

EDN: XFJGLD

УДК 54.057:543.42

Sulfation of Allobetulin with Sulfamic Acid in N, N-dimethylformamide and 1,4-dioxane

Vladimir A. Levdansky,
Timur Yu. Ivanenko and Alexander V. Levdansky*
*Institute of Chemistry and Chemical Technology
FRC KSC SB RAS
Krasnoyarsk, Russian Federation*

Received 03.05.2024, received in revised form 24.08.2024, accepted 28.08.2024

Abstract. Sulfuric acid esters of betulin and its numerous derivatives are of interest to the chemical and pharmaceutical industry as complement inhibitors. The development of new efficient methods for the synthesis of sulfuric acid esters of betulin and its derivatives is an actual task. The sulfation of allobetulin with sulfamic acid in the presence of urea in a medium of 1,4-dioxane and N, N-dimethylformamide was studied for the first time. It was found that the reaction proceeds in a homogeneous medium at a temperature of 70–75 °C in 3–4 hours with the formation of allobetulin 3-sulfate. The structure of allobetulin 3-sulfate was confirmed by FTIR and NMR spectroscopy, and its composition was confirmed by elemental analysis.

Keywords: allobetulin, sulfation, sulfamic acid, urea, 1,4-dioxane, N, N-dimethylformamide, allobetulin 3-sulfate.

Acknowledgements. This work was conducted within the framework of the budget project FWES-2021–0017 for ICCT SB RAS using the equipment of Krasnoyarsk Regional Research Equipment Centre of SB RAS.

Citation: Levdansky V. A., Ivanenko T. Yu., Levdansky A. V. Sulfation of allobetulin with sulfamic acid in N, N-dimethylformamide and 1,4-dioxane. J. Sib. Fed. Univ. Chem., 2024, 17(3), 448–456. EDN: XFJGLD



Сульфатирование аллобетулина сульфаминовой кислотой в N, N-диметилформамиде и 1,4-диоксане

В. А. Левданский, Т. Ю. Иваненко, А. В. Левданский
*Институт химии и химической технологии СО РАН,
ФИЦ КНЦ СО РАН
Российская Федерация, Красноярск*

Аннотация. Сернокислотные эфиры бетулина и многочисленных его производных представляют интерес для химико-фармацевтической промышленности в качестве ингибиторов комплемента. Разработка новых эффективных способов синтеза сернокислотных эфиров бетулина и его производных является актуальной задачей. Впервые изучено сульфатирование аллобетулина сульфаминовой кислотой в присутствии мочевины в среде 1,4-диоксана и N, N-диметилформамида. Установлено, что реакция протекает в гомогенной среде при температуре 70–75 °С за 3–4 часа с образованием 3-сульфата аллобетулина. Строение 3-сульфата аллобетулина подтверждено методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, а состав – элементным анализом.

Ключевые слова: аллобетулин, сульфатирование, сульфаминовая кислота, мочевина, 1,4-диоксан, N, N-диметилформамид, 3-сульфат аллобетулина.

Благодарность. Работа выполнена в рамках государственного задания ИХХТ СО РАН проект FWES-2021–0017 с использованием оборудования Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН.

Цитирование: Левданский В. А., Иваненко Т. Ю., Левданский А. В. Сульфатирование аллобетулина сульфаминовой кислотой в N, N-диметилформамиде и 1,4-диоксане. Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия, 2024, 17(3). С. 448–456. EDN: XFJGLD

Введение

В настоящее время возрастает интерес в медицинской и фармацевтической промышленности к биологически активным веществам растительного происхождения и медицинским препаратам, полученным в результате их химической модификации. Синтетические трансформации широко распространенного в природе и легко выделяемого в чистом виде растительного тритерпеноида бетулина стали основой активно развивающегося научного направления тонкого органического синтеза и медицинской химии.

