

УДК 615.3

ПРЕПАРАТИВНЫЙ СИНТЕЗ ДИАЦЕТАТА И СУКЦИНАТОВ БЕТУЛИНА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**¹Пегова Р.А., ²Гуленова М.В., ¹Жильцова О.Е., ¹Клабукова И.Н., ¹Мельникова Н.Б.***¹Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, e-mail: melnikovanb@gmail.com;**²Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, e-mail: gulmv@rambler.ru*

Сопоставлены методики практического синтеза эфиров бетулина – диацетата, моно- и дисукцинатов как фармацевтических субстанций. Основными критериями выбора служили: выход и трудоемкость выделения целевого продукта, привлечение прекурсоров, режим (температура, длительность) проведения реакции, наличие и количество примесей и сложность их удаления. Целевые продукты реакции доказаны ИК-, ¹H- и ¹³C-ЯМР-спектроскопией и ВЭЖ-хроматографией. Показано, что оптимальным методом получения диацетата бетулина является проведение синтеза по Кислицыну А.Н. 2000г., в соответствии с которым бетулин ацетируется уксусной кислотой в среде этилацетата в присутствии пара-толуолсульфокислоты при избирательном удалении воды из реакционной смеси за счет SiO₂. Образующийся диацетат, полученный с выходом 90%, по этому способу может содержать минимальное количество примесей бетулина и моноацетата, проявляющих также гипополипидемическое действие. Наиболее приемлемым синтезом сукцинатов является этерификация спиртовых групп бетулина янтарным ангидридом в присутствии имидазола (вместо токсичного пиридина) в среде дихлорметана при комнатной температуре. Наличие примеси 28-сукцината в 3,28-дисукцинате бетулина является допустимым, поскольку моносукцинат проявляет близкое гипополипидемическое действие.

Ключевые слова: препаративный синтез, диацетат бетулина, моно- и дисукцинаты бетулина**PRACTICAL SYNTHESIS OF BETULIN DIACETATE AND BETULIN SUCCINATE AS POTENTIAL LIPID-LOWERING SUBSTANCES****¹Pegova R.A., ²Gulenova M.V., ¹Zhilt'sova O.E., ¹Klabukova I.N., ¹Melnikova N.B.***¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, e-mail: melnikovanb@gmail.com;**²Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, e-mail: gulmv@rambler.ru*

Practical methods of synthesis of betulin ethers – diacetate, mono- and disuccinate as pharmaceutical substances were examined. The main criterions were a yield of product, labor-consuming of the ground substance isolation, the precursor use, the proceed regime (temperature, time), the presence and number of impurities, also impurities removing. The ground substances of the reaction were examined by RF-HPLP-chromatography, IR-, ¹H and ¹³C-NMR spectroscopy. The best methods of synthesis of betulin diacetate is synthesis using Kislicitsin methods (2000) in accordance with betulin is acetylated by acetic acid in ethyl acetate medium in the presence of para-toluenesulfo acid with selective water removing from reaction mixture by silica gel. The final diacetate which was formed with 90% yield, may consist of minimal impurities such as betulin and betulin monoacetate characterizing lipid-lowering activity too. The most suitable synthesis of betulin succinate is the esterification of alcohol groups of betulin by succinic anhydride in the presence of imidazole (instead toxic pyridine) in dichloromethane medium at room temperature. The presence of such impurities as betulin 28-succinate is acceptable because betulin monosuccinate have similar lipid-lowering action.

Keywords: practical synthesis, betulin diacetate, betulin monosuccinate, betulin disuccinate

Бетулин – компонент бересты березы, по своим свойствам и строению близок к липофильным стеролам, которые относительно легко проникают через плазматические мембраны, а затем свободно секретируются клетками стероидогенных эндокринных желез. [1] Известно, что для всех производных бетулина (бетулиновой и бетулоновой кислот, сукцинатов, ацетатов и других эфиров органических кислот) характерны близкие фармакологические эффекты – противоопухолевые, гипополипидемические, гепатопротекторные и противовирусные, проявляющиеся в различной степени в зависимости от структуры [2-4]. Примером

этого является работа F.B. Mullauer et al. по сопоставлению влияния бетулина и бетулиновой кислоты на противоопухолевую активность. Показано, что бетулиновая кислота, как противоопухолевый агент, существенно уступает своему более липофильному предшественнику – бетулину с двумя спиртовыми группами, за счет совместного действия комплексов или ассоциатов бетулина с холестерином. [5] Взаимодействие бетулина с холестерином, вероятно, близко к доказанной ассоциации β-ситостерола с холестерином [6], которая в конечном счете приводит к гипополипидемическому эффекту, поскольку для достижения по-

следнего немаловажным является большая липофильность тритерпеноида. Этот факт нашел отражение в работах Василенко и др. по экспериментальному доказательству гипополипидемических и гепатопротекторных свойств более липофильного, чем бетулин тритерпенового соединения – диацетата бетулина [7].

