

# ПЕРВЫЙ СИНТЕЗ C<sup>20</sup>-АЦИЛГИДРАЗОНОВ ИЗ БЕТУЛИНА

© 2022 г. Ю. В. Мясоедова\*, Э. Р. Беляева, Л. Р. Гарифуллина,  
Д. А. Просвирнина, Г. Ю. Ишмуратов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение  
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,  
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71  
\*e-mail: legostaevayuv@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.07.2021 г.

После доработки 08.08.2021 г.

Принята к публикации 12.08.2021 г.

Впервые получены пять C<sup>20</sup>-ацилгидразонов из бетулина конденсацией 3β,28-дигидрокси-20-оксо-29-норлупана (мессагенина) с гидразидами каприновой, циклогексановой, бензойной, орто- и пара-гидроксibenзойных кислот с выходами 39–49%. Представлен эффективный количественный синтез мессагенина из бетулина низкотемпературным (–70°C) озонлизом в этаноле с последующей обработкой пероксидов 15-кратным мольным избытком ледяной уксусной кислоты.

**Ключевые слова:** бетулин, озонлиз, мессагенин, гидразиды кислот, ацилгидразоны

**DOI:** 10.31857/S0514749222010104

## ВВЕДЕНИЕ

Тритерпеноиды представляют собой большую и разнообразную группу органических соединений, интерес к которым, прежде всего, обусловлен ростом использования их как субстратов для терапевтических препаратов различного назначения [1]. Бетулин **1** – тритерпеноид лупанового ряда, широко распространенный в различных растениях, особенно в березовой коре, обладающий широким спектром фармакологической активности, как и ряд его производных [2, 3]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* они продемонстрировали противоопухолевые, противовирусные, гиполипидемические, гепатопротекторные, противовоспалительные и другие виды биологической активности [4]. Различные химические модификации и синтез новых производных бетулина, расширяющих библиотеку потенциально полезных соединений, является актуальным направлением современной органической химии. С другой стороны, в современной литературе на большом количестве примеров показано, что соединения, содержащие гидразонные

фрагменты, обладают различными видами биологической активности [5, 6] и комплексообразующими свойствами [7]. Ацилгидразоны – продукты конденсации карбонильных соединений с гидразидами карбоновых кислот – в последнее время приобрели большое значение из-за разнообразных биологических свойств, включая противовоспалительную, противогрибковую, антибактериальную, противосудорожную, противомаларийную и противотуберкулезную активность [8, 9].

В связи с этим целью данной работы являлся синтез новых производных бетулина, содержащих ацилгидразонный фрагмент в положении C<sup>20</sup>. Следует отметить, что до наших исследований C<sup>20</sup>-ацилгидразоны из бетулина не получали.

В качестве реагентов для введения ацилгидразонного фрагмента использовали гидразиды некоторых карбоновых кислот различной природы и строения. Применяли алифатические (каприновую **2** и циклогексановую **3**) и ароматические кислоты как без заместителей (бензойную **4**), так и замещенные (*o*- **5** и *n*- **6** гидроксibenзойные).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционным способом получения гидразонов является конденсация карбонильных соединений с гидразином или его производными в спиртовых растворителях в присутствии катализаторов [10]. В связи с этим первым этапом работы являлся синтез кето-производного бетулина **1** – 20-оксобе-тулина **7** (мессагенина, 3β,28-дигидрокси-20-оксо-29-норлупана).

