УДК 547.371+547.91.4+547.314.2
DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2019.3.5

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ

© А. В. Орлов, Н. Г. Комиссарова*, М. С. Юнусов

Уфимский институт химии УФИЦ РАН
Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 71.

Тел.: +7 (347) 235 66 86.

*Email: ngkom@anrb.ru

Разработан способ получения бетулиновой кислоты, основанный на селективной защите первичного гидроксила бетулина винильной группой, вводимой O-винилированием ацетиленом в суперосновной среде КОН–ДМСО. Способ исключает применение дорогостоящих реагентов для защиты гидроксильных групп в бетулине, сокращает схему получения бетулиновой кислоты за счет объединения стадий C³–O-ацетилирования и деблокирования защищенного гидроксила.

Ключевые слова: бетулин, бетулиновая кислота, ацетилен, суперосновная среда.

Бетулиновая кислота (**1**) является лидирующим соединением для разработки лекарственных агентов на платформе пентациклических тритерпеноидов лупанового ряда [1–4]. С момента открытия антимеланомной активности бетулиновой кислоты [5] обнаружено, что бетулиновая кислота и ее производные обладают выраженной противоопухолевой активностью в отношении различных клеточных линий рака, а также проявляют противовирусное, антимикробное, противомаларийное, противовоспалительное, противодиабетическое, антиишемическое, иммуномодулирующее действие, обладают низкой токсичностью и имеют различные механизмы фармакологического действия. [3–4; 6–8].

Выделение бетулиновой кислоты **1** из растительного сырья в количествах, необходимых для синтеза ее производных и изучения биологической активности, из-за низкого содержания в природных источниках оказывается нерентабельным. В связи с этим актуальным является разработка эффективных синтетических способов получения кислоты **1**. Бетулиновую кислоту получают из бетулина, содержание которого в коре березы рода *Betula* достигает 30% [8–9]. В литературе для получения бетулиновой кислоты предложено три основных группы методов. Первая из них предполагает сохранение стереохимии 3β-ОН-группы в исходном бетулине (**2**), в результате манипулирования защитными группами гидроксифункций приводящего к ключевому 3β-ацетоксибетулину (**4**). Окисление последнего в 3β-ацетоксибетулиновую кислоту (**5**) и по-

следующий гидролиз приводят к бетулиновой кислоте **1** с выходом ~55% (в расчете на **2**) [8–11].

Вторая группа методов основана на окислении бетулина **2** до бетулиновой кислоты в одну или в две стадии и последующее восстановление 3-кетогруппы, чаще всего действием NaBH₄, приводящем к кислоте **1** в виде смеси 3α/3β-диастереомеров [10–15]. Выделение кислоты **1** из этой смеси проводят кристаллизацией или колоночной хроматографией.

В последние годы развиваются методы получения кислоты **1**, основанные на двухстадийном селективном окислении первичной гидроксильной группы бетулина **2** вначале в альдегидную, а затем в карбоксильную функцию различными окислителями, а так же в присутствии катализаторов, таких, как TEMPO, 4-ацетамидо-TEMPO, RuCl₂(PPh₃)₃ или Ag₂O [14; 16–18].

В предлагаемой статье описан способ получения кислоты **1** из бетулина **2**, с использованием селективной защиты C²⁸-гидроксильной группы O-винилированием ацетиленом в суперосновной системе КОН/ДМСО.

O-Винилирование спиртов ацетиленом в суперосновной системе является основным методом синтеза виниловых эфиров различных гидроксилсодержащих соединений (алифатические спирты, фенолы, нафтолы, сахара, стероиды) как в лабораторной практике, так и в промышленности [19–20]. Метод отвечает требованиям «зеленой химии», является эффективным и безопасным [19–22].

Виниловый эфир бетулина (**3**) получали по методу, разработанному нами ранее [23], пропуская через смесь бетулин – KOH/ДМСО ток ацетилена при 80°C в течение 2.5 ч. Выход эфира **3** после очистки его методом колоночной хроматографии на SiO₂, ипрегнированном Et₃N составил 88%.

