

УДК 547.918:547.914.4.057:001.18

Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность

Г. А. ТОЛСТИКОВ¹, О. Б. ФЛЕХТЕР², Э. Э. ШУЛЬЦ¹, Л. А. БАЛТИНА², А. Г. ТОЛСТИКОВ³

¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)

E-mail: gtolstik@nioch.nsc.ru

²Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, проспект Октября, 71, Уфа 450054 (Россия)

³Институт технической химии Уральского отделения РАН, ул. Ленина, 13, Пермь 614000 (Россия)

(Поступила 25.05.2004)

Аннотация

В обзоре систематизированы данные по природным источникам бетулина и методам его выделения. Рассмотрены превращения бетулина и его доступных производных. Приведены данные по биологической активности бетулина, его природных и синтетических аналогов. Показана перспективность применения соединений на основе бетулина для создания антивирусных и противоопухолевых агентов.

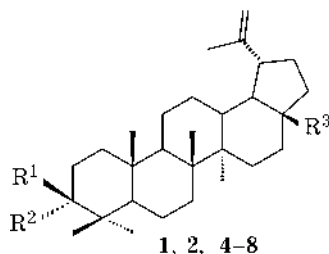
ВВЕДЕНИЕ

Синтетические трансформации природных соединений с целью разработки биологически активных агентов стали основой активно развивающегося научного направления тонкого органического синтеза и медицинской химии. Наибольшее внимание исследователей привлекают нативные соединения, о биологической активности которых имеются достоверные данные. Немаловажным привлекательным фактором является доступность природных метаболитов, обусловленная распространенностью источников и технологичностью методов выделения природных веществ. Ставшие хрестоматийными примеры успешных для медицинской практики трансформаций стероидов, антибиотиков пенициллановой и цефалоспоровановой групп, алкалоидов морфинанового ряда в последнее время дополнились модификантами канцеростатика таксола, антиглаукомного терпеноида форсколина, противоплазмодийного средства артемизинина и другими препаратами.

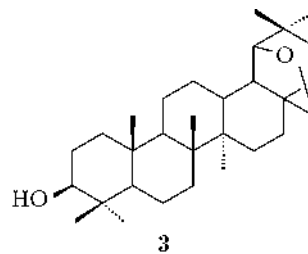
Соединениями, сочетающими доступность с ценной биологической активностью, богат класс тритерпеноидов. Если говорить о целенаправленных синтетических превращениях тритерпеноидов в интересах медицинской химии, то, вероятно, наиболее продвинутым объектом является гликозид солодки – глицирризиновая кислота и ее агликон [1–6].

Последние два десятилетия дали основания возлагать надежды на введение в терапию ряда болезней препаратов на основе тритерпеноидов лупанового ряда. Эти надежды, безусловно, связаны с бетулином (3 β ,28-дигидрокси-20(29)-лупен) **1** – тритерпеноидом, поразительно широко распространенным в природе и легко получаемым практически в любом количестве. Растет число публикаций, сообщающих о ценной биологической активности бетулина и его природных и синтетических производных.

Последний обзор, посвященный химии бетулина, опубликован 40 лет назад в виде главы известной монографии [7]. Настоящий обзор включает данные о превращениях бету-



- 1 $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CH}_2\text{OH}$
 2 $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{COOH}$
 4 $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CHO}$
 5 $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{COOMe}$
 6 $R^1 + R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CHO}$
 7 $R^1 + R^2 = \text{O}, R^3 = \text{COOH}$
 8 $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}$



лина и таких важных его производных, как бетулиновая кислота **2** и аллобетулин **3**, легко получаемых из бетулина и, кроме того, встречающихся в растительных объектах. Из этих двух тритерпеноидов особый интерес представляет бетулиновая кислота благодаря ценной биологической активности, проявляемой как кислотой, так и ее многочисленными производными.

ПРИРОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ БЕТУЛИНА И МЕТОДЫ ЕГО ВЫДЕЛЕНИЯ

Основным источником бетулина является кора березы. При нагревании коры происходит сублимация, что впервые наблюдал Ловиц в 1788 г. Название “бетулин” дано Мэзоном в 1831 г. В дальнейшем бетулин стали выделять экстракцией. Кора березы имеет две четко различимые части – внешнюю и внутреннюю. Наиболее богата экстрактивными веществами внешняя часть коры: их содержание доходит до 40 %. Основным компонентом практически всех экстрактов является бетулин, обуславливающий белый цвет коры [8, 9]. Содержание бетулина во внешней части коры варьирует в пределах 10–35 % в зависимости от вида березы, места и условий ее произрастания, возраста дерева и других факторов.

Бетулин обнаружен в березе бородавчатой, или повислой (*Betula verrucosa* Ehrh. = *Betula pendula* Roth.) и березе пушистой (*B. pubescens* Ehrh.), наиболее широко распространенных в России [10]. Бетулин содержится и в бересте белых берез (*Betula alba* L.), произрастающих в Европе [11].

В экстрактах коры этих берез наряду с бетулином содержатся его окисленные производные: бетулиновая кислота **2**, бетулино-

вый альдегид **4**, метиловый эфир бетулиновой кислоты **5**, бетулоновый альдегид **6**, бетулоновая кислота **7** [12].

Постоянным спутником бетулина в коре березы является лупеол **8** (~10 % от бетулина). В работе [13] отмечено аномально высокое содержание лупеола, близкое к массе бетулина. Лупеол, выделенный впервые из побегов кормового растения люпина (*Lupinus albus*), обнаружен позднее и в других источниках [14].

Наряду с производными лупана кора березы содержит тритерпены ряда олеанана и урсана. В некоторых видах берез, например в чернокорой березе *B. dahurica* Pall., преобладает олеанановая кислота и ее производные [10, 15]. Из других производных олеанана, найденных в экстрактах коры березы, следует отметить продукт перегруппировки бетулина – аллобетулин **3**, легко получающийся при действии кислотных агентов [7].

Качественный состав тритерпеноидов коры чернокорых берез *B. pubescens* и *B. pendula* такой же, как и белокорых, но их количество в 2–3 раза меньше. При этом и в белокорой, и в чернокорой *Betula pubescens* содержание бетулина существенно ниже, чем в коре *B. pendula* [16].

Экстракты внутренней коры содержат малое количество бетулина, однако их можно использовать как источник фенольных соединений [10].

Бетулин, лупеол и продукты их метаболического гидроксирования обнаружены по крайней мере в двух десятках растений, принадлежащих к разным родам и семействам. Например, бетулин, лупеол и бетулиновая кислота выделены из коры ольхи сердцелистой (*Alnus subcordata* L.) [17], унаби обыкновенной (*Ziziphus jujuba* M.) [18, 19], а также из наземной части чертополоха (*Atractylis*

carduus L.) [20]. Бетулиновая кислота найдена в листьях плюмерии (*Plumeria obtusa*) [21], трижелезника японского (*Triadenum japonicum*) [22], в орхидее (*Orchid Lusia indivisa*) [23] и других растениях (*Dillenia papuana*, *Tryphyllum peltatum*, *Ancistrocladus heyneanus*, *Diospyros leucomelas*, *Tetracera boliviana*, *Sizyphus joazeiro*, *Syzigium claviflorum*, *Aerva javanica*), широко распространенных в тропиках [24–28].

Способы извлечения бетулина из коры березы и сульфатного мыла широко обсуждены в литературе [8–10, 29–34]. В качестве экстрагентов предложены алифатические и ароматические углеводороды, спирты C₁–C₄, ацетон и хлорсодержащие растворители. Зависимость скорости извлечения бетулина от степени измельчения бересты прослежена в работе [30]. При экстракции сырья с размером частиц 0.15–1.5 мм в течение 5 мин в раствор переходит более 90 % содержащегося в бересте бетулина. Процесс практически не зависит от вида экстрагента (углеводородный растворитель LIAV-20, дихлорметан, метанол, азеотроп изопропанол – вода, этанол, азеотроп 2-бутанол-вода, ацетон). При использовании сырья более грубого помола (0.8–4.0 мм) скорость и полнота извлечения зависят от вида экстрагента, повышаясь в ряду: дихлорметан < изопропанол < 2-бутанол = ацетон < метанол < этанол. В то же время экстракция кусковой коры в автоклаве проходит с исчерпывающим извлечением бетулина [35].

Авторы работы [32] показали, что предварительная активация бересты водяным паром в присутствии NaOH (240 °C, 1–3 мин) позволяет сократить время экстракции этанолом и выделить до 97 % от всего содержания бетулина. Подробно исследована кристаллизация бетулина – ключевая стадия очистки тритерпеноида-сырца [30]. Наиболее подходящими растворителями для перекристаллизации признаны азеотропы изопропанола и 2-бутанола. Потери бетулина в маточнике составляют 15–17 %. Бетулин высокой очистки можно получить через 3,28-ди-О-ацетат [13]. Выделение бетулина из коры березы *Betula papyfera* сублимацией обсуждено в работе [36].

ПРЕВРАЩЕНИЯ БЕТУЛИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ, ПРОХОДЯЩИЕ БЕЗ ИЗМЕНЕНИЯ УГЛЕРОДНОГО СКЕЛЕТА

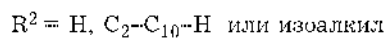
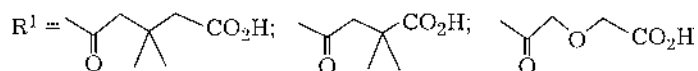
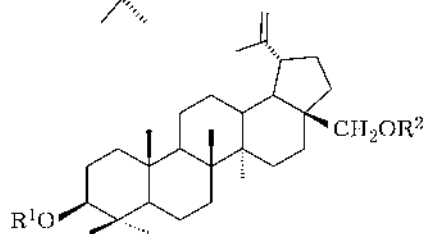
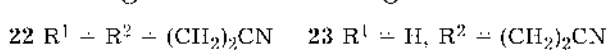
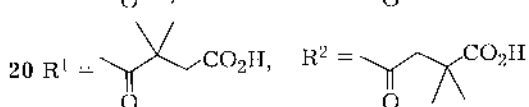
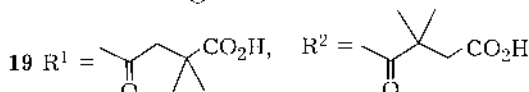
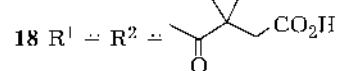
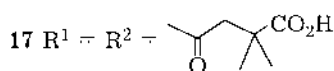
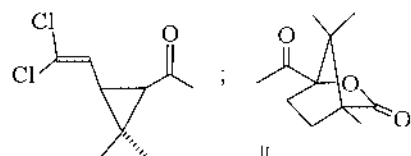
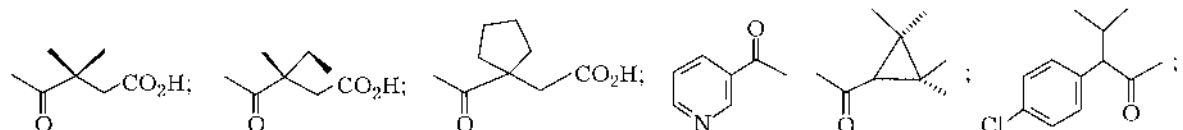
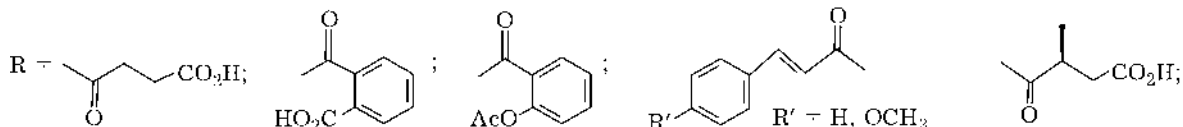
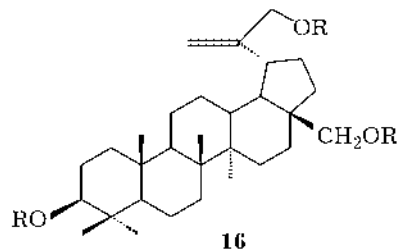
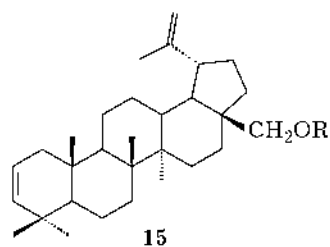
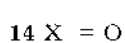
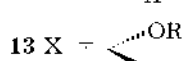
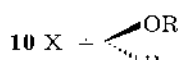
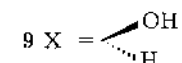
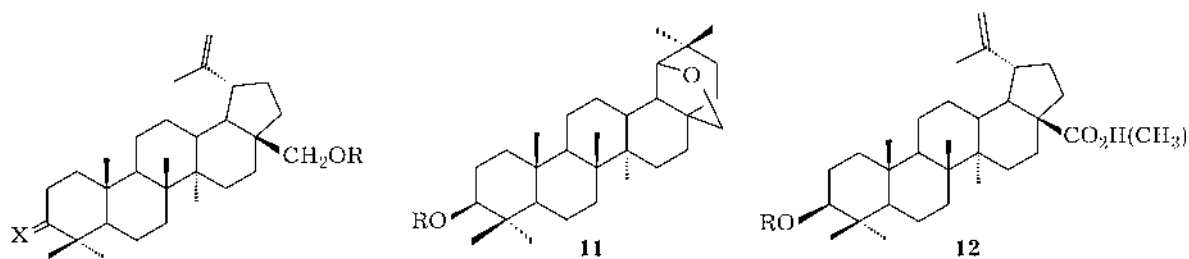
Синтез эфиров, амидов, пептидов и других родственных соединений

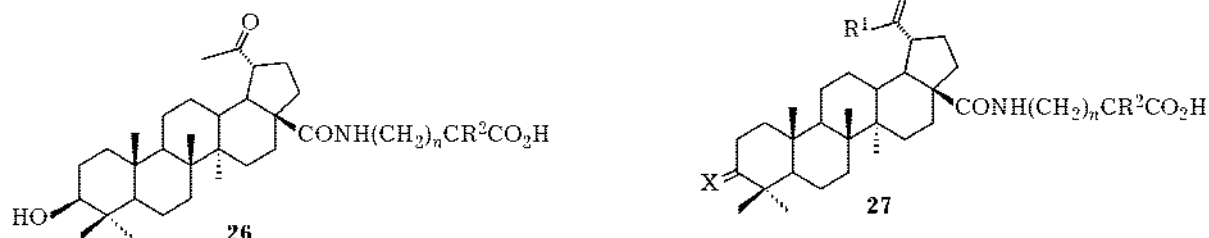
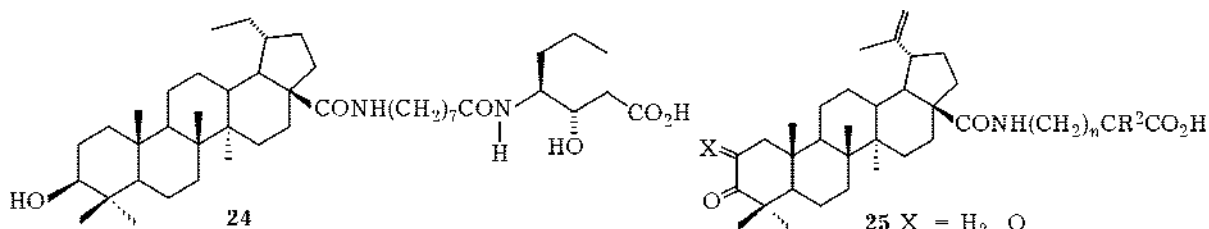
Предложены различные варианты этерификации бетулина, бетулиновой кислоты и их производных с образованием моно- и диацилатов различных кислот [35, 37–52]. Так, согласно [50], с высокими выходами можно получить моно- **9** и диэфиры бетулина **10** с янтарной, фталевой, О-ацетилсалициловой, никотиновой, коричной и *n*-метоксикоричной кислотами, а также с кислотами пиретроидного ряда [51]. Синтезированы моно- **9**, **12**, **14**, **15**, ди- **10**, **13** и триацилаты **16** бетулина, 3 α -гидроксиизобетулина, 3-кетобетулина 2,3-дегидробетулина, 30-гидроксидобетулина и дигидробетулиновой кислоты с использованием производных янтарной и глутаровой кислот, а также камфоловой кислоты [46, 47, 53]. Ацилаты 2,2-диметилянтарной кислоты оказались весьма перспективными анти-ВИЧ-агентами, что стимулировало разработку методов получения индивидуальных соединений **17–20** [46].

Описаны эфиры аллобетулина **11** [50], бетулиновой **12** [44] и 2-галоидбетулиновых [52] кислот. Патентуются 3-О-ацилаты C₂–C₁₀-алкиловых эфиров бетулиновой кислоты с 2,2-диметилянтарной, 3,3-диметилглутаровой и 3-оксапентандикарбоновой кислотами типа **21** [48]. Описано цианэтилирование бетулина, приводящее к образованию соединений **22**, **23** [54].

Большое внимание уделено синтезу амидов и пептидов бетулиновой кислоты и ее производных. Стимулирующее влияние на развитие этих работ оказало сообщение [55] о высокой анти-ВИЧ активности дипептида бетулиновой кислоты **24** (RPR103611) и последовавшая за ним публикация патента [56] с описанием обширной группы моно- и дипептидов ряда 28-карбоксилупана. Основные типы этих соединений представлены структурами **25–33**.

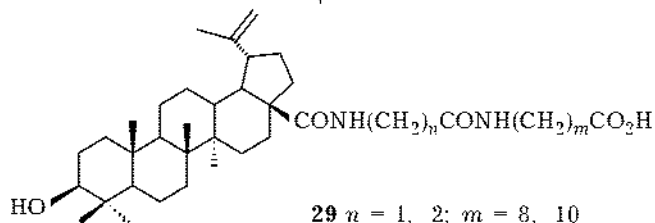
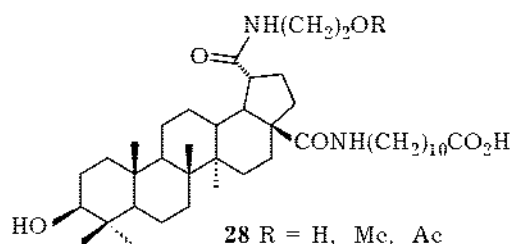
В последующей публикации авторов патента [57] уделено внимание синтезу «обращенных» пептидов **34** по схеме, предусматривающей на первой стадии взаимодействие хлор-





25–27 R² = H, n = 5–12, 16, 17; R² = Me, n = 9

R¹ = CH₃, CH₂OH(Ac), CH₂NEt₂,
CH₂N(CH₂)₅, CH₂S(CH₂)₂OH



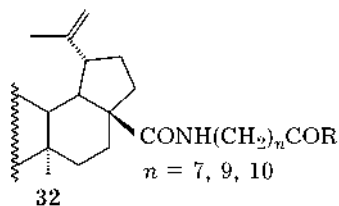
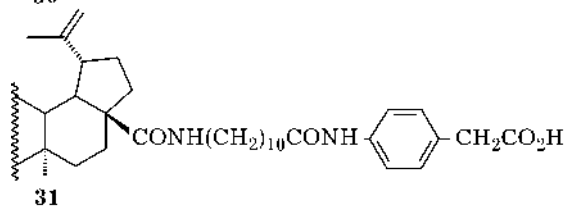
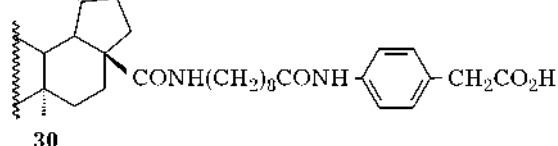
ангидрида 3-О-ацетилбетулиновой кислоты с избытком 1,7-диаминогептана.

