УДК 547.824:542.91:548.737
DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.2.24

ПЕРЕГРУППИРОВКА БЕТУЛИНА ПО ВАГНЕРУ-МЕЕРВЕЙНУ В ПРИСУТСТВИИ КИСЛОТ ЛЬЮИСА

©Р. Р. Саяхов, Н. И. Медведева, М. П. Яковлева*,
В. А. Выдрина, Н. М. Ишмуратова

Уфимский Институт химии УФИЦ РАН
Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 69.

Тел.: +7 (347) 235 55 60.

Email: insect@anrb.ru

Проведено исследование влияния ряда кислот Льюиса – безводных хлоридов висмута (III), алюминия (III), железа (III), никеля (II), цинка (II) и меди (I) – на направление перегруппировки Вагнера-Меервейна пентациклического тритерпеноида бетулина. Хлориды металлов были выбраны для исключения влияния на катализ анионов иной природы. Под действием слабой (SnCl_4) и промежуточных по силе (NiCl_2 и AlCl_3) кислот Льюиса перегруппировка по Вагнеру-Меервейну бетулина проходила по кольцу Е с образованием единственного продукта – аллобетулина, с выходом 60%. Под действием промежуточных по силе кислот Льюиса (ZnCl_2 и BiCl_3) и сильной (FeCl_3) реакция протекала по обоим кольцам с образованием смеси ангидропроизводных, отличающихся положением двойной связи с преобладанием региоизомера с ненасыщенностью в кольце В.

Ключевые слова: тритерпеноид бетулин, кислоты Льюиса, перегруппировка Вагнера-Меервейна, изомеризация.

Введение

Тритерпеноид бетулин (**1**), содержащийся в значительных (до 30%) количествах в коре березы белой (*Betula pendula* Roth.), привлекает сегодня огромное внимание химиков и фармакологов из-за широкого спектра биологической активности: антираhitной, антисептической, гипохолестеринемической, ранозаживляющей, желчегонной, противовоспалительной, гепатопротекторной, противоопухолевого действия, включая анти-ВИЧ [1–3].

Бетулин (**1**) при действии кислотных катализаторов перегруппировывается по Вагнеру-Меервейну, превращаясь по кольцу Е в аллобетулин (**2**), по кольцу А (после дегидратации) в зависимости от условий реакции и силы катализатора – в 19 β ,28-эпокси-А-нео-18 α -олеан-3(5)-ен (**3**), который далее способен изомеризоваться в 19 β ,28-эпокси-А-нео-5 β -метил-25-нор-18 α -олеан-9(10)-ен (**4**).

Перегруппировки Вагнера-Меервейна протекают по следующим механизмам (рис. 1 и 2) [4–5].

Методы превращения бетулина (**1**) в аллобетулин (**2**) в присутствии кислот подробно описаны в обзорной статье [6]: со средними выходами (30–60%) при кипячении с безводной HCOOH , HBr в CHCl_3 , H_2SO_4 в AcOH , конц. HCl в EtOH , а также действием $\text{Me}_3\text{SiSO}_3\text{CF}_3$ в CH_2Cl_2 при -40°C и 1-фенилтиомочевины (PTU) при 180–200 $^\circ\text{C}$. Выходы 70–80% достигаются при обработке высокотоксичным Me_2SO_4 , в реакции с H_3PO_4 в толуоле или *пара*-ксилоле и при кипячении в CH_2Cl_2 над $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/\text{SiO}_2$; 90–99% – при кипячении в CH_2Cl_2 в

присутствии $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiO}_2$, TsOH и TsOH/SiO_2 , глини монтмориллонит KSF и K10, а также сульфокатионита Amberlyst и $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$ в кипящем CHCl_3 . Проведение реакций в безводной среде уменьшает силу кислот и, как следствие, делает неспособными к катализованию дегидратации, которая предшествует реакции Вагнера-Меервейна по кольцу А.