Последующее C³-O-ацетилирование винилового эфира **3** действием уксусного ангидрида Ac₂O в пиридине и обработка полученного 28-винилоксилуп-20(29)-ен-3β-ацетата без выделения из реакционной массы 20%-ной соляной кислотой, приводящая к удалению винильной защиты C²⁸-гидроксила, давала 28-гидроксилуп-20(29)-ен-3β-ацетат **4**. Выход соединения **4** после очистки флэш-хроматографией на SiO₂ составил 89%. Окисление спирта **4** пиридиний хлорхроматом в CH₂Cl₂ с образованием соответствующего альдегида и окисление его действием NaClO₂/NaH₂PO₄/2-метил-2-бутен приводило к 3β-ацетоксибетулиновой кислоте (**5**) с выходом 88%.

Деацетилированием 3β-ацетоксибетулиновой кислоты **5** действием K₂CO₃ в MeOH получали бетулиновую кислоту **1**, выход которой в расчете на бетулин составил около 50%.

Таким образом, предлагаемый способ получения бетулиновой кислоты исключает применение дорогостоящих реагентов, используемых для защиты гидроксильных групп в бетулине, и сокращает схему получения за счет объединения стадий C³-O-ацетилирования и удаления винильной защитной группы первичного гидроксила в бетулине.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на спектрометре «Bruker-AM-300» с рабочей частотой 300.13 МГц (¹H) и 75.47 МГц (¹³C) или «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500.13 МГц (¹H) и 125.47 МГц

(¹³C) при температуре образца 298 К в растворе CDCl₃. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) относительно сигнала растворителя: δH 7.27 м.д., δC 77.1 м.д.(CDCl₃). константы спин-спинового взаимодействия (KCCB) приведены в Гц. Масс-спектры получены методом ионизации электрораспылением на квадрупольном жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu). Для колоночной хроматографии использовали SiO₂ (марка «Л», 100/160 мкм, Россия). Для ТСХ применяли пластинки «Sorbfil» (г. Краснодар, ООО «Имид»). Температуру плавления определяли на столике Кофлера. Бетулин **2** выделяли из коры березы по методу [24].

28-Винилоксилуп-20(29)-ен-3β-ол 3. Через смесь 0.5 г (1.13 ммоль) бетулина **2** и 0.38 г (5.93 ммоль) KOH × 0.5 H₂O в 50 мл ДМСО барботировали ацетилен 2.5 ч при 80°C (ТСХ-контроль реакции). Реакционную массу охлаждали, разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром, органический слой промывали водой, высушивали Na₂SO₄, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на SiO₂, обработанном Et₃N (гексан:этилацетат, 5:1), получали 0.40 г (88%) эфира **3** (конверсия **2** – 86%). Т. пл. 106-107°C. [α]_D²⁰ +6.4° (с 2.16, толуол). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, CDCl₃, TMC): 0.70 д (1H, H-5, J 9.7), 0.75 с (3H, CH₃), 0.82 с (3H, CH₃), 0.96 с (3H, CH₃), 0.98 с (3H, CH₃), 1.02 с (3H, CH₃), 1.68 с (3H, CH₃-30), 2.40 дт (1H, H-19, J 10.5, 10.5, 5.0), 3.15 дд (1H, H-3, J 10.5, 5.0), 3.35 д (1H, H-28a, J 9.5), 3.80 д (1H, H-28b, J 9.5), 3.95 д (1H, O-винил: H_A, J 6.6), 4.17 д (1H, O-винил: H_B, J 14.4), 4.58 с (1H, H-29a), 4.68 с (1H, H-29b), 6.52 дд (1H, O-винил: H_X, J 14.4, 6.6) (приведены только характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ¹³C (125.47 МГц, CDCl₃, TMC): 14.80, 15.38, 15.96, 16.11, 18.30,

19.11, 20.81, 25.20, 27.12, 27.39, 27.99, 29.78, 29.82, 34.19, 34.58, 37.15, 37.61, 38.70, 38.87, 40.89, 42.69, 46.71, 47.94, 48.80, 50.37, 55.28, 66.14, 78.96 (C-3), 85.54 (O-винил: C-β), 109.73 (C-29), 150.41 (C-20), 152.82 (O-винил: C-α). Найдено, %: С 81.87; Н 11.58. C₃₂H₅₂O₂. Вычислено, %: С 81.99; Н 11.18.