Однако, несмотря на многочисленные публикации, посвященные исследованию фармакологического действия производных бетулиновой кислоты, гипополипидемических лекарственных средств на основе эфиров бетулина на фармацевтическом рынке не представлено. Это связано, главным образом, с отсутствием надежных препаративных методов синтеза эфиров бетулина как потенциальных лекарственных веществ, требующих достижения высокой чистоты целевого продукта, отсутствия токсичных реагентов и прекурсоров в процессе его получения, технологичность, экологичность и экономичность синтеза.

В настоящей работе нами экспериментально и теоретически оценены известные методы синтеза диацетата и сукцинатов бетулина, для которых экспериментально на крысах доказаны гипополипидемический и гепатопротекторный эффекты, и даны рекомендации для препаративных методик их получения.

Материалы и методы исследования

Реактивы. Бетулин ($C_{30}H_{50}O_2$) получали в соответствии со способом, указанным в литературе [8], $t_{пл.}$ 260 °С (лит. 254–256 °С); чистота 99.5%, **ИК**, **v, см⁻¹**: 3470 st (ОН), 1640 st (C=C); **¹H-ЯМР** ($CDCl_3$) (δ_C , м.д.): 4.67 m (1H, =CH₂), 4.57 m (1H, =CH₂), 3.78 br. s (1H, 28-CH₂ОН), 3.31 m (1H, 28-CH₂ОН), 3.17 m (1H, 3-СНОН), 2.36 m (1H, 19-СН), 1.66 s (3H, CH₃), 1.23 s (3H, CH₃), 0.96 s (3H, CH₃), 0.94 s (3H, CH₃), 0.80 s (3H, CH₃), 0.74 s (3H, CH₃). **¹³C-ЯМР** ($CDCl_3$) (δ_C , м.д.): 76.71 (C-3), 109.46 (C-29), 150.24 (C-20), 57.87 (C-28). **EI-MS m/z (%)**: 442 (M+, 40), 411 (60), 203 (95), 189 (100), 95 (85). *Вода деионизованная* (сопротивление >18 MΩ cm, Simplicity, Millipore Inc.) с pH 5.5 при температуре 20 ± 1 °С, *янтарный ангидрид* (ТУ 6-09-3611-85), *ледяная уксусная кислота* (ГОСТ 81-75 изм. №3), *имидазол* (ТУ 6-09-37-1127-91), *хлористоводородная кислота* (ГОСТ 3118-77), *ортофосфорная кислота 85%* (ГОСТ 6552-80), *метиллен хлористый* (ТУ 2631-019-44493179-98), *изопропиловый спирт* (ГОСТ 9805-84), *этанол* (Гост 5964-93), *ацетон* (ГОСТ 2603-79), *ацетонитрил* (ТУ 6-09-06-1092-83), *этилацетат* (ГОСТ 22300-76), *пара-толуолсульфонокислота (n-TСК)* (ТУ 6-09-3668-77) использовались без предварительной очистки и какой-либо обработки.

Приборы и оборудование. **ИК – спектры** были получены на приборе Shimadzu IR-Prestige-21 (KBr табл.). **ОФ-ВЭЖ – хроматограммы** эфиров бетулина были получены на высокоэффективном жидкостном хроматографе марки Shimadzu LC-20 Avp, колонка Discovery C18 (250 × 4.6 mm, 5μm) с UV-детектором.

¹³C, ¹H ЯМР спектры регистрировали на спектрометрах «Bruker Advance DPX – 200» и «Bruker DRX SF = 500» в $CDCl_3$, внутренний стандарт – ТМС.

