

(Мет)акриловые эфиры бетулина и их сополимеры с гидрофильными метакриловыми эфирами и амидами

(Meth)acrylic esters of betulin and their copolymers with hydrophilic methacrylic esters and amides

A.C. СИМАГИН^{1,2}, К.В. ШИРШИН^{1,3}, Д.В. ОРЕХОВ¹,
Д.М. КАМОРИН^{1,2}, О.А. КАЗАНЦЕВ¹, С.А. ОЖОГИН^{1,2}

A.S. SIMAGIN^{1,2}, K.V. SHIRSHIN^{1,3}, D.V. OREKHOV¹,
D.M. KAMORIN^{1,2}, O.A. KAZANTSEV¹, S.A. OZHOGIN^{1,2}

¹ Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева, г. Нижний Новгород, Россия

² Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Россия

³ АО «Научно-исследовательский институт химии и технологии полимеров имени академика В.А. Каргина с опытным заводом», г. Дзержинск Нижегородской области, Россия

¹ Nizhny Novgorod State Technical University n.a. R.E. Alekseev, Nizhny Novgorod, Russia

² State University of Nizhny Novgorod n.a. N.I. Lobachevsky, Nizhny Novgorod, Russia

³ V.A. Kargin Polymer Research Institute with Pilot Plant, Dzerzhinsk, Nizhny Novgorod region, Russia
shirshin@mail.ru

С помощью карбодиимидного способа синтеза сложных эфиров были получены акрилаты и метакрилаты бетулина с выходом по моноэфиру 55,0% и 70,5%, соответственно. На основе синтезированных (мет)акриловых производных бетулина получены гомополимеры и сополимеры с гидрофильными мономерами: 2-гидроксипропилметакриламидом, N-(3-диметиламинопропил)метакриламидом и метоксиолиго(этиленгликоль)-метакрилатом. Была изучена растворимость полученных полимеров в воде и ряде органических растворителей.

Ключевые слова: бетулин, (мет)акрилат бетулина, ди(мет)акрилат бетулина, гидрофобно-модифицированные водорастворимые полимеры, водные растворы, термочувствительные свойства

Using the carbodiimide method for the synthesis of esters, acrylates and methacrylates of betulin were obtained, with a monoester yield of 55.0% and 70.5%, respectively. On the basis of synthesized (meth) acrylic derivatives of betulin, homopolymers and copolymers with hydrophilic monomers: 2-hydroxypropylmethacrylamide, N-(3-dimethylaminopropyl) methacrylamide, and methoxyoligo (ethylene glycol) methacrylate were obtained. The solubility of the obtained polymers in water and a number of organic solvents was studied.

Keywords: betulin, betulin (meth)acrylate, betulin di(meth)acrylate, hydrophobically modified water-soluble polymers, aqueous solutions, thermosensitive properties

DOI: 10.35164/0554-2901-2022-1-2-20-23

Введение

Бетулин (луп-20(29)-ен-3,28-диол) – природный тритерпеноид ряда лупана, получаемый из коры березы (рис. 1). Интерес к этому веществу обусловлен широким спектром биологического действия, делающим его перспективной основой для создания фармацевтических препаратов самого разного назначения. К настоящему времени получены сотни производных бетулина, у которых в лабораторных экспериментах обнаружена противовирусная, антибактериальная, противоопухолевая, противовоспалительная и другие виды биологической активности [1–5]. Однако практическое применение бетулина и его производных в качестве лекарственных препаратов затруднено ввиду их крайне низкой растворимости в воде [6].

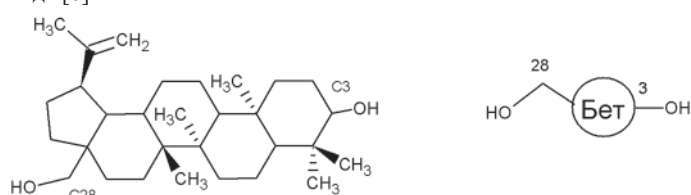


Рис. 1. Структурная формула бетулина и ее обозначение для рис. 2.