28-Гидроксилуп-20(29)-ен-3β-ацетат 4. Раствор 0.34 г (0.725 ммоль) винилового эфира **3** и 0.34 мл (3.625 ммоль) Ас₂О в 4 мл безводн. Ру перемешивали 4 ч, оставляли на ночь, добавляли 15 мл 20%-ного раствора НСl, экстрагировали СНCl₃ (3×15 мл), органический слой промывали водой, высушивали Na₂SO₄. Растворитель упаривали, остаток хроматографировали на SiO₂ (гексан, гексан:ЭА, 20:1, 10:1, 5:1), получали 0.31 г (89%) ацетата **4**. Спектр ЯМР ¹H (300.13 МГц, CDCl₃): 0.83 с (3H, CH₃), 0.84 с (6H, CH₃), 0.97 с (3H, CH₃), 1.02 с (3H, CH₃), 1.68 с (3H, CH₃), 2.04 с (3H, ОС(О)CH₃), 2.38 тд (1H, H-19, J 10.2, 5.7), 3.32 д (1H, H-28a, J 10.8), 3.79 д (1H, H-28b, J 10.8), 4.47 дд (1H, H-3, J 9.9, 5.4), 4.58 д (1H, H-29a, J 1.8), 4.67 д (1H, H-29b, J 1.8) (приведены только характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ¹³C (75.47 МГц, CDCl₃): 14.67, 15.94, 16.07, 16.42, 18.13, 19.01, 20.79, 21.21, 23.62, 25.12, 26.99, 27.87, 29.13, 29.71, 33.90, 34.11, 37.02, 37.24, 37.72, 38.33, 40.67, 42.65, 47.74, 47.74, 48.69, 50.25, 55.32, 60.39 (C-28), 80.89 (C-3), 109.63 (C-29), 150.37 (C-20), 170.93 (C=O). Лит. [25].

3β-Ацетоксилуп-20(29)-ен-28-овая кислота 5. Суспензию 0.20 г (0.413 ммоль) ацетата **4** и 0.133 г (0.619 ммоль) пиридинийхлорхромата в 48 мл безводн. СН₂Cl₂, перемешивали 2 ч (контроль по ТСХ), разбавляли 25 мл Et₂O, перемешивали 10 мин, реакционную массу фильтровали через слой SiO₂, растворитель упаривали. К полученному остатку (3β-ацетоксилуп-20(29)-ен-28-аль) приливали 0.17 мл (1.656 ммоль) 2-метил-2-бутена в 10 мл t-BuOH добавляли по каплям раствор 0.30 г (2.484 ммоль) NaH₂PO₄ и 0.225 г (2.484 ммоль) NaClO₂ в 40 мл H₂O, перемешивали 20 мин (контроль реакции по ТСХ). Приливали 50 мл H₂O, экстрагировали СНCl₃ (5 × 30 мл), органический слой отделяли, промывали водой, высушивали Na₂SO₄, растворитель упаривали, остаток очищали методом флэш-хроматографии на SiO₂, получали 0.18 г (88%) кислоты **5**. Спектр ЯМР ¹H (300.13 МГц, CDCl₃): 0.83 с (3H, CH₃), 0.85 с (6H, CH₃), 0.89 с (3H, CH₃), 0.97 с (3H, CH₃), 1.69 с (3H, CH₃-30), 2.04 с (3H, ОС(О)CH₃), 3.00 м (1H, H-19), 4.49 дд (1H, H-3, J 9.2, 6.3), 4.61 с (1H, H-29a), 4.74 с (1H, H-29b), 10.7 уш. с (1H, COOH) (приведены только характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ¹³C (75.47 МГц, CDCl₃): 14.61, 15.99, 16.13, 16.42, 18.10, 19.30, 20.79, 21.30, 23.64, 25.37, 27.91, 29.64, 30.52, 32.11, 34.17, 37.05, 37.05, 37.74, 38.31, 38.38, 40.62, 42.36, 46.91, 49.20, 50.32, 55.35, 56.38, 80.93 (C-3), 109.72 (C-29), 150.35 (C-20), 171.11 (CH₃OC=O), 182.76 (C-28). Лит. [9].