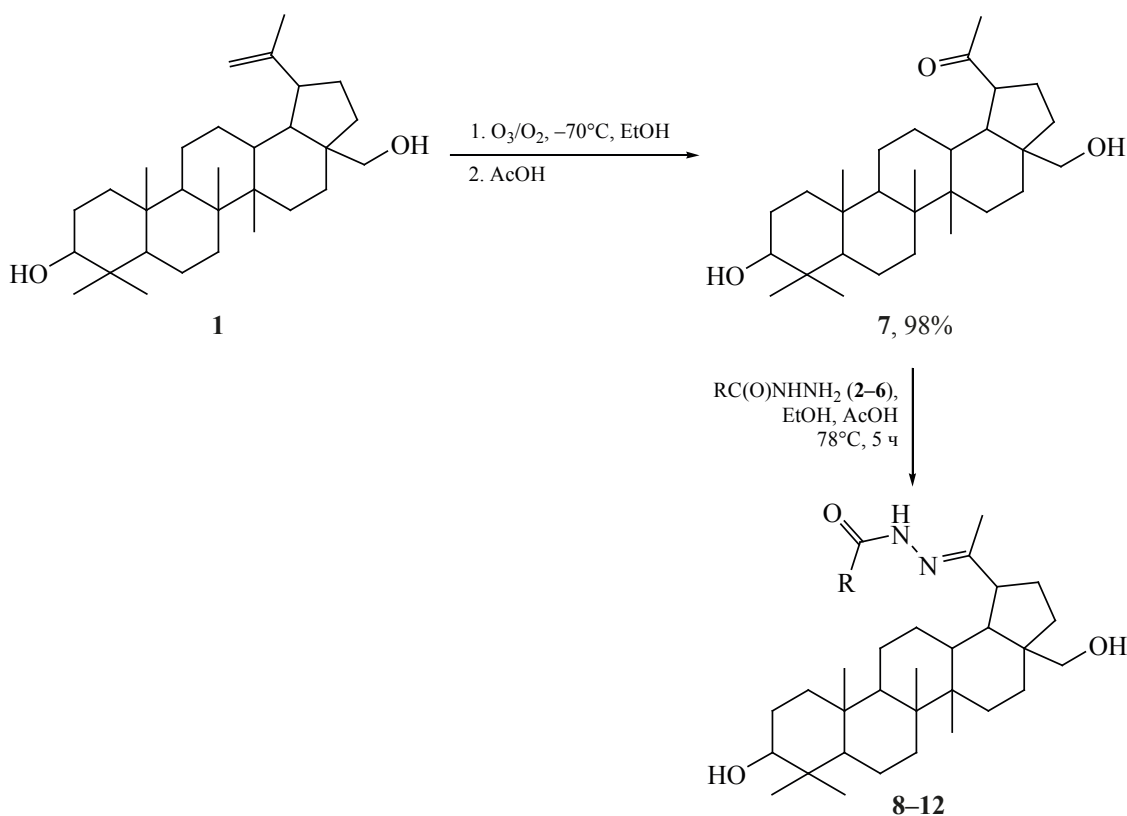
Самым простым методом, позволяющим про-вести данное превращение, на наш взгляд, являет-ся озонолитическое расщепление двойной связи. Способ озонолитического получения кетона **7** из тритерпеноида **1** с использованием одного из са-мых традиционных восстановителей – диметил-сульфида – описан в работе [11]. Бетуллин **1** в рас-творе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH (9:1) озонировали при –76°С, обрабатывали диметилсульфидом и получили це-левой кетон **7** с выходом 70%, при этом в примес-ном количестве (10%) образуется луп-20(29)ен-

3β,28,30-триол. Также в литературе описан способ получения 20-оксобе-тулина **7** озонлизом бетули-на **1** в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при –60 или –70°С без дополнитель-ной обработки и указания выхода [12, 13].

Нами предлагается альтернативный эффектив-ный способ получения кетона **7**, заключающийся в низкотемпературном озонировании тритерпена **1** в этиловом спирте с последующей обработкой 15-кратным мольным избытком ледяной уксусной кислоты. В результате после хроматографирова-ния хлороформом на силикагеле мессагенин **7** был выделен с практически количественным выходом (98%) (схема 1).

Для получения целевых ацилгидразонов к растворам гидразидов кислот в этаноле добавляли каталитическое количество AcOH и при наг-ревании вносили спиртовой раствор кетона **7**. После кипячения в течение 5 ч выделяли целевые продукты **8–12** с выходами от 39 до 49%. Отмечено, что активность в реакции присоединения-де-

Схема 1



R = C<sub>9</sub>H<sub>19</sub> (**2, 8**, 48%), цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (**3, 9**, 49%), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**4, 10**, 46%),  
*o*-ОНС<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5, 11**, 41%), *n*-ОНС<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**6, 12**, 39%).

гидратации возрастает с увеличением нуклеофильности незамещенного атома азота гидразидов кислот в ряду: *o*-гидроксibenзойная **5** < *l*-гидроксibenзойная **6** < бензойная **4** < циклогексановая **3** < каприновая **2**, что объясняет несколько более высокие выходы гидразонов **8–10** (схема 1).