Различные виды модификации бетулина с получением низкомолекулярных амфифильных производных, в частности, 3,28-дифос-

фата бетулина, нередко повышают не только его растворимость в водных системах, но и биологическую активность *in vitro* и *in vivo* [2, 7, 8]. У таких сложноэфирных производных, как моно- и ди-ацетат бетулина, дисукцинат бетулина, не только сохраняются противоопухолевые, противовирусные и другие лечебные свойства [2, 9, 10], но и зафиксировано значительное повышение фармакологической активности по сравнению с исходным бетулином.

Для синтеза сложноэфирных производных бетулина могут быть использованы стандартные варианты этерификации как по первичной спиртовой группе в положении С-28, так и по вторичной спиртовой группе в положении С-3. В относительно жестких условиях и при достаточном количестве ацилирующего агента реакция осуществляется по обеим спиртовым группам бетулина [11–13], а в более мягких условиях преимущественно реагирует более реакционноспособная первичная спиртовая группа [14–17].

Перспективным направлением создания терапевтических препаратов на основе бетулиновых производных является их включение в состав полимерных носителей, в том числе в состав водорастворимых полимеров, способных повысить растворимость бетулина, увеличить время пребывания в кровотоке, а также обеспечить доставку препарата в заданный орган или ткань и его контролируемое высвобождение. Работы, в которых предлагается вводить бетулин или его производные в состав полимерсодержащих композиций

для доставки этих биологически активных веществ в организм человека, пока немногочисленны и в первую очередь нацелены на создание противораковых средств (см., например, обзор 2019 г. [18]). В основном предложено ассоциативное связывание бетулиновых производных с предварительно полученным водорастворимым полимером. Так, описано получение конъюгатов бетулиновой кислоты со звездообразным полиэтиленгликолем [19], линейным монометокси-модифицированным полиэтиленгликолем [20], амфифильными полимерами на основе N-(2-гидроксипропил) метакриламида, содержащими холестеринные фрагменты [21].

Ранее не был описан другой вариант получения бетулинсодержащих полимеров – синтез акриловых или метакриловых эфиров бетулина и их последующая радикальная сополимеризация с гидрофильными или амфифильными сомономерами. Такой способ может обеспечить заданные гидрофильно-гидрофобные и другие свойства получаемых полимеров, содержащих биологически активные бетулиновые фрагменты. Целью данной работы было рассмотрение данного варианта синтеза бетулинсодержащих полимеров.

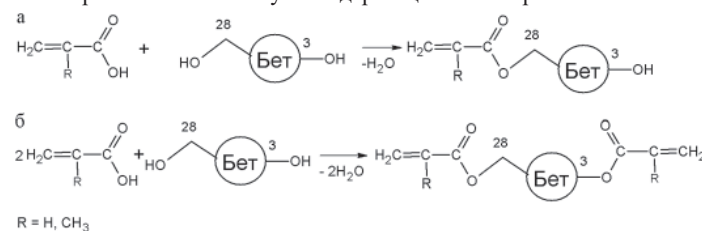


Рис. 2. Реакции эстерификации бетулина (мет)акриловой кислотой с получением моно(мет)акрилата бетулина (а) и ди(мет)акрилата бетулина (б).

Экспериментальная часть

Реактивы

Для синтеза эфиров бетулина использовались промышленные образцы акриловой кислоты (АК), метакриловой кислоты (МАК), бетулина, а также 4-диметиламинопиридин (ДМАП), дициклогексилкарбодиимид (ДЦГК) (Sigma-Aldrich). Для получения сополимеров в качестве сомономеров применялись N-(3-диметиламинопропил)метакриламид (ДМАПМА) (Sigma-Aldrich), метоксиолиго(этиленгликоль)метакрилат (МОЭГМ) со средней молекулярной массой 300 (Sigma-Aldrich), азобисизобутиронитрил (АИБН) (Sigma-Aldrich). 2-гидроксипропилметакриламид (ГПМА) был синтезирован по методике [21]. В работе использовались растворители квалификации х.ч.: хлороформ, ИПС, ацетон, ацетонитрил, хлористый метилен, толуол, диоксан, гексан, ТГФ.