Амиды 11-аминоундекановой кислоты с бетулиновой и 3-дезоксид-3β-аминобетулиновой кислотами **35** описаны в работе [52].

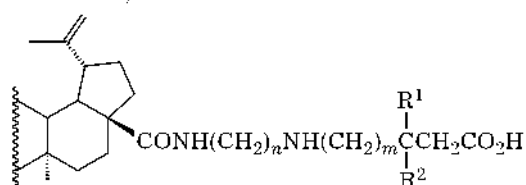
Синтезирована серия амидов бетулиновой кислоты с биогенными аминокислотами **36** [58], амиды бетулоновой кислоты с эфирами аминокислот **37** и алифатическими и гетероциклическими аминами **38** [44, 59, 60]. На основе бетулоновой кислоты синтезированы моно- **39** и дипептиды **40**, обнаружившие ценную биологическую активность [61].

Для синтеза амидов на основе 3-аминобетулиновой кислоты использовали восстановительное аминирование 28-(4-морфолин)-карбангидрида бетулоновой кислоты **41** или восстановление его оксима. Ацилирование стереоизомерных 3-аминов **42**, **43** ангидридами показанных на схеме кислот и снятие защиты дало N-ацилаты **44**, **45** [62].

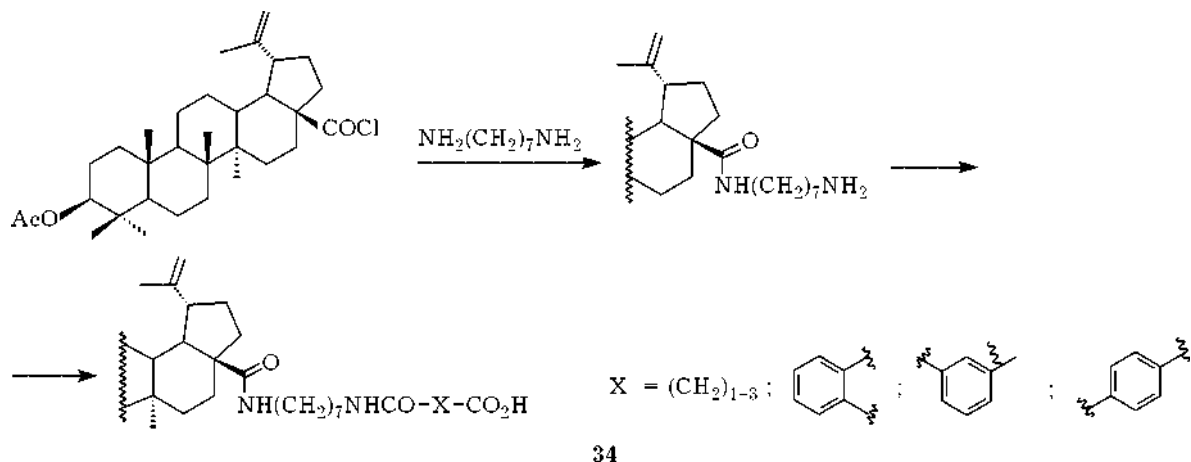
Гладко проходит синтез карбаматов и мочевины на основе 28-нор-17-аминопроизводных бетулина и 3-кетобетулина. Азиды кислот **46**,



R = Gly, Ala, L-Asp, L-PhGly, L-Ala, D-Ser, D, L-i-Ser, L-Lys, L-Asp, L-Pro, L-PhAla, L-Val, L-Thre, L-Statine



R¹ = H, Me, Ph; R² = H, Me, Et



полученные через хлорангидриды, перегруппировываются в изоцианаты **47**, дающие карбаматы **48** и производные мочевины **49**, **50** [44, 60, 63].

В качестве средств противовирусного действия запатентована большая группа дипептидов бетулиновой кислоты типа **51**, отличающихся наличием тетразольного фрагмента [64].

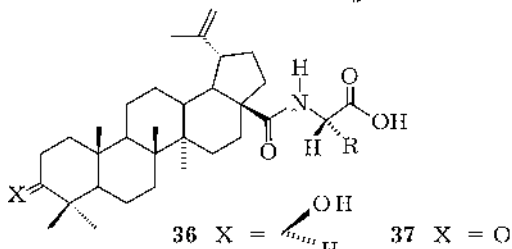
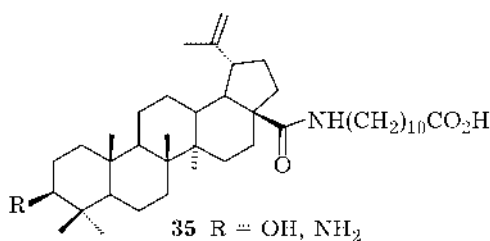
Описан синтез амидов бетулиновой кислоты типа **52**, модифицированных введением функциональных групп при атоме С-30 [65].

Большая группа моно- и диконъюгатов 3 α -гидрокси-луп-20(29)-ен-23,28-диовой кислоты **53**, выделенной из листьев вьетнамского растения *Schefflera octophylla* (Lour.) Harms (Araliaceae), с L-аминокислотами описана в работе [66].

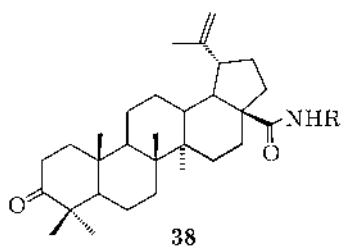
Аналогичные конъюгаты **54** с эфирами аминокислот получены на основе β -лактона и других структурных аналогов 3 α -гидрокси-луп-20(29)-ен-23,28-диовой кислоты [67].

Гидразиды **55**, полученные обычным путем из бетулиновой и бетулоновой кислот, с замещенными бензальдегидами практически количественно превращены в соответствующие N-бензальгидразиды **56** [44, 68].

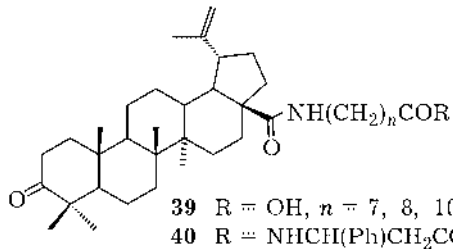
Синтез 3,28-дизамещенных производных бетулиновой кислоты **57** осуществлен с использованием методов пептидного синтеза, исходя из аминокислот, закрепленных на полимерной подложке [69].

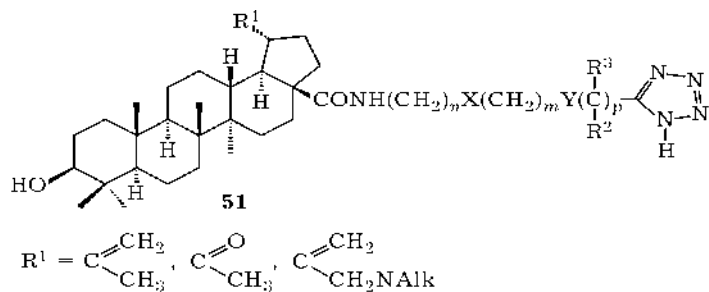
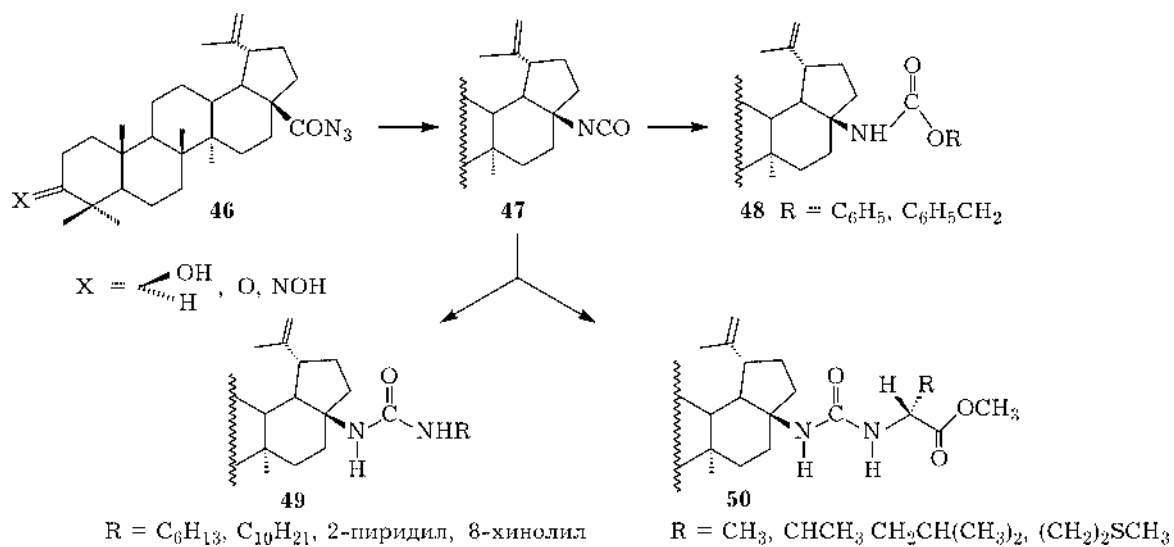
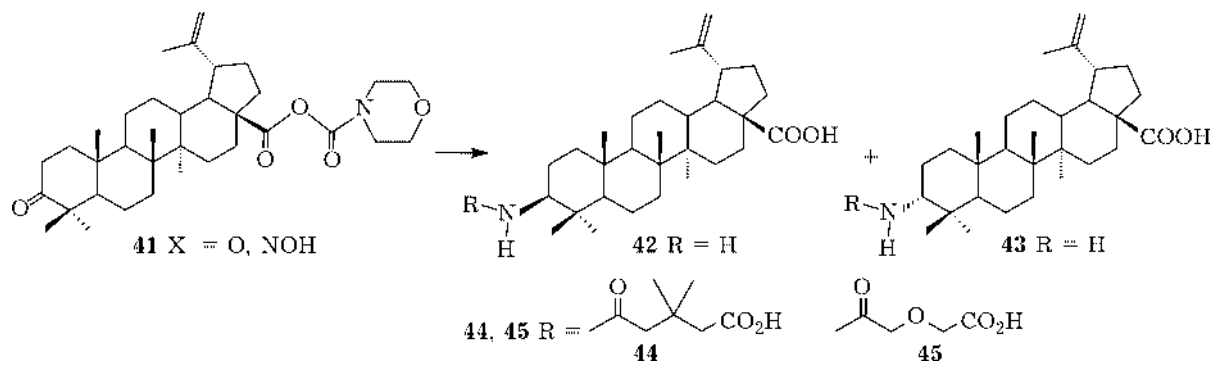


R = CH₂C₆H₅, CH₂(C₆H₄(4-OH)), H, CH₂C₂H₄NSCH₃, CH₂(3-индолин), CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CO₂H, CH₂CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CO₂H, CH₃, NCH₂CH₂CH₂CHCO₂H, CH(CH₃)₂

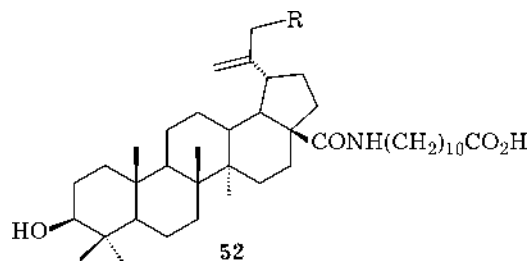


R = C₆H₁₃, C₁₆H₃₃, C₁₈H₃₅, (CH₂)₂OH, 2-пиридил, 3-хинолил, 6-хинолил, 8-хинолил

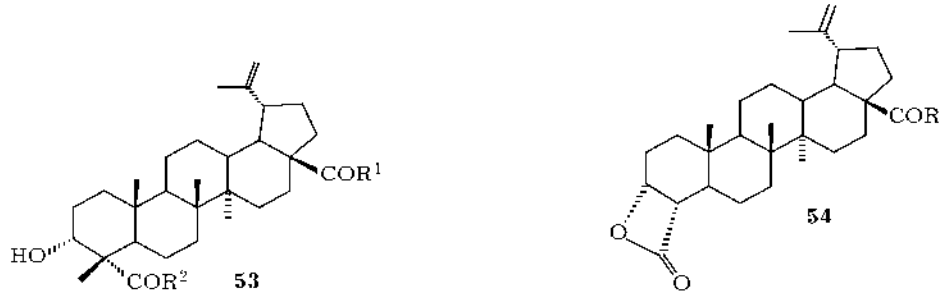




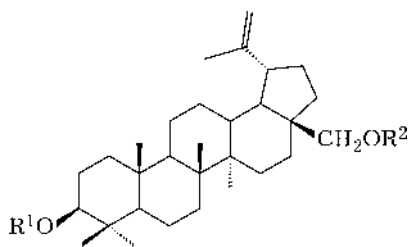
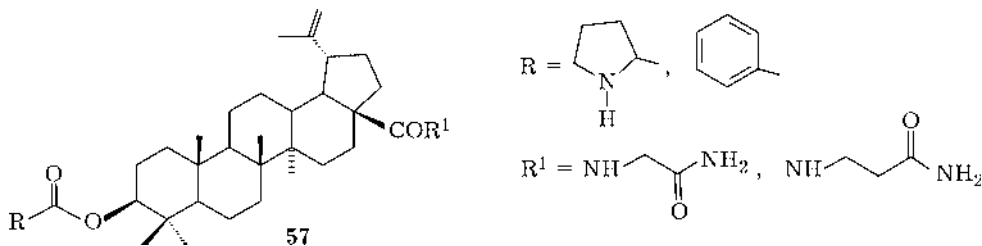
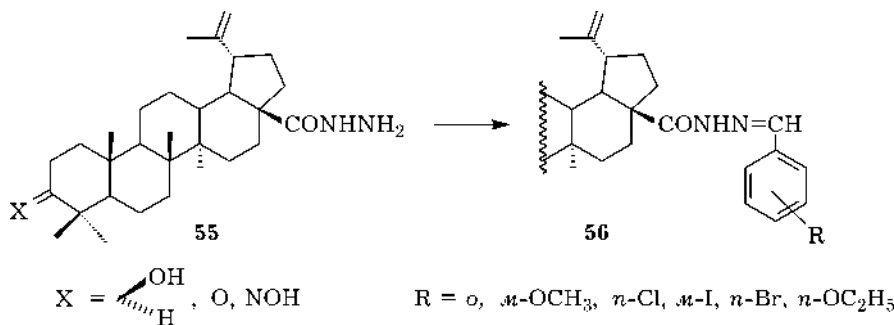
R², R³ = H, CH₃; X = связь, карбамонил, N-метилкарбамонил, аминокарбонил, N-метиламинокарбонил;
 Y = связь, m- или p-фенилен; m = 0-3; n = 6-12; p = 0-2; m + n + p = 6-14



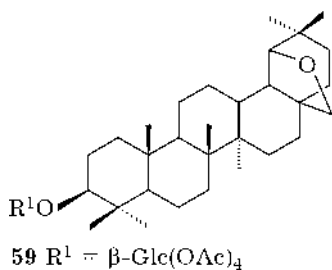
R = NH₂, OAc, NEt₂, NH(CH₂)₂OH, NH(CH₂)₂NEt₂, NHCH₂CO₂Me, S(CH₂)₂OAc, SCH₂CO₂Et, S(CH₂)₂NEt₂, SC₆H₄F(n)



$R^1, R^2 = L\text{-Ala}, L\text{-Leu}, L\text{-Pro}, L\text{-Phe}, L\text{-Ser}, L\text{-Tyr}, L\text{-Trp}, L\text{-Glu}, L\text{-His}, L\text{-Met}, L\text{-Lys}$
 $R = \text{Gly-OEt}, L\text{-Ala-OMe}, L\text{-Leu-OMe}, L\text{-Phe-OEt}, L\text{-Ser-OMe}, L\text{-Tyr-OMe}, L\text{-Trp-OMe}, L\text{-Glu(OMe)}_2, L\text{-His-OMe}, L\text{-Met-OMe}, L\text{-Lys-OEt}$



58 $R^1 = R^2 = \beta\text{-Glc(OAc)}_4$
60 $R^1 = \text{Ac}, R^2 = \beta\text{-Glc(OAc)}_4$
61 $R^1 = \alpha, \beta\text{-Glc(OAc)}_4, R^2 = \text{Ac}$

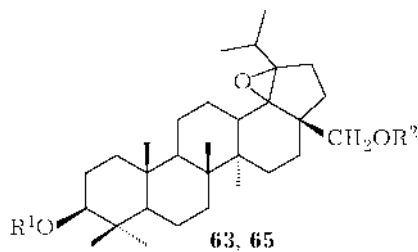
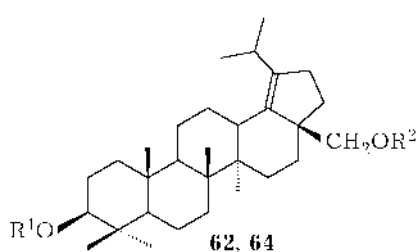


59 $R^1 = \beta\text{-Glc(OAc)}_4$

Синтез гликозидов бетулина

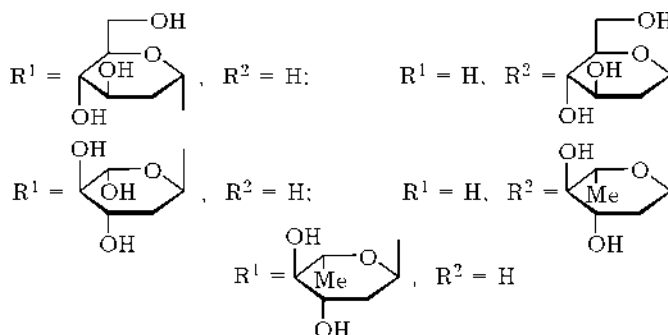
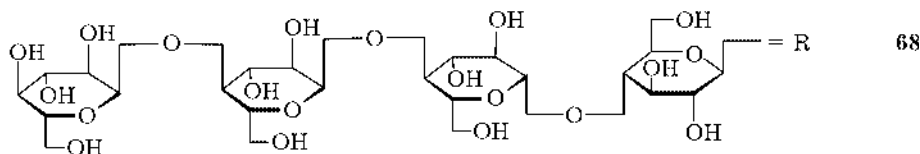
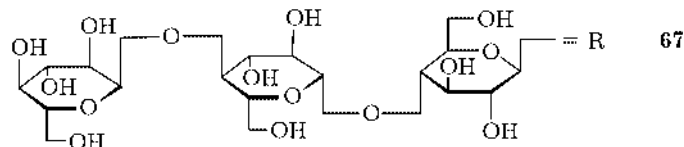
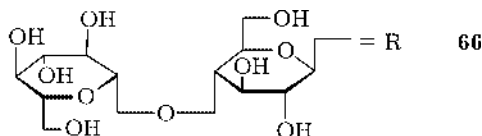
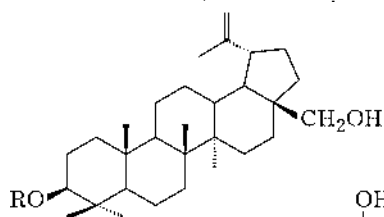
Гликозилированием бетулина действием α -ацетобромглюкозы в присутствии CdCO_3 получен ожидаемый диглюкозид **58** с выходом всего 17%. Главным продуктом является гликозид аллобетулина **59**, образовавшийся в результате перегруппировки, рассматриваемой далее. Более гладко идет гликозилирование 3-О-ацетата бетулина, дающее 28-О-гликозид **60**. Из 28-О-ацетата получены аномерные гликозиды **61** [70].

