



УДК 615.357.31.244:616.36-099:547.918:547.914.4.057:001.18

СИНТЕЗ ЭФИРОВ ТРИТЕРПЕНОИДОВ ГРУППЫ ЛУПАНА И ИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2000 г. О. Б. Флехтер[#], Л. Т. Карачурина, В. В. Поройков*, Л. Р. Нигматуллина, Л. А. Балтина, Ф. С. Зарудий, В. А. Давыдова, Л. В. Спирихин, И. П. Байкова, Ф. З. Галин, Г. А. Толстиков

Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, 450054, Уфа, просп. Октября, 71;

*НИИ биомедицинской химии РАМН, Москва

Поступила в редакцию 17.02.99 г. Принята к печати 28.06.99 г.

Взаимодействием с ангидридами и хлорангидридами кислот осуществлен синтез гемисукцинатов, гемифталатов, ацетилсалицилатов, циннаматов и *n*-метоксицинаматов лупеола, бетулина и его 3-*O*-ацетата. Показано, что ряд сложных эфиров бетулина по 3-му и 28-му гидроксилам обладает выраженным гепатопротекторным эффектом, аналогичным действию бетулина и силибора, в соответствии с компьютерным прогнозом их биологической активности. 3,28-Бисгемифталат бетулина на моделях экспериментальных гепатитов, вызванных CCl_4 , тетрациклином и этанолом, обнаружил более эффективное действие по сравнению с карсилем.

Ключевые слова: тритерпеноиды лупановой группы, эфиры; компьютерный прогноз; спектр биологической активности; гепатопротекторная активность.

ВВЕДЕНИЕ

Химическая модификация биоактивных природных веществ приводит в ряде случаев к интересным результатам – новые соединения оказываются более эффективными и обладают более широким спектром действия. Наше внимание привлекли тритерпеноиды группы лупана ввиду их доступности и широкого спектра биологической активности. Богатым источником лупеола (I) и бетулина (II) является кора белостольной березы вида *Betula pendula* (весовое содержание до 35–40%), а появившиеся в последнее время данные о гепатопротекторной, антибактериальной, противовоспалительной, противоопухолевой, антивирусной и др. активностях этих тритерпеноидов [1–7] подтолкнули нас начать исследования в этой области. К настоящему времени показано, что ацетаты бетулина обладают гипополипидемическими свойствами [1], гемидиметилсукцинаты и гемидиметилглутараты бетулиновой и дигидробетулиновой кислот являются перспективными анти-ВИЧ-агентами [8], а эфиры лупеола с пальмитиновой и линолевой кислотами проявляют антиартритное действие [9].

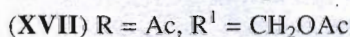
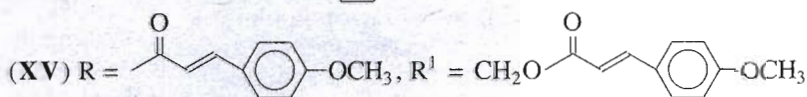
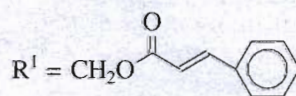
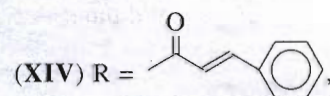
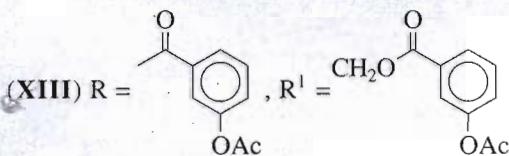
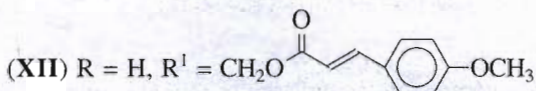
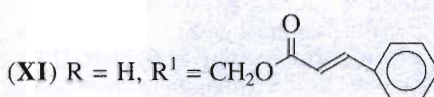
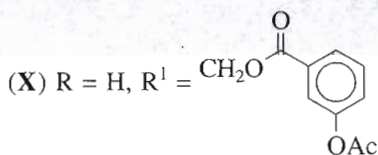
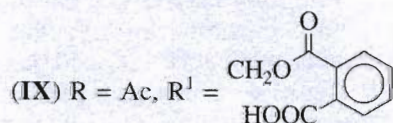
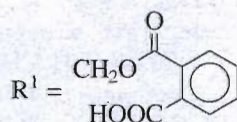
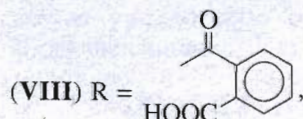
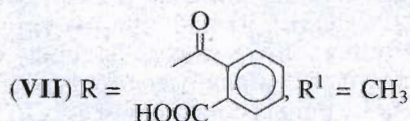
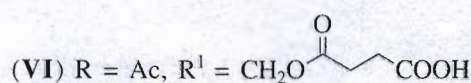
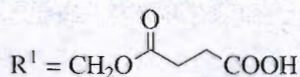
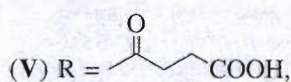
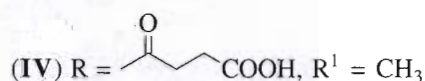
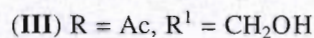
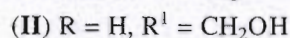
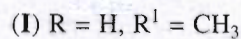
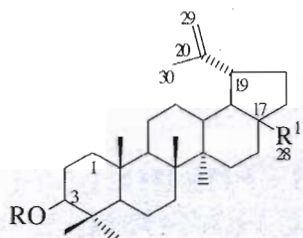
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск новых биологически активных соединений в ряду тритерпеноидов лупановой группы мы начали с синтеза сложных эфиров. Кипячением

лупеола (I), бетулина (II) и 3-*O*-ацетилбетулина (III) с янтарным и фталевым ангидридами в пиридине были получены гемисукцинаты (IV)–(VI) и гемифталаты (VII)–(IX). Строение эфиров устанавливали с помощью ЯМР-спектроскопии и сравнением полученных данных с литературными данными для аналогичных соединений [10–15]. Спектры ЯМР агликоновых частей синтезированных веществ были аналогичны спектрам исходных тритерпеноидов. Об образовании сложноэфирных связей свидетельствовали слабopольные сдвиги сигналов атомов C3 в соединениях (IV), (VII) и C28 – в (V), (VI), (VIII), (IX) на 2–4 м.д. и появление сигналов в области 166.7–172.5 м.д. в спектрах ^{13}C -ЯМР. Кроме того, у сукцинатов (IV)–(VI) наблюдались сигналы CH_2CH_2 -групп в области 29.0–29.5 м.д., а в спектрах 1H -ЯМР этих соединений группа $OSOCH_2CH_2COOH$ резонировала в виде характерного мультиплета в области 2.60–2.70 м.д. У эфиров (VII)–(IX) в спектрах ^{13}C -ЯМР характерные сигналы ароматических углеродов наблюдались в области 128–140 м.д., а в спектрах 1H -ЯМР – соответствующие ароматические протоны резонировали при 7.30–7.97 м.д. В протонных спектрах соединений (VI), (IX) также наблюдались сигналы OAc -групп (~2.0 м.д.).