Методика синтеза диацетата бетулина по А.Н. Кислицыну [9] В реактор загружали бетулин (3,0 г, 6,78 ммоль), этилацетат (16,2 г, 0,184 моль), уксусную кислоту (16,2 г, 0,270 моль) и 150 мг п-ТСК. Исходную смесь нагревали до температуры кипения. Образующиеся пары после конденсации в дефлегматоре поступали в устройство, предназначенное для избирательного удаления воды с использованием адсорбента – силикагеля. Обезвоженный дистиллят возвращали в реактор. Процесс проводили в условиях кипения в течение 4 ч. Затем реакционную смесь упаривали, охлаждали до 5-10 °С для кристаллизации диацетата бетулина. После перекристаллизации продукта из изопропанола (массовое соотношение диацетат:спирт – 1:10) при 20-25 °С получали 3,29 г диацетата бетулина (выход 92 ± 2% (n = 5)). **ИК-спектр (KBr) (v, см⁻¹)**: 3068,75 (C=C); 2947,23; 2870,08 (C-H); 1737,86 (C=O); 1456,26; 1388,75; 1365,60 (C-C); 1244,09; 1031,92 (C-O-C), 979,84 (C-O), 889,18 (C=C); **¹H-ЯМР** ($CDCl_3$) (δ_C , м.д.): 4,72 (1H, м, =CH₂); 4,55 (1H, м, =CH₂); 4,47 (1H, м, H³); 4,26 (1H, д, J10.7 Гц, H²⁸); 3,86 (1H, д, J10.7 Гц, H²⁸); 2,50 (1H, м, H¹⁹); 2,08(3H, с, CH₃CO); 2,03 (3H, с, CH₃CO); 1,65; 1,02; 0,94; 0,82; 0,80 (все 3H, с, CH₃); **¹³C-ЯМР** ($CDCl_3$) (δ_C , м.д.): 14,95 (C²⁷), 15,79 (C²⁴), 15,92 (C²⁵), 16,27 (C²⁶), 17,94(C⁶), 18,89 (C²⁹), 20,58 (C¹¹), 20,77 (CH₃Ac), 21,04(CH₃Ac), 23,46 (C²), 24,92 (C¹²), 26,83 (C¹⁵), 27,71(C²³), 29,35 (C¹⁶), 29,52 (C²¹), 33,91 (C⁷), 34,32(C²²), 36,82 (C¹⁰), 37,32 (C¹³), 37,55 (C⁴), 38,16(C¹), 40,66 (C⁸), 42,45 (C¹⁴), 46,08 (C¹⁷), 47,47(C¹⁹), 48,54 (C¹⁸), 50,05 (C⁹), 55,15 (C⁵), 62,50(C²⁸), 80,61 (C³), 109,69 (C³⁰), 149,80 (C²⁰), 170,63(COAc), 171,23 (COAc).

Методика синтеза диацетата бетулина по В.А. Левданскому [10] В колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником, загружали 4,42 г (0,01 моль) бетулина, заливали 50 мл ледяной уксусной кислоты и добавляли 30 г H₃PO₄ 85%. Смесь кипятили на воздушной бане в течение 1,5 ч, затем реакционную массу выливали в стакан объемом 1 л с 250 мл холодной воды. Выпавший продукт отфильтровывали и промывали на фильтре водой до нейтральных pH промывных вод. Далее осадок высушивали. Выход диацетата бетулинола составил 3,42 г (65 ± 3%) (n = 5).

Методика синтеза моно- и дисукцинатов бетулина по П.А. Красутскому [11] а) **Сукцинат бетулина** В колбу объемом 25 мл помещали 1,00 г бетулина (2,26 ммоль), 0,249 г янтарного ангидрида (2,49 ммоль) и 0,462 г имидазола (6,79 ммоль). Добавляли 20 мл сухого дихлорметана, перемешивали в течение 24 часов. После окончания реакции добавляли 10 мл 3% HCl до pH=2,0 при медленном перемешивании. Отделяли органический слой и объединяли с дихлорметановыми экстрактами водного слоя (3x5 мл), затем промывали 3% HCl (2x10 мл) и сушили безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя получали 0,78 г (1,44 ммоль) белого порошка, в который добавляли 1 мл ацетона. После сушки получали 0,60 г белого порошка, содержащего смесь моно- и дисукцинатов в молярном соотношении 60:40. Выход моносукцината после перекристаллизации составил 49 ± 2%.

ИК (KBr), v, см⁻¹: 3361.93, 2941.44, 1732.08, 1263.37, 1172.72 см⁻¹; **¹H-ЯМР** ($CDCl_3$) (δ_C , м.д.): 4.67

(1H, с, CH₂=C), 4.30 (1H, д, J=11.1 Гц), 2.66(1H, д, J=11.1 Гц), 2.65 (1H, м), 1.67 (3H, с), 0.75, 0.81, 0.96, 1.02 (4x3H, все с), 0.71-2.1 (комплекс, 28H); ¹³C-ЯМР (CDCl₃) (δС, м.д.): 177.26, 172.47, 150.06, 109.84, 79.06, 77.32, 77.01, 76.69, 63.14, 60.50, 55.26, 50.36, 48.78, 47.75, 46.40, 42.68, 40.84, 38.81, 37.58, 34.14, 29.71, 28.94, 27.95, 25.18, 20.81, 19.07, 18.28, 16.49, 16.00, 15.36, 14.76, 14.74.