Также были опробованы соли некоторых металлов как кислот Льюиса. Например, BiCl_3 при кипячении в CH_2Cl_2 дает лишь следовые количества аллобетулина (**2**), а $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ – 20%. Для солей висмута оказалось важным количество катализатора: в присутствии 10 моль % BiBr_3 соединение (**2**) получено с выходом 45%, 20 моль % – 97%. Подобная картина наблюдалась для $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: с 10 моль % выход аллобетулина (**2**) составил 32%, а 20 моль % – 97%. Наиболее оптимальный результат (95%) достигнут при применении лишь 5 моль % $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ [7]. Трансформация бетулина (**1**) в аллобетулин (**2**) в кипящем CH_2Cl_2 протекает с выходом более 95% под действием свободной соли $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ или нанесенной на SiO_2 или Al_2O_3 – за 5 мин, в присутствии свободной $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ – за 90 мин, $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/\text{Al}_2\text{O}_3$ – за 30 мин, $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/\text{SiO}_2$ – за 15 мин [8]. Перегруппировки бетулина (**1**) с $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (выход 92%) [9] и монтмориллонитом K10 (66%) [10] были проведены также в кипящем CHCl_3 . Непосредственное воздействие ортофосфорной кислоты в кипящем толуоле или ксилоле на бересту позволяет получить аллобетулин (**2**) с выходом 21–23% от веса бересты [11].

Рис. 1. Перегруппировка Вагнера-Меервейна бетулина (1).

Рис. 2. Дегидратация 3β-гидроксигрупп в кольце А тритерпеноидов с последующей перегруппировкой Вагнера-Меервейна.

Для проведения перегруппировки Вагнера-Меервейна по кольцу А использовался диэтиламинотрифторид серы (DAST) в CH_2Cl_2 , приводящий к соединению (3) с выходом 77% [12]. Применялось также более длительное нагревание с глиной монтмориллонит K10 (5 ч в CH_2Cl_2 при 40 °С или 1 ч в бензоле при 55–60 °С) с образованием смеси соединений 3 и 4 в соотношениях 2:1 и 1:1 соответственно [13]. Увеличение времени взаимодействия бетулина (1) с $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (как свободной соли, так и на носителях) в кипящем CH_2Cl_2 до 2 ч приводит к смеси (55:45) соединений 3 и 4 [8]. При содержании в реакционной смеси $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 20 моль % и кипячении бетулина (1) в CH_2Cl_2 образуется ангидропроизводное 3 с выходом 98%, увеличение его количества до 50 моль % ведет к изомеру 4 с выходом 96% [7]. Аллобетулин (2) под действием PCl_5 в хлороформе превращается в соединение 3 (82%), кипячение которого в ацетонитриле в присутствии ацетилхлорида дает 4 (75%) [14]. Соединение 3 может быть переведено в 4 также под действием смеси уксусной и серной кислот в бензоле при комнатной температуре (69%) [15].

Целью данной работы являлось изучение влияния ряда кислот Льюиса – безводных хлоридов висмута (III), алюминия (III), железа (III), никеля (II), цинка (II) и меди (I) – на направление перегруппировки Вагнера-Меервейна бетулина (1). Хлориды металлов были выбраны для исключения влияния на катализ анионов иной природы.

Обсуждение результатов

Под действием промежуточных по силе кислот Льюиса (NiCl_2 и AlCl_3) и слабой (мягкой)

Cu_2Cl_2 реакция протекала только по кольцу Е: в качестве единственного продукта получался аллобетулин (2) с выходами 46–60%. По-видимому, силы этих кислот недостаточно для проведения дегидратации в кольце А при температуре кипения хлороформа. Об образовании аллобетулина (2) судили по появлению сигналов в спектре ЯМР ^{13}C при δ 78.9 (C-28) и 87.9 (C-19) м.д. и исчезновению сигналов изопропилиденовой группы бетулина (1). В спектре ЯМР ^1H протон H-19 производного (2) проявлялся в виде синглета при δ 3.53 м.д.

При использовании в качестве кислотной компоненты сильной (жесткой) кислоты Льюиса FeCl_3 и промежуточных по силе кислот (BiCl_3 и ZnCl_2) перегруппировка Вагнера-Меервейна протекала по обоим кольцам с образованием смеси ангидропроизводных 3 и 4 в соотношении 1:4 (в случае использования FeCl_3) и 1:2 (при применении ZnCl_2 и BiCl_3) (таблица). Характерные сигналы протонов H-4 в спектре ЯМР ^1H олефина 3 обнаруживались в виде септета при δ 2.60 м.д., в спектре ЯМР ^{13}C сигналы кратной связи – при 136.1 м.д. (C-3) и 139.8 м.д. (C-5). Об образовании двойной связи в кольце В производного 4 свидетельствовали появившиеся сигналы двойной связи при 141.8 м.д. (C-9) и 131.2 (C-10). Содержание изомеров 3 и 4 в реакционной смеси было установлено по соотношению сигналов их кратных связей в спектре ЯМР ^{13}C .

