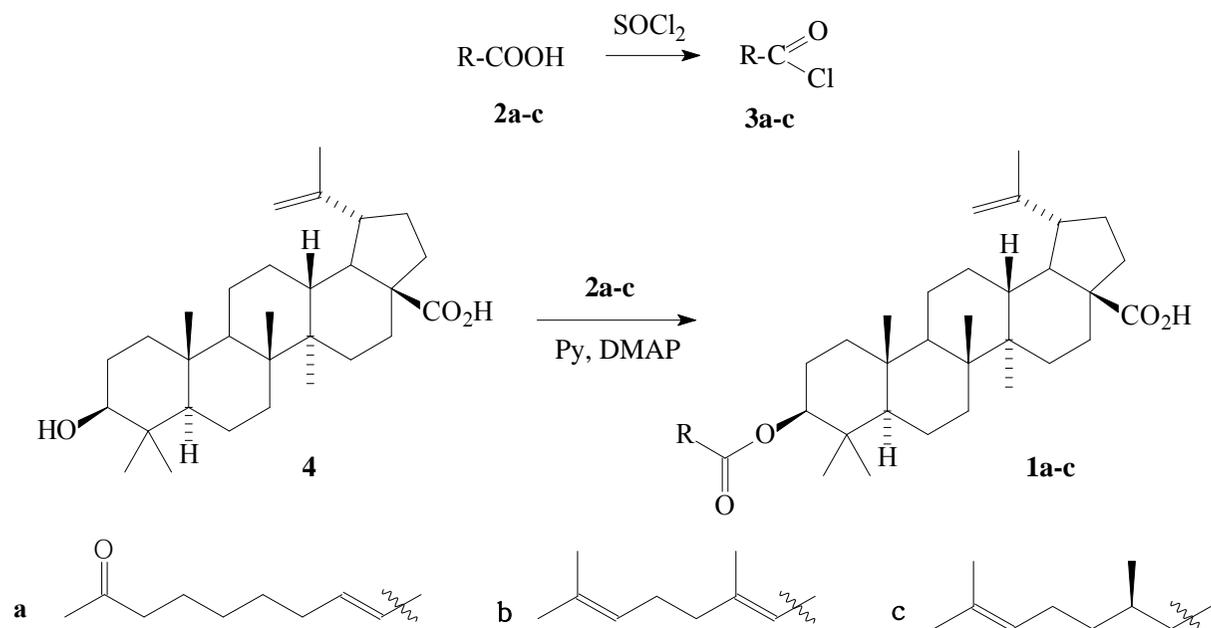


Рис. 1. Синтез сложных эфиров бетулиновой кислоты 1a-c

Структуры всех полученных соединений установлены данными ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии. В ИК спектрах продуктов реакции присутствуют полосы поглощения как сложноэфирных групп ( $1720\text{ см}^{-1}$  для (1a),  $1719\text{ см}^{-1}$  для (1b),  $1724\text{ см}^{-1}$  для (1c)), так и карбоксильных функций ( $1700\text{ см}^{-1}$  для (1a),  $1696\text{ см}^{-1}$  для (1b),  $1699\text{ см}^{-1}$  для (1c)). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сложных эфиров сигналы атомов H-3 и C-3 сдвинуты в слабое поле (4.52 м.д. и 80.59 м.д. для (1a), 4.51 м.д. и 81.15 м.д. для (1b), 4.47 м.д. и 80.64 м.д. для (1c)) по сравнению с сигналами бетулиновой кислоты (3.24 м.д. и 76.83 м.д.), что подтверждает этерификацию гидроксильной группы при C-3. Наличие в молекулах продуктов карбоксильной группы подтверждается в их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналами от протонов карбоксильной группы при 10.35 м.д. для (1a), 10.32 м.д. (1b), для 10.56 м.д. для (1c). Из-за того, что гераниевая кислота, используемая в реакции, содержала 15% нероловой кислоты, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сложного эфира 4b наблюдаются сигналы атомов побочного продукта – 3-О-неролата бетулиновой кислоты.