Такие выходы оказались максимальными в данных превращениях, несмотря на попытки оптимизации процесса изменением количества реагентов, времени реакции, температуры и растворителей. В частности, нами было опробовано применение 2- и 3-кратных избытков гидразидов **2–6**, использование в качестве растворителя EtOH, MeOH и смеси MeOH с CHCl<sub>3</sub>, а также применение различных количеств уксусной кислоты (от нескольких капель до 2 мл) и ацетатного буферного раствора (AcOH + AcONa, pH 6.7), время реакции (кипячения) варьировалось от 5 до 72 ч.

Необходимо отметить неустойчивость полученных C<sup>20</sup>-ацилгидразонов. Для них оказалось невозможным применение метода колоночной хроматографии при очистке на силикагеле, так как это приводило к разложению ацилгидразонов до исходного кетона **7**, что согласуется с известными литературными данными [14]. Исходные кетон **7** и реагенты **2–6** удаляли из реакционной смеси низкотемпературной кристаллизацией в этаноле, получая чистые гидразоны **8–12** в виде фильтратов. После их упаривания получали белые порошки с температурами плавления от 178 до 243 °С.

Структуру полученных соединений устанавливали с помощью ИК, масс-спектрологии и спектроскопии ЯМР. В масс-спектрах положительных ионов всех полученных ацилгидразонов присутствует пик соответствующего [M + H]<sup>+</sup> иона, интенсивность которого составляет 100%. Характеристичными сигналами соединений **8–12**, свидетельствующими о прошедшей конденсации, являются сигналы в области 156–159 м.д., соответствующие углеродам групп C=N, а также 165–174 м.д. для C=O в спектре ЯМР <sup>13</sup>C, а в протонных спектрах – уширенный синглет протона NH группы в области 6–9 м.д. в зависимости от строения полученного ацилгидразона. Соединения **8–12** образуются исключительно в виде (*E*)-изомеров, что подтверждено данными

химических сдвигов метильных групп  $\underline{C}H_3-C=N$  в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C, находящихся в сильном поле (16.06, 16.00, 16.05, 15.98, 16.02 м.д. для соединений **8–12** соответственно). Кроме того, на образование соединений **8–12** указывает исчезновение в ИК спектрах полосы 1740 см<sup>-1</sup>, соответствующей валентным колебаниям кетонной группы мессагенина **7** и появление полос валентных колебаний связей C=N (1667–1680 см<sup>-1</sup>), а также связи NH (2929–2967 см<sup>-1</sup>).

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборе IR Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в тонком слое. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 500 [рабочие частоты 500.13 (<sup>1</sup>H), 125.76 (<sup>13</sup>C) МГц] в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) (шприцевой ввод образца, элюент – ацетонитрил–вода в соотношении 95:5, скорость потока 0.1 мл/мин) в режиме регистрации положительных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ. Температура интерфейса ХИАД 250 °С, нагревателя – 200 °С, испарителя – 230 °С. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 2.5 л/мин. Элементный анализ выполняли на CHNS-анализаторе Euro-3000 (Hekatech). Контроль методом ТСХ проводили на SiO<sub>2</sub> марки Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли SiO<sub>2</sub> (70–230) марки Lancaster (Великобритания). Производительность озонатора «ОГВК-02К» 40 ммоль O<sub>3</sub>/ч.

**Мессагенин 7.** Через раствор 2.00 г (4.45 ммоль) бетулина **1** в 150 мл абс. EtOH при –70 °С барботировали озono-кислородную смесь до поглощения 4.5 ммоль O<sub>3</sub>. Реакционную смесь продували аргоном. Добавляли (0 °С) 4 мл (66.75 ммоль) ледяной AcOH, перемешивали при комнатной температуре до исчезновения пероксидов (24 ч, контроль – йод-крахмальная проба). Упаривали, вакуумировали и после хроматографирования остатка (2.00 г) (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>) получили 1.96 г (98%) 20-оксобетулина **7**. Т.пл. 212–214 °С (лит. 213–215 °С [11]). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C идентичны описанным ранее [11].