Применение $\text{Hg}(\text{CN})_2$ в качестве конденсирующего агента в реакциях 18,19-изобетулина и его эпоксида с α -ацетобромглюкозой позволило получить моно- **62**, **63** и β -D-дигликозиды **64**, **65** [71].



62, 63 $R^1 - \beta\text{-Glc(OAc)}_2$, $R^2 - \text{H}$
 $R^1 - \text{H}$, $R^2 - \beta\text{-Glc(OAc)}_2$

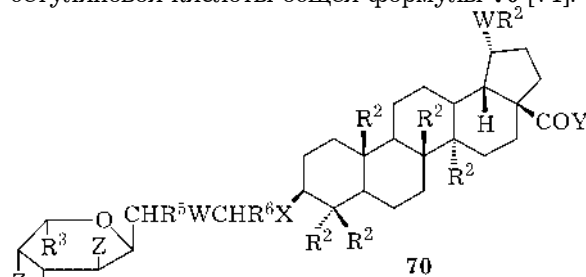
64, 65 $R^1 - R^2 - \beta\text{-Glc(OAc)}_2$



Конденсацией 28-О-ацетилбетулина и гепта-О-ацетил- α -D-целлобиозил бромид в условиях реакции Гельфериха ($\text{Hg}(\text{CN})_2$, MeNO_2) стереоселективно с последующим дезацетилированием получали 3- β -D-целлобиозид бетулина **66**, который далее вводили в качестве акцептора в реакции ферментативного трансгликозилирования с циклодекстрин-гликозилтрансферазой с образованием 3- β -D-(4-O- β -D-мальтозил)- и 3- β -D-(4-O- β -D-мальтотриозил)-гликозидов бетулина **67**, **68** [72].

Гликозилированием 3- и 28-моноацетатов бетулина ацетатами гликалей в условиях кислотного катализа синтезированы 2-дезоксид- α -D-, 2-дезоксид- α -L- и 2,6-дидезоксид- α -L-арабиногексопиранозиды бетулина **69** [73].

Запатентована серия O-, S- и N-гликозидов бетулиновой кислоты общей формулы **70** [74]:



где $Y = \text{OR}^1$, NR_2^1 , OM^1 ; $R^1 = \text{H}$, низшие алкилы; $M^1 = \text{metal}$; $R^2 = \text{CH}_2\text{OR}^1$, низшие алкилы, COY ; $Z = \text{NR}$, H , OMe , низшие алкилы, O-Glc ; $X = \text{O}$, S , NR^1 , $\text{N}(\text{R}^1)_2$; $W = \text{C:O}$, $\text{C:C}(\text{R}^1)_2$, $\text{CR}^1\text{C}(\text{R}^1)_3$, CHR^4 ; $R^4 = \text{H}$, OH , OSO_3M^1 , $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $n = 1-8$, NR ; R^5 , $R^6 = \text{H}$, Me ; $R^5 + R^6 = (\text{CH}_2)_5$, $(\text{CH}_2)_4$.

Окислительные превращения бетулина и его производных

В работах Ружички, выполненных в первой половине прошлого века, осуществлен синтез 20,29-эпоксида бетулина **71** при действии на бетулин моноацетилсалициловой кислоты [7], 3 β ,28-дигидрокси-лупан-20(29)-ен-30-оля **72** – при окислении диоксидом селена и 20,29-дигидроксибетулина **73** – при обработке тетраоксидом осмия [75].

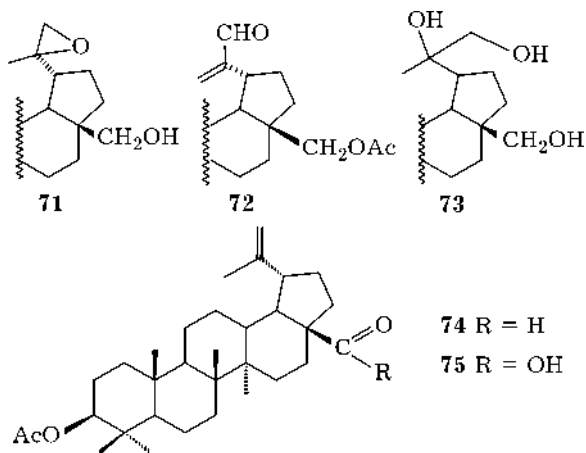
Бетулоновый альдегид **6** и 3-О-ацетилбетулиновый альдегид **74** получали при действии триоксида хрома на бетулин и 3-О-ацетилбетулин в ацетоне [76].

Для получения альдегида **74** из 3-О-ацетилбетулина использовали окисление по Сверну (DMCO, (COCl)₂) (выход 93 %) [77, 78], а также окисление кислородом в присутствии катализатора Pd(OAc)₂. При дальнейшем окислении кислородом воздуха альдегид **73** легко превращается в 3-О-ацетилбетулиновую кислоту **75** под действием источника радикалов N-гидроксифталимида, 2,2'-азобисизобутиронитрила, 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидиний-оксида или ацетилацетоната Co(III) [79]. При окислении бетулина по Сверну образуется бетулоновый альдегид **6** с выходом 93 % [78].

В работе [80] описано избирательное окисление бетулина в бетулиновый альдегид **4** селективным окислителем «SHO» с регенерацией последнего *in situ*.

Реагенты хрома (VI): пиридиний дихромат (PDC), пиридиний хлорхромат (PCC) – эффективно окисляют бетулин в хлористом метиле до бетулонового альдегида **6** [81]. Окисление бетулина PDC в диметилформамиде приводит к смеси бетулиновой **2** и бетулоновой **7** кислот, бетулиновому **4** и бетулоновому **6** альдегидам [82]. Селективное окисление бетулина реагентами Cr(VI) в присутствии межфазного катализатора описано в [83].

Более избирательно проходит окисление бетулина хромовым ангидридом в уксусной кислоте, когда основным продуктом реакции является бетулоновая кислота **7** [84]. Аналогичным образом протекает реакция при использовании в качестве окислителя стандартного реактива Джонса [85]. Интересные продукты получены при окислении с помощью



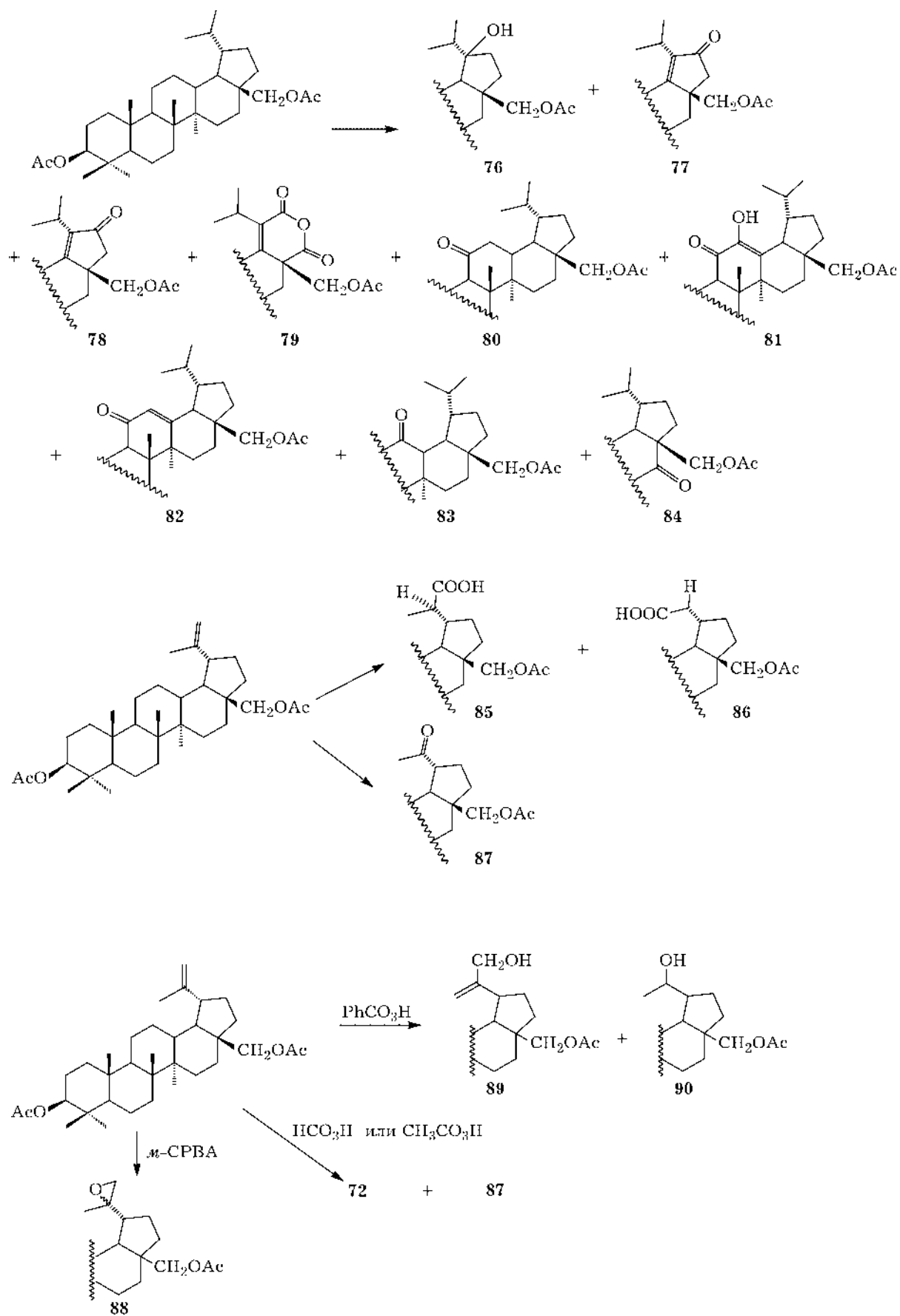
CrO₃ 3,28-ди-О-ацетилдигидробетулина в уксусной кислоте при 100 °С. Авторам работ [86, 87] удалось идентифицировать продукты окисления в цикле **Е 76–78**, в том числе лактон секокислоты **78** и соединения с кислородными функциями в кольце **D 80–84**.

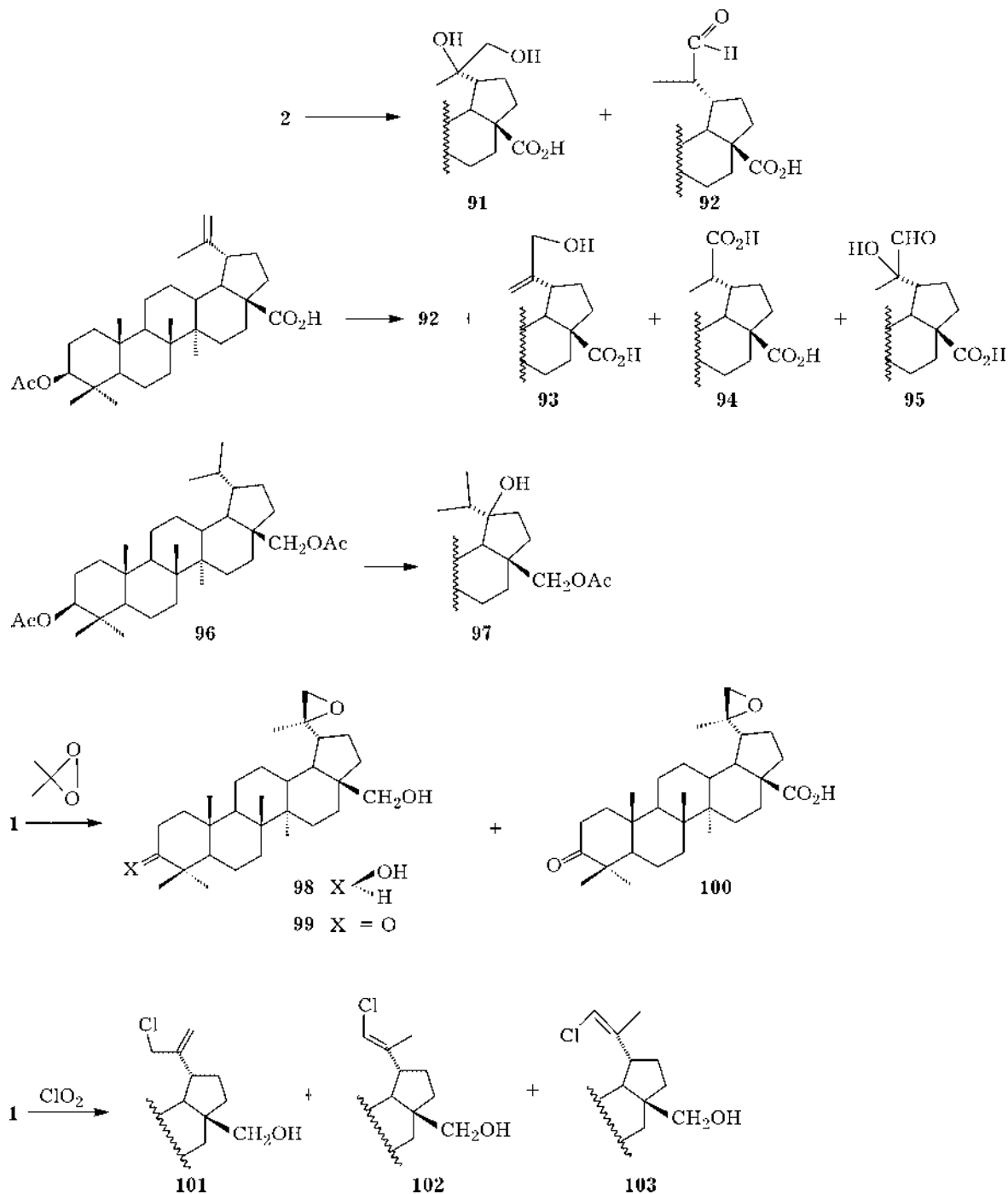
Методы окисления действием Cr(VI) использованы для трансформации за счет изопропенильной группы, а также осуществления превращений дигидробетулина. Так, окисление 3,28-ди-О-ацетилбетулина CrO₃ в уксусной кислоте при 70 °С приводит к смеси эпимерных 20R- и 20S-лупан-29-овых кислот **85, 86** [88]. Описано также окисление в норкетон **87** [89].

Много внимания уделено реакциям окисления, затрагивающим изопропенильную группировку. Следует подчеркнуть, что практически во всех случаях образуются не только продукты с сохраненным C-3-фрагментом, но и норсоединения. Так, если *m*-хлорнадбензойная кислота (*m*-CPBA) действует на 3,28-ди-О-ацетилбетулин избирательно, давая ожидаемый эпоксид **88** [80], то надбензойная кислота превращает диацетат в сложную смесь соединений с преобладанием аллильного спирта **89** и нортерпеноида **90** [90].

Окисление надмуравьиной и надуксусной кислотами привело к альдегиду **72**, норкетону **87** и эпимерным норспиртам **90** [90–92].

Действие *m*-CPBA на бетулиновую кислоту и ее 3-О-ацетат отличается сложностью. Так, из бетулиновой кислоты были получены диол **91** – продукт раскрытия эпоксидного цикла – и альдегид **92** – продукт изомериза-





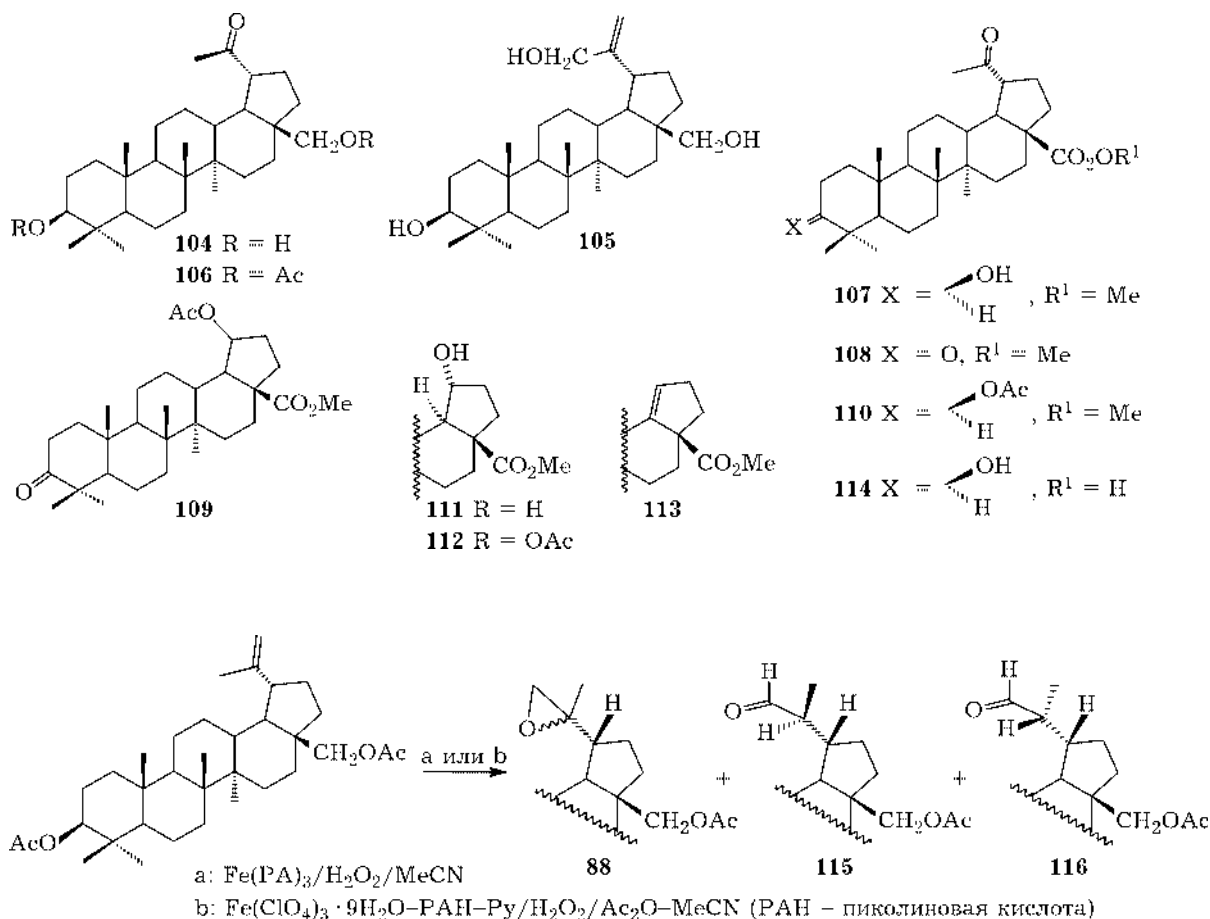
ции эпексида [93]. Окисление 3-О-ацетата дало продукты изомеризации оксида **92**, **93** и соединения **94** и **95**, образовавшиеся соответственно из альдегида **92** и диола **91** [94].