**Заключение.** Таким образом, нами были получены сложноэфирные производные бетулиновой кислоты с 9-оксо-2E-деценовой, гераниевой и цитронелловой кислотами. При взаимодействии хлорангидридов соответствующих кислот с бетулиновой кислотой в пиридине в присутствии 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. 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.
2. Ишмуратов Г.Ю., Выдрин В.А., Насибуллина Г.В., Яковлева М.П., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. Новый подход к синтезу 9-оксо-2E-деценовой кислоты – многофункционального феромона матки медоносной пчелы – из теломера бутадиена и воды // *Химия природ. соедин.* 2011. № 5. С. 693–695.
3. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*, М.: Мир, 1976, 541 с.
4. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Мингалеева Г.Р., Муслухов Р.Р., Вырыпаев Е.М., Галкин Е.Г., Толстиков А.Г. Синтез макрогетероциклических соединений, содержащих эфирные и гидразидные фрагменты, из тетрагидропирана // *Макрогетероциклы.* 2011. Т. 4, № 1. С. 50–57.
5. Яковлева М.П., Выдрин В.А., Саяхов Р.Р., Ишмуратов Г.Ю. Синтез бетулоновой и бетулиновой кислот из бетулина // *Химия природ. соедин.* 2018. № 4. С. 672–673.

6. Выдрина В.А., Мингалеева Г.П. Синтез конъюгатов 9-оксо-2*E*-деценовой кислоты с бетулином // Вестник Башкирск. ун-та. 2018. Т. 23. С. 1059–1062.

#### References

1. Barycza B., Pawlak A., Poradowski D., Obmińska-Mrukowicz B., Wawrzęńczyk C. Synthesis and cytotoxic activity of betulin and betulinic acid esters with terpenic acids. *Przem. Chem.*, 2013, vol. 92, pp. 806–812.

2. Ishmuratov G.Yu., Vydrina V.A., Nasibullina G.V., Yakovleva M.P., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. New approach to the synthesis of 9-oxo-2*E*-decenoic acid, a multifunctional pheromone of queen honeybee, from the telomer of butadiene and water. *Chem. Nat. Compd.* 2011, vol. 47, pp. 789–791.

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

4. Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Mingaleeva G.R., Muslukhov R.R., Vyrypaev E.M., Galkin E.G., Tolstikov A.G. Synthesis of macroheterocycles with ester and hydrazide fragments on the basis of tetrahydropyran. *Macroheterocycles*, 2011, vol. 4, no. 1, pp. 50–57.

5. Yakovleva M.P., Vydrina V.A., Sayakhov R.R., Ishmuratov G.Yu. Synthesis of betulonic and betulinic acids from betulin. *Chem. Nat. Compd.*, 2018, vol. 54, no. 4, pp. 795–797.

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



## SYNTHESIS OF BETULINIC ACID CONJUGATES WITH 9-OXO-2*E*-DECENOIC, CITRONELIC AND GERANIC ACIDS

© V.A. Vydrina, 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

Conjugates – chemically synthesized hybrid molecules in which two or more fragments of biologically active molecules are present – are widely used in medicine and experimental biology. Betulinic acid is a natural oxygenated triterpene compound of the lupane series. The interest of many research groups in betulinic acid and its derivatives, mainly ester, is caused by the biological properties of these compounds. Betulinic acid has antitumor, antifungal, antibacterial and antiviral activity, including anti-HIV. Such a wide spectrum of action allows in recent years to introduce drugs based on it into the treatment of a number of socially significant diseases. Our study presents the synthesis of betulinic acid esters with terpenic (geranic and citronellic) and 9-oxo-2*E*-decenoic acids. The selection of these acids was not random. So geranic acid has antibacterial and antifungal activity, 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. 9-Oxo-2*E*-decenoic acid, being a multifunctional pheromone of honeybees, exhibits a wide range of pharmacological activity: antibacterial, antidote, anti-inflammatory, accelerator of healing of patchwork wounds and thermal burns, immunomodulator (on warm-blooded animals) and anti-varroa, anti-fungal and honey bees). We suggested that the combination of betulinic acid fragments in one molecule with the residues of the above biologically active acids can enhance the existing pharmacological properties and/or contribute to the emergence of other biological activity. We proposed a new environmentally friendly approach to the synthesis of betulinic acid, consisting in the sequential oxidation of betulin by Swern, and then with the NaClO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>•H<sub>2</sub>O system in a mixture of *t*-BuOH-H<sub>2</sub>O to betulonic acid, subjected to low-temperature reduction of diisobutylaluminum hydride in methylene chloride. Esters of betulinic acid with 9-oxo-2*E*-decenoic, geranic and citronellic acids were obtained by treatment of betulinic acid with the corresponding acid chlorides in pyridine in the presence of catalytic amounts of DMAP.

Key words: betulinic acid, citronellic and geranic acids, esters, conjugates.