Сложные эфиры (X)–(XVII) были синтезированы взаимодействием бетулина с хлорангидридами ацетилсалициловой, коричной и метокси-коричной кислот в смеси пиридина и трибутиламина. При мольном соотношении бетулин–хлорангидрид кислоты 1 : 1.5 и комнатной температуре

[#]Автор для переписки (факс: (3472) 35-60-66; e-mail: obf@anrb.ru).



селективно получали 28-монозамещенные продукты (X)–(XII) с выходами 58–64%. При использовании избытка хлорангидрида и нагревании при 60–70°C образовывались 3,28-бисзамещенные эфиры (XIII)–(XV) (81–86%). Об образовании 28-монозамещенных эфиров (X)–(XII) свидетель-

ствовали слабополярные сдвиги сигналов C28 на 2–3 м.д., в то время как атомы C2 и C3 резонировали при 27.4 и 78.9 м.д., как и в исходном бетулине. Появление сигналов C=O сложноэфирных связей (165–167 м.д.) и ароматических углеродов (114–161 м.д.), а также сигналов протонов при

Таблица 1. Прогноз спектра биологической активности для соединений (II), (III), (V), (VIII), (XIII)–(XVII)*

Соединение	Прогнозируемые активности	P_a
(II)	Ингибитор 14- α -ланостеролдеметилазы**	1.00
	Антагонист В-рецепторов эндотелина	1.00
	Антагонист А-рецепторов эндотелина	0.92
	Дерматологическая	0.87
	Гепатопротектор	0.80
	Ингибитор обратной транскриптазы (КФ 2.7.7.49)	0.79
	Агонист фактора роста нервов	0.78
	Антагонист гестагенов	0.71
	(III)	Гепатопротектор
Ингибитор 14- α -ланостеролдеметилазы**		0.78
Агонист фактора роста нервов		0.78
Ингибитор обратной транскриптазы		0.75
Антагонист А-рецепторов эндотелина		0.75
(V)	Антагонист гестагенов	0.71
	Дерматологическая	0.87
	Гепатопротектор	0.78
	Ингибитор 14- α -ланостеролдеметилазы**	0.78
	Агонист фактора роста нервов	0.78
(VIII)	Антагонист А-рецепторов эндотелина	0.75
	Ингибитор обратной транскриптазы	0.74
	Антагонист гестагенов	0.71
	Гепатопротектор	0.78
	Антагонист гестагенов	0.71
(XIII)	Антагонист А-рецепторов эндотелина	0.71
	Ингибитор обратной транскриптазы	0.69
	Гепатопротектор	0.78
	Агонист фактора роста нервов	0.78
(XIV)	Антагонист гестагенов	0.71
	Гепатопротектор	0.79
	Ингибитор 14- α -ланостеролдеметилазы**	0.78
	Ингибитор обратной транскриптазы	0.75
(XV)	Антагонист гестагенов	0.71
	Антагонист А-рецепторов эндотелина	0.71
	Дерматологическая	0.97
	Гепатопротектор	0.75
(XVI)	Ингибитор 14- α -ланостеролдеметилазы**	0.71
	Антагонист гестагенов	0.71
	Антагонист В-рецепторов эндотелина	1.0
	Ингибитор 14- α -ланостеролдеметилазы**	0.89
(XVII)	Дерматологическая	0.88
	Гепатопротектор	0.80
	Ингибитор обратной транскриптазы	0.79
	Агонист фактора роста нервов	0.78
	Антагонист А-рецепторов эндотелина	0.75
	Антагонист гестагенов	0.71
	Гепатопротектор	0.80
Ингибитор 14- α -ланостеролдеметилазы**	0.78	
(XVII)	Ингибитор обратной транскриптазы	0.78
	Агонист фактора роста нервов	0.78
	Антагонист А-рецепторов эндотелина	0.75
	Антагонист гестагенов	0.71
	Антагонист гестагенов	0.71

* Прогноз выполнен с помощью системы PASS-C [16–18]. Приведены активности с $P_a > 0.7$.

** 14- α -ланостеролдеметилаза (CYP51, КФ I. Оксидоредуктазы; КФ I – ланостерол-14- α -деметилаза).

Таблица 2. Влияние эфиров бетулина на функциональное состояние печени крыс*

Препарат	Скорость секреции желчи (мг/мин) через				Общий вес желчи за 4 ч, мг/100 г
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	
(III)	8.2 ± 0.9	9.7 ± 0.8	8.5 ± 0.9 [#]	8.1 ± 0.9 [#]	2075 ± 210
(V)	8.4 ± 0.9	8.4 ± 1 [#]	8.2 ± 1.0 [#]	10.8 ± 0.9	2148 ± 228
(VIII)	10.8 ± 0.53	11.2 ± 0.8	11.5 ± 0.56	9.9 ± 0.72	2590 ± 156
(XIII)	6.1 ± 0.24	3.76 ± 0.78	4.6 ± 0.51	4.9 ± 0.53	1160 ± 123
(XIV)	4.5 ± 0.9	4.8 ± 0.77	4.3 ± 0.8	4.0 ± 0.83	1060 ± 198
(XV)	4.8 ± 0.9	5.0 ± 1.1	4.7 ± 0.9	4.3 ± 0.91	1130 ± 228
(XVI)	7.1 ± 0.23	6.4 ± 0.65	5.7 ± 0.53	7.0 ± 0.6 [#]	1570 ± 120 [#]
(XVII)	3.1 ± 0.51	4.4 ± 1.0	4.85 ± 1.2	9.0 ± 0.72 [#]	1280 ± 200
Экстракт коры березы	4.5 ± 0.52	7.1 ± 0.85 [#]	7.3 ± 0.66 [#]	5.8 ± 0.88	1480 ± 174 [#]
Бетулин (II)	5.3 ± 1.0	4.7 ± 1.0	4.6 ± 0.9	4.1 ± 0.85	1120 ± 225
Силибор	4.6 ± 0.5	6.7 ± 1.0	6.9 ± 0.63 [#]	7.1 ± 0.6 [#]	1520 ± 162 [#]
Контроль (интактные животные)	3.2 ± 0.51	4.8 ± 0.6	4.3 ± 0.63	4.2 ± 0.4	985 ± 125

* Группа подопытных животных состояла из 6 особей, доза препарата – 50 мг/кг веса.