В последние годы проводятся исследования по синтезу из бетулина новых тритерпеноидов лупанового и олеананового ряда и определению их биологической активности. Одним из наиболее хорошо изученных тритерпеноидов олеананового ряда является аллобетулин (19 β ,28-эпоксиолеан-3-ол). Методы превращения бетулина в аллобетулин в присутствии кислот подробно описаны в работах [1–3]. Установлено, что аллобетулин и его производные обладают противовоспалительной, противоязвенной, противовирусной и иммунорегуляторной активностью [1, 4]. Показана антифидантная и инсектицидная активность аллобетулина и его ацилата

с перметриновой кислотой [5]. Сообщается о цитотоксическом действии галактопиранозидов аллобетулина на клетки рака легкого А-549 [6].

В работе [7] описан синтез сложноэфирных производных бетулина, аллобетулина и бетулиновой кислоты с ибупрофеном. Указано, что полученные производные тритерпеноидов обладают пролонгированным противовоспалительным, болеутоляющим, жаропонижающим действием.

Известно, что в большинстве случаев эффективность действия медицинских препаратов зависит от их растворимости в воде. В обзоре [8] перечислены основные способы повышения растворимости бетулина и его производных. Рассмотрено повышение растворимости тритерпеноидов путём их химической модификации. Химическая модификация исходных соединений включает в себя образование эфиров, карбонатов, амидов, фосфатов, сульфатов и других производных. Увеличение растворимости производных бетулина может быть достигнуто их сульфатированием с получением соответствующих сульфатов. В работах [9, 11] показано, что сернокислотные эфиры тритерпеноидов проявляют более высокую биологическую активность как ингибиторы комплемента по сравнению с применяемыми в настоящее время медицинскими препаратами.

Широко используемые методы сульфатирования тритерпеноидов основаны на использовании серной кислоты, серного ангидрида, хлорсульфоновой кислоты и комплексов, полученных при взаимодействии хлорсульфоновой кислоты с пиридином, 1,4-диоксаном, N, N-диметилформамидом [9–13].

В работах [14, 15] нами впервые изучено сульфатирование бетулина и бетулиновой кислоты сульфаминовой кислотой в среде 1,4-диоксана, и N, N-диметилформамида. Описаны реакции бетулина с сульфаминовой кислотой и сульфаматом аммония в присутствии твёрдых катализаторов [16]. В продолжение работы по сульфатированию тритерпеноидов изучено сульфатирование аллобетулина сульфаминовой кислотой. На разработанные способы получения 3-сульфатов аллобетулина получены патенты РФ [17, 18].

Цель данной работы – изучение реакции этерификации аллобетулина сульфаминовой кислотой в среде 1,4-диоксана, и N, N-диметилформамида в присутствии мочевины.

Экспериментальная часть

Синтез аллобетулина.

Аллобетулин получали изомеризацией бетулина в бутаноле в присутствии ортофосфорной кислоты [19]. Растворители 1,4-диоксан и N, N-диметилформамид перед использованием очищали известным методом [20].

Синтез аммонийной соли 3-сульфата аллобетулина.

В трехгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную мешалкой и термометром, загружали 50 мл ДМФА или 1,4-диоксана и при интенсивном перемешивании прибавляли 1,46 г (0,015 моль) сульфаминовой кислоты, 0,90 г (0,015 моль) мочевины и 4,42 г (0,01 моль) аллобетулина. Смесь нагревали в термостате до 70–75 °С в течение 3–4-х часов. Затем реакционную массу охлаждали, разбавляли 100 мл воды, переносили в делительную воронку и экстрагировали 130–150 мл бутанола. Бутанольный экстракт промывали водой и концентрировали под вакуумом до полного удаления растворителя, получали 3-сульфат аллобетулина в виде аммоний-

ной соли. Ход реакции контролировали методом ТСХ. Выход продуктов, полученных в ДМФА и 1,4-диоксане, составил 5,2 г (96 %) и 5,1 (94 %), соответственно. Состав аммонийной соли 3-сульфата аллобетулина подтверждён данными элементного анализа. Найдено, %: С 66.63; Н 14.70; S 5.81. $C_{30}H_{53}O_5NS$. Вычислено, %: С 66.79; Н 14.84; S 5.94.

Синтез кислой формы 3-сульфата аллобетулина.