Методика синтеза (мет)акриловых эфиров бетулина

В 8 мл тетрагидрофурана растворялось 4 ммоль бетулина, 6 ммоль дициклогексилкарбодиимида и 0,2 ммоль 4-диметиламинопиридина. Раствор охлаждался до –20°C, и к нему при интенсивном перемешивании в течение 2 часов прикапывался раствор метакриловой (акриловой) кислоты (9 ммоль в 5,3 мл тетрагидрофурана). Далее реакционная смесь выдерживалась 24 часа при комнатной температуре. Для удаления остатка непрореагировавшего дициклогексилкарбодиимида к смеси добавлялся избыток метакриловой (акриловой) кислоты. Осадок образовавшейся дициклогексилмочевины удалялся центрифугированием. Затем к реакционной смеси добавлялось 13 мл ацетона, после чего продукт высаждался в 260 мл дистиллированной воды, отделялся центрифугированием, промывался дистиллированной водой на фильтре и высушивался под вакуумом до постоянной массы при температуре 75°C. Выход моноэфира в случае метакрилата бетулина составил 70,5% от теоретического, в случае акрилата бетулина – 55%. Полученные метакрилаты бетулина не растворялись в воде и растворялись в гексане, толуоле, хлороформе, диоксане, ИПС, ацетонитриле. Акрилаты бетулина не растворялись в воде и гексане, растворялись в остальных перечисленных растворителях.

Характерные сигналы ¹H ЯМР-спектра исходного бетулина (растворитель – CDCl₃), δ м.д.: м. 4,67–4,68 (1H, C-30), м. 4,57–4,58 (1H, C-30), д.-д. 3,78–3,81, J = 11,0 Гц, J = 1,6 Гц (1 H, C-28), д.-д. 3,31–3,34, J = 11,0 Гц, J = 1,6 Гц (1 H, C-28), д.-д. 3,16–3,20, J = 13,8 Гц, J = 4,8 Гц (1 H, C-3), м. 2,37–2,39 (1H, C-19).

Сигналы ¹H ЯМР-спектра продукта взаимодействия АК и бетулина (растворитель – CDCl₃), δ м.д.: м. 6,33–6,45 (1,46 H, =CH₂

винильной группы), м. 6,05–6,19 (1,41 H, =CH винильной группы), м. 5,70–5,83 (1,44 H, =CH₂ винильной группы), м. 4,67–4,69 (1H, C-30), м. 4,57–4,59 (1H, C-30), д. 4,34, J = 11,2 Гц (1 H, C-28), д. 3,93 J = 9,2 Гц (1 H, C-28), д.-д. 3,15–3,19 J = 11 Гц, J = 4,8 Гц (0,8 H, C-3), м. 2,42–2,49 (1H, C-19).

Сигналы ¹H ЯМР-спектра продукта взаимодействия МАК и бетулина (растворитель – CDCl₃), δ м.д.: м. 6,33–6,45 (1,09 H, =CH₂ винильной группы), м. 5,51–5,55 (1,10 H, =CH₂, метакр.), м. 4,68–4,69 (1H, C-30), м. 4,58–4,59 (1H, C-30), д. 4,33, J = 11,2 Гц (1 H, C-28), д. 3,90 J = 10,8 Гц (1 H, C-28), м. 3,15–3,20 (0,92 H, C-3), м. 2,43–2,50 (1H, C-19).

Методика получения полимеров

Гомо- и сополимеры (мет)акрилатов бетулина были получены радикальной полимеризацией в толуоле или диоксане с использованием АИБН в качестве инициатора. Суммарная концентрация мономеров составляла 10% (масс.), количество инициатора – 1% от массы реакционной смеси. Реакционная смесь до начала реакции в течение 10 мин. продувалась азотом, полимеризация проводилась при 70°C на протяжении 5 часов.

Растворимые в реакционной массе полимеры (№2, 5, 6 табл. 1) высаживались в гексане или ацетонитриле, полимер №1 не растворим в толуоле, он был растворен в ацетоне и высажен в гексан; из выпавших в процессе синтеза в осадок полимеров №3, 4 компоненты реакционной смеси экстрагировались ацетоном, гексаном или ацетонитрилом, далее полимеры сушились под вакуумом.