[#] Отмечены статистически достоверные ($P < 0.05$) по сравнению с контролем (интактные животные) результаты.

Жирным шрифтом выделены результаты, статистически достоверные по сравнению как с контролем ($P < 0.05$), так и с силибором ($P < 0.002$).

Таблица 3. Влияние соединения (VIII) на функциональное состояние печени крыс при CCl_4 -гепатите*

Препарат	Доза, мг/кг	Скорость секреции желчи (мг/мин) через				Общий вес желчи за 4 ч, мг/100 г
		1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	
(VIII)	20	4.95 ± 0.3 [#]	4.4 ± 0.1 [#]	4.7 ± 0.2 [#]	4.4 ± 0.2 [#]	1109.5 ± 53 [#]
Карсил	50	2.1 ± 0.2	3.7 ± 0.15 ^{**}	3.8 ± 0.1 ^{**}	3.2 ± 0.2 ^{**}	771 ± 36 [*]
Контроль (гепатит)		1.8 ± 0.1	1.9 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.8 ± 0.15	430 ± 42
Контроль (интактные животные)		3.8 ± 0.3	3.6 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.65 ± 0.2	855 ± 38

* Группа подопытных животных состояла из шести особей.

** Отмечены статистически достоверные ($P < 0.05$) по сравнению с контролем (гепатит) результаты.

[#] Обозначены статистически достоверные ($P < 0.002$) по сравнению с контролем (интактные животные) результаты.

6.80–7.60 м.д. в спектрах ЯМР однозначно подтверждало структуру этих соединений. В спектрах ЯМР 3,28-бисзамещенных эфиров (XIII)–(XV) наблюдался сдвиг сигналов атомов C2, C3, H3, C28, H28 и появление дополнительных удвоенных сигналов сложноэфирных групп и ароматических колец по сравнению со спектрами 28-монозамещенных эфиров (X)–(XII).

Далее мы осуществили прогноз спектра биологической активности для ряда известных (II), (III) [16], (VIII) [17], (XVI) [18], (XVII) [19] и новых соединений (V), (XIII), (XIV), (XV) с помощью компьютерной системы PASS-C [20–22]. В спектре активностей для всех соединений прогнозировались гепатопротекторное действие и антагонизм по отношению к гестагенам (табл. 1).

С целью выявления эффективных гепатопротекторов в ряду производных бетулина изучено влияние эфиров (III), (V), (VIII), (XIII)–(XVII) на функциональное состояние печени крыс, которое оценивали по ее желчсекреторной и желчевыделительной функциям на интактных животных. В качестве препаратов сравнения использовали экстракт коры белоствольной березы вида *Betula pendula*, бетулин (II) и известный гепатопротекторный препарат – силибор [23]. Установлено, что гепатопротекторное действие соединений (XIII)–(XVII) аналогично эффектам экстракта, бетулина (II) и силибора, а эфиры (II), (V) и (VIII) превосходят препараты сравнения по гепатопротекторной активности во все сроки наблюдения в 1.5–2 раза (табл. 2). Наиболее высокую активность обнаружил бисгемифталат бетулина (VIII), который был выбран для расширенных исследований.

Таблица 4. Влияние соединения (VIII) на функциональное состояние печени крыс при тетрациклиновом гепатите*

Препарат	Доза, мг/кг	Скорость секреции желчи (мг/мин) через				Общий вес желчи за 4 ч, мг/100 г
		1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	
(VIII)	20	6.2 ± 0.3 [#]	5.5 ± 0.5 [#]	5.1 ± 0.4 [#]	5.2 ± 0.5 ^{**}	1330 ± 74 [#]
Карсил	50	4.5 ± 0.5	4.0 ± 0.5	4.15 ± 0.65	4.0 ± 0.7	1005 ± 95
Контроль (гепатит)		4.5 ± 0.2	4.1 ± 0.3	3.4 ± 0.04	3.7 ± 0.2	958 ± 32
Контроль (интактные животные)		5.5 ± 0.1	5.0 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.5 ± 0.25	1160 ± 26

* Группа подопытных животных состояла из шести особей.

** Отмечены статистически достоверные ($P < 0.05$) по сравнению с контролем (гепатит) результаты.

[#] Отмечены статистически достоверные ($P < 0.002$) по сравнению с карсилом результаты.

Таблица 5. Влияние соединения (VIII) на функциональное состояние печени крыс при алкогольном гепатите, вызванном этанолом*

Препарат	Доза, мг/кг	Скорость секреции желчи (мг/мин) через				Общий вес желчи за 4 ч, мг/100 г
		1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	
(VIII)	20	5.5 ± 0.3 ^{**}	4.9 ± 0.4 ^{**}	3.9 ± 0.6	4.2 ± 0.5 [#]	1115 ± 40 ^{**}
Карсил	50	4.5 ± 0.5	3.5 ± 0.6	3.2 ± 0.3	2.8 ± 0.3	845 ± 93
Контроль (гепатит)		4.4 ± 0.4	3.0 ± 0.4	3.2 ± 0.4	3.17 ± 0.4	834 ± 90
Контроль (интактные животные)		3.5 ± 0.6	3.4 ± 0.5	4.0 ± 0.3	3.7 ± 0.5	892 ± 56

* Группа подопытных животных состояла из шести особей.

** Обозначены статистически достоверные ($P < 0.05$) по сравнению с контролем (гепатит) результаты.

[#] Обозначены статистически достоверные ($P < 0.002$) по сравнению с карсилом результаты.