Сульфатирование аллобетулина проводили аналогично получению аммонийной соли при 75 °С в течение 3 часов, экстракцию проводили изоамиловым спиртом. После промывки спиртового экстракта водой его подкисляли 10 %-ной серной кислотой до pH 2–3, отделяли спиртовой слой и концентрировали под вакуумом с выделением 3-сульфата аллобетулина в кислой форме. Выход продукта составил 4,9 г (94 %) и 4,8 (92 %). Состав кислой формы 3-сульфата аллобетулина подтверждён данными элементного анализа. Найдено, %: С 67.49; Н 9.27; S 5.92. $C_{30}H_{50}O_5S$. Вычислено, %: С 68.96; Н 9.58; S 6.13.

Синтез калиевой соли 3-сульфата аллобетулина.

Сульфатирование аллобетулина проводили аналогично получению аммонийной соли при 70 °С в течение 3,5 часов. Отличие в обработке спиртового экстракта. После промывки спиртового экстракта водой его обрабатывали 4 %-ным раствором гидроксида калия до pH 8–9, отделяли спиртовой слой и концентрировали под вакуумом с выделением калиевой соли 3-сульфата аллобетулина. Выход калиевой соли 3-сульфата аллобетулина составил 5,2 г (93 %) и 5,3 г (95 %). Состав калиевой соли 3-сульфата аллобетулина подтверждён данными элементного анализа. Найдено, %: С 63.93; Н 8.47; S 5.51. $C_{30}H_{49}O_5SK$. Вычислено, %: С 64.28; Н 8.75; S 5.71.

Синтез натриевой соли 3-сульфата аллобетулина.

3-Сульфата аллобетулина в виде натриевой соли получали аналогично калиевой соли, используя 3–4 %-ный раствор гидроксида натрия. Выход составил 5,1 г (94 %) и 5,0 г (93 %). Состав натриевой соли 3-сульфата аллобетулина подтверждён данными элементного анализа. Найдено, %: С 65.89; Н 8.78; S 5.62. $C_{30}H_{49}O_5SNa$. Вычислено, %: С 66.18; Н 9.01; S 5.88.

Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Flash EA™ –1112 (Thermo Quest Italia), одновременно определяющем количество (%) С, Н, S.

Регистрацию ИК-спектров проводили на ИК-Фурье спектрометра Tensor-27 (Bruker, Германия) в области длин волн 400–4000 cm^{-1} . Твердые образцы для анализа готовили в виде таблеток в матрице KBr (3 мг образца / 300 мг KBr). Обработку спектральной информации проводили по программе OPUS (версия 5.5).

ЯМР ^{13}C спектры аллобетулина записаны в $CDCl_3$, а натриевой соли 3-сульфата аллобетулина – в CD_3OD при температуре 25 °С с использованием спектрометра Bruker Avance III 600 МГц с привязкой к дейтериевому резонансу растворителя.

Результаты и обсуждение

В предыдущих работах [12, 13, 21, 22] нами сообщалось о сульфатировании тритерпеноидов – бетулина, аллобетулина, 3-ацетата бетулина и бетулиновой кислоты комплексами SO_3 –1,4-диоксан и SO_3 –ДМФА, полученными с участием хлорсульфоновой кислоты. В последующих работах [14, 15] впервые было изучено сульфатирование бетулина и бетулиновой кислоты сульфаминовой кислотой в среде ДМФА и 1,4-диоксана в присутствии мочевины. Подробно из-