Окисление лупеола и его производных надкислотами с затрагиванием изопренильной группы описано в работах [91, 95–98].

Характерно, что *m*-CPBA при взаимодействии с 3,28-ди-О-ацетатом дигидробетулина **96** образует 19β-гидроксипроизводное **97** [99].

Окисление бетулина одним, двумя и четырьмя эквивалентами диметилдиоксирана позволяет получить 20,29-эпоксибетулин **98**, 3-оксо-20,29-эпоксибетулин **99** и 20,29-эпоксибетулоновую кислоту **100** соответственно [100].

Установлено, что бетулин количественно реагирует с ClO_2 , давая смесь изомерных моноклоридов **101–103** и незначительное количество дихлорированных продуктов неустановленного строения [101].



Озонолиз бетулина дает норкетон **104**, идентичный с мессагенином, выделенным из растений рода *Melilotus*, и триол **105**, идентичный с нативным соединением из *Magtenus canarieusis* [102]. Озонолиз 3,28-ди-*O*-ацетата бетулина с высоким выходом привел к норкетону **106** [90], тогда как из метилбетулината получен метиловый эфир платановой кислоты **107**, а также 3-кетопроизводное последней **108** и продукт окисления по Байеру–Виллигеру **109** [103, 104].

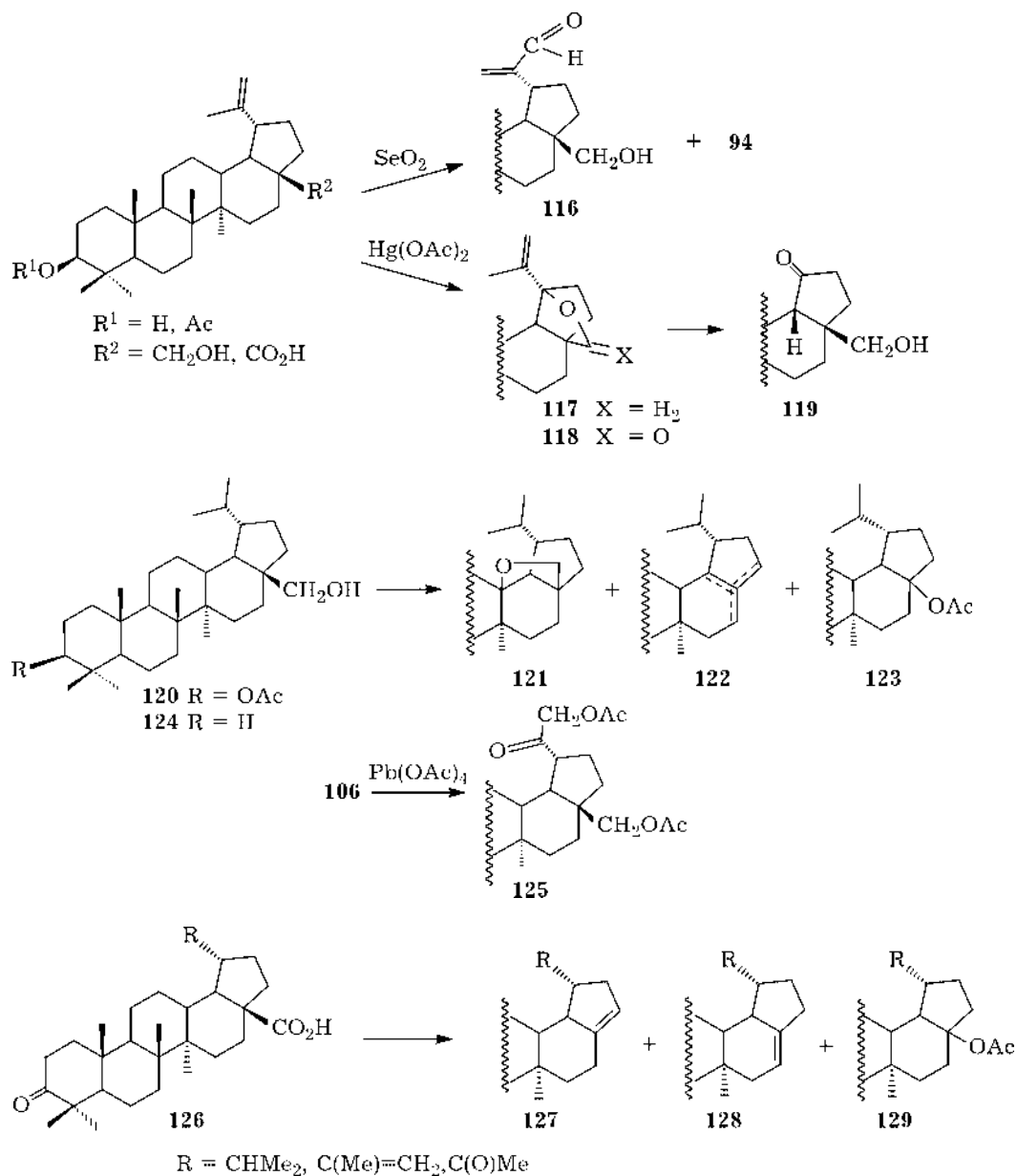
Озонирование 3-*O*-ацетилметилбетулината приводит к ожидаемому 3-*O*-ацетилметилплатанату **110** и трем минорным продуктам **111–113** [52, 103]. Платановая кислота **114** получена окислением бетулиновой кислоты системой NaIO₄/OsO₄ [105]. Превращение бетулина в платановую кислоту, выделенную из коры дерева *Platanus hypbrida* [28, 106], представляется весьма важным в связи с обнаружением у нее высокой анти-ВИЧ-1 активности.

Действие озона, сорбированного на SiO₂ (сухой озонолиз), на 3,28-ди-*O*-ацетилдигидробетулин проходит как атака по C-19 с образованием упомянутого выше продукта **97** [107].

3,28-Ди-*O*-ацетилбетулин окисляется под действием H₂O₂ в присутствии пиколината Fe(III) или комплекса Fe(ClO₄)₃ с пиколиновой кислотой, давая эпоксид **88** и продукты его изомеризации – стереоизомерные альдегиды **115**, **116** [108].

Аллильное окисление лупановых тритерпеноидов удается провести с помощью SeO₂ и Hg(OAc)₂. Так, бетулин окисляется SeO₂ в альдегид **116** [109] или в присутствии H₂O₂ – в дикислоту **94** [110].

Иное направление аллильного окисления наблюдается при действии Hg(OAc)₂ на бетулин или 3-*O*-ацетилбетулин. Продуктами реакции являются образующиеся с хорошими выходами 19,28-оксиды **117** [111–113]. В этих же условиях 3-*O*-ацетилбетулиновая кисло-

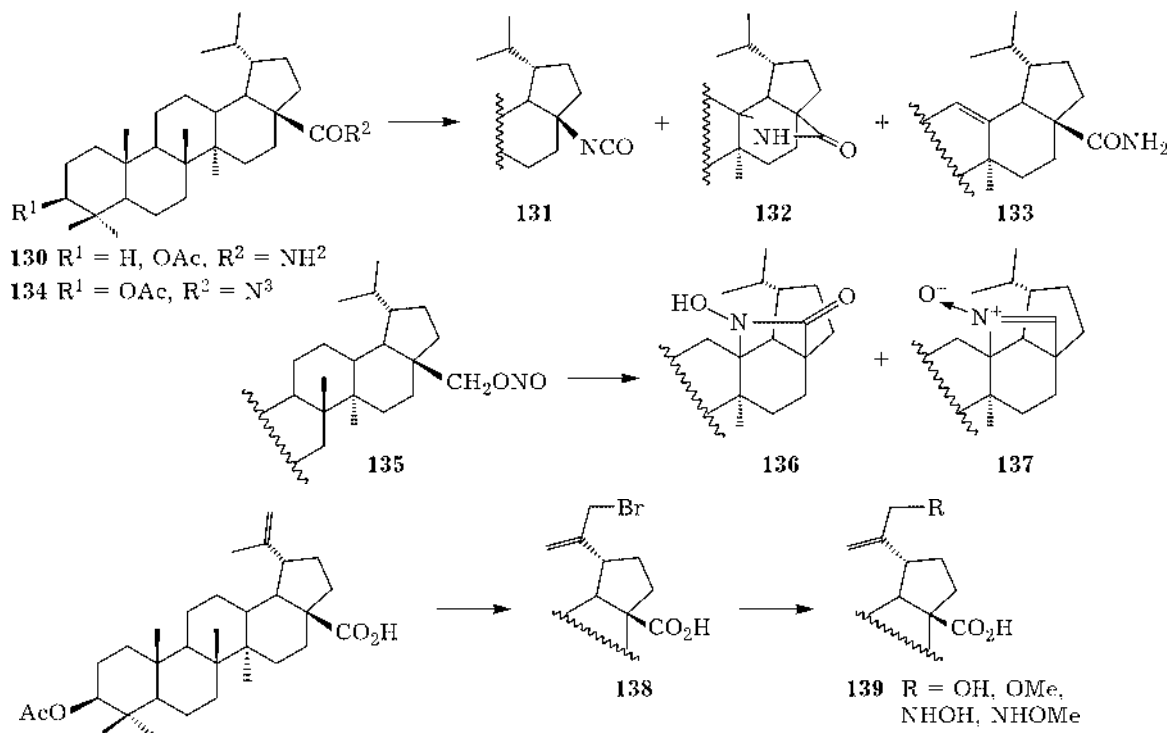


та превращается в лактон **118**, использованный затем для получения трисноркетона **119** [114].

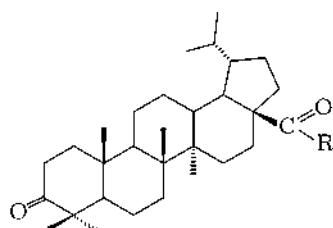
Фотоокисление 3-О-ацетилдигидробетулина **120** идет с образованием единственного $13\beta,28$ -оксида **121**, если использовать реагент I_2/HgO . В присутствии $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ или I_2/CaCO_3 наряду с оксидом **121** образуются 28-нортерпеноиды **122**, **123** [115]. Аналогично проходит окисление 28-лупанола **124**, дающего оксид **121** и нортерпеноиды типа **122**, **123** [116]. Окисление норкетона **106** с помощью $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ протекает с образованием ацетоксикетона **125** [117].

Производные бетулоновой кислоты **126** при действии $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ претерпевают окислительное декарбосилирование с образованием 28-нортерпеноидов **127–129** [117].

Амиды 3-О-ацетилдигидробетулиновой, 3-дезоксибетулиновой кислот **130** под действием $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ дают изоционаты **131** и лактамы **132**. В присутствии I_2 образуется некоторое количество неопределенного амида **133** [118]. Изоционат **131** был получен при фотолизе азида дигидробетулиновой кислоты **134**. Фотолиз 28-нитрита дигидробетулина **135** дает гидроксиллактам **136** и нитрон **137** [119].



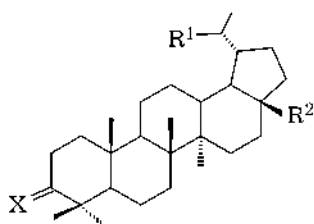
Аллильное бромирование с затрагиванием изопропенильной группы использовано для получения 30-замещенных производных. Так, бромирование 3-О-ацетилбетулиновой кислоты действием N-бромсукцинимиды в CCl_4 идет с количественным образованием бромида **138**, легко вступающего в нуклеофильное замещение, приводящее к 30-замещенным продуктам **139** [105].



Реакции восстановления и гидроборирования

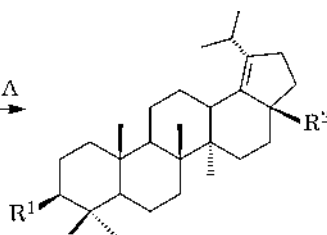
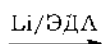
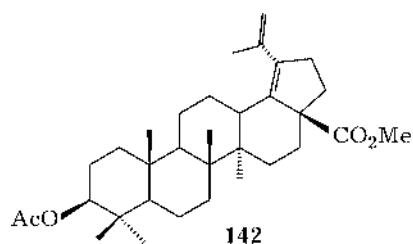
Гидрирование двойной связи в бетулине и бетулиновой кислоте легко идет на никелевом [9], палладиевом [120] и платиновом [121] катализаторах. Эффективным катализатором гидрирования является $RhCl[Ph_3P]_3$ [122], использован также литий в этилендиаминах [123]. Никель Ренея в кипящем *n*-цимоле выступает как катализатор диспропорционирования. Так, метилбетулинат с хорошим выходом превращается в метилдигидробетулонат **140** [124, 125], а бетулин – в дигидробетулоновый альдегид **141** [126].

Восстановление литием в этилендиаминах может сопровождаться такими побочными реакциями, как восстановление карбометоксигруппы, декарбоксилирование и дезокси-



генирование. Именно так происходит реакция 3-О-ацетил-18,19-дегидрометилбетулината **142**, ведущая к смеси четырех соединений **143–146** [127].

Гидроборирование бетулина использовано для синтеза 3 β ,28,30-тригидроксиупана **147** [128, 129], тогда как метилбетулинат через



- 143** $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{CO}_2\text{H}$
144 $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$
145 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CO}_2\text{H}$
146 $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{H}$

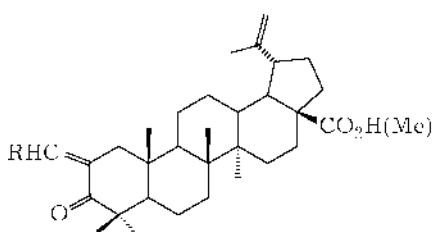
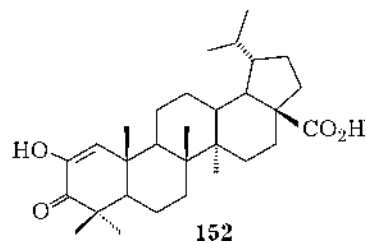
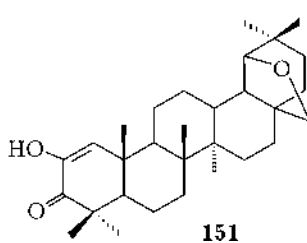
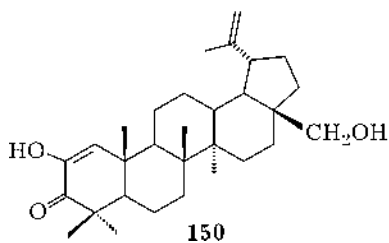
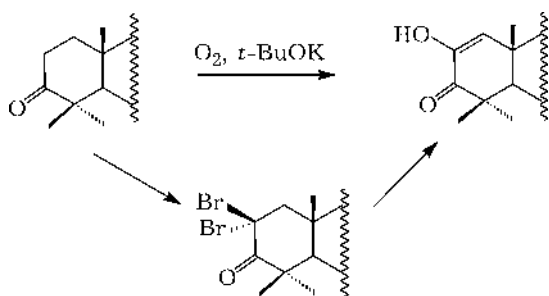
стадию дигидроксиэфира **148** был превращен в 3-кето-29-карбоновую кислоту **149** [93].

Реакции в цикле А

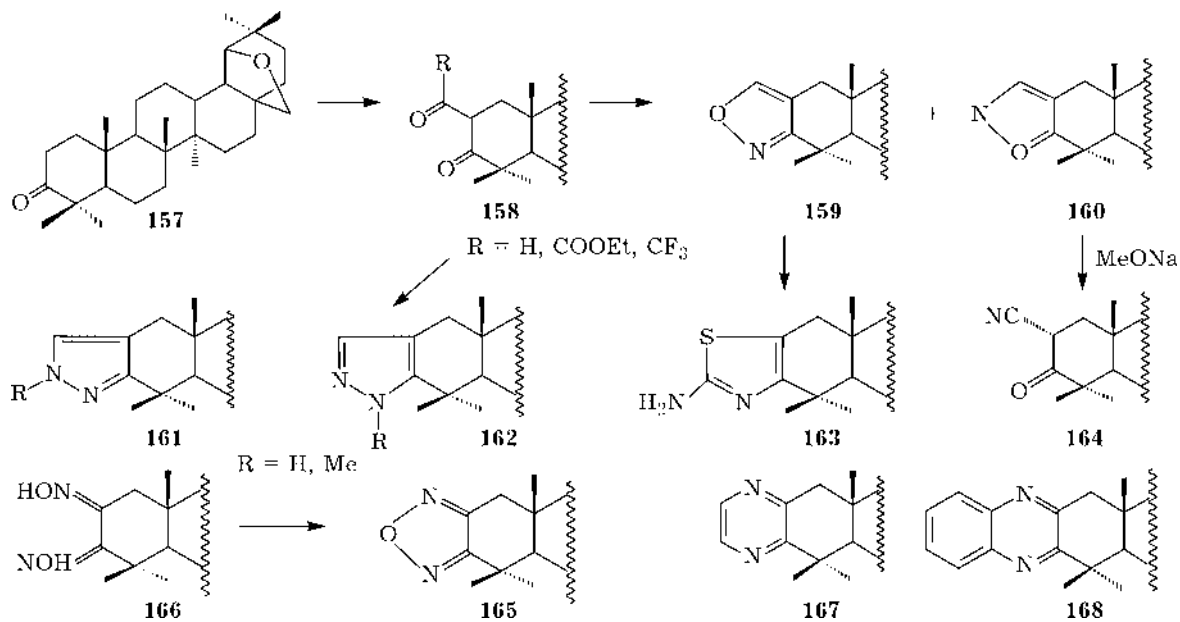
Гладко проходит окисление 3-кетолупанов кислородом в присутствии *t*-BuOK. Диосфенолы **150**, **151** получены из 3-кетобетулина [130] и аллобетулона [131] соответственно. Характерно, что дигидробетулиновая кислота в этих условиях сначала превращается в 3-кетон, затем в диосфенол **152** [132]. Диосфенолы легко получают также щелочным гидролизом 2,2-дибром-3-кетонов [133].

Осуществлены реакции С-2-конденсации бетулоновой кислоты и аллобетулона. Так, 2-оксиметилен-3-кетоны **153** реагируют с мочевиной и тиомочевиной, давая соединения **154**, **155** [43, 134]. Гладко идет образование непредельных кетонов типа **156** при взаимодействии с замещенными бензальдегидами и фурфуролом [43, 135].