Методы анализа

¹H ЯМР-спектры исходного бетулина и (мет)акриловых производных были получены при 25°C в CDCl₃ на ЯМР-спектрометре Agilent DD2 NMR400 WB с резонансной частотой 400 МГц. Для анализа состава мономерных смесей использовалась жидкостная хроматография с применением хроматографической системы Shimadzu Prominence (LC-20) с дифференциальным рефрактометрическим и диодно-матричным детекторами, хроматографической колонкой Kromasil 100 C18 5 μm 250×4,6 мм, элюент – ацетонитрил, расход элюента 1,4 мл/мин, температура термостата колонок 30°C.

Молекулярно-массовые характеристики полимеров определялись гель-проникающей хроматографией с использованием прибора Хромос ЖК-301 с изократическим насосом Alpha-10, рефрактометрическим детектором Waters 410 и двумя эксклюзионными колонками Phenogel 10E4A и 10E6A фирмы Phenomenex (с диапазоном измерений молекулярной массы полимеров от 5·10³ до 10⁶), элюент – тетрагидрофуран. Для расчета молекулярной массы полимеров применялась калибровка по полистиролу.

Для определения температуры фазового перехода полимеров (T_{фп}), т.е. их нижней критической температуры растворения (НКТР), использовались водные растворы полимеров, нагреваемые со скоростью 0,3°C/мин. Значение температуры фазового перехода (T_{фп}) определялось по положению максимума первой производной S-образной зависимости оптического пропускания растворов полимеров от температуры. Оптическое светопропускание измеряли с использованием колориметра КФК-2МП при длине волны 540 нм.

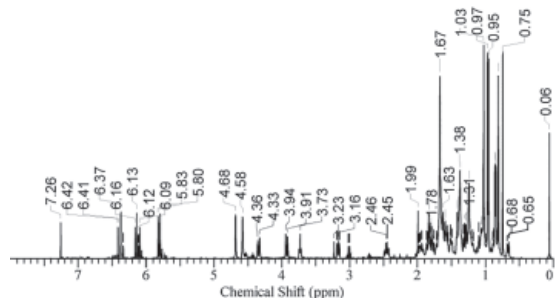
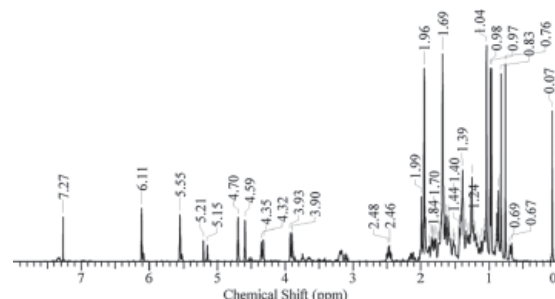
Обсуждение результатов

Для определения соотношений моно- и ди(мет)акрилатов бетулина, образующихся в результате проведения реакции в исследуемых условиях, были использованы методы ¹H ЯМР-спектроскопии и жидкостной хроматографии. Анализ спектра продукта взаимодействия с АК показал сдвиг в сторону слабого поля сигналов протонов при атоме углерода C-28 (при сохранении их интенсивности), что указывает на полное замещение первичной спиртовой группы бетулина на сложноэфирную. Интенсивность исходного сигнала протона при атоме углерода C-3 вторичной спиртовой снизилась на 20%, что говорит о соответствующем замещении гидроксильных групп сложноэфирными. Таким образом, эти результаты, в сочетании с данными по интенсивностям сигналов винильной группы, показывают, что полученный продукт содержит около 80% мол. моноакрилата бетулина (с положением эфирной группы при C-28) и 20% мол. диакрилата бетулина. В случае синтеза метакриловых производных аналогичный подход определил наличие в продукте реакции около 90% мол. монометакрилата бетулина (с положением эфирной группы при C-28) и 10% мол. диметакрилата бетулина.

Таблица 1. Конверсии мономеров и составы полученных сополимеров (исходное мольное соотношение бетулиновых мономеров и сомономеров – 5:95).