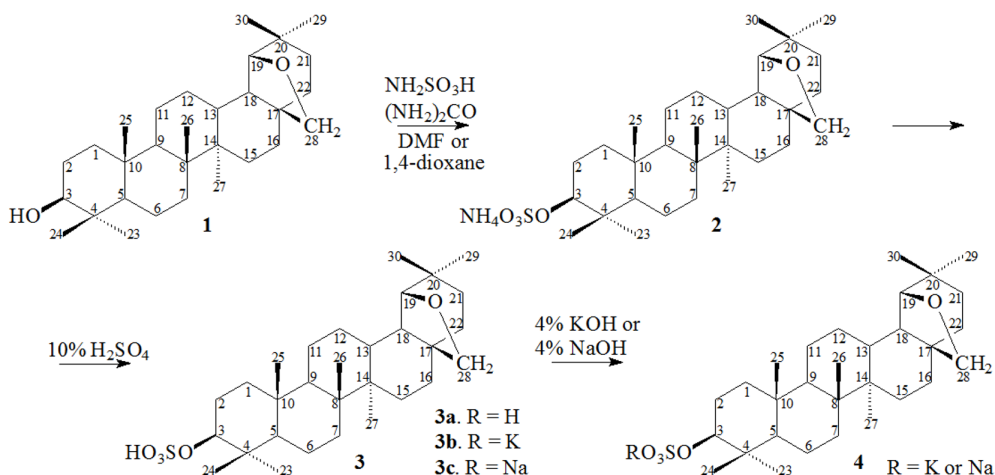


Рис. 1. Схема реакции сульфатирования аллобетулина смесью сульфаминовой кислоты и мочевины

Fig. 1. Scheme of the sulfation reaction of allobetulin with a sulfamic acid – urea mixture

ложены основные преимущества сульфатирования тритерпеноидов сульфаминовой кислотой, показано каталитическое действие мочевины в процессе сульфатирования.

В продолжение работы по сульфатированию тритерпеноидов изучено сульфатирование аллобетулина сульфаминовой кислотой в среде ДМФА и 1,4-диоксана в присутствии мочевины. Реакцию сульфатирования аллобетулина смесью сульфаминовой кислоты и мочевины проводили в температурном диапазоне 70–75 °С. 3-Сульфат аллобетулина выделяли после разбавления реакционной массы водой и последующей её экстракции бутиловым спиртом. После упаривания спиртового экстракта получали аммонийную соль 3-сульфата аллобетулина. Обработав спиртовой экстракт 10 %-ной H₂SO₄, выделяли кислую форму 3-сульфата аллобетулина, а при обработке 4–5 % раствором КОН или NaOH выделяли, соответственно, в виде калиевой или натриевой соли (рис. 1).

Установлено, что 3-сульфат аллобетулина стабилен в виде натриевой и калиевой солей, а его кислая форма не стабильна, на воздухе постепенно темнеет и разрушается. Состав 3-сульфата аллобетулина, полученного в виде аммонийной соли, кислой формы, калиевой и натриевой соли, подтверждён элементным анализом, а его строение – методами ИК- и ¹³С ЯМР-спектроскопии.

В ИК-спектре 3-сульфата аллобетулина, в отличие от ИК-спектра аллобетулина (рис. 2), присутствуют сильные полосы поглощения в области 1245–1255 см⁻¹ ν_{as}(SO₂) и в области 833 ν(COS), которые подтверждают наличие сульфатной группы в молекуле 3-сульфата аллобетулина.

¹³С ЯМР-спектр аллобетулина подробно изучен. Известно, что химический сдвиг у вторичного атома углерода С 3, связанного с гидроксильной группой, наблюдается при 78–79 м.д. [1, 2].

На рис. 3 приведён ¹³С ЯМР-спектр аллобетулина, а на рис. 4 ¹³С ЯМР-спектр – 3-сульфата аллобетулина. Анализ ¹³С ЯМР-спектров исходного аллобетулина и 3-сульфата аллобетулина показал, что после замещения гидроксильной группы на сульфатную химический сдвиг атома