Сырец моносукцината бетулина **ИК (KBr), ν, см⁻¹**: 3361.93, 2941.44, 1732.08, 1712.79, 1280.73, 1263.37, 1172.72, 1161.15 см⁻¹; **¹H-ЯМР (CDCl₃) (δС, м.д.)**: 4.67, 4.58, 4.30, 4.28, 2.67, 2.66, 2.65, 2.64, 1.67, 1.63, 0.75, 0.81, 0.96, 1.02, 0.71-2.1 (комплекс, 28H); **¹³C-ЯМР (CDCl₃) (δС, м.д.)**: 177.26, 177.10, 172.47, 172.17, 150.42, 150.06, 109.84, 109.67, 79.06, 79.05, 77.32, 77.01, 76.69, 63.14, 60.80, 60.50, 55.26, 55.25, 50.36, 50.34, 48.78, 48.73, 47.75, 47.72, 46.40, 42.68, 42.67, 40.84, 38.81, 38.67, 37.58, 37.28, 34.14, 33.95, 29.71, 29.69, 29.08, 28.94, 27.95, 27.26, 25.18, 20.81, 20.76, 19.13, 19.07, 18.28, 18.13, 16.49, 16.12, 16.08, 16.00, 15.96, 15.36, 14.76, 14.74.

б) **Дисуццинат бетулина В** колбу объемом 25 мл помещали 0,5 г бетулина (1,13 ммоль), 0,34 г янтарного ангидрида (3,40 ммоль) и 0,46 г имидазола (6,76 ммоль). Добавляли 15 мл сухого дихлорметана, перемешивали в течение 12 часов. Добавляли 10 мл 3% HCl, отделяли дихлорметановый органический слой, включая экстракты водного слоя дихлорметаном (3x5 мл), промывали 3% HCl (2x10 мл), затем сушили Na₂SO₄. После удаления растворителя получали 0,71 г (1,10 ммоль) порошка, имеющего желтый тон. Перекристаллизация из смеси хлороформ-гексан давала 0,65 г (1,02 ммоль) порошка желтоватого оттенка. Выход моносукцината после перекристаллизации составил 90 ± 3%. **ИК (KBr), ν, см⁻¹**: 2945.30, 1732.08, 1161.15 см⁻¹; **¹H-ЯМР (CDCl₃) (δС, м.д.)**: 4.68 (1H, с, =CH₂), 4.59 (1H, с, =CH₂), 4.51 (1H, м), 4.32 (1H, д, J=11.4 Гц, OCH₂), 3.89 (1H, д, J=10.8 Гц, OCH₂), 2.67(8H, м, цепочка сукцината), 2.44 (1H, м), 1.68 (3H, с), 1.03, 0.98, 0.97, 0.83, 0.76 (5x3H, все с), 1.03-2.1(24H, комплекс); ¹³C-ЯМР (CDCl₃) (δС, м.д.):

177.59, 177.50, 172.32, 171.73, 150.08, 109.86, 81.54, 63.18, 55.39, 50.24, 48.76, 47.71, 46.42, 42.68, 40.87, 38.34, 37.82, 37.58, 37.04, 34.38, 34.07, 29.68, 29.61, 29.53, 29.33, 29.10, 28.95, 27.87, 27.00, 20.80, 19.10, 18.13, 16.49, 16.13, 16.02, 15.35, 14.80.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 приведены основные методики синтеза дицетата бетулина, различающиеся по степени экономичности и воспроизводимости результатов. Первую группу составляют методики получения непосредственно из бересты березы. Количественный результат и чистота целевого продукта в значительной степени будут зависеть от качества бересты (ареал произрастания, вид березы, сроки и условия хранения), а также методов очистки, что создает трудности для использования этих методов синтеза для получения фармацевтической субстанции, несмотря на привлекательность прямого получения продукта из исходного сырья.

В этом плане вторая группа методик синтеза дицетата бетулина этерификацией чистого бетулина является более подходящей для фармацевтической промышленности. Нами был выполнен синтез дицетата бетулина этерификацией уксусной кислотой в присутствии катализаторов (п-ТСК, либо H₃PO₄) по методикам А.Н. Кислицына [9] и В.А. Левданского [10], в которых не используется уксусный ангидрид, являющийся прекурсором (табл. 1).

Наибольшая чистота продукта с максимальным выходом достигалась синтезом по методике А.Н. Кислицына. [9] Общая схема реакции приведена на рис. 1.