3β-Гидроксилуп-20(29)-ен-28-овая кислота (бетулиновая кислота) 1. Раствор 0.17 г (0.34 ммоль) ацетата **4** в 40 мл метанола перемешивали с 0.85 г (10.086 ммоль) K₂CO₃ 3 ч при 40°C (контроль реакции - по ТСХ). Растворитель упаривали, остаток промывали СНCl₃, растворяли в воде (50 мл), добавляли 20%-ный раствор НСl (до pH ~ 1), экстрагировали СНCl₃, органический слой отделяли, промывали водой, высушивали Na₂SO₄, растворитель упаривали, остаток очищали флэш-хроматографией на SiO₂ (гексан, гексан:ЭА, 10:1), получали 0.12 г (77%) кислоты **1**. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, CDCl₃, TMC): 0.68 д (1H, H-5, J 9.8), 0.76 с (3H, CH₃), 0.83 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 0.96 с (3H, CH₃), 0.98 с (3H, CH₃), 1.71 с (3H, CH₃-30), 1.97 м (2H), 2.19 м (1H), 2.27 м (1H), 3.01 тд (1H, H-19, J 10.4, 5.8), 3.19 дд (1H, H-3, J 11.4, 4.7), 4.61 с (1H, H-29a), 4.74 с (1H, H-29b) (приведены только характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ¹³C (125.47 МГц, CDCl₃, TMC₃): 14.70, 15.34, 16.04, 16.12, 18.29, 19.37, 20.86, 25.51, 27.40, 27.99, 29.71, 30.57, 32.16, 34.33, 37.04, 37.22, 38.41, 38.72, 38.87, 40.6, 42.45, 46.90, 49.29, 50.52, 55.36, 56.33, 79.02 (C-3), 109.69 (C-29), 150.41 (C-20), 181.75 (C-28). Лит. [9]. ESI-MS, m/z: 455 [M-H]⁺ (вычислено 456 для C₃₀H₄₈O₃).

Работа выполнена по теме гос. задания №АААА-А17-117011910025-6 УФИХ УФИЦ РАН. Спектральная часть исследования проведена на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tolstikova T. G., Sorokina I. V., Tolstikov G. A., Tolstikov A. G., Flekhter O. B. Biological activity and pharmacological prospects of lupane terpenoids: I. Natural lupane derivatives. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2006. Vol. 32. No. 1. Pp. 37–49.
2. Tolstikova T. G., Sorokina I. V., Tolstikov G. A., Tolstikov A. G., Flekhter O. B. Biological activity and pharmacological prospects of lupane terpenoids: II. Semisynthetic lupane derivatives (review) // Russ. J. Bioorg. Chem. 2006. Vol. 32. No. 3. Pp. 261–276.
3. Sousa J.L.C., Freire C.S.R., Silvestre A.J.D., Silva A.M.S. Recent developments in the functionalization of betulinic acid and its natural analogues: A route to new bioactive compounds // Molecules. 2019. Vol. 24. No. 2. Pp. 355.
4. Ríos Y. L., Mániz S. New pharmacological opportunities for betulinic acid // Planta Med. 2018. Vol. 84. No. 1. Pp. 8–19.
5. Pisha E., Chain H., Lee I.-S., Chagwedera T. E., Farnsworth N. R., Cordell G. A., Beecher C. W., Fong H.H.S., Kinghorn A. D., Brown D. M., Wani M. C., Wall M. E., Hieken T. J., Gupta T.K.D., Pezzuto J. Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis // Nature medicine. 1995. Vol. 1. No. 10. Pp. 1046–1051.
6. Luo R., Fang D., Chu P., Wu H., Zhang Z., Tang Z. Multiple molecular targets in breast cancer therapy by betulinic acid // Biomed. Pharmacother. 2016. Vol. 84. Pp. 1321–1330.
7. Yogeeswari P., Sriram D. Betulinic acid and its derivatives: A review on their biological properties. // Curr. Med. Chem. 2005. Vol. 12. Pp. 657–666.
8. Krasutsky P. A. Birch bark research and development // Nat. Prod. Rep. 2006 Vol. 23. Pp. 919–942.
9. Rössmann A. K., Kremsmayr T., Gaertner P., Zirbs R., Bica K. Toward a benign strategy for the manufacturing of betulinic acid // Green Chem. 2017. Vol. 19. Pp. 1014–1022.
10. Kim D.S.H., Chen Z., Tuyen N. V., Pezzuto J. M., Qiu S., Lu Z. Z. A concise semi-synthetic approach to betulinic acid