**Общая методика получения ацилгидразонов 8–12.** Гидразид карбоновой кислоты **2–6**

(0.23 ммоль) растворяли в 7.5 мл EtOH и добавляли 2 капли ледяной AcOH. В полученный раствор по каплям вносили раствор 0.10 г (0.23 ммоль) 20-оксобетулина **7** в 7.5 мл EtOH и кипятили в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали и вакуумировали. Остаток растворяли в 1 мл EtOH и охлаждали в морозильной камере (–10°C). Осадок отфильтровывали, фильтрат, содержащий целевые гидразоны **8–12**, упаривали.

**N'-(20-{3-Гидрокси-28-(гидроксиметил)-4,4-, 8,10,14-пентаметилюкозагидро-1H-циклопента[a]кризен-1-ил}этилиден)деканогидразид (8)**. Получили 0.07 г (48%). *R<sub>f</sub>* 0.25 (этилацетат). Белый порошок, т.пл. 202–203°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2941 (NH), 1680 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.75 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.80 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.95 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.00 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.05 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.75 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.02–2.10 м [2H, CH<sub>2</sub>C(O)], 2.50–2.70 м (1H, CHC=N), 3.10–3.20 м (1H, CHOH), 3.20–3.30 м (1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.70–3.80 м (1H, CH<sub>2</sub>OH), 9.00 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 14.08, 14.62, 15.38, 15.92, 16.06, 18.27, 20.82, 20.85, 22.65, 25.41, 26.97, 27.24, 27.30, 27.98, 28.86, 29.29, 29.42, 29.49, 29.53, 31.85, 31.91, 33.93, 34.21, 36.65, 37.14, 38.65, 38.72, 40.89, 42.62, 47.58, 47.80, 49.62, 50.27, 52.08, 55.30, 60.43, 78.92, 156.59 (CH=N), 170.16 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 613 (100) [*M* + *H*]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 76.45; H 11.15; N 4.60. C<sub>39</sub>H<sub>68</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 76.41; H 11.18; N 4.57.

**N'-(20-{3-Гидрокси-28-(гидроксиметил)-4,4-, 8,10,14-пентаметилюкозагидро-1H-циклопента[a]кризен-1-ил}этилиден)циклогексанкарбогидразид (9)**. Получили 0.06 г (49%). *R<sub>f</sub>* 0.27 (этилацетат). Белый порошок, т.пл. 195–196°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2929 (NH), 1669 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.68 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.75 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.90 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.15 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.18 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.98 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.50–2.60 м (1H, CHC=N), 3.05–3.15 м (1H, H-3), 3.20 и 3.70 д.д. (2H, H-28, *J* 10.7 Гц), 4.30 уш.с (2H, 2OH), 9.10 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 14.60, 15.39, 15.85, 16.00, 18.23, 20.77, 20.89, 25.55, 25.72, 25.87, 26.89, 27.11, 27.93, 28.84, 29.22, 29.25, 33.92, 34.09, 36.16, 36.72, 38.63, 40.83, 42.49, 43.55, 47.53, 47.73, 49.86, 50.18, 52.10, 55.21, 59.98, 78.84, 157.35 (CH=N), 174.77 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 569 (100)

[*M* + *H*]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 75.98; H 10.58; N 4.96. C<sub>36</sub>H<sub>60</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 76.00; H 10.63; N 4.92.

**N'-(20-{3-Гидрокси-28-(гидроксиметил)-4,4-, 8,10,14-пентаметилюкозагидро-1H-циклопента[a]кризен-1-ил}этилиден)бензогидразид (10)**. Получили 0.06 г (46%). *R<sub>f</sub>* 0.26 (этилацетат). Белый порошок, т.пл. 178–179°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2935 (NH), 1668 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.83 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.95 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.99 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.02 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.69 с (3H, CH<sub>3</sub>C=N), 2.50–2.60 м (1H, CHC=N), 3.10–3.20 м (1H, CHOH), 3.20–3.30 м (1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.70–3.90 м (1H, CH<sub>2</sub>OH), 7.13 уш.с (3H, NH, OH, OH), 7.30–7.50 м (3H, 3CH<sub>аром</sub>), 7.70–7.85 м (2H, 2CH<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 14.56, 14.66, 14.93, 15.41, 15.91, 16.05, 18.26, 20.81, 25.47, 26.91, 27.31, 27.99, 28.90, 29.66, 34.13, 34.49, 36.70, 37.13, 38.66, 40.82, 40.88, 45.15, 47.63, 47.69, 49.64, 50.22, 55.30, 60.29, 78.91, 127.04 (2CH<sub>аром</sub>), 128.68 (2CH<sub>аром</sub>), 131.85 (C<sub>аром</sub>), 133.56 (CH<sub>аром</sub>), 159.50 (CH=N), 168.50 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 563 (100) [*M* + *H*]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 76.85; H 9.64; N 5.00. C<sub>36</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 76.82; H 9.67; N 4.97.