Таблица 1

Основные методики синтеза дицетата бетулина

Источник	Кислицын А.Н. [9]	Левданский В.А. [10]	Кузнецова С.А. [12]	Сымон А.В. [13]	Хлебникова Т.Б. [14]
Реактивы	Бетулин, ЭА*, CH ₃ COOH, п-ТСК**, SiO ₂	Бетулин, CH ₃ COOH, H ₃ PO ₄	Береста, CH ₃ COOH	Бетулин, уксусный ангидрид	Береста, CH ₃ COOH****
Температура, °С	Кип.	Кип.	Кип.	Кип.	Кип.
Время, ч	4-6	1-1,5	0,5-6	До полного растворения	6-10
Выход, %	90 (92±2, n=5****)	95 (65±3, n=5****)	47% от массы абсолютно сухой бересты (перекрист. 89-95)	64	38% от массы абсолютно сухой бересты
Примеси	Бетулин 0,1% моноацетат 2,9% Неидентиф. вещества 6,9%	Бетулин, моноацетат, неидентиф. вещества	Бетулин, моноацетат, неидентиф. вещества	Бетулин, моноацетат, неидентиф. вещества	Бетулин, моноацетат, неидентиф. вещества

Примечания. * ЭА – этилацетат; **п-ТСК – паратолуолсульфокислота; ****наши данные по выходу дицетата; *****удаление воды в аппарате Сокслета.

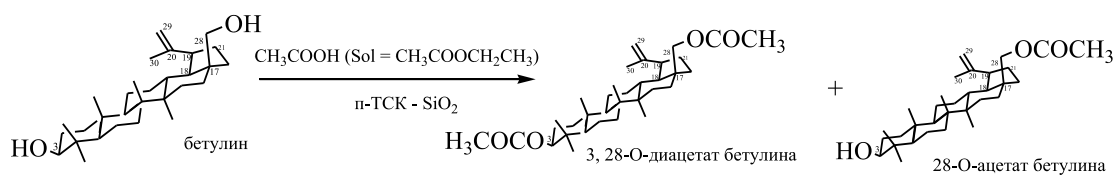


Рис. 1. Получение диацетата бетулина по Кислицыну [9]

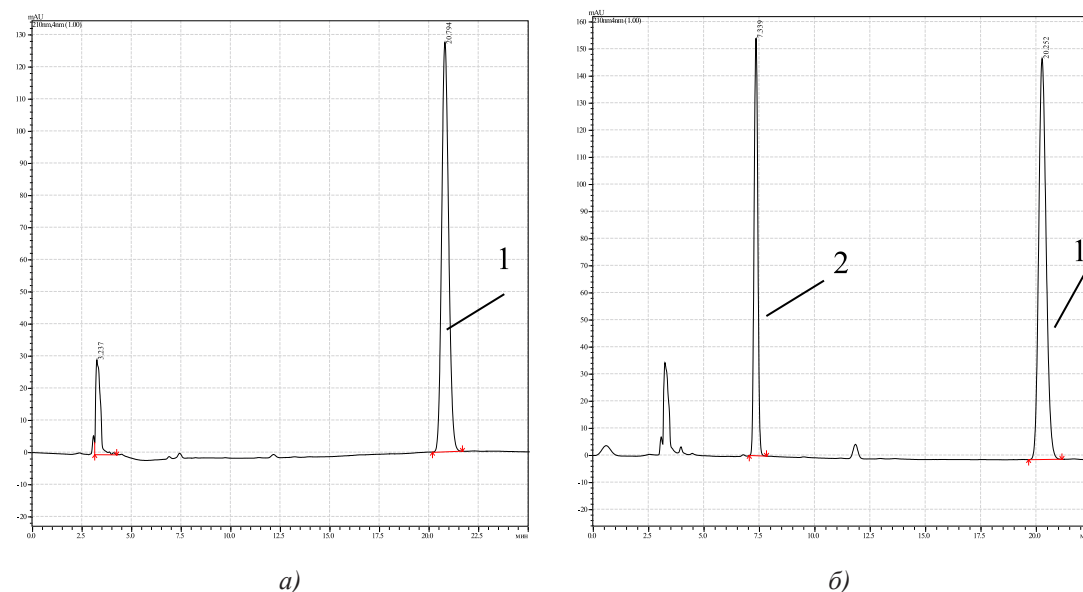


Рис. 2. ОФ-ВЭЖХ диацетата бетулина. Условия хроматографирования: Колонка Discovery® C18, 25 см x 4.6 мм, 5 μm (Supelco); объем пробы 20 мкл; скорость потока – 1,0 мл/мин; подвижная фаза – вода – ацетонитрил (v-v = 5-95); диодного-матричный УФ детектор – λ=196 и 205 нм; температура – 40°C; время выхода – 20,79 мин. а) очищенный продукт синтеза по Кислицыну (пик 1); б) продукт синтеза по Кислицыну (пик 1) с введением в пробу бетулина (пик 2). Пик при τ=2,6 мин соответствует примеси в ацетонитриле

ОФ-ВЭЖ – хроматограмма целевого продукта, полученного по Кислицыну [9] и очищенного перекристаллизацией в изопропанол приведена на рис. 2.