Таблица 6. Прогноз биологической активности для соединения (VIII)*

Активность	P_a	Активность	P_a
Гепатопротектор	0.78	Противовирусная	0.32
Дерматоглогическая	0.73	Ингибитор сАМР-фосфодиэстеразы (КФ 3.1.4.17)	0.32
Антагонист гестагенов	0.71	Ингибитор 5- α -редуктазы (КФ 1.3.1.22)	0.32
Антагонист А-рецепторов эндотелина	0.71	Противоугревая	0.31
Ингибитор обратной транскриптазы (КФ 2.7.7.49)	0.70	Противоглистная	0.30
Лечение мужской репродуктивной функции	0.63	Противовоспалительная	0.29
Антагонист В-рецепторов эндотелина	0.57	Агонист минералокортикостероидов	0.29
Регулятор липидного обмена	0.56	Лечение женского бесплодия	0.29
Ингибитор 14- α -ланостеролдеметилазы**	0.56	Абортивная	0.29
Агонист фактора роста нервов	0.55	Противоопухольевая	0.28
Лечение заболеваний почек	0.53	Лечение остеопороза	0.28
Иммуномодулятор	0.46	Контрацептивная	0.27
Не мутаген	0.45	Желчегонная	0.25
Тератоген и/или эмбриотоксикант	0.44	Ингибитор формирования микротрубочек	0.25
Кардиодепрессант	0.44	Кардиотоническая	0.25
Антиартритная	0.42	Лечение заболеваний простаты	0.23
Иммуносупрессант	0.41	Анаболическая	0.22
Хемопротектор	0.40	Ноотропная	0.22
Не канцероген	0.39	Ингибитор холестеринэстеразы	0.20
Анестетик общий	0.38	Гиполипидемическая	0.20
Холестеринснижающая	0.37	Анестетик внутривенный	0.18
Стимулятор роста волос	0.33	Антагонист эндотелина	0.17
Антагонист эстрогенов	0.33	Антагонист андрогенов	0.16
Кератолитическая	0.33	Контрацептив посткоидальный	0.13
Нестероидная противовоспалительная	0.33	Агонист андрогенов	0.11
Аналептик	0.33	Блокатор нейромышечной передачи	0.10
Лечение псориаза	0.33	Агонист прогестиннов	0.10
Противовирусная (СПИД)	0.33	Гестаген	0.03

* В таблице приведены активности с $P_a > 0.03$.

** См. примечание к табл. 1.

В следующих сериях опытов было изучено влияние соединения (VIII) на гепатозащитную (желчсекреторную и желчевыделительную) функцию печени крыс на моделях экспериментальных гепатитов, вызванных CCl_4 , тетрациклином и этанолом, при введении в дозе 20 мг/кг (ED_{50} соединения (VIII) составила 19.5 мг/кг). Эфир (VIII) проявил выраженное гепатозащитное действие при CCl_4 -гепатите, превосходящее эффект известного гепатопротектора карсила [23]. Об этом свидетельствует увеличение интенсивности секреции желчи гепатоцитами печени крыс во все сроки наблюдения (табл. 3). Введение соединения (VIII) приводит к уменьшению проявлений интоксикации и восстановлению функции гепатоцитов. При лекарственном (тетрациклиновом) и этанольном поражениях печени соединение (VIII) статистически достоверно по сравнению с карсилом увеличивает дебит желчи (табл. 4, 5).

В табл. 6 приведен прогноз биологической активности для соединения (VIII). Вероятными для данного вещества могут быть 56 из 408 прогнозируемых программ активностей, поскольку только для них $P_a > P_i$. При этом, конечно, для активностей с большими значениями P_a можно ожидать меньший риск получения отрицательных результатов при исследовании их в эксперименте. В то же время в случае активностей с меньшими значениями P_a можно ожидать большей новизны выявленной активности. Это предположение подтверждают данные об антивирусной и противоопухолевой активности ряда тритерпеноидов лупановой группы [4–7].

Таким образом, эфиры бетулина (III), (V), (VIII), (XIII)–(XVII) обладают гепатопротекторным действием, аналогичным эффекту экстракта коры березы, бетулина (II) и силибора. Бисгемифталат бетулина (VIII) на моделях экспериментальных гепатитов, вызванных CCl_4 , тетрациклином и этанолом, даже в меньшей дозе превосходит по гепатопротекторному действию известный препарат карсил.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ТСХ-анализ проводили на пластинках Silufol (Chemapol, Чехия) в системе хлороформ–метанол, 20 : 1. Вещества обнаруживали 20% раствором фосфорновольфрамовой кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Для колоночной хроматографии использовали нейтральную окись алюминия (Россия).

Спектры ^{13}C - и 1H -ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AM-300 (75.5 и 300 МГц, соответственно) в дейтерохлороформе, внутренний стандарт – $SiMe_4$; приведены сдвиги в миллионных долях и КССВ – в герцах. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Воейтуса. Хлорангидриды ацетилсалициловой, коричной и *n*-метоксикоричной кислот получали по

описанной методике [10]. Измельченную кору березы вида *Betula pendula* экстрагировали смесью изопропиловый спирт–вода, 9 : 1 [18]. Полученный экстракт пропускали через колонку с окисью алюминия, элюируя бензолом и выделяя лупеол (т. пл. 169–171°C) и бетулин (т. пл. 256–258°C). 3- и 28-Ацетаты и 3,28-диацетат бетулина получали по методикам [16, 18, 19].

Общая методика получения эфиров (IV)–(IX). Смесь 1 ммоль тритерпенового спирта (I)–(III) и избытка ангидрида кислоты в 10–15 мл безводного пиридина кипятили с обратным холодильником 15 ч. Реакционную массу выливали в 200 мл холодной воды, подкисляли 10%-ным раствором HCl и экстрагировали бензолом. Экстракт промывали водой, 5% раствором HCl, снова водой, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме.

Гемисукцинат лупеола (IV). Из 0.43 г (1 ммоль) лупеола (I) и 0.2 г (2 ммоль) янтарного ангидрида получили 0.50 г (95%) эфира (IV), R_f 0.54, т. пл. 206–208°C. Найдено, %: C 77.93, H 9.91. $C_{34}H_{54}O_4$. Вычислено, %: C 77.52, H 10.33. Спектр 1H -ЯМР: 0.77, 0.82, 0.84, 0.93, 1.01 (с, 18H, 6 CH_3), 1.05–1.90 (м, CH_2 , СН агликона), 1.70 (с, 3H, CH_3), 2.28–2.32 (м, 1H, H19), 2.60–2.70 (м, 4H, $OOCCH_2CH_2COOH$), 4.45–4.53 (м, 1H, H3), 4.55 и 4.67 (оба д, по 1H, H29, J 1.9). Спектр ^{13}C -ЯМР: 38.4 (C1), 23.6 (C2), 81.6 (C3), 37.9 (C4), 43.0 (C17), 48.3 (C19), 151.0 (C20), 18.1 (C28), 109.4 (C29), 19.3 (C30), 29.1, 29.4 (CH_2CH_2), 171.9 (OC=O), 178.1 (COOH).