№	Бетулиновые мономеры (M_1)	Сомомеры (M_2)	Растворитель	Конверсия M_1 , %	Конверсия M_2 , %	Содержание звеньев M_1 в полимере, % мол
1	Акрилаты	ГПМА	диоксан	79,9	98,9	4,03
2	Метакрилаты	ГПМА	диоксан	86,9	98,5	4,38
3	Акрилаты	ДМАПМА	толуол	98,5	93,7	5,26
4	Метакрилаты	ДМАПМА	толуол	94,5	89,3	5,68
5	Акрилаты	МОЭГМ	толуол	90,4	85,8	5,13
6	Метакрилаты	МОЭГМ	толуол	92,5	81,3	5,61

Метод жидкостной хроматографии показал похожие результаты – мольные соотношения моно- и диэфира составили 78,1:21,9 мол. в случае акрилатов и 89,3:10,7 мол. в случае метакрилатов.

Рис. 3. ^1H ЯМР-спектр акрилового производного бетулина в CDCl_3 Рис. 4. ^1H ЯМР-спектр метакрилового производного бетулина в CDCl_3

Полученные образцы мономерных продуктов проявили активность в растворяющей радикальной полимеризации и были использованы для синтеза амфифильных полимеров. В качестве гидрофильных сомономеров были использованы метакриловые амиды с аминной (ДМАПМА) или гидроксильной (ГПМА) группой, а также метакриловый эфир с олигоэтиленгликолевым фрагментом (МОЭГМ). На рис. 5 представлено строение гидрофильных звеньев в полученных полимерах, а в табл. 1 – составы исходных смесей и синтезированных полимеров. Следует отметить, что полученные образцы фактически являются терполимерами, в состав которых входят звенья гидрофильного мономера, моно- и диамещенного (мет)акрилового производного бетулина. Кроме того, участие ди(мет)акрилатов должно приводить к частичной сшивке макромолекул, и степень сшивки неизбежно будет влиять на структуру и свойства получаемых полимеров.

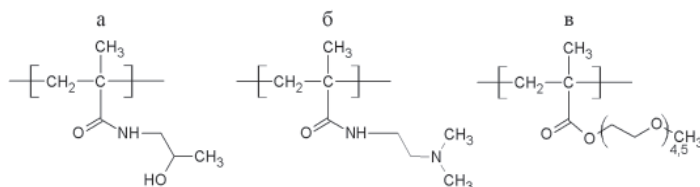


Рис. 5. Структуры звеньев в исследованных полимерах: (а) ГПМА; (б) ДМАПМА; (в) МОЭГМ.

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что соотношение звеньев в сополимерах близко к исходному мономерному составу. Это указывает на высокую реакционную способность (мет)акрилатов бетулина, поскольку применяемые сомомеры проявляют высокую активность в радикальной полимеризации [22–24]. При этом активность метакриловых эфиров бетулина несколько выше, чем акриловых, а при сополимеризации с ГПМА оба типа бетулиновых эфиров проявляют меньшую активность, чем в случае двух других сомономеров.

При исследовании влияния состава бетулинсодержащих полимеров на их растворимость были предварительно проведены соот-

ветствующие эксперименты для гомополимеров синтезированных мономерных производных бетулина и их сополимеров с гидрофильными мономерами (ГПМА, ДМАПМА, МОЭГМ). Полимер акриловых бетулинов не растворялся в высокополярных (вода, ацетонитрил) и неполярном (гексан) растворителях, но был растворим в ИПС, диоксане, хлороформе и толуоле. Аналогичный метакриловый бетулинсодержащий полимер растворялся лишь в хлороформе (из всех перечисленных растворителей).

Гомополимеры полярных сомономеров являются гидрофильными и хорошо растворяются в воде. Поскольку бетулинсодержащие звенья являются гидрофобными и вводятся в макромолекулы в небольшом количестве, то получаемые сополимеры можно отнести к классу гидрофобно-модифицированных водорастворимых полимеров. В неполярном растворителе гексане все шесть синтезированных полимеров не растворяются, а в более полярных растворителях их поведение различается. Акриловые и метакриловые сополимеры на основе ГПМА не растворялись в воде, ацетонитриле, ИПС, диоксане, хлороформе, толуоле (вероятно, это связано с повышенной степенью сшивки макромолекул в данном случае), в то время как сополимеры на основе ДМАПМА или МОЭГМ растворялись во всех перечисленных растворителях.