На основе 3-кетонов осуществлен синтез азот- и серосодержащих гетероциклов с использованием классических методов. В частности, аллобетулон **157** конденсировался с этилформиатом, диэтилоксалатом и этилтрифторацетатом, давая β -дикарбонильные



- 153** $R = \text{OH}$
154 $R = \text{NHCONH}_2$
155 $R = \text{NHCSNH}_2$
156 $R = \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_4(\text{OMe}), \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2(o),$
 $\text{C}_6\text{H}_4\text{OEt}(n), \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}(n), \text{C}_6\text{H}_4\text{Br}(n),$
 $\text{C}_6\text{H}_4\text{I}(m), \text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2(2,3), \alpha\text{-фурил}$



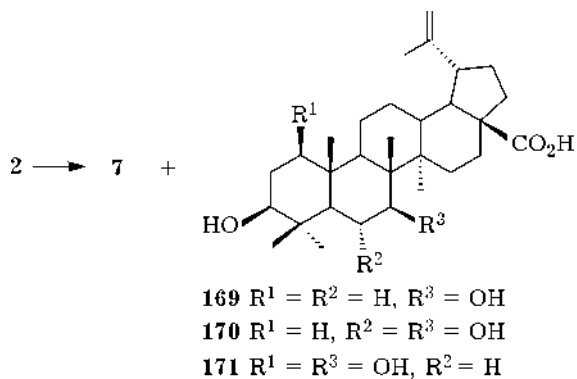
соединения **158**, обработка которых гидразином, метилгидразином, гидроксиламином, тиомочевинной привела к соответствующим гетероциклам **159–163** [136]. Показательно образование изомерных изоксазолов **159**, **160** и пиразолов **161**, **162**, различие между которыми проявляется как в спектральной характеристике, так и в реакционной способности. Например, изоксазол **160** при обработке MeONa дает 2 α -цианоаллобетулон **164** [137]. Оксадиазол **165** получен из диосима **166** [133]. Производные пиразина **167** и хиноксалина **168** синтезированы стандартными методами из бетулина и аллобетулина через стадии диосфенолов [138, 139]. Синтез пиразолов и пиримидинов на основе лупенона и 2-оксиметилметилбетулоната приводятся в [140, 141]. По реакции Харда–Моури из 3-семикарбазона бетулоновой кислоты получен 1,2,3-тиадиазол [142].

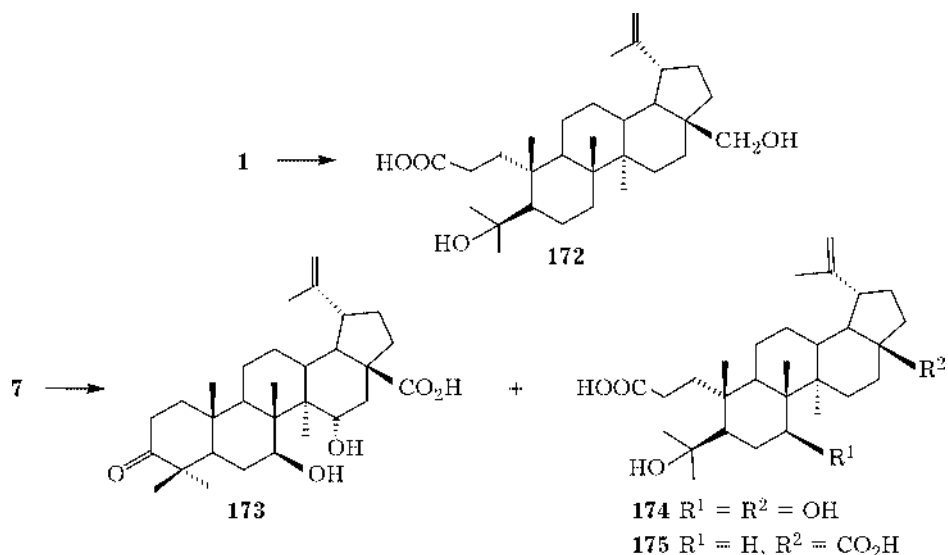
Микробиологическое окисление бетулина и его производных

Как известно из химии стероидов [143] и высших терпеноидов [144], микробиологическое окисление часто приводит к образованию соединений, которые трудно получить стандартными синтетическими методами. Высокая противораковая активность бетулиновой кислоты явилась стимулом для исследования ее

микробиологической трансформации. Согласно [145], культура *Bacillus megaterium* ATCC 14581 превращает бетулиновую кислоту в известную бетулоновую, 7 β -гидроксидетулиновую **169** и 6 α ,7 β -дигидроксидетулиновую **170** кислоты. Культура *Cunninghamella elegans* ATCC 9244 дает 1 β ,7 β -дигидроксидетулиновую **171**, тогда как инкубирование с *Mucor mucedo* UI-4605 привело к метаболиту **169**. Окисление бетулиновой кислоты культурой *Bacillus megaterium* ATCC 13368 проходило с образованием четырех метаболитов – бетулоновой, 1 β -гидрокси- и 11 α -гидроксидетулоновых и 7 β ,15 α -дигидроксидетулиновой кислот [146].

Сложнее происходит окисление бетулина и бетулоновой кислоты культурой гриба *Chaetomium longirostre* [147]. Бетулин превращается избирательно в А-секоиксиды **172**.





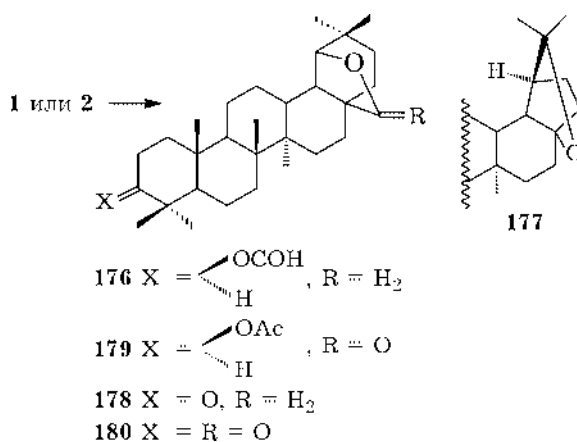
Бетулоновая кислота дала уникальные 7β,15α-дигидрокси-3-кетокислоту **173** и 28-нортерпеноид **174**, а также дикарбоновую кислоту **175**.

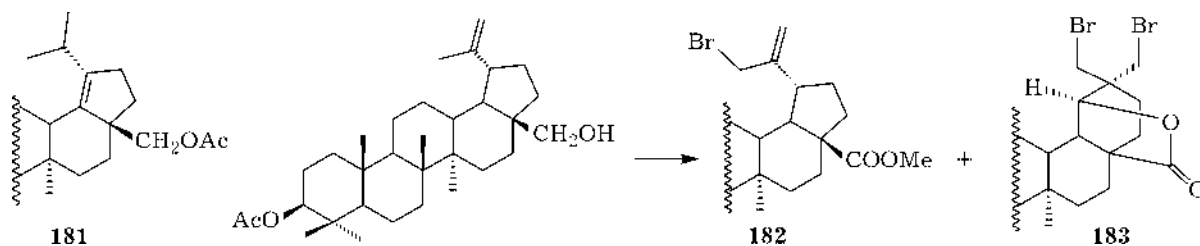
РЕАКЦИИ БЕТУЛИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ, ПРИВОДЯЩИЕ К ИЗМЕНЕНИЮ УГЛЕРОДНОГО СКЕЛЕТА

Изомеризация производных 20(29)-лупена, содержащих кислородные функции при атоме С-28, под действием кислотных агентов приводит к образованию производных олеанана. Классической является реакция превращения бетулина в 3-О-формиаат аллобетулина **176** под действием концентрированной HCO₂H. Действие HBr в растворе CHCl₃ приводит к образованию аллобетулина [148, 149]. Превращение бетулина в аллобетулин протекает также под действием смеси ледяной уксусной и концентрированной серной кислот [150], а также концентрированной соляной кислоты в этаноле [151]. В последнем случае в качестве побочного продукта с выходом примерно 20 % образуется 20,28-эпокси-19α(H)-лупан-3β-ол **177** [152]. Можно отметить также превращения бетулина под действием диметилсульфата, толуолсульфокислоты и кислот, нанесенных на твердые носители [153, 154], а также трифторуксусной кислоты [155].

Трансформация бетулина в аллобетулин эффективно протекает также под действием Fe(NO₃)₃ или FeCl₃, адсорбированных на си-

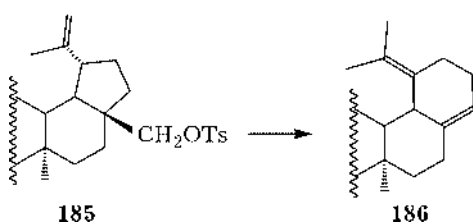
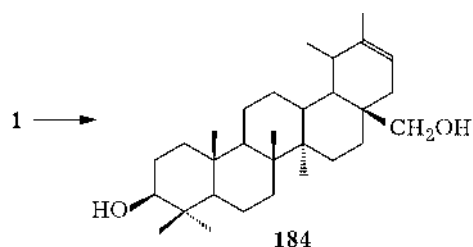
ликагеле или оксиде алюминия [156]. Кроме того, при более длительном проведении реакции в присутствии Fe(NO₃)₃, нанесенном на SiO₂, бетулин в одну стадию превращается в аллобетулон **178**. Производные бетулиновой кислоты (3-О-ацетат- и 3-кето-) дают лактоны **179**, **180** под действием CF₃CO₂H [157] и H₂SO₄ в растворе CH₃CO₂H [94]. Характерно, что защита ацетилированием предотвращает скелетную изомеризацию. Так, 3,28-ди-О-ацетилбетулин под действием HBr в растворе AcOH и Ac₂O превращается в диацетат 18,19-изобетулина **181** [158]. Примечательное протекание реакции аллильного бромирования отмечено под действием N-бромсукцинимиды в диметилсульфоксиде на 3-О-ацетил-



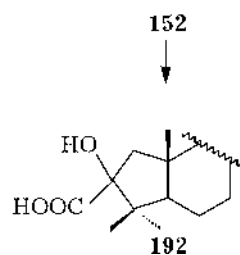
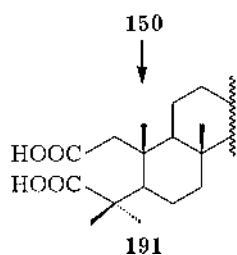
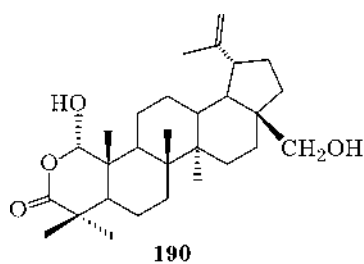


метилбетулинат, когда наряду с бромэфиром **182** получен продукт аллобетулиновой перегруппировки **183**, образовавшийся в результате бромирования бромэфира с последующей лактонизацией [159].

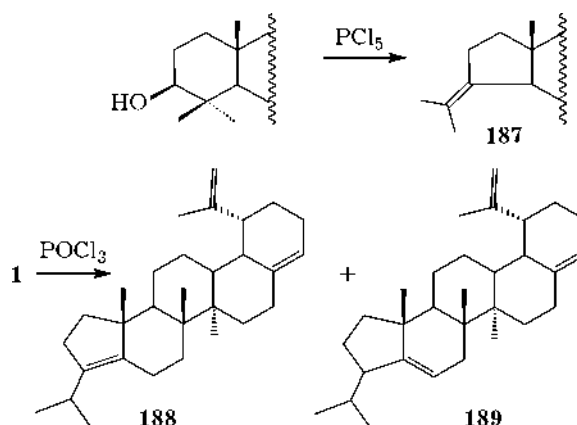
Как уже было отмечено, аллобетулиновая перегруппировка происходит при гликозилировании бетулина [70]. Возможность превращения бетулина в производные ряда урсана **184** показана на примере превращения аллобетулина под действием C_6H_5COCl при $150\text{ }^\circ C$ [160]. Сольволиз 28-монотозилата бетулина **185** под действием ацетата натрия в уксусной кислоте приводит к диену **186** [161].



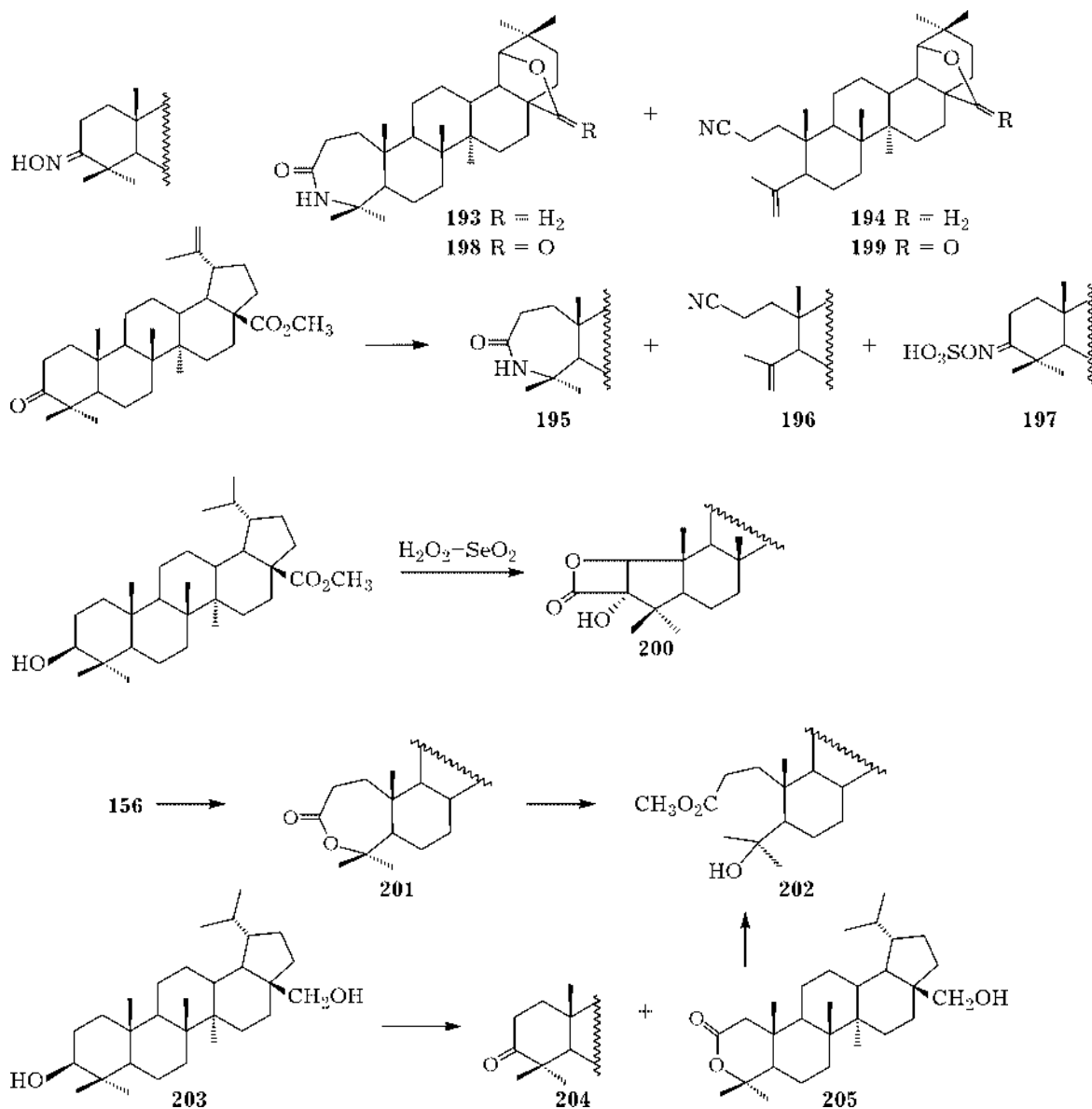
В результате тозилрования и последующего элиминирования из 3-О-ацетилбетулиновой кислоты получена 2,3-дегидрокислота [52].



Характерной реакцией 3β -окситритерпенов является перегруппировка Вагнера–Меервейна, проходящая под действием PCl_5 [1, 5, 7, 162]. Производные лупана не составляют исключение, давая соответствующие изопропилиденные производные **187**. Кипячение бетулина с $POCl_3$ в пиридине приводит к изомерным соединениям **188**, **189** [7, 163].



Трансформации цикла А проходят при окислительных превращениях. Например, при получении упомянутого диосфенола бетулина **150** образуется также гидросилактон **190**. Действие H_2O_2 на диосфенол приводит к 2,3-секокислоте **191** [130]. Диосфенол бетулоновой кислоте **152** под действием $Ba(OH)_2$ образует гидросикикислоту **192** [132].



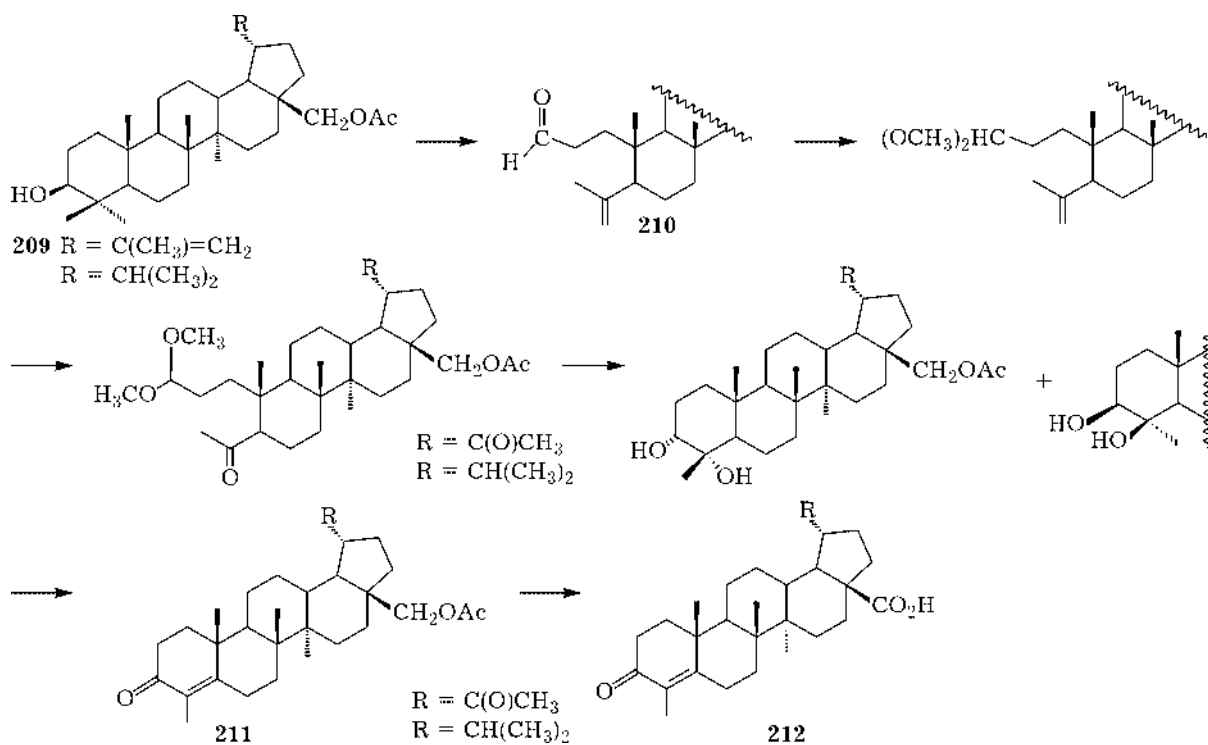
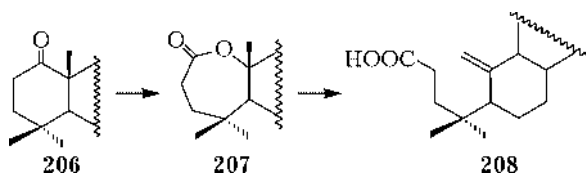
Бекмановская перегруппировка оксимов 3-кетонс использована для модификации в цикле А. Так, оксим аллобетулона дает смесь лактама **193** и секонитрила **194** [164]. Согласно [165], метиловый эфир бетулоновой кислоты превращается преимущественно в лактам **195** при нагревании с гидросиламин-О-сульфо-кислотой в растворе HCO₂H. Побочными продуктами являются секонитрил **196** и О-сульфоноксим **197**. Оксим 3-кетобетулоната при обработке смесью H₂SO₄-AcOH дает лактам **198** и секонитрил **199** олеананового ряда [120].