Бисгемисукцинат бетулина (V). Из 0.44 г (1 ммоль) бетулина (II) и 0.5 г (5 ммоль) янтарного ангидрида получили 0.59 г (92%) эфира (V), R_f 0.33, т. пл. 110–112°C. Найдено, %: C 70.78, H 9.31. $C_{38}H_{58}O_8$. Вычислено, %: C 70.99, H 9.09. Спектр 1H -ЯМР: 0.76, 0.81, 0.95, 1.00 (с, 15H, 5 CH_3), 1.00–2.00 (м, CH_2 , СН агликона), 1.66 (с, 3H, CH_3), 2.40–2.45 (м, 1H, H19), 2.53–2.68 (м, 8H, $OOCCH_2CH_2COOH$), 3.88 и 4.30 (оба д, по 1H, H28, J 11), 4.48–4.50 (м, 1H, H3), 4.59 и 4.69 (оба уш. синглета, по 1H, H29). Спектр ^{13}C -ЯМР: 38.3 (C1), 23.5 (C2), 81.5 (C3), 37.7 (C4), 46.3 (C17), 48.7 (C19), 150.0 (C20), 63.7 (C28), 109.8 (C29), 19.2 (C30), 29.0, 29.3, 29.3, 29.5 (CH_2CH_2), 171.8, 172.4 (OC=O), 178.1, 178.2 (COOH).

3-Ацетат 28-гемисукцината бетулина (VI). Из 0.48 г (1 ммоль) 3-О-ацетилбетулина (III) и 0.2 г (2 ммоль) янтарного ангидрида получили 0.56 г (94%) эфира (VI), R_f 0.57, т. пл. 189–192°C. Найдено, %: C 72.28, H 9.11. $C_{36}H_{56}O_7$. Вычислено, %: C 71.96, H 9.39. Спектр 1H -ЯМР: 0.78, 0.81, 0.93, 0.99 (с, 15H, 5 CH_3), 1.00–2.00 (м, CH_2 , СН агликона), 1.60 (с, 3H, CH_3), 2.04 (с, 3H, OAc), 2.39–2.44 (м, 1H, H19), 2.64 (уш. синглет, 4H, $OOCCH_2CH_2COOH$), 3.84 и 4.43 (оба д, по 1H, H28, J 10.9), 4.43 (дд, 1H, H3, J 5.5, 9.1), 4.55 и 4.65 (оба уш. синглета, по 1H, H29). Спектр ^{13}C -ЯМР: 38.2 (C1), 23.5 (C2), 80.8 (C3), 37.6 (C4), 47.5 (C17), 48.6

(C19), 149.9 (C20), 62.9 (C28), 109.8 (C29), 19.0 (C30), 29.0, 29.4 (CH₂CH₂), 171.0, 172.5 (OC=O), 21.2 (OCOSCH₃), 176.8 (COOH).

Гемифталат лупеола (VII). Из 0.43 г (1 ммоль) лупеола (I) и 0.3 г (2 ммоль) фталевого ангидрида получили 0.53 г (93%) эфира (VII), *R_f* 0.58, т. пл. 167–169°C. Найдено, %: С 78.95, Н 9.78. C₃₈H₅₄O₄. Вычислено, %: С 79.40, Н 9.46. Спектр ¹H-ЯМР: 0.79, 0.85, 0.88, 0.95, 1.03 (с, 18H, 6 CH₃), 1.05–1.90 (м, CH₂, CH), 1.70 (с, 3H, CH₃), 2.40–2.45 (м, 1H, H19), 4.58 и 4.70 (оба д, по 1H, H29, *J* 1.5), 4.76 (дд, 1H, H3, *J* 5, 11.6), 7.53–7.62, 7.68–7.73, 7.86–7.90 (все м, 4H, H аромат.). Спектр ¹³C-ЯМР: 38.5 (C1), 23.1 (C2), 83.1 (C3), 38.0 (C4), 43.0 (C17), 48.3 (C19), 150.9 (C20), 18.0 (C28), 109.5 (C29), 19.3 (C30), 167.8 (OC=O), 128.5, 129.7, 130.3, 130.7, 132.0, 133.8 (С аромат.), 172.9 (COOH).

Бисгемифталат бетулина (VIII). Из 0.44 г (1 ммоль) бетулина (II) и 0.74 г (5 ммоль) фталевого ангидрида получили 0.71 г (96%) эфира (VIII), *R_f* 0.30, т. пл. 173–175°C. Найдено, %: С 74.34, Н 8.33. C₄₆H₅₈O₈. Вычислено, %: С 74.76, Н 7.91. Лит. [17]: т. пл. 175°C. Спектр ¹H-ЯМР: 0.85, 0.88, 0.94, 1.00 (4с, 15H, 5 CH₃), 1.00–2.00 (м, CH₂, CH), 1.71 (с, 3H, CH₃), 2.53–2.49 (м, 1H, H19), 4.05 и 4.25 (оба д, по 1H, H28, *J* 11), 4.49–4.54 (м, 1H, H3), 4.70 и 4.80 (оба уш. синглета, по 1H, H29), 7.30–7.40, 7.50–7.65, 7.75–7.80, 7.83–7.97 (все м, 8H, H аромат.). Спектр ¹³C-ЯМР: 38.3 (C1), 22.9 (C2), 82.8 (C3), 37.8 (C4), 46.3 (C17), 48.1 (C19), 149.8 (C20), 64.4 (C28), 109.8 (C29), 19.0 (C30), 167.5, 168.3 (OC=O), 128.1, 128.6, 129.4, 129.5, 129.9, 130.1, 130.4, 130.5, 131.7, 131.9, 133.4, 133.6 (С аромат.), 171.3, 172.4 (COOH).

3-Ацетат 28-гемифталата бетулина (IX). Из 0.48 г (1 ммоль) 3-О-ацетилбетулина (III) и 0.3 г (2 ммоль) фталевого ангидрида получили 0.59 г (93%) эфира (IX), *R_f* 0.52, т. пл. 174–176°C. Найдено, %: С 75.64, Н 8.58. C₄₀H₅₆O₆. Вычислено, %: С 75.91, Н 8.92. Спектр ¹H-ЯМР: 0.75, 0.81, 0.96, 0.97, 1.03 (с, 15H, 5 CH₃), 1.05–2.00 (м, CH₂, CH), 1.68 (с, 3H, CH₃), 2.00 (с, 3H, OAc), 2.45–2.50 (м, 1H, H19), 4.38–4.43 (м, 1H, H3), 3.98 и 4.41 (оба д, по 1H, H28, *J* 11), 4.60 и 4.71 (оба уш. синглета, по 1H, H29), 7.35–7.40, 7.45–7.55, 7.65–7.75 (все м, 4H, H аромат.). Спектр ¹³C-ЯМР: 38.3 (C1), 23.6 (C2), 81.0 (C3), 37.7 (C4), 46.4 (C17), 48.9 (C19), 150.0 (C20), 64.4 (C28), 109.9 (C29), 19.1 (C30), 168.5, 171.2 (OC=O), 20.7 (OCOSCH₃), 128.7, 129.7, 130.1, 130.6, 132.0, 133.7 (С аромат.), 172.0 (COOH).