Водорастворимые амфифильные полимеры различного состава, обладающие термочувствительными свойствами, в последние десятилетия широко исследуются и считаются перспективными компонентами фармакологических композиций, в частности, потенциальными носителями адресной доставки и контролируемого выделения токсичных лекарственных веществ к больным органам в организме человека [25, 26]. В определенных интервалах температур в водных растворах термочувствительных полимеров происходят обратимые фазовые переходы (полимеры переходят из растворимого в нерастворимое состояние или обратно), что проявляется в виде прозрачности или мутности растворов. При приближении к температурам фазовых переходов (ТФП) макромолекулы могут изменять свои конформации, в частности, формировать или, напротив, разрушать полимерные мицеллярные структуры.

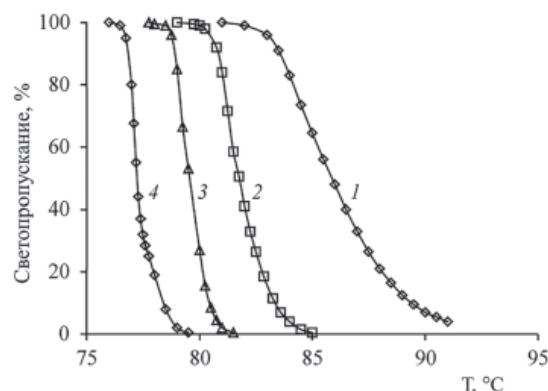


Рис. 6. Зависимость светопропускания водного раствора сополимера ДМАПМА-АБет (95:5) от температуры.

Концентрация полимера, % мас.: 1 – 1,00; 2 – 2,33; 3 – 3,67; 4 – 5,00.

Синтезированные амфифильные сополимеры ДМАПМА или МОЭГМ с акрилатами или метакрилатами бетулина в водных растворах проявляют термочувствительные свойства. На рис. 6 в качестве примера представлены кривые зависимости светопропускания от температуры при различных концентрациях сополимера акрилатов бетулина и ДМАПМА. Хорошо видно, что в разбавленных растворах температурный интервал, соответствующий фазовому переходу, является значительно более широким, чем в более концентрированных растворах. В таблице 2 представлены зависи-

мости значений ТФП от концентрации для четырёх синтезированных водорастворимых полимеров.

Таблица 2. Молекулярно-массовые характеристики и значения ТФП синтезированных водорастворимых бетулинсодержащих полимеров.

№ образцов из табл. 1	M _n , Да	M _w , Да	M _w /M _n	ТФП (°С) при различных концентрациях полимеров, % мас.			
				1,00	2,33	3,67	5,00
3	7900	14200	1,80	85,7	81,7	79,5	77,2
4	6400	10200	1,60	63,1	60,4	60,8	59,9
5	6500	11200	1,72	53,5	52,5	51,6	51,0
6	4750	8450	1,78	54,2	53,5	52,7	51,5

Следует также отметить, что в водных растворах высокогидрофильный гомополимер ДМАПМА не проявляет термочувствительных свойств, и введение гидрофобных бетулинсодержащих звеньев в его состав придает полимерам термочувствительные свойства. Известно, что гомополимеры МОЭГМ (имеющие разную длину олигоэтиленгликолевых цепочек) даже без введения гидрофобных звеньев являются термочувствительными. Согласно [27], гомополимер использованного нами МОЭГМ (со средней молекулярной массой 300 и средним содержанием оксиэтильных звеньев 4,5) имеет низшую критическую температуру растворения 64°С. Таким образом, введение гидрофобных бетулинсодержащих звеньев в состав такого полимера приводит к снижению температуры фазового перехода.