При кипячении смеси соединений 3 и 4 в течение 3 ч в конц. HCOOH получали единственное ангидропроизводное 4.

Условия и реагенты: *a.* NiCl_2 или AlCl_3 или Cu_2Cl_2 , CHCl_3 , Δ , 8 ч;
b. FeCl_3 или BiCl_3 или ZnCl_2 , CHCl_3 , Δ , 8 ч; *c.* HCOOH , Δ , 3 ч.

Таким образом, под действием слабой (Cu_2Cl_2) и промежуточных по силе (NiCl_2 и AlCl_3) кислот Льюиса перегруппировка по Вагнеру-Меервейну бетулина проходила по кольцу Е с образованием единственного продукта – аллобетулина, выход которого достигал 60%. Под действием промежуточных по силе кислот Льюиса (ZnCl_2 и BiCl_3) и сильной (FeCl_3) реакция протекала по обоим кольцам с образованием смеси ангидропроизводных, отличающихся положением двойной связи с преобладанием региоизомера с ненасыщенностью в кольце В.

Таблица

Выходы и соотношение продуктов перегруппировки бетулина (1) по Вагнеру-Меервейну в присутствии кислот Льюиса

Катализатор	Продукты реакции и их соотношение	Выход, %
Cu_2Cl_2	2	46
NiCl_2	2	60
AlCl_3	2	58
ZnCl_2	3 и 4 (1:2)	86
BiCl_3	3 и 4 (1:2)	86
FeCl_3	3 и 4 (1:4)	84

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР получены с использованием оборудования центра коллективного пользования «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и регионального центра коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C зарегистрированы для растворов в CDCl_3 на ЯМР-спектрометре высокого разрешения «Bruker» Avance III (США) с рабочей частотой 500.13 МГц (^1H), 125.47 МГц (^{13}C) с использованием 5-мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 25 °С. Химические сдвиги приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта – тетраметилсилана. Температуры плавления определяли на микросто-

лике «Boetius». Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC» (Германия) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей CHCl_3 -ЭА, 40:1. Вещества обнаруживали 10%-м раствором H_2SO_4 с последующим нагреванием при 100–120 °С в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на СННС-анализаторе Euro EA-3000, основной стандарт – ацетанилид. Данные элементного анализа всех соединений отвечали вычисленным. Колоночную хроматографию проводили на Al_2O_3 , Silica 60 (Macherey-Nagel). В работе применяли бетулин (оптическая чистота 100%) производства Betula Farm (г. Пермь). Для проведения реакций и выделения полученных соединений использовали петролейный эфир 40–70 °С (ПЭ), хлороформ, этилацетат (ЭА) очищенные и высушенные, согласно стандартным методикам [16]. Безводные соли приготавливали прокаливанием в фарфоровой чашке на плитке при температуре 100–120 °С.

Перегруппировка Вагнера-Меервейна (общая методика). К раствору 1.0 ммоль (0.44 г) бетулина (1) в 50 мл сухого CHCl_3 добавляли 1.3 ммоль соответствующей кислоты Льюиса – 0.13 г Cu_2Cl_2 или 0.17 г NiCl_2 или 0.17 г AlCl_3 или 0.21 г FeCl_3 или 0.41 г BiCl_3 или 0.18 г ZnCl_2 , кипятили с обратным холодильником 8 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, сушили CaCl_2 и упаривали. Остаток хроматографировали (Al_2O_3 , элюент (последовательно): ПЭ, CHCl_3 , CHCl_3 -ЭА (10:1)).

3β-гидрокси-19β,28-эпокси-18α-олеанан (аллобетулин) (2). Выход 0.20 г (46%, Cu_2Cl_2), 0.26 г (60%, NiCl_2), 0.25 г (58%, AlCl_3) соединения 2. R_f 0.80 CHCl_3 -ЭА (40:1), т. пл. 265–266°, ср. 266–268° [13], 265–266° [17], 264–266 °С [7]. $[\alpha]_D^{20} +60^\circ$ (с 1.00; CHCl_3), ср. $[\alpha]_D^{20} +58.0^\circ$ (с 1.00, CHCl_3) [18]. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C идентичны описанным ранее [7; 13; 18].