Методика получения эфиров (X)–(XV). К раствору 1 ммоль бетулина (II) в смеси безводных 5 мл пиридина и 5 мл трибутиламина при перемешивании и охлаждении (0–5°C) прибавляли 1.5 (в случае соединений (X)–(XII)) и 3 (в случае соединений (XIII)–(XV)) ммоль свежеприготовленного хлорангидрида кислоты. Температуру доводили до комнатной. Эфиры (X)–(XII) выделяли через 4 ч,

а соединения (XIII)–(XV) – после перемешивания и нагревания при 60–70°C в течение 4 ч. Реакционные смеси обрабатывали аналогично опытам получения эфиров (IV)–(IX). Монозамещенные эфиры (X)–(XII) очищали колоночной хроматографией, элюент – бензол.

28-Ацетилсалицилат бетулина (X). Из 0.44 г бетулина (II) и 0.3 г хлорангидрида ацетилсалициловой кислоты получили 0.39 г (64%) эфира (X), *R_f* 0.46, т. пл. 92–94°C. Найдено, %: С 77.83, Н 9.18. C₃₉H₅₆O₅. Вычислено, %: С 77.44, Н 9.33. Спектр ¹H-ЯМР: 0.80, 0.82, 0.92, 0.99, 1.03 (с, 15H, 5 CH₃), 1.00–2.00 (м, CH₂, CH), 1.68 (с, 3H, CH₃), 2.11 (с, 3H, OAc), 2.40–2.46 (м, 1H, H19), 3.22 (дд, 1H, H3, *J* 5.2, 10.5), 3.92 и 4.33 (оба д, по 1H, H28, *J* 11), 4.63 и 4.73 (оба уш. синглета, 2H, H29), 7.10–7.15, 7.60–7.65, 8.03–8.08 (все м, 4H, H аромат.). Спектр ¹³C-ЯМР: 38.7 (C1), 27.4 (C2), 78.9 (C3), 38.8 (C4), 47.7 (C17), 48.8 (C19), 150.1 (C20), 63.4 (C28), 109.9 (C29), 19.1 (C30), 164.7, 169.7 (OC=O), 21.1 (OCOSCH₃), 123.4, 126.0, 128.3, 131.5, 133.8, 150.8 (С аромат.).

28-Циннамат бетулина (XI). Из 0.44 г бетулина (II) и 0.26 г хлорангидрида коричной кислоты получили 0.35 г (61%) эфира (XI), *R_f* 0.48, т. пл. 127–128°C. Найдено, %: С 82.03, Н 9.43. C₃₉H₅₆O₃. Вычислено, %: С 81.76, Н 9.85. Спектр ¹H-ЯМР: 0.76, 0.83, 0.97, 0.99, 1.03 (с, 15H, 5 CH₃), 1.00–2.10 (м, CH₂, CH), 1.70 (с, 3H, CH₃), 2.45–2.53 (м, 1H, H19), 3.19 (дд, 1H, H3, *J* 5.6, 10.4), 4.00 и 4.40 (оба д, по 1H, H28, *J* 11), 4.60 и 4.71 (оба уш. синглета, 1H, H29), 6.48 (д, 1H, ArCH=CH, *J* 16), 7.38–7.43 и 7.49–7.53 (оба м, 5H, H аромат.), 7.70 (д, 1H, ArCH=CH, *J* 16). Спектр ¹³C-ЯМР: 38.8 (C1), 27.5 (C2), 78.9 (C3), 38.9 (C4), 46.7 (C17), 48.9 (C19), 150.1 (C20), 62.9 (C28), 110.0 (C29), 19.3 (C30), 166.5 (OC=O), 128.1, 128.1, 128.9, 128.9, 130.3, 134.5 (С аромат.), 118.3 (ArCH=CH-, 144.7 (ArCH=CH).

28-*n*-Метоксициннамат бетулина (XII). Из 0.44 г бетулина (II) и 0.3 г хлорангидрида *n*-метокси-коричной кислоты получили 0.35 г (58%) эфира (XII), *R_f* 0.50, т. пл. 182–184°C. Найдено, %: С 79.28, Н 9.84. C₄₀H₅₈O₄. Вычислено, %: С 79.69, Н 9.70. Спектр ¹H-ЯМР: 0.74, 0.81, 0.95, 0.97, 1.03 (с, 15H, 5 CH₃), 1.00–2.00 (м, CH₂, CH), 1.68 (с, 3H, CH₃), 2.40–2.47 (м, 1H, H19), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.96 и 4.37 (оба д, по 1H, H28, *J* 11), 4.58 и 4.69 (оба уш. синглета, по 1H, H29), 6.31 (д, 1H, ArCH=CH, *J* 16), 6.88 и 7.46 (оба д, 4H, H аромат., *J* 8.4), 7.63 (д, 1H, ArCH=CH, *J* 16). Спектр ¹³C-ЯМР: 38.7 (C1), 27.4 (C2), 78.8 (C3), 38.8 (C4), 47.7 (C17), 48.8 (C19), 150.1 (C20), 62.6 (C28), 109.8 (C29), 19.1 (C30), 55.3 (OCH₃), 167.8 (OC=O), 114.3, 114.3, 127.1, 128.3, 129.7, 161.3 (С аромат.), 115.7 (ArCH=CH), 144.3 (ArCH=CH).

Бисацетилсалицилат бетулина (XIII). Из 0.44 г бетулина (II) и 0.60 г хлорангидрида ацетилсали-

циловой кислоты получили 0.66 г (86%) эфира (XIII) в виде аморфного вещества, R_f 0.86. Найдено, %: С 75.35, Н 7.98. $C_{48}H_{62}O_8$. Вычислено, %: С 75.16, Н 8.15. Спектр 1H -ЯМР: 0.85, 0.86, 0.90, 0.93, 1.03 (с, 15Н, 5 CH_3), 1.00–2.00 (м, CH_2 , СН), 1.68 (с, 3Н, CH_3), 2.03, 2.05 (с, 6Н, 2OAc), 2.37–2.43 (м, 1Н, Н19), 3.90 и 4.35 (оба д, по 1Н, Н28, J 11), 4.46–4.53 (м, 1Н, Н3), 4.60 и 4.73 (оба уш. синглета, по 1Н, Н29), 6.80–7.00, 7.40–7.50, 8.80–8.90 (все м, 8Н аромат.). Спектр ^{13}C -ЯМР: 38.3 (C1), 23.7 (C2), 80.7 (C3), 37.9 (C4), 47.6 (C17), 48.7 (C19), 149.9 (C20), 62.7 (C28), 109.9 (C29), 19.1 (C30), 164.6, 164.7, 170.4, 170.8 (OC=O), 20.9, 21.0 (OCOC $\underline{C}H_3$), 119.0, 119.2, 123.5, 123.6, 125.1, 125.8, 128.1, 128.2, 135.6, 136.4, 150.0, 150.0 (С аромат.).