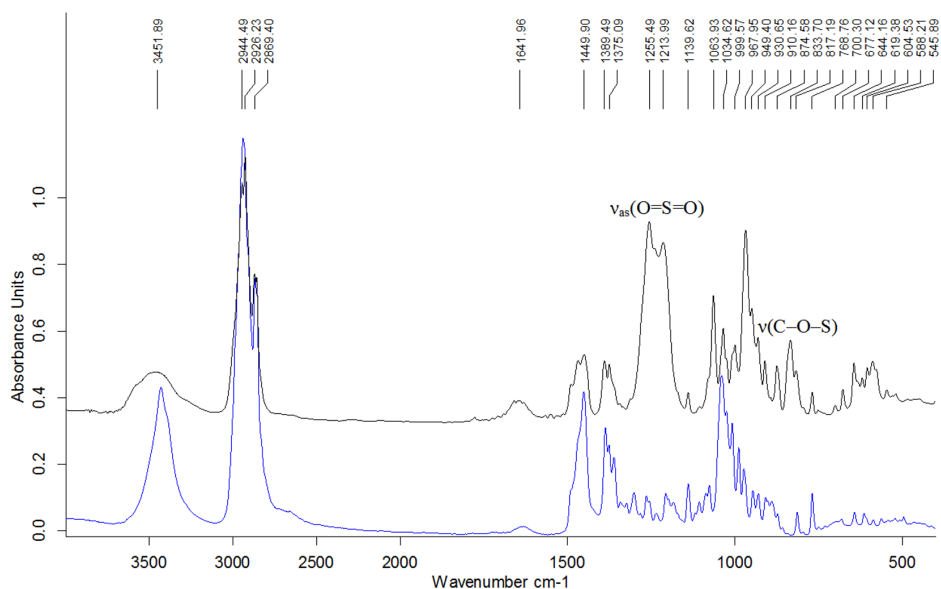
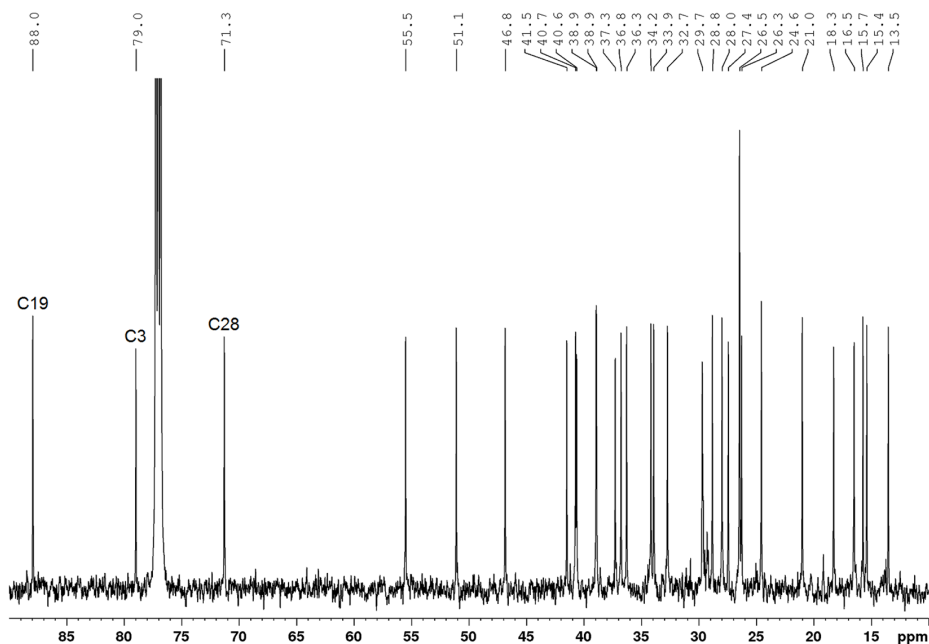
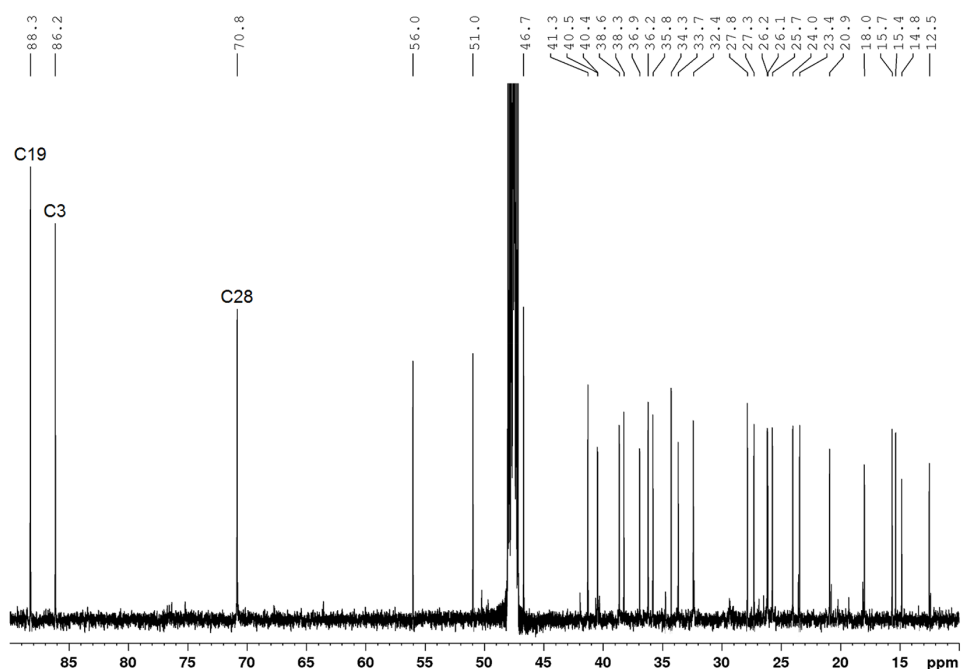