В качестве основных примесей по данным ОФ-ВЭЖХ-анализа выступали бетулин и моноацетат бетулина, концентрация которого по В.А. Левданскому достигала 40% по отношению к диацетату. В качестве иллюстрации образования двух основных продуктов по Левданскому на рис. 3 приведены ИК-спектры перекристаллизованных продуктов реакции по сопоставляемым методикам (2 полосы для двух циклопентанпергидрофенантреновых циклов с ν 2943 и 2926 см⁻¹).

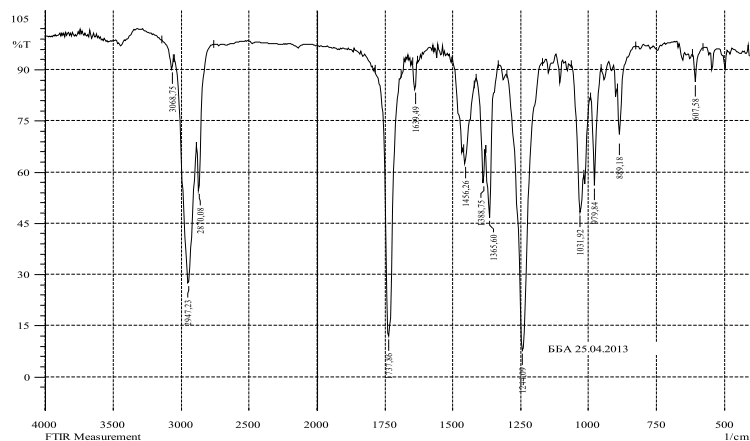
Основные методики синтеза сукцинатов приведены в табл. 2.

Получение сукцинатов по методике С.А. Попова [16], в которой используется концентрат нагонки после экстракции бересты березы, нами не рассматривалось по причине плохой воспроизводимости результатов и зависимости от качества используемого сырья.

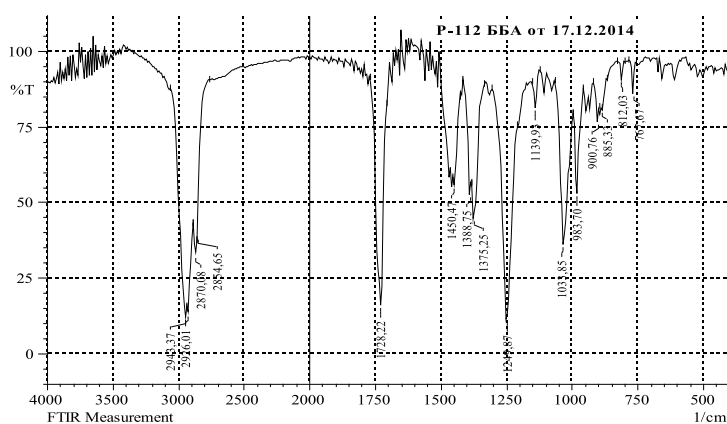
Все методики предполагают использование в качестве этерифицирующего реагента

янтарного ангидрида. В качестве мягкого акцептора протонов и компонента, структурирующего среду, использовали имидазол или пиридин, а в качестве среды использовали N-метилпирролидон, метилтретбутиловый эфир, либо пиридин при различных температурах (табл. 2). Нами была выбрана методика получения сукцинатов по Красутскому, в соответствии с которой синтез проводился в наиболее мягких условиях: комнатная температура и использование в качестве среды дихлорметана. Общая схема реакции приведена на рис. 4.

Нами показано по данным ЯМР-спектров, что синтез моносукцината бетулина протекал неселективно с образованием смеси моно- и дисукцината в молярном соотношении 3:2. В отличие от этого, дисукцинат образовывался с высоким выходом. На рис. 5 представлены ИК-спектры моно- и дисукцинатов. Поскольку как моно-, так и дисукцинат бетулина проявляют высокую гепатопротекторную активность [17], то можно предложить фармацевтическую субстанцию как в виде дисукцината, так и смеси сукцинатов.