Бисциннамат бетулина (XIV). Из 0.44 г бетулина (II) и 0.50 г хлорангирида коричной кислоты получили 0.57 г (81%) эфира (XIV), R_f 0.88, т. пл. 107–109°C. Найдено, %: С 81.75, Н 8.58. $C_{48}H_{62}O_4$. Вычислено, %: С 82.00, Н 8.89. Спектр 1H -ЯМР: 0.80, 0.83, 0.86, 0.92, 0.99 (с, 15Н, 5 CH_3), 1.00–2.00 (м, CH_2 , СН), 1.63 (с, 3Н, CH_3), 2.40–2.48 (м, 1Н, Н19), 3.92 и 4.35 (оба д, по 1Н, Н28, J 11), 4.50–4.58 (м, 2Н, Н3, Н29), 4.68 (уш. синглет, 1Н, Н29), 6.36 и 6.39 (оба д, по 1Н, ArCH=CH, J 16.16), 7.25–7.37 и 7.40–7.50 (оба м, 10Н, Н аромат.), 7.59 и 7.62 (оба д, по 1Н, ArCH=CH, J 16.16). Спектр ^{13}C -ЯМР: 38.5 (C1), 23.8 (C2), 81.0 (C3), 38.8 (C4), 46.6 (C17), 48.9 (C19), 150.0 (C20), 62.8 (C28), 109.9 (C29), 19.2 (C30), 166.7, 167.3 (OC=O), 128.0, 128.0, 128.3, 128.3, 128.5, 128.8, 128.8, 129.0, 130.0, 130.2, 134.5, 134.6 (С аромат.), 118.3, 118.9 (ArCH=CH), 144.2, 144.6 (ArCH=CH).

Бис-*n*-метоксициннамат бетулина (XV). Из 0.44 г бетулина (II) и 0.59 г хлорангирида *n*-метоксикоричной кислоты получили 0.65 г (85%) эфира (XV), R_f 0.85, т. пл. 106–108°C. Найдено, %: С 78.45, Н 8.34. $C_{50}H_{66}O_6$. Вычислено, %: С 78.70, Н 8.72. Спектр 1H -ЯМР: 0.80, 0.82, 0.85, 0.92, 0.98 (с, 15Н, 5 CH_3), 1.00–2.00 (м, CH_2 , СН), 1.63 (с, 3Н, CH_3), 2.38–2.45 (м, 1Н, Н19), 3.73 (с, 6Н, 2 OCH $\underline{3}$), 3.90 и 4.34 (оба д, по 1Н, Н28, J 11), 4.50–4.57 (м, 2Н, Н3, Н29), 4.68 (уш. синглет, 1Н, Н29), 6.23 и 6.26 (оба д, по 1Н, ArCH=CH, J 16.16), 6.77–6.88 и 7.38–7.45 (оба м, 8Н, Н аромат.), 7.55–7.57 (оба д, по 1Н, ArCH=CH, J 16.16). Спектр ^{13}C -ЯМР: 38.4 (C1), 23.8 (C2), 80.6 (C3), 38.0 (C4), 47.7 (C17), 48.8 (C19), 150.0 (C20), 62.5 (C28), 109.8 (C29), 19.1 (C30), 55.2, 55.2 (OCH $\underline{3}$), 167.0, 167.6 (OC=O), 114.2, 114.2, 127.1, 127.2, 128.2, 128.2, 129.6, 129.6, 129.7, 129.7, 161.2, 161.3 (С аромат.), 115.6, 116.2 (ArCH=CH), 143.8, 144.2 (ArCH=CH).

Прогноз спектра биологической активности проводили с помощью компьютерной системы PASS-C 4.00 [20–22], прогнозирующей 408 фармакологических эффектов, механизмов действия, мутагенность, канцерогенность, тератогенность и эмбриотоксичность. Детальное описание ком-

пьютерной системы PASS доступно в Интернете на сайте: <http://www.ibmh.msk.su/PASS>. Биологическая активность описывается в PASS-C качественным образом (да/нет). Выдаваемые результаты прогноза помимо названий включают в себя оценки вероятности наличия (P_a) и отсутствия каждой активности (P_i), имеющие значения от 0 до 1. Поскольку эти вероятности рассчитываются независимо, их сумма не равна единице. Результаты прогноза для соединений (II), (III), (V), (XIII)–(XVII) с $P_a > 0.7$ представлены в табл. 1. Прогноз 56 возможных активностей с $P_a > 0.03$ для соединения (VIII) приведен в табл. 6.

Влияние соединений (II), (III), (V), (VIII), (XIII)–(XVII) на функциональное состояние печени оценивали по желчсекреторной и желчевыделительным функциям по методике [24] на интактных крысах, а соединения (VIII) – также и на животных с экспериментальным (CCl_4), лекарственным (тетрациклиновым) и алкогольным (этанольным) гепатитами. Опыты проводили на белых беспородных крысах массой 180–200 г. В первой серии опытов изучали влияние препаратов на функциональное состояние печени у интактных животных. В качестве препаратов сравнения использовали экстракт коры березы, бетулин (II) и силибор. Секрецию желчи гепатоцитами выражали в миллиграммах в минуту (мг/мин) на 100 г массы животного, а желчевыделительную функцию оценивали по общему количеству выделенной желчи за 4 ч наблюдения в миллиграммах на 100 г массы крысы [25]. Результаты опытов после статистической обработки приведены в табл. 2. В следующих сериях опытов изучали влияние соединения (VIII) на функциональную активность печени при гепатитах, которые вызывали CCl_4 , тетрациклином и этанолом по методикам [26]. Единицу действия эфира (VIII), ED_{50} 19.5 мг/кг, и токсичность всех исследуемых соединений, LD_{50} 6500 мг/кг, определяли по Литчфильду–Уилкоксоу [27]. Результаты опытов после статистической обработки приведены в табл. 3–5.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Василенко Ю.К., Семенченко В.Ф., Фролова Л.М., Коноплева Г.Е., Парфентьева Е.П., Скульте И.В. // Эксперим. и клин. фармакол. 1993. Т. 56. С. 53–55.
2. Hess S.C., Brum R.L., Honda N.K., Cruz A.B., Moretto E., Cruz R.B., Messana I., Ferrari F., Cechinel Filho V., Yunes R.A. // J. Ethnopharmacol. 1995. V. 47. P. 97–100.
3. Reena Z., Sudhakaran N.C.R., Panicker P.P. // Indian J. Pharm. Sci. 1994. V. 56. P. 129–132.
4. Yasukawa K., Takido M., Matsumoto T., Takeuchi M., Nakagawa S. // Oncology. 1991. V. 48. P. 72–76.
5. Yasukawa K., Yu Sy, Yamanouchi S., Takido M., Akihisa T., Tamura T. // Phytomedicine. 1995. V. 1. P. 309–313.