Рис. 2 ИК-спектры аллобетулина (1) и 3-сульфата аллобетулина (2)

Fig. 2. FTIR spectra of allobetulin (1) and allobetulin 3-sulfate (2)

Рис. 3. ^{13}C ЯМР спектр аллобетулинаFig. 3. ^{13}C NMR spectrum of allobetulin

углерода С 3 с 78,97 м.д. полностью сместился в слабое поле к 86.20 м.д. Отсутствие в ^{13}C ЯМР-спектре 3-сульфата аллобетулина в области 78.97 м.д. сигнала атома углерода С 3 указывает на полное замещение гидроксильной группы на сульфатную группу.

Рис. 4. ^{13}C ЯМР-спектр сульфата аллобетулинаFig. 4. ^{13}C NMR spectrum of allobetulin 3-sulfate

Заключение

Разработан новый способ получения биологически активных сульфатов аллобетулина, основанный на этерификации аллобетулина сульфаминовой кислотой в присутствии мочевины в среде N, N-диметилформамида и 1,4-диоксана. Показано, что сульфатирование аллобетулина сульфаминовой кислотой в присутствии мочевины в среде ДМФА или 1,4-диоксана при температуре 70–75 °С протекает за 3–4 часа и приводит к образованию 3-сульфата аллобетулина. Установлено, что природа растворителя не оказывает существенного влияния на выход 3-сульфата аллобетулина. 3-Сульфат аллобетулина получен в виде аммонийной, калиевой и натриевой соли. Преимущества сульфатирования аллобетулина сульфаминовой кислотой заключаются в использовании более доступных и менее агрессивных реагентов. Природа используемых растворителей (ДМФА и 1,4-диоксан) существенно не влияет на выход и ход реакции сульфатирования аллобетулина.

Список литературы / References

- [1] Dehaen W., Mashentseva A. A., Seitembetov T. S. Allobetulin and its derivatives: synthesis and biological activity. *Molecules*, 2011, 16(3), 2443–2466. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules16032443>
- [2] Mamaeva E. A., Kalieva S. S., Tashenov A. K., Bakibaev A. A., Nurpeiis E. E., Zamanova M. K. Synthesis of allobetulin using phenylthiourea. *Chem. Nat. Compd.*, 2017, 53(5), 904–906. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-017-2152-7>
- [3] Саяхов Р.Р., Медведева Н.И., Яковлева М.П., Выдрина В.А., Ишмуратова Н.М. Перегруппировка бетулина по Вагнеру-Меервейну в присутствии кислот Льюиса. *Вестник*

БашГУ, 2021, 26(2), 408–413 [Sayakhov R. R., Medvedeva N. I., Yakovleva M. P., Vydrina V. A., Ishmuratova N. M. Wagner-Meerwein rearrangement of betulin in the presence of Lewis acids. *Bulletin of BashSU*, 2021, 26(2), 408–413 (in Rus.)]. DOI: <https://doi.org/10.33184/bulletin-bsu-2021.2.4>