- from betulin // *Synth. Commun.* 1997. Vol. 27. No. 9. Pp. 1607–1612.
11. Albrecht J., Schröder J., Verfahren zur herstellung von 3-hydroxy-geschutzter betulinsaure // *Pat. DE 102004012951 A 1*. 2005.
  12. Кузнецов Б. Н., Левданский В. А., Кузнецова С. А., Когай Т. И. Синтез биологически активных тритерпеновых соединений на основе бетулина // *Journal of Siberian Federal University. Chemistry*. 2011. Vol. 4. No. 4. Pp. 408–423.
  13. Pichette A., Liu H., Roy C., Tanguay S., Simard F., Lavoie S. Selective oxidation of betulin for the preparation of betulinic acid, an antitumoral compound // *Synth. Commun.* 2004. Vol. 34. No. 21. Pp. 3925–3937.
  14. Barthel A., Stark S., Csuk R. Oxidative transformations of betulinol // *Tetrahedron*. 2008. Vol. 64. No. 39. Pp. 9225–9229.
  15. Melnikova N., Burlova I., Kiseleva T., Klabukova I., Gulenova M., Kislitsin A., Vasin V., Tanaseichuk B. A practical synthesis of betulinic acid using selective oxidation of betulin on aluminium solid support // *Molecules*. 2012. Vol. 17. Pp. 11849–11863.
  16. Csuk R., Schmuck K., Schäfer R. A practical synthesis of betulinic acid // *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 47. P. 8769–8770.
  17. Jukka T., Niko W., Minni P., Sami A., Jari Y.-K. Method for preparation of betulinic acid from betulin // *Pat. SE 2011050818*. 2013.
  18. Krasutsky P. A., Pushechnikov A., Sergeeva T. Selective oxidation of triterpenes employing TEMPO. *Pat. US 2009/0076290 A1*. 2009.
  19. Trofimov B. A., Vasil'tsov A. M., Schmidt E. Y., Zaitsev A. B., Mikhaleva A. I., Afonin A. V. Direct vinylation of cholesterol with acetylene // *Synthesis*. 2000. No. 11. Pp. 1521–1522.
  20. Trofimov B. A., Parshina L. N., Oparina L. A., Tantsyrev A. P., Khil'ko M. Y., Vysotskaya O. V., Stepanov A. V., Gusarova N. K., Henkelmann J. Direct vinylation of glucose derivatives with acetylene // *Tetrahedron*. 2007. Vol. 63. No. 47. Pp. 11661–11665.
  21. Trofimov B. A., Gusarova N. K. Acetylene: new possibilities of classical reactions // *Uspekhi Khimii*. 2007. Vol. 76. No. 6. Pp. 550–570.
  22. Ledovskaya M. S., Voronin V. V., Rodygin K.S. Methods for the synthesis of O-, S- and N-vinyl derivatives. // *Russ. Chem. Rev.* 2018. Vol. 87 No. 2. Pp. 167–191.
  23. Orlov A. V., Komissarova N. G., Shitikova O. V. Synthesizing betulin vinyl ethers via direct vinylation by acetylene in superbasic KOH/DMSO medium. // *Chemistry for sustainable development*. 2011. Vol. 19. No. 2. Pp. 213–216.
  24. Junusov M. S., Komissarova N. G., Belenkova N. G. Method for preparing betulin and lupeol // *Pat. RU. №2270201*. 2006.
  25. Xu Y.-Ch., Bizuneh A., Walker C. A Reagent for selective deprotection of alkyl acetates // *J. Org. Chem.* 1996. Vol. 61. No. 25. Pp. 9086–9089.