**2-Гидрокси-N'-(20-{3-гидрокси-28-(гидроксиметил)-4,4,8,10,14-пентаметилюкозагидро-1H-циклопента[a]кризен-1-ил}этилиден)бензогидразид (11)**. Получили 0.05 г (41%). *R<sub>f</sub>* 0.25 (этилацетат). Белый порошок, т.пл. 243–244°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2967 (NH), 1667 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.80 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.95 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.07 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.27 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.87 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.55–2.60 м (1H, CHC=N), 3.00–3.10 м (1H, CHOH), 3.20–3.35 м (1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.60–3.70 м (1H, CH<sub>2</sub>OH), 6.55–6.60 м (2H, 2CH<sub>аром</sub>), 6.70–6.90 (2H, 2CH<sub>аром</sub>), 7.85 уш.с (1H, NH), 7.93 с (3H, 3OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 14.36, 14.58, 15.31, 15.82, 15.98, 18.22, 20.78, 24.99, 26.88, 27.20, 27.87, 28.82, 29.62, 33.89, 34.10, 36.18, 37.10, 38.63, 38.77, 40.77, 42.51, 46.30, 47.74, 49.71, 50.21, 55.23, 60.04, 78.79, 115.14 (C<sub>аром</sub>), 120.56 (CH<sub>аром</sub>), 121.66 (CH<sub>аром</sub>), 126.49 (CH<sub>аром</sub>), 131.73 (CH<sub>аром</sub>), 159.35 (CH=N), 160.11 (C<sub>аром</sub>-OH), 165.49 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 579 (100) [*M* + *H*]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 74.72; H 9.42; N 4.86. C<sub>36</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 74.70; H 9.40; N 4.83.

**4-Гидрокси-N'-(20-{3-гидрокси-28-(гидроксиметил)-4,4,8,10,14-пентаметиλικозагидро-1H-циклопента[a]кризен-1-ил}этилиден)-бензогидразид (12).** Получили 0.05 г (39%).  $R_f$  0.27 (этилацетат). Белый порошок, т.пл. 235–236°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2942 (NH), 1674 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.70 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.75 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.87 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.04 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.50–2.60 м (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 3.10–3.20 м (1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.25–3.35 м (1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.60–3.70 м (1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.80 уш.с (1H, NH), 6.95 с (3H,  $\text{OH}$ ), 7.25–7.35 м (2H,  $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.45–7.55 (2H,  $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.50, 14.62, 15.38, 15.87, 16.02, 18.24, 20.78, 25.33, 26.91, 27.65, 27.95, 28.85, 29.65, 33.92, 34.10, 36.18, 37.11, 38.64, 38.84, 40.70, 44.15, 45.69, 48.27, 49.68, 50.20, 55.22, 60.20, 78.90, 160.65 ( $\text{CH}=\text{N}$ ), 170.26 ( $\text{C}_{\text{аром}}-\text{OH}$ ), 174.62 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 579 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 74.63; H 9.43; N 4.80.  $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 74.70; H 9.40; N 4.83.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан эффективный синтез с выходом 98% мессагенина из бетулина, основанный на низкотемпературном озонлизе в этиловом спирте и последующей обработке 15-кратным мольным избытком ледяной уксусной кислоты и впервые синтезированы пять новых  $\text{C}^{20}$ -ацилгидразонов из бетулина конденсацией в присутствии уксусной кислоты 20-оксобетулина с гидразидами каприновой, циклогексановой, бензойной, орто- и пара-гидроксибензойных кислот.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

В работе использовали оборудование Центра коллективного пользования «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (№ 19-33-90083).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мясоедова Юлия Викторовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0486-6269>