3-Изопропил-А-нео-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-3(5)-ен (3) и 3-изопропил-А-нео-5 β -метил-25-нор-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-9(10)-ен (4). Выход 0.37 г (84%, FeCl₃, соотношение 3:4 – 1:4), 0.38 г (86%, ZnCl₂ и BiCl₃, 3:4 – 1:2). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C идентичны описанным ранее [7; 13–14].

3-Изопропил-А-нео-5 β -метил-25-нор-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-9(10)-ен (4). К 1.00 г (2.3 ммоль) смеси производных (3) и (4) добавляли 50 мл безводной HCOOH. Реакционную массу кипятили 3 ч, выливали в воду, полученный осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Остаток хроматографировали (Al₂O₃, элюент: петролейный эфир). Выход 0.42 г (95%), R_f 0.80 CHCl₃-ЭА (40:1), т. пл. 150–151 °C, ср. 147–149° [7], 148–150° [13], 148–150° [18]. [α]_D²⁰ +48° (с 1.00, CHCl₃), ср. [α]_D²⁰ +45° (с 1.00, CHCl₃) [18]. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C идентичны описанным ранее [7; 13–14].

Работа выполнена при финансовой поддержке программы РАН «Фундаментальные основы химии», тема №8 «Хемо-, регио- и стереоселективные превращения терпеноидов, стероидов и липидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов» (№ госрегистрации АААА-А17-117011910023-2, 2017 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Tolstikov G. A., Flekhter O. B., Shul'ts E. E., Baltina L. A., Tolstikov A. G. Betulin and its derivatives. Chemistry and biological activity // Khim. Interes. Ust. Razv. 2005. Vol. 13. No. 1. Pp. 1–29.
2. Salvador J. A. R., Leal A. S., Alho D. P. S., Gonçalves B. M. F., Valdeira A. S., Mendes V. I. S., Jing Y. Chapter 2 – Highlights of pentacyclic triterpenoids in the cancer settings / in book: Studies in Natural Products Chemistry. 2014. Vol. 41. Pp. 33–73. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63294-4.00002-4>
3. Jonnalagadda S. C., Summan P., Morgan D. C., Seay J. N. Chapter 2 – Recent developments on the synthesis and applications of betulin and betulinic acid derivatives as therapeutic agents / in book: Studies in Natural Products Chemistry. 2017. Vol. 53. Pp. 45–84. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63930-1.00002-8>
4. Green B., Bentley M. D., Chung B. Y., Lynch N. G., Jensen B. L. Isolation of betulin and rearrangement to allobetulin. A Biomimetic natural product synthesis // J. Chem. Educ. 2007. Vol. 84. No. 12. URL: <https://doi.org/10.1021/ed084p1985>
5. Grishko V. V., Tolmacheva I. A., Pereslavl'tseva A. V. Triterpenoids with a five-membered A-ring: distribution in nature, transformations, synthesis, and biological activity // Chem. Nat. Compd. 2015. Vol. 51. No. 1. Pp. 1–21. URL: <https://doi.org/10.1007/s10600-015-1193-z>
6. Dehaen W., Mashentseva A. A., Seitembetov T. S. Allobetulin and its derivatives: synthesis and biological activity // Molecules. 2011. Vol. 16. No. 3. Pp. 2443–2466. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules16032443>
7. Salvador J. A. R., Pinto R. M. A., Santos R. C., Roux C. Le, Beja A. M., Paixão J. A. Bismuth triflate-catalyzed Wagner-Meerwein rearrangement in terpenes. Application to the synthesis of the 18 α -oleanane core and A-neo-18 α -oleanene compounds from lupanes // Org. Biomol. Chem. 2009. Vol. 7. No. 3. Pp. 508–517. URL: <https://doi.org/10.1039/b814448f>
8. Lavoie S., Pichette A., Garneau F.-X., Girard M., Gaudet D. Synthesis of betulin derivatives with solid supported reagents // Synth. Commun. 2001. Vol. 31. No. 10. Pp. 1565–1571. URL: <https://doi.org/10.1081/scc-100104070>
9. Kazakova O. B., Medvedeva N. I., Kazakov D. V., Tolstikov G. A. Allobetulin synthesis method / Patent RU No. 2402561, Bull. No. 30, publ. 27.10.2010.
10. Urban M., Sarek J., Kvasnica M., Tislerova I., Hajdich M. Triterpenoid pyrazines and benzopyrazines with cytotoxic activity // J. Nat. Prod. 2007. Vol. 70. No. 4. Pp. 526–532. URL: <https://doi.org/10.1021/np060436d>
11. Levanskij V. A., Levanskij A. V., Kuznetsov B. N. Method of producing allobetulin / Patent RU No. 2374261, Bull. No. 33, publ. 27.11.2009.
12. Fedorov A. N., Samoilenko D. E., Shafееva M. V., Abzianidze V. V., Trishin Y. G. Allobetulin ring A contraction effected by sulfur diethylaminotrifluoride // J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. No. 9. Pp. 1948–1950. URL: <https://doi.org/10.1134/S1070363218090347>
13. Li T.-S., Wang J.-X., Zheng, X.-J. Simple synthesis of allobetulin, 28-oxyallobetulin and related biomarkers from betulin and betulinic acid catalysed by solid acids // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1998. No. 23. Pp. 3957–3966. URL: <https://doi.org/10.1039/a806735j>
14. Kazakova O. B., Khusnutdinova E. F., Lobov A. N., Medvedeva N. I., Spirikhin L. V. Allylic oxidation of 19 β ,28-epoxy-a-neo-5 β -methyl-25-nor-18 α -olean-9-ene // Chem. Nat. Compd. 2011. Vol. 47. No. 4. Pp. 579–582. URL: <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9999-9>
15. Berti G., Marsili A., Morelli I., Mandelbaum A. Boron trifluoride-catalyzed rearrangements of some tetrasubstituted neotriterpene epoxides-II // Tetrahedron. 1971. Vol. 27. No. 11. Pp. 2217–2223. URL: [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)91621-7](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)91621-7)
16. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М. Мир, 1976. 541 с.
17. Lugemwa F. N., Huang F. Y., Bentley M. D., Mendel M. J., Alford A. R. A Heliothis zea antifeedant from the abundant birchbark triterpene, betulin // J. Agric. Food Chem. 1990. Vol. 38. No. 2. Pp. 493–496. URL: <https://doi.org/10.1021/jf00092a035>
18. Kazakova O. B., Khusnutdinova E. F., Tolstikov G. A., Suponitsky K. Y. Synthesis of new olean-18(19)-ene derivatives from allobetulin // Russ. J. Bioorg. Chem. 2010. Vol. 36. No. 4. Pp. 512–515. URL: <https://doi.org/10.1134/S1068162010040102>