[4] Heller L., Obernauer A., Csuk R. Simple structural modifications confer cytotoxicity to allobetulin. *Bioorg. Med. Chem.*, 2015, 23(13), 3002–3012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.05.015>

[5] Соколянская М. П., Медведева Н. И., Флехтер О. Б., Беньковская Г. В., Николенко А. Г., Галин Ф. З. Антифидантная активность аллобетулина и его производных в отношении личинок колорадского жука (*Leptinotarsa decemlineata*). *Агрохимия*, 2005, 12, 48–50 [Sokolyanskaya M. P., Medvedeva N. I., Flekhter O. B., Benkovskaya G. V., Nikolenko A. G., Galin F. Z. Antifeedant activity of allobetulin and its derivatives against Colorado potato beetle (*Leptinotarsa decemlineata*) larvae. *Agricultural Chemistry*, 2005, 12, 48–50 (in Rus.)]

[6] Kazakova O. B., Smirnova I. E., Khusnutdinova E. F., Zhukova O. S., Fetisova L. V., Apryshko G. N., Medvedeva N. I., Yamansarov E. Yu., Baikova I. P., Nguyen T. T., Thu H. D. T. Synthesis and cytotoxicity of allobetulin derivatives. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 2014, 40(5), 558–567. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1068162014050082>

[7] Yakovleva M. P., Sayakhov R. R., Saitov K. M., Medvedeva N. I., Vydrina V. A., Yunusova G. A., Gorshunova R. V., Ishmuratov G. Yu. Synthesis of ibuprofen conjugates with betulin, allobetulin, and betulinic acid. *Chem. Nat. Compd.*, 2022, 58(4), 679–683. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-022-03768-w>

[8] Воробьева О. А., Малыгина Д. С., Грубова Е. В., Мельникова Н. Б. Производные бетулина. Биологическая активность и повышение растворимости. *Хим. растит. Сырья*, 2019, 4, 407–430 [Vorobyeva O. A., Malygina D. S., Grubova E. V., Melnikova N. B. Betulin derivatives. Biological activity and solubility improvement. *Chemistry of plant raw materials*, 2019, 4, 407–430. (in Rus.)]. DOI: <https://doi.org/10.14258/jcprm.2019045419>

[9] Bureeva S., Andia-Pravdivy J., Symon A., Bichucher A., Moskaleva V., Popenko V., Shpak A., Shvets V., Kozlov L., Kaplun A. Selective inhibition of the interaction of C1q with immunoglobulins and the classical pathway of complement activation by steroids and triterpenoids sulfates. *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15(10), 3489–3498. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.002>

[10] Grishkovets V. I. Synthesis of triterpenoid sulfates using the SO₃-dimethyl sulfoxide complex. *Chem. Nat. Compd.*, 1999, 35(1), 73–74. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02238214>

[11] Патент 2243233 РФ. Каплун А. П., Андия-Правдивый Ю. Э., Буреева С. В., Козлов Л. В., Швец В. И. Производные бетулина как ингибиторы комплемента. Оpubл. 27.12.2004 [Patent 2243233 RU. Kaplun A. P., Andija-Pravdivyj J. E., Bureeva S. V., Kozlov L. V., Shvets V. I. Derivatives of betulin as complement inhibitors. Publ. Date 27.12.2004. (in Rus.)]

[12] Левданский В. А., Левданский А. В., Кузнецов Б. Н. Сульфатирование 3-ацетата бетулина хлорсульфоновой кислотой в диоксане и деметилформамиде. *Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия*, 2012, 5(3), 274–280 [Levdansky V. A., Levdansky A. V., Kuznetsov B. N. Sulphating 3-acetate betulin with chlorosulfonic acid in dioxane and dimethyl formamide. *J. Sib. Fed. Univ. Chem.*, 2012, 5(3), 274–280 (in Rus.)].