Беляева Эвелина Рашитовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2031-0060>

Гарифуллина Лилия Рашидовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0919-3913>

Просвирнина Дарья Анатольевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1236-3656>

Ишмуратов Гумер Юсупович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7549-1874>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kang H.R., Eom H.J., Lee S.R., Choi S.U., Kang K.S., Lee K.R., Kim K.H. *Nat. Prod. Commun.* **2015**, *10*, *11*, 1929–1932.
- Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстиков А.Г. *Химия в интересах устойчивого развития.* **2005**, *13*, 1–30.
- Amiri Sh., Dastghaib S., Ahmadi M., Mehrbod P., Khadem F., Behrouj H., Aghanoori M.-R., Machaj F., Ghamsari M., Rosik J., Hudecki A., Afkhami A., Hashemi M., Los M.J., Mokarram P., Madrakian T., Ghavami S. *Biotechnol. Adv.* **2020**, *38*, 107409. doi 10.1016/j.biotechadv.2019.06.008
- Воробьева О.А., Малыгина Д.С., Грубова Е.В., Мельникова Н.Б. *Химия раст. сырья.* **2019**, *4*, 407–430.
- Verma G., Marella A., Shaquiquzzaman M., Akhtar M., Ali M.R., Alam M.M. *J. Pharm. Bioallied Sci.* **2014**, *6*, 2, 69–80. doi 10.4103/0975-7406.129170
- Khan M.S., Siddiqui S.P., Tarannum N. *Hygeia: J. Drugs Med.* **2017**, *9*, *1*. 61–79. doi 10.15254/H.J.D.Med.9.2017.165
- Коган В.А., Луков В.В., Щербачев И.Н. *Коорд. хим.* **2010**, *36*, *6*, 403–432. [Kogan V.A., Lukov V.V., Shcherbakov I.N. *Russ. J. Coord. Chem.* **2010**, *36*, 401–429.] doi 10.1134/S1070328410060011
- Popiolek L. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 287–301. doi 10.1007/s00044-016-1756-y
- Mohareb R.M., Fleita D.H., Sakka O.K. *Molecules.* **2011**, *16*, 16–27. doi 10.3390/molecules16010016
- Loncle C., Brunel J.M., Vidal N., Dherbomez M., Letourneux Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 1067–1071. doi 10.1016/j.ejmech.2004.07.005
- Macias F.A., Semonet A.M., Esteban M.D. *Phytochemistry.* **1994**, *36*, *6*, 1369–1379.
- Kazakova O.B., Medvedeva N.I., Baikova I.P., Tolstikov G.A., Lopatina T.V., Yunusov M.S., Zaprutko L. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2010**, *36*, *6*, 771–778.

13. Khusnutdinova E., Galimova Z., Lobov A., Baikova I., Kazakova O., Ha Nguyen Thi Thu, Nguyen Van Tuyen, Gatilov Y., Csuk R., Serbian I., Hoenke S. *Nat. Prod. Res.* **2021**. doi 10.1080/14786419.2021.1922904
14. Pokorny J., Krajcovicova S., Hajduch M., Holoubek M., Gurska S., Dzubak P., Volna T., Popa I., Urban M. *Fut. Med. Chem.* **2018**. doi 10.4155/fmc-2017-0171

## First Synthesis of C<sup>20</sup>-Acyldrazones from Betuline

Yu. V. Myasoedova\*, E. R. Belyaeva, L. R. Garifullina, D. A. Prosvirnina, and G. Yu. Ishmuratov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Researcher Centre, RAS, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*

*\*e-mail: legostaevayuv@yandex.ru*

Received July 26, 2021; revised August 8, 2021; accepted August 12, 2021

For the first time five C<sup>20</sup>-acyldrazones were obtained from betulin by condensation of 3 $\beta$ ,28-dihydroxy-20-oxo-29-norlupane (messagenine) with hydrazides of capric, cyclohexanoic, benzoic, *ortho*- and *para*-hydroxybenzoic acids in 39–49% yields. An efficient quantitative synthesis of messagenine from betulin by low-temperature (–70°C) ozonolysis in ethanol followed by treatment of peroxides with a 15-fold molar excess of glacial acetic acid is presented.

**Keywords:** betulin, ozonolysis, messagenin, acid hydrazides, acyldrazones