Интересная перегруппировка в цикле А метилового эфира дигидробетулиновой кис-

лоты наблюдается при окислении действием смеси H₂O₂-SeO₂. Продуктом реакции является лактон **200** [166].

Раскрытие цикла А осуществлено с помощью реакции Байера-Виллигера. Так, аллобетулон надуксусной кислотой окисляется в лактон **201**, метанолит которого дает метиловый эфир секокислоты **202** [131, 167]. Дигидробетулин **203** при действии *m*-CPBA в кипящем хлороформе дает дигидробетулон **204**, лактон **205**, превращенный в секокислоту типа **202** [99].

Окислением 1-кетобетулина **206** с помощью *m*-CPBA получен лактон **207**, который под

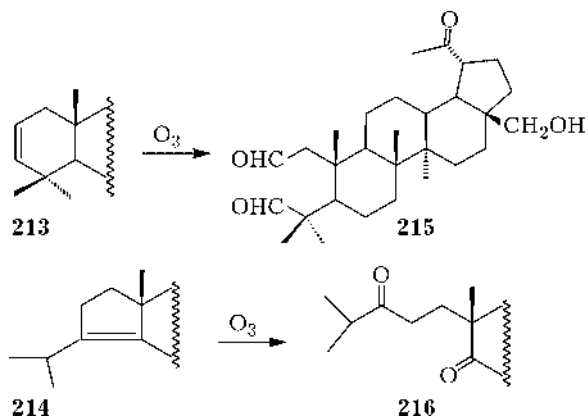


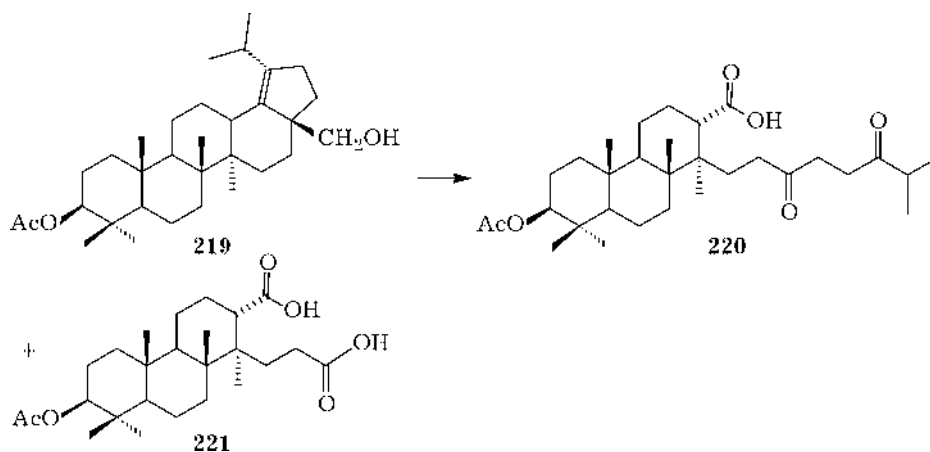
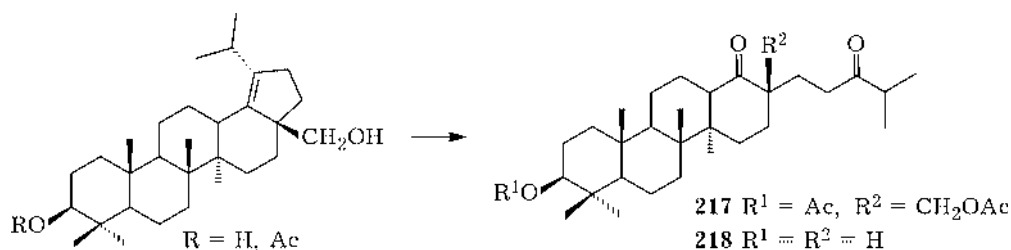
действием H₂SO₄ превращается 1,10-секоикс-лоту **208** [167].

Раскрытие цикла А осуществлено также на примерах фотоиницированной реакции 28-моноацетатов бетулина и дигидробетулина **209** с реагентом I₂-PhI(OAc)₂. Образующиеся при этом секоальдегиды **210** были использованы для синтеза 4-дезметил-производных бетулина **211** [168]. Далее кетоацетат **211** в несколько стадий удалось превратить в 2-оксидиенон **212**.

В работе [169] описано раскрытие цикла А при озонлизе 2,3-дегидробетулина **213** и соединения **214** с образованием соответственно кетодиальдегида **215** и трикетона **216**.

Раскрытие цикла Е осуществлено окислением производных 18,19-изобетулина **181**. Так, его диацетат под действием RuO₂ дает дике-





тон **217** [158], тогда как из 18,19-изобетулина получен оксидикетон **218**, являющийся продуктом декарбоксилирования 28-овой кислоты, образующейся при окислении оксиметильной группы [170].

Если окисление с помощью RuO_4 вести в присутствии $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, то образуются продукты деградации циклов Д и Е. Так, 3-О-ацетат 18,19-изобетулина **219** был превращен в дикетокислоту **220** и дикарбоновую кислоту **221** [171].

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕТУЛИНА, ЕГО ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Биологические свойства лупановых три-терпеноидов были известны еще в XIX веке. Так, в 1899 г. Вилер указал на *антисептические свойства* бетулина, благодаря чему его стали применять для стерилизации ран, порезов в виде пластырей [172], а в 1926 г. было сообщено об *антирахиитном действии* бетулина [173]. Экстракты коры березы, основным компонентом которых является бетулин, обладают *ранозаживляющей, гипохолестеринемической, противовоспалительной, желчегонной, гепатопротекторной активностью* [174].

Известно также, что растительные экстракты, содержащие лупеол, бетулин, бетулиновую кислоту, оказывают *противоопухолевое действие* [175].

Бетулин и бетулиновая кислота представляют интерес для медицины в качестве основы для разработки новых *противовирусных агентов*. В 1994 г. была обнаружена анти-ВИЧ активность бетулиновой **5** и родственной ей платановой **114** кислот, выделенных из листьев растения *Zyzygium claviflorum* [26], что послужило мощным стимулом для синтеза ее производных. Бетулиновая кислота подавляет репродукцию ВИЧ-1 в культуре клеток Н9-лимфоцитов с $\text{EC}_{50} = 1.4 \text{ мкМ}$ [52]. Химическая модификация бетулиновой кислоты привела к получению ее аналогов, обладающих в ряде случаев более высокой анти-ВИЧ-1 активностью. На основании большого числа экспериментальных исследований получены обнадеживающие данные по взаимосвязи «структура – активность». Например, для дигидробетулиновой кислоты обнаружена более высокая анти-ВИЧ-1 активность ($\text{EC}_{50} = 0.9 \text{ мкМ}$) [26, 52]. 3-Оксобетулиновая и 3-оксодигидробетулиновая кислоты обладают высокой активностью в качестве ингибиторов репликации

вируса в клетках Н9-лимфоцитов, но оказались токсичными для клеток [176]. Бетулин и 20,29-дигидропроизводные бетулина как ингибиторы ВИЧ-1 оказались менее активными, чем бетулиновая кислота, что подтверждает важность наличия карбоксильной группы при С-28 [46, 81]. 2-Гидроксидетулиновая кислота (алфитолиевая кислота), выделенная из растения *Rosa woodsii*, обладает меньшей анти-ВИЧ активностью ($EC_{50} = 42.3$ нМ) [52]. 3,28-Ди-О-никотинат бетулина показал средневывраженную анти-ВИЧ-1 активность по подавлению накопления вирусспецифического белка р24 ($EC_{50} = 0.02$ мкг/мл, $TI > 1000$), но не оказывал защитного действия на клетки [177]. α -, β -3-Алкиламидо-3-дезоксипроизводные бетулиновой кислоты не обладали анти-ВИЧ активностью [62]. Таким образом, эфирная группа в положении С-3 является важным заместителем для проявления активности. Этерификация С-3-гидроксильной группы ацетильной, бензоильной, кротонильной, сульфонильной и сукцинильной группами также не привела к активным соединениям. Однако *трет*-бутильный, (S)-(-)-камфоноильный и сукцинильные эфиры бетулиновой и дигидробетулиновой кислот оказались активными ингибиторами ВИЧ-инфекции. Наиболее перспективными соединениями по ингибированию репликации ВИЧ в клетках Н9 лимфоцитов оказались диметилсукцинилпроизводные бетулина **17–20**, причем 3,28-ди-О-ацильные производные оказались более активными, чем С-3-моно- или С-28-моноэфиры [46]. Соединения активны в наномолярных концентрациях: так, для 3-О-(3',3'-диметилсукцинат) бетулиновой кислоты $EC_{50} < 0.00035$ мкМ, $TI > 20\ 000$; для 3-О-(3',3'-диметилсукцинат)-28-О-(2',2'-диметилсукцинат) бетулина $EC_{50} = 0.00087$ мкМ, $TI = 42\ 400$ [46, 81].

Высокую анти-ВИЧ-1 активность обнаружили амиды и пептиды бетулиновой и бетулоновой кислот [52, 57, 81, 178–180]. Амид бетулоновой кислоты с метиловым эфиром метионина проявил анти-ВИЧ-1 активность в культуре клеток MOLT-418 [59]. Ряд ω -аминоалкановых и аминокислотных производных бетулиновой кислоты проявили анти-ВИЧ-1 активность в культуре клеток МТ-4 и СЕМ-4 в области наномолярных концентраций [56, 57]. Выполнено систематическое исследование

по определению оптимальной длины аминокислотной цепи пептида. Цепь из метиленовых звеньев C_7-C_{11} оптимальна для проявления анти-ВИЧ активности. Пептид типа **25**, содержащий 10 метиленовых звеньев, выбран для модификации. Было найдено, что 3 β -гидроксизаместитель является оптимальным, а 3-дезоксид-, 3 β -метоксид-, 3 β -амино- и 2,3-дигидроксидпроизводные указанного пептида оказались неактивными. Превращение изопропилиденной группы в ацетильную (соединение **27**) также дает снижение активности, а введение амидного заместителя (вещество **28**) увеличивает активность [57]. Образование амидной связи приводит к образованию еще более активных соединений (соединения типа **34**, EC_{50} от 44 до 150 нМ) [56, 66]. Введение второй аминокислотной цепи приводит к соединениям с большей анти-ВИЧ активностью, при этом для первой цепи оптимальное число метиленовых звеньев равно 7, а для второй – 2–4 [181, 182]. Дипептид **24** и его (S)-диастереоизомер по гидроксильной группе пептидного фрагмента показали наилучшую активность (EC_{50} составляет 50 нМ в культуре клеток СЕМ и 40–44 нМ в клетках МТ-4). Производные бетулиновой кислоты с амидной связью запатентованы компанией Rhone-Poulenc Roger в качестве средств для лечения ВИЧ [183–185].

При исследовании анти-ВИЧ активности амидов бетулоновой кислоты была установлена высокая перспективность пептида **32**, вызывающего 50 % ингибирование репродукции вируса в концентрации 2.6 нМ. Кроме того, данный пептид эффективно защищает клетки от вирусиндуцированного цитостатического действия [178–180].

По механизму действия производные бетулиновой кислоты относятся к классу специфических ингибиторов ВИЧ-1 [81]. Известно, что бетулиновая кислота и ее производные неактивны в отношении ВИЧ-2 [55, 57]. Механизм анти-ВИЧ эффекта бетулиновой кислоты и ее производных связан с блокированием стадии слияния внешней оболочки вируса с клеточной мембраной, т. е. она активна на ранних стадиях репликационного цикла ВИЧ [55, 186, 187], и это обстоятельство выгодно отличает их от веществ нуклеозидной природы, непосредственно влияющих

на репликационные процессы нуклеиновой кислоты вируса.

Бетулиновая кислота является ингибитором димеризации протеазы ВИЧ-1, которая состоит из двух идентичных полумолекул, а при их слиянии образуется активная молекула [188]. Изучение механизма действия эфиров бетулиновой кислоты показало, что соединения ингибируют стадию проникновения вируса в клетку, они не ингибируют обратную транскриптазу и интегразу ВИЧ-1 [57, 81, 187]. По данным [188], 3-О-(3',3'-диметил)-сукцинат бетулиновой кислоты ингибирует протеазу ВИЧ-1 ($IC_{50} = 4 \text{ мкМ}$). Изучение механизма действия пептидов бетулиновой кислоты показывает, что, помимо блокирования ранней стадии вирусной репродукции (на клетках HeLa P4) [189–191], соединения указанного типа способны ингибировать размножение ВИЧ при добавлении их после адсорбции вируса. Так, производные бетулиновой и бетулоновой кислот амидного типа оказались ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ [52, 191]. В работе [192] представлены данные по ингибированию производными бетулоновой кислоты процесса интеграции ВИЧ-1 в геном клетки-хозяина.

Согласно [193, 194], бетулин и его производные следует рассматривать как перспективные ингибиторы безоболочного РНК-содержащего вируса ЕСНО6, относящегося к возбудителям полиомелита, риновирусной инфекции, лихорадочных и респираторных заболеваний. Наибольшую эффективность проявила бетулиновая кислота ($EC_{50} = 0.07 \text{ мкМ}$, $TI > 4000$), показавшая ряд преимуществ по сравнению с препаратом плеканорил, рекомендованным в США для лечения заболеваний, вызванных пикорнавирусами [194].

Среди производных бетулина и бетулиновой кислоты обнаружены высокоактивные ингибиторы вируса герпеса простого типа I [180, 193, 195]. Высокоактивные соединения обнаружены среди амидов, уреидов и замещенных бензальгидразидов [59, 63, 68].

В работе [193] показана активность бетулина и его производных в отношении вируса гриппа типа А в широкой области концентраций. Наиболее активными оказались 3-оксимид и амид бетулоновой кислоты [59]. Введение дополнительных CONH- и NHCONH-групп в

положение С-28 молекул лупановых кислот потенцирует их противовирусную активность [59, 63]. Известна умеренно-выраженная ингибирующая активность аллобетулина в отношении вируса гриппа типа В [196].

Противовирусная активность производных лупановых тритерпеноидов сочетается с выраженным *иммуностимулирующим действием* [35, 44, 180]. Так, бисгемифталат бетулина и диникотинат бетулина стимулируют выработку антителобразующих клеток в селезенке мышей в 1.3 и 1.8 раза активнее по сравнению с контролем. Диникотинат бетулина ослабляет гиперчувствительность замедленного типа к эритроцитам барана. Кроме того, указанные соединения предотвращают гибель животных при острой лучевой болезни [197].

Бетулоновая кислота и ее пептид **32** показали выраженное иммуностимулирующее действие, превышающее эффект неполного адьюванта Фрейда [178–180]. Механизм этого действия может быть связан со стимуляцией лимфоцитов разных классов, обусловленной влиянием терпеноидов на синтез цитокинов, например интерлейкина-Z.

Противоопухолевая активность

Цитотоксичность производных лупановых тритерпеноидов исследована по отношению к различным раковым клеткам. Наиболее выраженной противоопухолевой активностью среди лупановых тритерпеноидов обладает бетулиновая кислота. В 1995 г. было обнаружено, что бетулиновая кислота является селективным ингибитором роста клеток меланомы человека [198], а позже она была запатентована в качестве ингибитора роста раковых клеток [199]. Сообщалось об активности бетулиновой кислоты против других раковых клеток нейроэктодермального происхождения [200] и клеток злокачественных опухолей мозга путем включения механизма апоптоза (программированной смерти клеток), как *in vitro*, так и *in vivo* [201–207]. В последнее время обнаружена высокая эффективность бетулиновой кислоты в отношении нейробластомы, медуллобластомы, глиобластомы и саркомы Эвинга, которые составляют наиболее распространенную группу злокачественных опухолей мозга у детей [208, 209].

Бетулиновая кислота активна *in vitro* в отношении меланомы и карциномы легких и яичников в узком интервале концентраций (1.5–4.5 мг/мл) [27]. Бетулиновая кислота оказалась эффективным ингибитором карциномы яичников у мышей в опытах *in vivo* [27]. Интересно, что антипролиферативная активность бетулиновой кислоты в 10 раз превосходит активность известного антинеопластического препарата доксорубомицина в отношении клеток меланомы человека [27]. Таким образом, бетулиновая кислота представляет интерес для предклинических и клинических исследований в отношении широкого спектра злокачественных новообразований. В настоящее время бетулиновая кислота проходит предклинические исследования в США в качестве средства для лечения и профилактики злокачественной меланомы, смертность от которой составляет 50 % от числа выявленных больных [198].

Путем трансформаций бетулиновой кислоты по положениям С-3, С-20 и С-28 получен ряд производных и исследована их противоопухолевая активность в отношении клеток меланомы человека и фибросаркомы рта [82]. Модификация бетулиновой кислоты аминокислотами усиливает ее водорастворимость, снижает токсичность при сохранении цитостатической активности [58]. Карциноостатическая активность обнаружена у ряда ацилатов бетулина [210]. В качестве селективных ингибиторов злокачественной меланомы предложены также производные бетулиновой кислоты, модифицированные по положению С-28 [211]. 3-О-Метансульфонат бетулиновой кислоты и его 2-галогенпроизводные цитотоксичны в отношении клеток рака яичников человека и других опухолей [53]. Установлено, что наличие свободной карбоксильной группы при С-28 необходимо для проявления противоопухолевой активности. Производные дигидробетулиновой кислоты активнее, чем нативные соединения. Введение азотистых заместителей в положение С-20 приводит к увеличению цитотоксичности [82]. При окислении двойной связи С-20(29) до норкетона наблюдается снижение цитостатической активности [105]. Бетулиновая кислота обладает высокой цитотоксичностью в отношении клеток меланомы человека

(MEL-2) ($ID_{50} = 1.6$ мкг/мл) и аденокарциномы простаты (PC-3) ($ID_{50} = 1.3$ мкг/мл) [105].

Метаболиты бетулиновой кислоты **169–171** показали цитостатическую активность в отношении клеток меланомы, уступающую активности исходной кислоты [145]. Продукты микробиологического окисления бетулиновой кислоты **172–175** являются активными ингибиторами репродукции вируса Эпштейна–Барра, индуцирующего кожные опухоли [147]. Нативная 23-гидроксидобетулиновая кислота, выделенная из корней *Pulsatilla chinensis* (Bunge) Regel, проявляет сходную с бетулиновой кислотой цитотоксичность в отношении клеток лейкемии человека К-562 и клеток HeLa человека [212, 213]. Выраженная антилейкемийная активность обнаружена у бетулонового альдегида [214]. В работе [215] исследована противоопухолевая активность производных бетулина и бетулиновой кислоты, полученных путем дальнейших окислительных превращений дес-Е-лупановых производных типа **212, 217, 218**. Показано, что соединения, содержащие в кольце Е сопряженную кетонную или дикетонную функции, обладают высокой активностью *in vitro* в отношении клеток лейкемии.