Поступила в редакцию 29.07.2019 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2019.3.5

METHOD FOR PRODUCING BETULINIC ACID

© A. V. Orlov, N. G. Komissarova*, M. S. Yunusov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of RAS
71 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.**Phone: +7 (347) 235 66 86.***Email: ngkom@anrb.ru*

Betulinic acid is the leading compound for the development of medicinal agents on the platform of pentacyclic triterpenoids of the lupane series. Betulinic acid has a wide range of biological activity, low toxicity, and various mechanisms of pharmacological action. Isolation of betulinic acid 1 from the natural sources is unprofitable due to its low content in them. In this regard, the development of effective synthetic methods for producing acid is relevant. The article describes a method for producing acid from betulin using the selective protection of the C²⁸-hydroxyl group by O-vinylation with acetylene in the KOH/DMSO superbase system. This approach excludes application of expensive reagents, which are used for hydroxyl group protection in betulin usually, and reduced the pathway of obtaining due to combination of stages C³-O-acetylation and removal of the vinyl protective group. O-vinylation of alcohols with acetylene in a superbase system is the main method for the synthesis of vinyl ethers of various hydroxy-containing compounds both in laboratory practice and in industry. The method meets the requirements of "green chemistry"; it is effective and safe. 28-Vinyloxylup-20(29)-en-3β-ol was prepared according to the method we developed earlier. A stream of acetylene was passed through a mixture of betulin – KOH/DMSO at 80 °C for 2.5 h. The yield of ether 3 after purification using column chromatography on SiO₂ treated with Et₃N was 88%. Subsequent C³-O-acetylation of vinyl ether (Ac₂O-Py) and treatment of the 28-vinyloxylup-20(29)-en-3β-acetate obtained without isolating with 20% hydrochloric acid lead to the removal of the vinyl protection of the C²⁸-hydroxyl group, with the formation of 28-hydroxylup-20(29)-ene-3β-acetate. The yield of the acetate after flash chromatography purification on SiO₂ was 89%. The oxidation of the acetate by pyridinium chlorochromate in CH₂Cl₂ with formation of corresponding aldehyde and its further oxidation by the action of NaClO₂/NaH₂PO₄/2-methyl-2-butene leads to 3β-acetoxylbetulinic acid with a yield 88%. Betulinic acid was obtained by the deacetylation of 3β-acetoxylbetulinic acid by K₂CO₃ in MeOH. The yield of betulinic acid calculated by the betulin was about 50%.