[13] Левданский В. А., Левданский А. В., Кузнецов Б. Н. Синтез 3-сульфата бетулиновой кислоты сульфатированием в среде диоксана и диметилформамида. *Хим. растит. Сырья*, 2012,

4, 79–83 [Levdansky V.A., Levdansky A.V. Kuznetsov B.N. Synthesis of betulinic acid 3-sulfate by sulfation in dioxane and dimethylformamide medium. *Chemistry of plant raw materials*, 2012, 4, 79–83 (in Rus.)].

[14] Levdanskii V. A., Levdanskii A. V., Kuznetsov B. N. Sulfation of betulin by sulfamic acid in DMF and dioxane. *Chem. Nat. Compd.*, 2014, 50(6), 1029–1031. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-014-1152-0>

[15] Levdanskii V. A., Levdanskii A. V., Kuznetsov B. N. Sulfonation of betulinic acid by sulfamic acid. *Chem. Nat. Compd.*, 2015, 51(5), 894–896. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-015-1442-1>

[16] Kazachenko A. S., Vasilieva N. Yu., Fetisova O. Yu., Sychev V.V., Elsun'ev E.V., Malyar Yu. N., Issaoui N., Miroshnikova A.V., Borovkova V.S., Kazachenko A.S., Berezhnaya Ya.D., Skripnikov A.M., Zimonin D.V., Ionin V.A. New reactions of betulin with sulfamic acid and ammonium sulfamate in the presence of solid catalysts. *Biomass Conv. Bioref.*, 2024, 14(3), 4245–4256. DOI <https://doi.org/10.1007/s13399-022-02587-x>

[17] Патент 2540085 РФ. Левданский А.В., Полежаева Н.И., Левданский В.А. Способ получения производных 3-сульфата аллобетулина. Оpubл. 27.01.2015 [Patent 2540085 RU. Levdansky A. V., Polezhaeva N. I., Levdansky V. A. Method of obtaining allobetuline 3-sulfate derivatives. Publ. Date 27.01.2015. (in Rus.)].

[18] Патент 2546118 РФ. Левданский В.А., Васильева Н.Ю., Левданский А.В., Кондрасенко А.А., Кузнецов Б.Н. Способ получения производных 3-сульфата аллобетулина. Оpubл. 10.04.2015 [Patent 2546118 RU. Levdansky V. A., Vasil'eva N. Yu., Levdansky A. V., Kondrasenko A. A., Kuznetsov B. N. Method of obtaining allobetulin 3-sulfate derivatives. Publ. Date 10.04.2015. (in Rus.)].

[19] Патент 2174126 РФ. Кислицын А.Н., Трофимов А.Н. Способ получения аллобетулина. Оpubл. 27.09.2001 [Patent 2174126 RU. Kislitsyn A. N., Trofimov A. N. Method of preparing allobetulin. Publ. Date 27.09.2001. (in Rus.)].

[20] Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.: Мир, 1976. 541 с. [Gordon A., Ford R. The chemist's companion. New York: Wiley-Interscience, 1972. 537 p.].

[21] Левданский В. А., Левданский А. В., Кузнецов Б. Н. Сульфатирование бетулина хлорсульфоновой кислотой в диоксане и диметилформамиде. *Хим. растит. сырья*, 2013, 1, 107–111 [Levdansky V. A., Levdansky A. V. Kuznetsov B. N. Sulfation of betulin with chlorosulfonic acid in dimethylformamide and dioxane. *Chemistry of plant raw materials*, 2012, 1, 107–111 (in Rus.)]. DOI: <https://doi.org/10.14258/jcprm.1301107>

[22] Левданский В. А., Левданский А. В. Сульфатирование аллобетулина с использованием комплексов SO₃-диоксан и SO₃-диметилформамид. *Хим. растит. Сырья*, 2013, 4, 115–119 [Levdansky V. A., Levdansky A. V. Sulfation of allobetulin by using the SO₃-dioxane and SO₃-dimethylformamide complexes. *Chemistry of plant raw materials*, 2013, 4, 115–119 (in Rus.)]. DOI: <https://doi.org/10.14258/jcprm.1304115>