Производные бетулиновой кислоты **57** проявляют *антималерийную активность*, в пять раз превышающую активность самой бетулиновой кислоты. В то же время в опытах *in vivo* на модели малярии NK65 (*P. Berghei*) бетулиновая кислота оказалась неактивной и даже токсичной в дозе 250 мг/кг в сутки. У бетулина антималярийная активность в дозе 500 мг/мл на моделях K1 и T9-96 *in vitro* не обнаружена [216].

Описана *антибактериальная активность* С-3 замещенных производных бетулина в отношении ряда бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus faecalis*, *Staphylococcus beta haemolyticus*) [217]. Для бетулиновой кислоты показана невысокая антибактериальная активность на бактериях *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli* [218]. Обнаружено, что бетулиновая кислота, ее метиловый эфир, 3-О-ацетат-, 3-О-аллиллат- и 3-О-циннамат бетулиновой кислоты обладают *антицифидантной активностью* (по отношению к личинкам гусениц *Spodoptera litura* F. и *Achoca janata*), причем активность циннаматов существенна [219].

Получены интересные данные по *гепатопротекторной* активности производных бетулина [35, 50, 134, 220]. Гепатопротекторное действие (влияние на функциональное состояние печени крыс) ряда ацилатов бетулина превосходит активность бетулина и силибора при поражениях печени крыс, вызванных CCl_4 , тетрациклином и этанолом [35, 50]. Наиболее высокую гепатозащитную активность проявил бисгемифталат бетулина в дозе 20 мг/кг, превосходящий по активности известный гепатопротектор карсил [50, 220]. Введение данного соединения крысам приводит к уменьшению проявлений интоксикации и восстановлению функции гепатоцитов. Диникотинат бетулина способствует восстановлению уровня маркерных ферментов сыворотки крови, щелочной фосфатазы и билирубина. Кроме того, данное соединение уменьшает интенсивность процесса пероксидного окисления липидов в ≈ 1.8 раза и обладает тем самым антиоксидантными свойствами [35]. Высокие гепатопротекторные свойства, превышающие активность официально разрешенного препарата Silibinin ($IC_{50} = 29.9$ нМ), но уступающие эффекту глицирризиновой кислоты, обнаружены у нативной $2\alpha,6\beta$ -дигидробетулиновой кислоты, выделенной из семян *Combretum quadrangulare* [221]. Бетулин оказывает защитное действие при токсическом действии солей кадмия [222]. В работе [223] показано, что пептидные и дипептидные производные бетулоновой кислоты и ее метилового эфира проявляют антиоксидантные свойства *in vitro* на моделях инициированного окисления метилолеата. Исследовано антиоксидантное действие бетулоновой кислоты, ее метилового эфира и амидов при однократном и лечебно-профилактическом введении на модели токсического гепатита [224]. Обнаружено, что лечебно-профилактическое введение производных бетулоновой кислоты уменьшает гепатотоксическое действие CCl_4 , снижает интенсивность пероксидного окисления липидов в крови и печени. Цитотоксическое воздействие на крыс в модели полихимиотерапии осуществляли путем однократного внутривенного введения комплекса цитостатиков в дозе $1/5$ ЛД₅₀ – циклофосфан (21 мг/кг), доксорубин (2.1 мг/кг), винкристин (0.04 мг/кг),

преднизолон (2.1 мг/кг) [225]. В результате морфологического исследования установлено, что амиды бетулоновой кислоты проявляют выраженный антиоксидантный и гепатопротекторный эффекты при токсическом гепатите и уменьшают гепато- и нефротоксическое действие полихимиотерапии в постцитостатическом периоде.

Бетулиновая кислота обладает *противовоспалительной активностью* [28, 226]. Производные бетулиновой кислоты представляют интерес в качестве противовоспалительных средств и ингибиторов липоксигеназы [74]. Бетулоновая кислота обнаружила *противоязвенное действие* на моделях поражения слизистой оболочки желудка крыс, вызванных индометацином и аспирином в дозе 50 мг/кг, не уступающее препарату «Вентер» [157]. Диникотинат бетулина и бисгемифталат бетулина оказывают выраженное противовоспалительное действие, аналогичное ортофену, на каррагениновой и формалиновой моделях воспаления лапок мышей в дозах 12 и 20 мг/кг соответственно [35, 227]. Противовоспалительная активность данных эфиров бетулина сочетается с выраженным противоязвенным действием на моделях острых и хронических язв желудка крыс, вызванных индометацином, аспирином, этанолом и жидким азотом [35]. Противоязвенный эффект эфиров бетулина аналогичен активности препаратов «Вентер» и «Омез» в дозах 12 и 20 мг/кг. Бис-тетраметилциклопропановый эфир бетулина и 2-(4-хлорфенил)-3-метилмасляный эфир аллобетулина проявили противовоспалительное действие в дозе 50 мг/кг при оральном введении мышам [51]. Выраженная противовоспалительная активность была обнаружена у 2-замещенных производных метилбетулолата **154** и **155** [134]. Соединение **155** превосходит по противоязвенной активности известные препараты «Омез» и «Вентер». На моделях поражения слизистой оболочки желудка крыс, вызванных индометацином и ацетилсалициловой кислотой, 3,28-диоксимбетулоновый альдегид проявил противоязвенное действие, аналогичное эффекту препарата «Вентер» [78]. 2- α -L-C-Метилфурапиранозилпропановое производное бетулиновой кислоты ингибирует воспаление, вызванное арахидоновой кислотой [74]. Высокие противовоспалительные

тельные свойства обнаружены у пирокреновой кислоты (3 β -(3,4-дигидроксициннамоил)-оксилуп-20(29)-ен-28-овая кислота) [228] и некоторых других производных лупановых тритерпеноидов [229, 230].

Эфиры лупеола с пальмитиновой и линолевой кислотами проявляют *антиартритное действие* [37]. Установлено, что ацетаты бетулина обладают *гиполипидемическими свойствами* [72]. Гликозиды бетулина, введенные в состав лецитиновых липосом, могут повышать эффект липосомальных препаратов по снижению уровня холестерина в крови при экспериментальной гиперхолестеринемии [231].

Предложены *косметические композиции* с бетулиновой кислотой, действующие в отношении морщин, целлюлита и сухости кожи [232]. Композиции, содержащие лупеол, обладают омолаживающим действием [233]. Бетулиновая кислота стимулирует синтез коллагена в коже в большей степени, чем аскорбиновая кислота [234].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 02-03-81007 и 04-03-32063), грантов Президента РФ на поддержку молодых российских ученых и ведущих научных школ (МК-543.2003.03, НШ-1488.2003.3, НШ-2020.2003.3). О. Б. Флехтер благодарит за поддержку Фонд содействия отечественной науке (программа "Молодые кандидаты наук").

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Г. А. Толстикова, М. И. Горяев, Глицирретовая кислота, Наука, Алма-Ата, 1966.
- Г. А. Толстикова, Л. А. Балтина, Э. Э. Шульц, А. Г. Покровский, *Биоорганическая химия*, 23 (1997) 691.
- Г. А. Толстикова, Э. Э. Шульц, Л. А. Балтина, Т. Г. Толстикова, *Химия в интересах устойчивого развития*, 5 (1997) 57.
- Г. А. Толстикова, Л. А. Балтина, Н. Г. Сердюк, *Хим.-фармацевт. журн.*, 32 (1998) 5.
- М. П. Ирисметов, Б. Ж. Джиембаев, Т. А. Арыстанова, Г. Т. Барамжесова, *Химия и применение глицирризиновой кислоты и ее производных*, Гулым, Алматы, 2002.
- L. A. Baltina, *Current Med. Chem.*, 10 (2003) 155.
- J. L. Simonsen, W. C. J. Ross, *The Triterpenes*, vol. 4, Univ. Press, Cambridge, 1957, pp. 287-367.
- А. Л. Бромштейн, Л. В. Лобанова, Т. Б. Векслер, Тез. докл. совещ. "Лесохимия и органический синтез", Сыктывкар, 1994, с. 34.
- P. Jääskeläinen, *Par. ja puu*, 10 (1981) 599.
- E. W. H. Hayek, U. Jordis, W. Moche, F. Sauter, *Phytochemistry*, 28 (1989) 2229.
- S. Cinta Pinzaru, N. Leopold, W. Kieper, *Talanta*, 57 (2002) 625.
- R. Ekman, *Holzforschung*, 37 (1983) 205.
- Г. А. Толстикова, М. И. Горяев, Хя Ок Ким, Р. А. Хегай, *Журн. прикл. химии*, 40 (1967) 920.
- А. А. Семенов, *Очерк химии природных соединений*, Наука, Новосибирск, 2000.
- Л. Э. Одинокова, Г. В. Малиновская, Н. Д. Похило, Н. И. Уварова, *Химия природ. соед.*, 3 (1985) 414.
- Н. Д. Похило, А. К. Махнев, Н. И. Уварова, Там же, 6 (1995) 681.
- Л. Г. Матюхина, В. С. Шмуклер, А. А. Рябинин, *Журн. общ. химии*, 35 (1965) 579.
- S. K. Maurya, S. Devi, V. B. Pandey, R. L. Khosa, *Fitoterapia*, 60 (1989) 468.
- A. V. Kundu, B. R. Barik, D. N. Mondal *et al.*, *Phytochemistry*, 28 (1989) 3155.
- F. R. Melek, A. S. Ranwan, A. A. Ahmed *et al.*, *Farmazie*, 44 (1989) 735.
- S. Siddiqui, B. Siddiqui, N. A. Shaheen, S. Begun, *Phytochemistry*, 28 (1989) 3143.
- Н. И. Кулик, Н. П. Красавская, *Химическая и медико-биологическая оценка новых фитопрепаратов*, Москва, 1989, с. 52.
- R. L. Majumber, S. Lahiri, *Ind. J. Chem.*, 28B (1989) 771.
- M. Zhong-Ze, H. Yoshio, N. Taro, Ch.Ying-Jie, *J. Nat. Prod.*, 63 (2000) 390.
- A. Nick, A. D. Wright, T. Rali, O. Sticher, *Phytochemistry*, 40 (1995) 1691.
- T. Fujioka, Y. Kashiwada, R. Kilkuskie *et al.*, *J. Nat. Prod.*, 57 (1994) 243.
- V. Zuco, R. Supino, S. C. Righetti *et al.*, *Cancer Lett.*, 175 (2002) 17.
- C. M. Recio, R. M. Giner, S. Manes *et al.*, *Planta Med.*, 61 (1995) 9.
- J. Pasich, *Farm. Pol.*, 20 (1964) 911.
- C. Eckerman, R. Ekman, *Par. ja puu*, 3 (1985) 100.
- А. Н. Кислицын, А. Н. Трофимов, Тез. докл. конф. "Химия и технология растительных веществ", Сыктывкар, 2000, с. 81.
- В. А. Левданский, Н. И. Полежаева, Л. В. Сафонова и др., Там же, с. 93.
- H. Pakdel, M. Murwanashyuka, C. Roy, *J. Wood Chem. Technology*, 22 (2002) 147.
- S. Ohara, Y. Hayashi, M. Yatagai, *Henkan Keikaku Kenkyu Hokoku*, 24 (1990) 12. [C. A. 120 (1994) 301339f].
- О. Б. Флехтер, Л. Т. Карачурина, Л. Р. Нигматуллина и др., *Биоорганическая химия*, 28 (2002) 543.
- M.-F. Guidoin, J. Yang, A. Pichette, C. Roy, *Thermochim. Acta* (2003), 153.
- Elseviers Encyclopaedia of Organic Chemistry, Series III, 14. Suppl. Elseviers Publ. Co., London, 1952, 1133 S.
- G. Kweifio-Okai, B. Field, B. A. Rumble *et al.*, *Drug Dev. Res.*, 35 (1995) 137.
- G. Kweifio-Okai, F. De Munk, T. A. Macrides *et al.*, *Ibid.*, 36 (1995) 20.
- G. Bringmann, W. Saeb, L. Assi *et al.*, *Planta Med.*, 3 (1997) 255.
- L. F. Tietze, H. Heinzen, P. Moyna *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.*, (1991) 1245.
- Ю. Л. Юрьев, В. И. Азарова, Тез. докл. III Всесоюз. науч.-техн. конф., Горький, 1990, с. 111.
- J. Pasich, *Herba Pol.*, 25 (1979) 147.
- Л. Р. Нигматуллина, Синтез новых физиологически активных веществ на основе тритерпеноидов лупано-

- вого ряда: Автореф. дис. ... канд. хим. наук, Уфа, 2002, 24 с.
- 45 J. Pasich, *Farm. Pol.*, 21 (1965) 9.
- 46 Y. Kashiwada, J. Chiyo, Y. Ikeshiro *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11 (2001) 183.
- 47 I.-C. Sun, J.-K. Shen, H.-K. Wang *et al.*, *Ibid.*, 8 (1998) 1267.
- 48 K.-H. Lee, Y. Kashiwada, F. Hashimoto, L. M. Cosentino, M. Monak, US Patent 5679828 (1997) [РЖХим (1999) 12 О 120П].
- 49 Н. И. Медведева, О. Б. Флехтер, Л. А. Балтина и др., В сб.: Тез. докл. конф. «Актуальные проблемы органической химии», Екатеринбург, 2001, с. 179.
- 50 О. Б. Флехтер, Л. Т. Карачурина, В. В. Поройков и др., *Биоорганическая химия*, 26 (2000) 215.
- 51 О. Б. Флехтер, Н. И. Медведева, Л. Т. Карачурина и др., *Хим.-фармацевт. журн.*, 36 (2002) 22.
- 52 Y. Kashiwada, F. Hashimoto, L. M. Cosentino *et al.*, *J. Med. Chem.*, 39 (1996) 1016.
- 53 S. Ramadoss, M. Jaggi, M. J. A. Siddiqui, A. V. Khanna, US Pat. US 6,214,814 (1998). [С. А. 134 (2001) 280995р].
- 54 Н. И. Петренко, Э. Э. Шульц, Г. А. Толстиков, *Химия природ. соединений*, спец. выпуск, (1999) 22.
- 55 J.-F. Mayaux, A. Bousseau, R. Pauwels *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91 (1994) 3564.
- 56 R. Bouboutou, N. Dereu, M. Evers *et al.*, US Patent 5468888. [РЖХим (1997) 24 О 111П].
- 57 F. Soler, C. Poujade, M. Evers *et al.*, *J. Med. Chem.*, 39 (1996) 1069.
- 58 H.-J. Jeong, H. B. Chai, S.-Y. Park, D. S. H. L. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9 (1999) 1201.
- 59 О. Б. Флехтер, Е. И. Бореко, Л. Р. Нигматуллина и др., *Биоорганическая химия*, 30 (2003) 89.
- 60 L. A. Baltina, O. B. Flekhter, L. R. Nigmatullina *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13 (2003) 3549.
- 61 Н. И. Петренко, Н. В. Еланцева, Э. Э. Шульц и др., *Химия природ. соединений*, (2002) 276.
- 62 Y. Kashiwada, J. Chiyo, Y. Ikeshiro *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 48 (2000) 1387.
- 63 О. Б. Флехтер, Е. И. Бореко, Л. Р. Нигматуллина и др., *Биоорганическая химия*, 29 (2003) 661.
- 64 N. Dereu, M. Evers, C. Poujade, F. Soler, PCT Intern. Appl. WO 94 26 725 [С. А. 122 (1994) 214297р].
- 65 M. Evers, C. Poujade, F. Soler *et al.*, *J. Med. Chem.*, 39 (1996) 1056.
- 66 T. Van Loc, H. Ripperger, C. Kamperdick, G. Adam, *Pharmazie*, 53 (1998) 677.
- 67 T. Van Loc, T. Van Sung, C. Kamperdick, G. Adam, *J. Prakt. Chem.*, 342 (2000) 63.
- 68 О. Б. Флехтер, Е. И. Бореко, Л. Р. Нигматуллина и др., *Биоорганическая химия*, 29 (2003) 326.
- 69 A. Pathak, S. K. Singh, M. A. Farooq *et al.*, *Combinator. Chem. & High Throughput Screen*, 5 (2002) 241.
- 70 Л. Э. Одинокова, Г. И. Ошиток, В. А. Денисенко и др., *Химия природ. соединений*, 2 (1984) 182.
- 71 Л. Э. Одинокова, М. В. Денисенко, В. А. Денисенко, Н. И. Уварова, Там же, 2 (1988) 212.
- 72 S. Ohara, S. Hishiyama, *Mokuzai Gakkaishi*, 40 (1994) 444.
- 73 О. Б. Флехтер, Л. А. Балтина, Л. В. Спирихин и др., *Изв. РАН. Сер. хим.*, 3 (1998) 531.
- 74 M. V. Anderson, J. H. Musser, PCT Int. Appl. WO 95 04 526 [С. А. 122 (1993) 256432].
- 75 L. Ruzicka, M. Brenner, *Helv. Chim. Acta*, (1940) 1325.
- 76 U. Wrzeciono, H. Dembczynska, *Rocz. Chem.*, 43 (1969) 1407.
- 77 P. A. Krasutsky, R. M. Carlson, V. V. Nesterenko, US Pat. 6,271,405, 2001.
- 78 О. Б. Флехтер, О. Ю. Ашавина, Е. И. Бореко и др., *Хим.-фармацевт. журн.*, 36 (2002) 21.
- 79 P. A. Krasutsky, R. M. Carlson, V. V. Nesterenko, US Pat. 6,232,481, 2001.
- 80 Ле Банг Шон, Синтез бетулиновой кислоты и разра-ботка ее липосомальной формы: Автореф. дис... канд. хим. наук, Москва, 1999, 26 с.
- 81 I.-C. Sun, H.-K. Wang, Y. Kashiwada *et al.*, *J. Med. Chem.*, 41 (1998) 4648.
- 82 D. S. H. L. Kim, J. M. Pezzuto, E. Pisha, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8 (1998) 1707.
- 83 Н. К. Комисарова, Н. Г. Беленкова, Л. В. Спирихин и др., *Химия природ. соединений*, (2002) 46.
- 84 Ле Банг Шон, А. П. Каплун, А. А. Шпилевский и др., *Биоорганическая химия*, 24 (1998) 787.
- 85 J. M. Pezutto, D. S. H. L. Kim, US Pat. № 5.804.575, 1998.
- 86 J. Sejbal, J. Klinot, M. Budešinsky, J. Protiva, *Èollect. Czech. Chem. Commun.*, 56 (1991) 2936.
- 87 J. Sejbal, J. Klinot, M. Budešinsky, J. Protiva, *Ibid.*, 62 (1997) 1905.
- 88 A. Vystrèil, V. Pouzar, V. Køedek, *Ibid.*, 38 (1973) 3902.
- 89 R. S. Ludwiczak, U. Wrzeciono, K. Szczawinska, A. Mroczkiewicz, *Rocz. Chem.*, 45 (1971) 1009.
- 90 F.-Y. Huang, B. Y. Chung, M. D. Bentley, A. R. Alford, *J. Agric. Food Chem.*, 43 (1995) 2513.
- 91 J. Klinot, N. Hovorkova, A. Vystrèil, *Èollect. Czech. Chem. Commun.*, 35 (1970) 1105.
- 92 E. Klinotova, S. Bosak, A. Vystrèil, *Ibid.*, 43 (1987) 2204.
- 93 B. Dinda, A. K. Hajra, S. K. Das *et al.*, *Ind. J. Chem.*, 34B (1995) 624.
- 94 A. Patra, S. K. Chaudhuri, *Ibid.*, 27B (1988) 170.
- 95 B. P. Pradhan, A. Roy, A. Patra, *Ibid.*, 31B (1992) 633.
- 96 B. P. Pradhan, S. Chakraborty, R. P. Sinha, *Ibid.*, 34B (1995) 540.
- 97 S. K. Talapatra, D. S. Bhar, B. Talapatra, *Ibid.*, 15 (1977) 806.
- 98 K. Roy, A. P. Bhaduri, *Ibid.*, 34B (1995) 823.
- 99 M. Tori, R. Maisuda, M. Sono *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 61 (1988) 2103.
- 100 О. Ю. Ашавина, О. Б. Флехтер, Н. Н. Кабальнова и др., Тез. докл. V Молодежной науч. школы-конф. по органической химии, Екатеринбург, 2002, с. 72.
- 101 J. M. Björklund, P. Wormald, O. Dahlman, *Pulp & Paper Canada*, 96 (1995) 134.
- 102 F. A. Macias, A. M. Simonet, M. D. Esteban, *Phytochemistry*, 36 (1994) 1369.
- 103 R. T. Aplin, P. K. C. Rosalind, T. G. Halsall, *J. Chem. Soc.*, 17 (1969) 2322.
- 104 R. T. Alpin, T. G. Halsall, T. Norin, *Ibid.*, (1963) 3269.
- 105 J. Y. Kim, H. M. Koo, D. S. H. L. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11 (2001) 2405.
- 106 М. В. Денисенко, Н. Д. Похило, Н. И. Уварова, Тез. докл. «Химия и технология растительных веществ», Сыктывкар, 2000, с. 53.
- 107 E. Suokas, T. Hase, *Acta Chem. Scand.*, B32, (1978) 623.
- 108 Okamoto, Y. Takeya, Y. Kagawa, E. Kotani, *Chem. Pharm. Bull.*, 48 (2000) 120.
- 109 G. Dutta, S. N. Bose, *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988) 5807.
- 110 B. P. Pradhan, P. Ghosh, S. Chakraborty, *In. J. Chem.*, 30B (1991) 549.
- 111 A. Vystrèil, Z. Blecha, *Chem. Ind.*, 13 (1969) 418.
- 112 A. Vystrèil, Z. Blecha, *Èollect. Czech. Chem. Commun.*, 35 (1970) 3309.
- 113 A. Vystrèil, Z. Blecha, *Ibid.*, 37 (1972) 610.
- 114 G. V. Baddeley, R. A. Eade, J. Ellis *et al.*, *Tetrahedron*, 25 (1969) 1643.
- 115 S. K. Nag, S. N. Bose, *Tetrahedron Lett.*, 30 (1989) 2855.