Поступила в редакцию 02.06.2021 г.

WAGNER-MEERWEIN REARRANGEMENT OF BETULIN IN THE PRESENCE OF LEWIS ACIDS

© R. R. Sayakhov, N. I. Medvedeva, M. P. Yakovleva*,
V. A. Vydrina, N. M. Ishmuratova

*Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of RAS
69 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

Phone: +7 (347) 235 55 60.

**Email: insect@anrb.ru*

Betulin pentacyclic triterpenoid, which is contained in significant (up to 30%) amounts in the bark of white birch (*Betula pendula* Roth.), attracts attention of chemists and pharmacologists due to of a wide range of biological activity: anti-rachitic, antiseptic, hypocholesterolemic, wound-healing, choleric, anti-inflammatory, hepatoprotective, anti-tumor, including anti-HIV. In the present work the influence of a number of Lewis acids – anhydrous chlorides of bismuth (III), aluminum (III), iron (III), nickel (II), zinc (II), and copper (I) – on the direction of the Wagner-Meerwein rearrangement of betulin was studied. Metal chlorides were chosen to exclude the influence of anions of a different nature on the catalysis. Under the action of weak (Cu_2Cl_2) and intermediate in strength (NiCl_2 and AlCl_3) Lewis acids, the Wagner-Meerwein rearrangement of betulin passed through the E ring to form a single product allobetulin with a yield of 60%. Under the action of Lewis acids intermediate in strength (ZnCl_2 and BiCl_3) and strong (FeCl_3), the reaction proceeded along both rings to form a mixture of anhydroderivatives differing in the position of the double bond with the predominance of the regioisomer with unsaturation in the B ring.

Keywords: triterpenoid betulin, Lewis acids, Wagner-Meerwein rearrangement, isomerization.