Таким образом, предложен и апробирован новый вариант повышения водорастворимости бетулина за счет получения и последующей полимеризации (мет)акриловых производных бетулина. Синтезированные акриловые и метакриловые производные бетулина проявляют высокую реакционную способность в радикальной полимеризации, а сополимеры таких бетулиновых производных с гидрофильными сомономерами ДМАПМА или МОЭГМ проявляют в водных растворах термочувствительные свойства.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (проект МК-4120.2021.1.3)

Литература

- Yogeeswari, P. Betulinic Acid and Its Derivatives: A Review on their Biological Properties / Yogeeswari, P., Sriram, D. // *Current Medicinal Chemistry*. – 2005. – Vol. 12, №6. P. 657–666.
- Толстиков Г.А. Бетулин и его производные / Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А. // *Химия в интересах устойчивого развития*. – 2005. – Т. 13, №1. – С. 1–30.
- Debnath B. Small Molecule Inhibitors of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (Stat3) Protein / Debnath B., Xu S.L., Neamati N. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. Vol. 55, N15. P. 6645–6668.
- Kindler S. Triterpenes for Well-Balanced Scar Formation in Superficial Wounds / Kindler S., Schuster M., Seebauer C., Rutkowski R., Hauschild A., Podmelle F., Metelmann C., Metelmann B., Muller-Debus C., Metelmann H. R., Metelmann I. // *Molecules*. – 2016. Vol. 21, N9. – P. 11.
- Shanmugam M. K. Targeted inhibition of tumor proliferation, survival, and metastasis by pentacyclic triterpenoids: Potential role in prevention and therapy of cancer / Shanmugam M.K., Nguyen A.H., Kumar A.P., Tan B.K.H., Sethi G. // *Cancer Letters*. – 2012. Vol. 320, N2. P. 158–170.
- Ahmad, F.B.H. Enzymatic synthesis of betulinic acid ester as an anti-cancer agent: Optimization study / Ahmad, F.B.H., Moghaddam, M.G., Basri, M., Abdul Rahman, M.B. // *Biotransformation and Biotransformation*. – 2010. – Vol. 28, N3. P. 192–200.
- Thibeault, D. Synthesis and structure–activity relationship study of cytotoxic germanicane- and lupane-type 3β-O-monodesmosidic saponins starting from botulin / Thibeault, D., Gauthier, C., Legault, J., Bouchard, J., Dufour, P., Pichette, A. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2007. – Vol. 15, N18. P. 6144–6157.
- Chrobak E. Betulin Phosphonates; Synthesis, Structure, and Cytotoxic Activity / Chrobak E., Bebenek E., Kadela-Tomanek M., Latocha M., Jelsch C., Wenger E., Boryczka S. // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21, N9. – P. 1123.
- Флехтер, О.Б. Синтез эфиров тритерпеноидов группы лупана и их гепатопротекторная активность / О.Б. Флехтер, Л.Т. Карачурина, В.В. Поройков [и др.] // *Биоорганическая химия*. – 2000. – Т. 26, №3. – С. 215–223.
- Pohjala, L. Betulin-derived as inhibitors of alphavirus replication / L. Pohjala, S. Alakurtti, T. Ahola [et al.] // *Journal of Natural Products*. – 2009. – Vol. 72, N11. P. 1917–1926.
- Pinzaru I. Synthesis and Biological Evaluation of Some Pentacyclic Lupane Triterpenoid Esters / Pinzaru I., Trandafirescu C., Szabadai Z., Mioc M., Ledeti I., Coricovac D., Ciurlea S., Ghiulai R.M., Crainiceanu Z., Simu G. // *Revista De Chimie*. 2014. Jul. T. 65, №7. C. 848–851. (файл «PINZARUIULIA.pdf714»)
- Ma Z., Jia Y.-G., Zhu X. X. Glycopolymers Bearing Galactose and Betulin: Synthesis, Encapsulation, and Lectin Recognition // *Biomacromolecules*. – 2017. – Vol. 18, N11. – С. 3812–3818.