- 116 V. Pouzar, A. Vystrèil, *Èollect. Czech. Chem. Commun.*, 42 (1977) 2224.
- 117 Н. Г. Беленкова, Н. К. Комиссарова, О. В. Шитикова, М. С. Юнусов, Тез. докл. II Всерос. конф. «Химия и технология растительных веществ», Казань, 2002, с. 40.
- 118 J. Protiva, A. Vystrèil, *Èollect. Czech. Chem. Commun.*, 41 (1976) 1200.
- 119 J. Protiva, M. Budešinsky, A. Vystrèil, *Ibid.*, 42 (1977) 1220.
- 120 K. L. Rao, S. K. Ramraj, T. Sundararmaiah, *J. Ind. Chem. Soc.*, 57 (1980) 833.
- 121 Y. Chretien-Bessiere, L. Duhamel, *Bull. Soc. Chim. France*, 2, 228 (1963) 228.
- 122 J. Protiva, L. Lepsa, E. Klinotova et al., *Èollect. Czech. Chem. Commun.*, 46 (1981) 2734.
- 123 B. R. Pradhan, D. K. Chakrabarti, S. Chakraborty, *Ind. J. Chem.*, 23B (1984) 1115.
- 124 S. Mahato, S. K. Banerjee, R. N. Chakravarti, *Bull. Calcutta School Trop. Med.*, 16 (1968) 122.
- 125 S. Mahato, S. K. Banerjee, R. N. Chakravarti, *Tetrahedron*, 27 (1971) 177.
- 126 N. P. Sahu, S. B. Mahato, R. N. Chakravarti, *J. Ind. Chem. Soc.*, 50 (1973) 771.
- 127 B. P. Pradhan, S. Chakraborty, T. Ray, P. Weyerstahl, *Ind. J. Chem.*, 27B (1988) 105.
- 128 Л. Г. Матюхина, И. А. Салтыкова, *Журн. общ. химии*, 46 (1976) 2759.
- 129 А. с. 505621 СССР, *Б И* № 9 (1976) 61.
- 130 M. Endova, E. Klinotova, J. Sejbál et al., *Èollect. Czech. Chem. Commun.*, 59 (1994) 1420.
- 131 F. N. Lugemwa, F.-Y. Huang, M. D. Bentley et al., *J. Agric. Food Chem.*, 38 (1990) 493.
- 132 J.-M. Lehn, G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. France*, 6 (1962) 1133.
- 133 B. P. Pradhan, P. Ghosh, *Ind. J. Chem.*, 32B (1993) 920.
- 134 О. Б. Флехтер, Л. Р. Нигматуллина, Л. Т. Карачурина и др., *Хим.-фармацевт. журн.*, 34 (2000) 17.
- 135 О. Б. Флехтер, Л. Т. Карачурина, Л. Р. Нигматуллина и др., Там же, 34 (2000) 3.
- 136 Ким Хя Ок, Г. А. Толстиков, В. С. Базалицкая, *Журн. общ. химии*, 40 (1970) 492.
- 137 Ким Хя Ок, Г. А. Толстиков, М. И. Горяев, *Изв. АН КазССР. Сер. хим.*, 6 (1970) 49.
- 138 J. Sejbál, J. Klinot, J. Protiva, A. Vystrèil, *Èollect. Czech. Chem. Commun.*, 51 (1986) 118.
- 139 А. В. Коровин, А. В. Ткачев, *Изв. РАН. Сер. хим.*, 2 (2001) 292.
- 140 K. Roy, K. Raja, A. Bhaduri, *Ind. J. Chem.*, 37B (1998) 774.
- 141 Л. Р. Нигматуллина, О. Б. Флехтер, Л. А. Балтина и др., *Химия природ. соединений*, 6 (2002) 458.
- 142 О. Б. Флехтер, Е. В. Третьякова, Н. И. Медведева и др., *Журн. орган. химии*, 40 (2004) 1140.
- 143 А. А. Ахрем, Ю. А. Титов, Микробиологические трансформации стероидов, Наука, Москва, 1965.
- 144 A. V. Vorob'ev, V. V. Grishko, J. V. Ivshina et al., *Mendelev Comm.*, (2001) 72.
- 145 S. A. Kouzi, P. Chatterjee, J. M. Pezzuto, M. T. Hamann, *J. Nat. Prod.*, 63 (2000) 1653.
- 146 P. Chatterjee, S. A. Kouzi, J. M. Pezzuto, M. T. Hamann, *Appl. Environ. Microbiol.*, 66 (2000) 3850.
- 147 T. A. Akihisa, Y. Takamine, K. Yoshizumi et al., *J. Nat. Prod.*, 65 (2002) 278.
- 148 H. Schulze, K. Pieron, *Berichte*, 2 (1922) 2332.
- 149 O. Dischendorfer, *Monatsh. Chem.*, 44 (1923) 123.
- 150 D. H. R. Barton, N. I. Holness, *J. Chem. Soc.*, (1952) 78.
- 151 W. Lawrie, J. McLean, G. R. Taylor, *Ibid.*, (1960) 4303.
- 152 S. G. Errington, E. L. Chisalberti, P. R. Jefferies, *Austr. J. Chem.*, 29 (1976) 1809.
- 153 E. Linkowska, *Polish J. Chem.*, 68 (1994) 875.
- 154 T. S. Li, J.-X. Wang, X.-J. Zheng, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1, 3949 (1998).
- 155 Н. И. Медведева, О. Б. Флехтер, Е. В. Третьякова и др., *Журн. орган. химии*, 40 (2004).
- 156 S. Lavoie, A. Pichette, F.-X. Garneau et al., *Synth. Commun.*, 31 (2001) 1565.
- 157 О. Б. Флехтер, Л. Р. Нигматуллина, Л. А. Балтина и др., *Хим.-фармацевт. журн.*, 36 (2002) 19.
- 158 М. В. Денисенко, Л. Э. Одинокова, Н. И. Уварова, *Химия природ. соединений*, 5 (1989) 655.
- 159 B. P. Pradhan, M. M. Mukherjee, D. K. Chakraborty, *Indian J. Chem.*, 22B (1983) 12.
- 160 J. Klinot, A. Vystrèil, *Èollect. Czech. Chem. Commun.*, 29 (1964) 516.
- 161 H. Fuchino, O. Nozawa, N. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, 42 (1994) 1745.
- 162 М. И. Горяев, Г. А. Толстиков, Л. Ф. Толстикова, Синтез природных соединений, их аналогов и фрагментов, Наука, Москва-Ленинград, (1965).
- 163 A. S. R. Anjaneyulu, M. N. Rao, A. Sree, V. S. Murty, *Ind. J. Chem.*, 19B (1980) 735.
- 164 J. Klinot, *Èollect. Czech. Chem. Commun.*, 27 (1962) 377.
- 165 R. P. Reddy, V. R. N. Reddy, A. Ravindranath, T. S. Ramiach, *Ind. J. Chem. Soc.*, 28B, (1989) 850.
- 166 B. P. Pradhan, S. Chakraborty, *Ind. J. Chem.*, 26B (1987) 465.
- 167 J. Sejbál, J. Klinot, D. Hrněšpova, A. Vystrèil, *Èollect. Czech. Chem. Commun.*, 50 (1985) 2753.
- 168 Yonghong Deng, J. K. Shyder, *J. Org. Chem.*, 67 (2002) 2864.
- 169 О. Б. Флехтер, Е. И. Бореко, Л. Р. Нигматуллина и др., Тез. докл. II Всерос. конф. «Химия и технология растительных веществ», Казань, 2002, с. 26.
- 170 М. В. Денисенко, Л. Э. Одинокова, В. А. Денисенко, Н. И. Уварова, *Химия природ. соединений*, 3 (1991) 128.
- 171 M. V. Denisenko, N. D. Pokhilo, L. E. Odnokova et al., *Tetrahedron Lett.*, 37 (1996) 5187.
- 172 J. Wheeler, *Pharm. J.*, 12 (1899) 494.
- 173 H. V. Euler, *Arkiv kemi mineral geol.*, 9 (1925) 6.
- 174 Ю. К. Василенко, В. Ф. Семенченко, Л. М. Фролова и др., *Эксперим. клин. фармакол.*, 56 (1993) 53.
- 175 K. Sheth, E. Bianchi, R. Wiedhope, J. R. Gole, *J. Pharm. Sci.*, 62 (1973) 139.
- 176 F. Hashimoto, Y. Kashiwada, L. M. Cosentino et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 5 (1997) 2133.
- 177 Пат. № 2174982 РФ, 2001.
- 178 А. Г. Покровский, О. А. Плясунова, Т. Н. Ильичева и др., *Химия в интересах устойчивого развития*, 9 (2001) 485.
- 179 Т. В. Ильина, Е. А. Семенова, О. А. Плясунова и др., *Бюлл. СО РАМН*, 2 (2002) 20.
- 180 Г. А. Толстиков, Н. И. Петренко, Н. В. Еланцева и др., Пат. РФ 2211843, 2003.
- 181 S. L. Holz-Smith, I.-C. Sun, L. Jin et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 45 (2001) 60.
- 182 I.-C. Sun, C.-H. Chen, Y. Kashiwada et al., *J. Med. Chem.*, 45 (2002) 4271.
- 183 R. Bouboutou, N. Dereu, M. Evers et al., Eur. Pat. Appl. EP 542,622 [С. А. 119 (1993) 271442u].
- 184 N. Dereu, M. Evers, C. Poujade, F. Soler, Заявка 2705097 Франция [РЖХим (1996) 23073П].
- 185 N. Dereu, M. Evers, C. Poujade, F. Soler, PCT Int. Appl. WO 94 26,695 [С. А. 122 (1994) 214296n].
- 186 К.-Н. Lee, S. L. Morris-Natschke, *Pure Appl. Chem.*, 71 (1999) 1045.

- 187 F. Li, R. Goila-Gaur, K. Salzwedel, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 100 (2003) 13555.
- 188 C. Ma, N. Nakamura, H. Miyashiro *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 47 (1999) 141.
- 189 B. Labrosse, O. Pleskoff, N. Sol, *et al.*, *J. Virol.*, 71 (1997) 8230.
- 190 B. Labrosse, C. Treboute, M. Alison, *Ibid.*, 74 (2000) 2142.
- 191 I.-C. Sun, Y. Kashiwada, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee, *Current Top. Med. Chem.*, 3 (2003) 155.
- 192 Е. А. Семенова, О. А. Плясунова, Н. И. Петренко и др., *ДАН*, 391 (2003) 556.
- 193 E. I. Boreko, N. I. Pavlova, O. V. Savinova, O. B. Flekhter, *News Biomed. Sci.*, 3 (2002) 86.
- 194 N. I. Pavlova, O. V. Savinova, S. N. Nikolaeva *et al.*, *Fitoterapia*, 74 (2003) 489.
- 195 R. M. Carlson, P. A. Krasutsky, M. R. U. Karim, US Pat. 5,750,578.
- 196 В. Г. Платонов, А. Д. Зорина, М. А. Гордон и др., *Хим.-фармацевт. журн.*, 29 (1995) 42.
- 197 Л. Т. Карачурина, О. Б. Флехтер, Т. А. Сапожникова и др., Тез. докл. VI Международ. конф. «Биоантиоксидант», Москва, 2002, с. 248.
- 198 E. Pisha, H. Chai, I. S. Lee *et al.*, *Nature Medicine*, 1 (1995) 1046.
- 199 M. Pezzuto, T. K. Dac Gupta, M. L. Schmidt, K. M. Kuzmanoff, US Pat. 5962527 [*РЖХим* (2000) 00.18-19O243П].
- 200 H. J. Kwon, J. S. Shim, J. H. Kim *et al.*, *Jpn. Cancer Lett.*, 93 (2002) 417.
- 201 S. Fulda, C. Scaffidi, S. A. Susin *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 273 (1998) 33942.
- 202 M. L. Schmidt, K. L. Kuzmanoff, M. L. Liang-Indeck, J. M. Pezzuto, *Eur. J. Cancer*, 33 (1997) 2007.
- 203 W. Wick, C. Grimmel, B. Wagenknecht *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 289 (1999) 1306.
- 204 S. Fulda, C. Friesen, M. Los *et al.*, *Cancer Res.*, 57 (1997) 4956.
- 205 S. Fulda, S. A. Susin, G. Kroemer, K.-M. Debatin, *Ibid.*, 58 (1998) 4453.
- 206 S. Fulda, K.-M. Debatin, *Med. Pediatr. Oncol.*, 35 (2000) 616.
- 207 E. Selzer, C. Thallinger, C. Hoeller *et al.*, *Molecular Medicine*, 8 (2002) 877.
- 208 M. Rieber, R. M. Strasberg, M. Rieberg, *DNA Cell Biol.*, 17 (1998) 399.
- 209 S. Fulda, I. Jeremias, H. H. Steiner *et al.*, *Int. J. Cancer*, 82 (1999) 435.
- 210 Ямагути Широко, Сугимото Масанобу, Асано Исао, Мураками Такао, Танака Нобуеси, *Jpn. Pat.* 62-301580 [*РЖХим* (1990) 11 O 202П]
- 211 J. M. Pezzuto, G. T. O. Das, D. S. H. L. Kim, US Pat. 5869535.
- 212 W. C. Ye, Q. W. Zhang, W. L. W. Hsiao *et al.*, *Planta Med.*, 68 (2002) 183.
- 213 Z. N. Ji, W. C. Ye, G. G. Liu, W. L. W. Hsiao, *Life Sci.*, 72 (2002) 1.
- 214 K. Hata, K. Hori, H. Ogasawara, S. Takahashi, *Toxicol. Lett.*, 143 (2003) 1.
- 215 J. Sarek, J. Klinot, P. Dzubak *et al.*, *J. Med. Chem.*, 46 (2003) 5402.
- 216 J. C. P. Steele, D. C. Warhurst, G. C. Kirby, M. S. J. Simmonds, *Phytother. Res.*, 13 (1999) 115.
- 217 Valterová, J. Klinot, A. Vystrěl, *Éllect. Czech. Chem. Commun.*, 48 (1983) 649.
- 218 C. Chandrami, R. D. Manohar, D. G. L. Krupadanam, R. V. Dashavantha, *Phytotherapy Res.*, 17 (2003) 129.
- 219 S. J. Jagadeesh, C. L. D. Krupadanam, G. Srimannarayana, *J. Agric. Food Chem.*, 46 (1998) 2797.
- 220 Л. Т. Карачурина, Т. А. Сапожникова, Ф. С. Зарудий и др., *Экспер. клин. фармакол.*, 66 (2003) 56.
- 221 I. K. Adnyana, Y. Tezuka, A. H. Banskota *et al.*, *J. Nat. Prod.*, 64 (2001) 360.
- 222 K. Hirova, T. Takahashi, N. Miura *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 10 (2002) 3229.
- 223 И. Н. Цымбал, Н. М. Сторожок, Н. И. Петренко, Г. А. Толстиков, Тез. докл. VI Международ. конф. «Биоантиоксидант», Москва, 2002, с. 607.
- 224 И. В. Сорокина, Т. Г. Толстикова, Е. Б. Бубнова и др., Тез. докл. 2-го съезда науч. об-ва фармакологов, Москва, 2003, с. 186.
- 225 И. В. Сорокина, Е. Б. Бубнова, Т. Г. Толстикова и др., Тез. докл. XII Международ. семинара «Медицина XXI века», Низкие Татры, Словакия, 2004, с. 21.
- 226 P. K. Mukherjee, K. Saha, J. Das *et al.*, *Planta Med.*, 63 (1997) 367.
- 227 Л. Т. Карачурина, Т. А. Сапожникова, Ф. С. Зарудий и др., *Хим.-фармацевт. журн.*, 36 (2002) 32.
- 228 H. Otsuka, S. Fujioka, T. Komiya *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 29 (1981) 3099.
- 229 S. Manez, M. C. Recio, R. M. Giner, J. L. Rios, *Eur. J. Pharmacol.*, 334 (1997) 103.
- 230 H. Safayhi, E.-R. Sailer, *Planta Med.*, 63 (1997) 487.
- 231 А. С. Иванов, Т. С. Захарова, Л. Э. Одинокова, Н. И. Уварова, *Хим.-фармацевт. журн.*, 9 (1987) 1091.
- 232 В. J. Bradury, S. J. Soper, J. Kaczvinsky *et al.*, US Pat 6,124,362, 2000.
- 233 M. Nishida, H. Naeshiro, T. Asai, O. Hashimoto, *Jpn. Pat.* 05,186,326 [С. А., 119 (1994) 210259t].
- 234 S. H. Cho, K. Gottlieb, U. Santhanam, *Eur. Pat. Appl. EP* 717,983 [С. А., 125 (1996) 95589].