Keywords: betulin, betulinic acid, acetylene, superbase system.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Tolstikova T. G., Sorokina I. V., Tolstikov G. A., Tolstikov A. G., Flekhter O. B. Russ. J. Bioorg. Chem. 2006. Vol. 32. No. 1. Pp. 37–49.
2. Tolstikova T. G., Sorokina I. V., Tolstikov G. A., Tolstikov A. G., Flekhter O. B. Russ. J. Bioorg. Chem. 2006. Vol. 32. No. 3. Pp. 261–276.
3. Sousa J.L.C., Freire C.S.R., Silvestre A.J.D., Silva A.M.S. Molecules. 2019. Vol. 24. No. 2. Pp. 355.
4. Ríos Y. L., Máñez S. Planta Med. 2018. Vol. 84. No. 1. Pp. 8–19.
5. Pisha E., Chain H., Lee I-S., Chagwedera T. E., Farnsworth N. R., Cordell G. A., Beecher C. W., Fong H.H.S., Kinghorn A. D., Brown D. M., Wani M. C., Wall M. E., Hieken T. J., Gupta T.K.D., Pezzuto J. Nature medicine. 1995. Vol. 1. No. 10. Pp. 1046–1051.
6. Luo R., Fang D., Chu P., Wu H., Zhang Z., Tang Z. Biomed. Pharmacother. 2016. Vol. 84. Pp. 1321–1330.
7. Yogeeswari P., Sriram D. Curr. Med. Chem. 2005. Vol. 12. Pp. 657–666.
8. Krasutsky P. A. Nat. Prod. Rep. 2006 Vol. 23. Pp. 919–942.
9. Ressmann A. K., Kremismayr T., Gaertner P., Zirbs R., Bica K. Green Chem. 2017. Vol. 19. Pp. 1014–1022.
10. Kim D.S.H., Shen Z., Tuyen N. V., Pezzuto J. M., Qiu S., Lu Z. Z. Synth. Commun. 1997. Vol. 27. No. 9. Pp. 1607–1612.
11. Albrecht J., Schröder J. Pat. DE 102004012951 A 1. 2005.
12. Kuznetsov B. N., Levanskii V. A., Kuznetsova S. A., Kogai T. I. Journal of Siberian Federal University. Chemistry. 2011. Vol. 4. No. 4. Pp. 408–423.
13. Pichette A., Liu H., Roy C., Tanguay S., Simard F., Lavoie S. Synth. Commun. 2004. Vol. 34. No. 21. Pp. 3925–3937.
14. Barthel A., Stark S., Csuk R. Tetrahedron. 2008. Vol. 64. No. 39. Pp. 9225–9229.

15. Melnikova N., Burlova I., Kiseleva T., Klabukova I., Gulenova M., Kislitsin A., Vasin V., Tanaseichuk V. *Molecules*. 2012. Vol. 17. Pp. 11849–11863.
16. Csuk R., Schmuck K., Schäfer R. *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 47. Pp. 8769–8770.
17. Jukka T., Niko W., Minni P., Sami A., Jari Y.-K. *Pat. Pp.* 2011050818. 2013.
18. Krasutsky P. A., Pushechnikov A., Sergeeva T. Selective oxidation of triterpenes employing TEMPO. *Pat. US* 2009/0076290 A1. 2009.
19. Trofimov B. A., Vasil'tsov A. M., Schmidt E. Y., Zaitsev A. B., Mikhaleva A. I., Afonin A. V. *Synthesis*. 2000. No. 11. Pp. 1521–1522.
20. Trofimov B. A., Parshina L. N., Oparina L. A., Tantsy-rev A. P., Khil'ko M. Y., Vysotskaya O. V., Stepanov A. V., Gusarova N. K., Henkelmann J. *Tetrahedron*. 2007. Vol. 63. No. 47. Pp. 11661–11665.
21. Trofimov B. A., Gusarova N. K. *Uspekhi Khimii*. 2007. Vol. 76. No. 6. Pp. 550–570.
22. Ledovskaya M. S., Voronin V. V., Rodygin K. S. *Russ. Chem. Rev.* 2018. Vol. 87 No. 2. Pp. 167–191.
23. Orlov A. V., Komissarova N. G., Shitikova O. V. *Chemistry for sustainable development*. 2011. Vol. 19. No. 2. Pp. 213–216.
24. Junusov M. S., Komissarova N. G., Belenkova N. G. *Pat. RU*. No. 2270201. 2006.
25. Xu Y.-Ch., Bizuneh A., Walker C. J. *Org. Chem.* 1996. Vol. 61. No. 25. Pp. 9086–9089.

Received 29.07.2019.