а)



б)

Рис. 3. ИК-спектры диацетата, полученного по методу А.Н. Кислицина (а) и В.А. Левданского (б)

Таблица 2

Основные методики синтеза сукцината бетулина

Источник	Глинский Я., [15]		Попов С.А., [16]	Красутский П.А. [11]		Флехтер О.Б., [17]
Реактивы	Бетулин: имидазол: янтарный ангидрид = 1:4:1.08	Бетулин: имидазол: янтарный ангидрид = 1:4:4	Концентрат маточника: янтарный ангидрид: пиридин	Бетулин: имидазол: янтарный ангидрид = 1:1,1:3	Бетулин: имидазол: янтарный ангидрид = 1:3,1:3	Бетулин: янтарный ангидрид
Среда	N-МПД*	N-МПД*	МТБЭ**	CH ₂ Cl ₂	CH ₂ Cl ₂	пиридин
Температура, °С	Комн.	70	30-35	Комн.	Комн.	Кип.
Время, ч	48	20	20	24	12	15
Выход, %	92-95	73	95	73 (49 ± 2, n = 5****)	82 (90 ± 3, n = 5****)	92
Основной продукт	28-моно-сукцинат	3,28-ди-сукцинат	28-моно-сукцинат	28-моно-сукцинат	3,28-ди-сукцинат	3,28-ди-сукцинат
Примеси***	Бетулин, дисукцинат	Бетулин, моно-сукцинат	Бетулин, дисукцинат	Бетулин (0,1%****), дисукцинат (30%***)	Бетулин (0,1%****), моно-сукцинат (3-5%****)	Бетулин, моно-сукцинат

Примечания. *N-МПД – N-метилпирролидон; **МТБЭ – метилтретбутиловый эфир; ***Количественный состав примесей не установлен; **** – наши данные по выходу продукта.

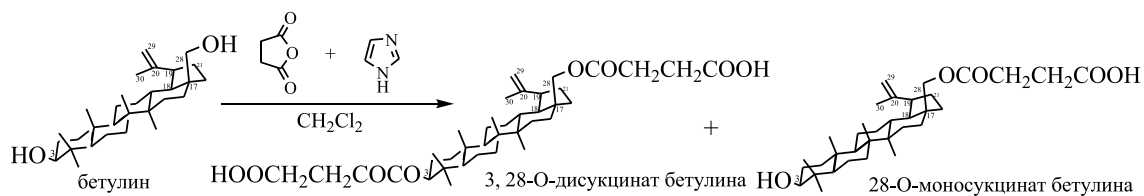
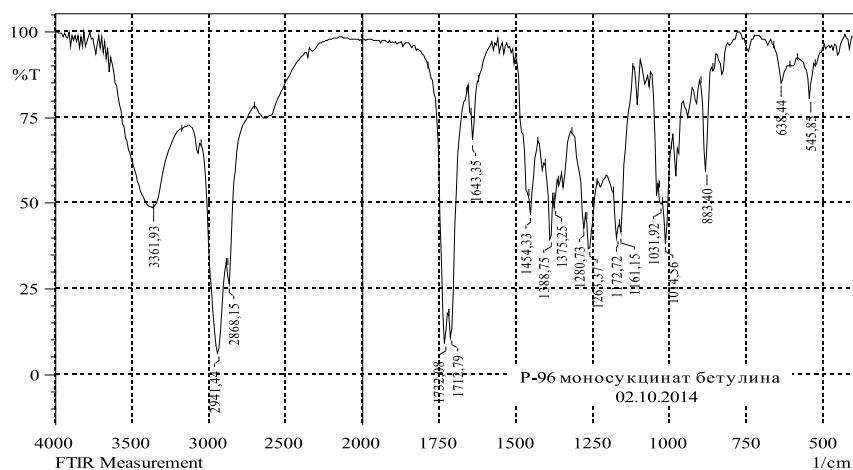
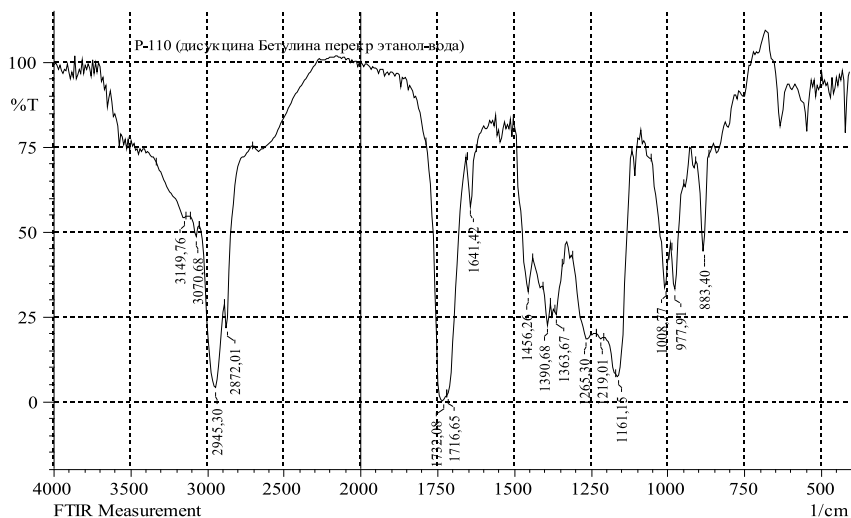