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

REFERENCES

1. Tolstikov G. A., Flekhter O. B., Shul'ts E. E., Baltina L. A., Tolstikov A. G. *Khim. Interes. Ust. Razv.* 2005. Vol. 13. No. 1. Pp. 1–29.
2. Salvador J. A. R., Leal A. S., Alho D. P. S., Gonçalves B. M. F., Valdeira A. S., Mendes V. I. S., Jing Y. Chapter 2 – Highlights of pentacyclic triterpenoids in the cancer settings / in book: *Studies in Natural Products Chemistry*. 2014. Vol. 41. Pp. 33–73. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63294-4.00002-4>
3. Jonnalagadda S. C., Summan P., Morgan D. C., Seay J. N. Chapter 2 – Recent developments on the synthesis and applications of betulin and betulinic acid derivatives as therapeutic agents / in book: *Studies in Natural Products Chemistry*. 2017. Vol. 53. Pp. 45–84. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63930-1.00002-8>
4. Green B., Bentley M. D., Chung B. Y., Lynch N. G., Jen-sen B. L. *J. Chem. Educ.* 2007. Vol. 84. No. 12. URL: <https://doi.org/10.1021/ed084p1985>
5. Grishko V. V., Tolmacheva I. A., Pereslavl'tseva A. V. *Chem. Nat. Compd.* 2015. Vol. 51. No. 1. Pp. 1–21. URL: <https://doi.org/10.1007/s10600-015-1193-z>
6. Dehaen W., Mashentseva A. A., Seitembetov T. S. *Molecules*. 2011. Vol. 16. No. 3. Pp. 2443–2466. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules16032443>
7. Salvador J. A. R., Pinto R. M. A., Santos R. C., Roux C. Le, Beja A. M., Paixão J. A. *Org. Biomol. Chem.* 2009. Vol. 7. No. 3. Pp. 508–517. URL: <https://doi.org/10.1039/b814448f>
8. Lavoie S., Pichette A., Garneau F.-X., Girard M., Gaudet D. *Synth. Commun.* 2001. Vol. 31. No. 10. Pp. 1565–1571. URL: <https://doi.org/10.1081/scc-100104070>
9. Kazakova O. B., Medvedeva N. I., Kazakov D. V., Tolstikov G. A. Allobetulin synthesis method / Patent RU No. 2402561, Bull. No. 30, publ. 27.10.2010.
10. Urban M., Sarek J., Kvasnica M., Tislerova I., Hajduch M. *J. Nat. Prod.* 2007. Vol. 70. No. 4. Pp. 526–532. URL: <https://doi.org/10.1021/np060436d>
11. Levanskij V. A., Levanskij A. V., Kuznetsov B. N. Method of producing allobetulin / Patent RU No. 2374261, Bull. No. 33, publ. 27.11.2009.
12. Fedorov A. N., Samoilenko D. E., Shafeeva M. V., Abzianidze V. V., Trishin Y. G. *J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. No. 9. Pp. 1948–1950. URL: <https://doi.org/10.1134/S1070363218090347>
13. Li T.-S., Wang J.-X., Zheng, X.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 1998. No. 23. Pp. 3957–3966. URL: <https://doi.org/10.1039/a806735j>

14. Kazakova O. B., Khusnutdinova E. F., Lobov A. N., Medvedeva N. I., Spirikhin L. V. Chem. Nat. Compd. 2011. Vol 47. No. 4. Pp. 579–582. URL: <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9999-9>
15. Berti G., Marsili A., Morelli I., Mandelbaum A. Tetrahedron. 1971. Vol. 27. No. 11. Pp. 2217–2223. URL: [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)91621-7](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)91621-7)
16. Gordon A., Ford R. Sputnik khimika [The chemist's companion]. M. Mir, 1976. 541 pp.
17. Lugemwa F. N., Huang F. Y., Bentley M. D., Mendel M. J., Alford A. R. J. Agric. Food Chem. 1990. Vol. 38. No. 2. Pp. 493–496. URL: <https://doi.org/10.1021/jf00092a035>
18. Kazakova O. B., Khusnutdinova E. F., Tolstikov G. A., Suponitsky K. Y. Russ. J. Bioorg. Chem. 2010. Vol. 36. No. 4. Pp. 512–515. URL: <https://doi.org/10.1134/S1068162010040102>

Received 02.06.2021.