- Кузнецова С.А. Разработка способа получения диацетата и дипропионата бетулина из коры березы / Кузнецова С.А., Кузнецов Б.Н., Скворцова Г.П., Васильева Н.Ю., Скурыдина Е.С., Калачев Г.С. // *Химия в интересах устойчивого развития*. – 2010. – Т. 18, №3. – С. 313–320.
- Горбунова М.Н. Новые полимерные производные бетулина / Горбунова М.Н., Крайнова Г.Ф., Толмачева И.А., Гришко В.В. // *Журнал прикладной химии*. – 2012. – Т. 85, №7. – С. 1172–1176.
- Мальшакова М. В. Конъюгаты производных хлорофилла а с бетулином / Мальшакова М.В., Белых Д.В., Алексеев И.Н., Витязева О.В., Кучин А.В. // *Макрогетероциклы*. – 2013. – Т. 6, №1. – С. 62–66.
- Tubek B. Synthesis and Cytotoxic Activity of New Betulin and Betulinic Acid Esters with Conjugated Linoleic Acid (CLA) / Tubek B., Mitulaa P., Niezgodaa N., Kempínskab K., Wietrzykb J., Wawrzęczyka C. // *Natural Product Communications*. – 2013. – Vol. 8, N1. – P. 4.
- Wang G. Y. Betulin esters with coumarin-3-carboxylic and 3,4,5-trimethoxybenzoic acids / Wang G.Y., Jin L., Piao F.Y., Han R.B. // *Mendelev Communications*. – 2017. Vol. 27, N1. – P. 93–94.
- Sousa, J.L.C. Recent Developments in the Functionalization of Betulinic Acid and Its Natural Analogues: A Route to New Bioactive Compounds / Sousa, J. L. C., Freire, C.S.R., Silvestre, A.J.D., Silva, A.M.S. // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, N2. – P. 93–94.
- Dai L. Self-assembled targeted folate-conjugated eight-arm-polyethylene glycol-betulinic acid nanoparticles for co-delivery of anticancer drugs / Dai L., Cao X., Liu K.-F., Li C.-X., Zhang G.-F., Deng L.-H., Si C.-L., He J., Lei J.-D. // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2015. Vol. 3, N18. – P. 3754–3766.
- Saneja, A. (2017). Synthesis, characterization and augmented anticancer potential of PEG-betulinic acid conjugate / Saneja, A., Sharma, L., Dubey, R.D., Mintoo, M.J., Singh, A., Kumar, A., Gupta, P.N. // *Materials Science and Engineering: C*. – 2017. Vol. 73. – P. 616–626.
- Ломкова Е.А. Разработка систем доставки противоопухолевых субстанций на основе мицелл сополимеров N-(2-гидроксипропил)-метакриламида: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук: 14.04.02 / Екатерина Александровна Ломкова; С.-Петербург. хим.-фарм. акад. – СПб., 2018. – 188 с.
- Каморин, Д.М. Радикальная сополимеризация акриловой кислоты и метоксиполиэтиленгликольметакрилата в водном растворе / Д.М. Каморин, К.В. Ширшин, Д.В. Орехов и др. // *Пластические массы*. – 2017. – №1–2. – С. 6–8.
- Каморин Д.М. Концентрационные эффекты при гомополимеризации amino- и амидосодержащих (мет)акриловых мономеров в органических растворителях / Каморин Д.М., Казанцев О.А., Самодурова С.И. // *Журнал прикладной химии*. – 2015. – Т. 88. – №6. – С. 937–944.
- Kopeček J. HPMA copolymers: Origins, early developments, present, and future / Kopeček J., Kopečková P. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2010. Vol. 62, N2. – P. 122–149.
- Srivastava A. Polymers in Drug Delivery / Srivastava A., Yadav T., Sharma S., Nayak A., Akanksha Kumari A., Mishra N. // *Journal of Biosciences and Medicines*. – 2016. N73. – P. 69–84.
- El-Say K.M. Polymeric nanoparticles: Promising platform for drug delivery / El-Say K.M., El-Sawy H.S. // *Int J Pharm.* – 2017. Vol. 528, N1–2. – P. 675–691.
- Lutz, J.-F. Polymerization of Oligo(Ethylene Glycol) (Meth)Acrylates: Toward New Generations of Smart Biocompatible Materials / J.-F. Lutz // *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*. – 2008. – Vol. 46, N11. – P. 3459–3470.