Рис. 4. Получение моно- и дисукцинатов бетулина по Красутскому



а)



б)

Рис. 5. ИК-спектры моносукцината (а) и дисукцината (б) бетулина

Таким образом, в работе нами оценены методы синтеза диацетата, моно- и дисукцинатов бетулина и предложены препаративные методики получения этих веществ, пригодные для фармацевтической промышленности. Показано, что оптимальной является методика получения диацетата бетулина ацетилированием уксусной кис-

лотой, взамен токсичных уксусного ангидрида и пиридина, в среде этилацетата в присутствии пара-толуолсульфокислоты при избирательном удалении воды из реакционной смеси (использование ловушки для воды и адсорбента – силикагеля) при кипячении. Более перспективная методика получения дисукцината бетулина, позво-

ляющей получить целевой продукт с более высоким выходом и чистотой, представляет собой этерификацию бетулина янтарным ангидридом в присутствии имидазола при комнатной температуре.

Список литературы

1. Falamas A., Pinzaru S.C., Chis V., Dehelean C. Spectroscopic investigations of newly formed betulin-cyclodextrin guest-host type complexes as potential anti skin cancer candidates // *Journal of Molecular Structure*. – 2011. – Vol. 993. – P. 297–301.
2. Кислицын А.Н. Экстрактивные вещества бересты: выделение, состав, свойства, применение // *Химия древесины*. – 1994. – № 3. – С. 3–28.
3. 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. – № 13. – С. 1–30.
4. Ciurlea S., Soica C., Ionescu D., Ambrus R., Fefle S., Dehelean C.A. Birch tree outer bark, a natural source of bioactive pentacyclic triterpenes with an antitumor activity // *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*. – 2010. – Vol. 16. – № 3. – P. 328–332.
5. Mullauer F.B., Kessler J.H., Medema J.P. Betulin is a potent anti-tumor agent that is enhanced by cholesterol // *PLoS ONE*. 2009. Vol. 4. Issue 4.
6. Ostlund R., Racette S., Okeke A., Stenson W. Phytosterols that are naturally present in commercial corn oil significantly reduce cholesterol absorption in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2002. – № 75. – P. 1000–1004.
7. Василенко Ю.К., Семенченко В.Ф., Фролова Л.М. Фармакологические свойства тритерпеноидов коры березы // *Химия в интересах устойчивого развития*. – 2005. – № 13. – С. 53–55.
8. Юнусов М.С., Комиссарова Н.Г., Беленкова Н.Г. Способ получения бетулина и лупеола // *Патент России № 2270202*. 2006. Бюл. № 25.
9. Кислицын А.Н., Трофимов А.Н., Патласов В.П., Чустрова В.А. Способ получения диацетата бетулинола // *Патент России 2150473*. 2000.
10. Левданский В.А., Левданский А.В., Кузнецов Б.Н. Способ получения диацетата бетулинола // *Патент России 2341531*. 2007.
11. Krasutsky P.A., Carlson R.M., Karim R. Triterpenes having antibacterial activity // *Patent US 6689767*. 2004.
12. Кузнецова С.А., Кузнецов Б.Н., Скворцова Г.П. Способ получения диацетата бетулинола // *Патент России 2436791*. 2011. Бюл. 35.
13. Сымон А.В., Веселова Н.Н., Каплун А.П., Власенкова Н.К., Федорова Г.А., Лютик А.И., Герасимова Г.К., Швец В.И. Синтез циклопропановых производных бетулиновой и бетулоновой кислот и их противоопухолевая активность // *Биоорганическая химия*. – 2005. – Том 31. № 3. – С. 320–325.
14. Хлебникова Т.Б., Пай З.П., Кузнецов Б.Н., Матцат Ю.В., Кузнецова С.А., Бердникова П.В., Скворцова Г.П. Каталитическое окисление бетулина и диацетата бетулина с использованием экологически благоприятного окислителя // *Journal of Siberian Federal University*. – 2008. – Том 1. – С. 277–285.
15. Glinski J., Branly K.L. Pentacyclic triterpenes // *Patent US 6458834*. 2002.
16. Попов С.А., Козлова Л.В., Корнаухова Л.М., Толстикова Г.А. Способ получения 28-гемисукцината бетулина // *Патент России 2435779*. 2011. Бюл. 34.
17. Флехтер О.Б., Карачурина Л.Т., Пороиков В.В., Нигматуллина Л.Р., Балтина Л.А., Зарудий Ф.С., Давыдова В.А., Спирихин Л.В., Байкова И.П., Галин Ф.З., Толстикова Г.А. Синтез эфиров тритерпеноидов группы лупана и их гепатопротекторная активность // *Биоорганическая химия*. – 2000. – Том 26. – № 3. – С. 215–223.