6. *Soler F., Poujade C., Evers M., Carry J.-C., Henin Y., Bousseau A., Huet T., Pauwels R., De Clercq E., Mayaux J.-F., Le Pecq J.-B., Dereu N.* // *J. Med. Chem.* 1996. V. 39. P. 1069–1083.
7. *Kim D.S.H.L., Pezzuto J.M., Pisha E.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998. V. 8. P. 1707–1717.
8. *Kashiwada Y., Hashimoto F., Cosentino L.M., Chen Chin-Ho, Garrett P.E., Lee K.-H.* // *J. Med. Chem.* 1996. V. 39. P. 1016–1017.
9. *Kweiffo-Okai G., Field B., Rumble B.A., Macrides T.A., De Munk F.* // *Drug Dev. Res.* 1995. V. 35. P. 137–141.
10. *Балтина Л.А., Сердюк Н.Г., Кондратенко Р.М., Толстиков Г.А., Васильева Е.В.* // *Журн. общей химии.* 1994. Т. 64. С. 2040–2047.
11. *Otsuka H., Fujioka S., Komiya T., Goto M., Hiramatsu Y., Fujimura H.* // *Chem. Pharm. Bull.* 1981. V. 29. P. 3099–3104.
12. *Patra A., Chaudhuri S.K., Panda S.K.* // *J. Nat. Prod.* 1988. V. 51. P. 217–220.
13. *Fujioka T., Kashiwada Y., Kilkuskie R.E., Cosentino L.M., Ballas L.M., Jiang J.B., Janzen W.P., Chen I.-S., Lee K.-H.* // *J. Nat. Prod.* 1994. V. 57. P. 243–247.
14. *Pan H., Lundgren L., Andersson R.* // *Phytochemistry.* 1994. V. 37. P. 795–799.
15. *Zeng L., Gu Z., Fang X., Fanwick P.E., Chang C., Smith D.L., McLaughlin J.L.* // *Tetrahedron.* 1995. V. 51. P. 2477–2488.
16. *Vesterberg K.Alb., Vesterberg R.* // *Arkiv. Kem. Mineral. Geol.* 1926. V. 9. P. 17.
17. *Юрьев Ю.Л., Азарова В.И.* // *Химия и использование экстрактивных веществ дерева / Тез. докл. на 3 Всесоюз. научно-техн. конф. Горький, 15–18 мая 1990 г. Горький, 1990. С. 111.*
18. *Флехтер О.Б., Балтина Л.А., Спирихин Л.В., Байкова И.П., Толстиков Г.А.* // *Изв. РАН. Сер. хим.* 1998. Т. 47. С. 531–534.
19. *Толстиков Г.А., Горяев М.И., Ким Хя Ок, Хезай Р.А.* // *Журн. прикл. химии.* 1967. Т. 40. С. 920–921.
20. *Филимонов Д.А., Пороиков В.В., Караичева Е.И., Казарян Р.К., Будунова А.П., Михайловский Е.М., Рудницких А.В., Гончаренко Л.В., Буров Ю.В.* // *Эксперим. и клинич. фармакология.* 1995. Т. 58. С. 56–62.
21. *Filimonov D.A., Poroikov V.V.* // *Bioactive Compound Design: Possibilities for Industrial Use.* Oxford (UK): BIOS Scientific Publishers, 1996. P. 47–56.
22. *Глориозова Т.А., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Пороиков В.В.* // *Хим.-фарм. журнал.* 1998. Т. 32. С. 32–39.
23. *Машковский М.Д.* *Лекарственные средства.* М.: Медицина, 1993. Т. II. С. 612.
24. *Николаев С.М.* *Растительные и лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы.* Новосибирск, 1992. С. 152.
25. *Скакун Н.П., Олейник А.Н., Пилорин Н.Т.* // *Эффективность антиоксидантов при повреждении печени четыреххлористым углеродом / Тез. Всесоюз. совещания "Биоантиоксидант", Черногоровка, 1983. С. 131–132.*
26. *Скакун Н.П., Ковальчук С.Ф.* // *Фармакол. и токсикол.* 1987. № 3. С. 97–99.
27. *Беленький М.Л.* // *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.* Ленинград, 1963. 186 с.

Synthesis and Hepatoprotective Activity of Esters of the Lupane Group Triterpenoids

О. В. Flekhter^{##}, L. T. Karachurina*, V. V. Poroikov, L. P. Nigmatullina*,
L. A. Baltina*, F. S. Zarudii*, V. A. Davydova*, L. V. Spirikhin*,
I. P. Baikova*, F. Z. Galin*, and G. A. Tolstikov***

**Institute of Organic Chemistry, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences,
pr. Oktyabrya 71, Ufa, Bashkortostan, 450054 Russia*

***Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences,
ul. Pogodinskaya 10, Moscow, 119832 Russia*

Hemisuccinates, hemiphthalates, acetylsalicylates, cinnamates, and *p*-methoxycinnamates of lupeol, betulin, and 3-*O*-acetylbetulin were synthesized via interaction with corresponding acid anhydrides or acid chlorides. A number of betulin esters in position 3 and 28 were shown to exhibit a pronounced hepatoprotective effect similar to that of betulin and silibor. These experimental data were in a good agreement with the computer prediction of their biological activity. Betulin 3,28-bis-hemiphthalate was more effective than carsil in models of experimental hepatitis caused by carbon tetrachloride, tetracycline, and ethanol.

Key words: lupane group triterpenoid esters, computer prediction of biological activity, hepatoprotective activity

[#] To whom correspondence should be addressed; fax: (3472) 35-6066; e-mail: obf@anrb.ru.

For the full text of English translation of this article, see *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2000, vol. 26, no. 3. It is also available (free) in PDF format through the Web Site <http://www.maik.rssi.ru/>.