

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМЕНИ Н.Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

Волкова Анна Николаевна

**СИНТЕЗ НОВЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ
ТРИТЕРПЕНОИДОВ ЛУПАНОВОГО РЯДА**

02.00.03 – органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н., профессор
Шульц Эльвира Эдуардовна

Новосибирск – 2014

Оглавление

Список сокращений.....	4
Введение	5
Глава 1. Химические трансформации бетулина и его производных: успехи создания селективных противоопухолевых и анти-ВИЧ агентов (литературный обзор).....	8
1.1. Химические трансформации тритерпеноидов лупанового ряда, протекающие без изменения углеродного скелета.....	9
1.1.1. С-3-, С-28-Производные лупановых тритерпеноидов	9
1.1.2. Тритерпеноиды лупанового ряда с модифицированным изопропенильным фрагментом	30
1.2. Химические трансформации тритерпеноидов лупанового ряда, протекающие с изменением углеродного скелета	38
1.2.1. Тритерпеноиды лупанового ряда, модифицированные по циклу А.....	38
1.2.2. Тритерпеноиды лупанового ряда, модифицированные по кольцу Е	46
1.3. 2,3-Аннелированные гетероциклические производные лупановых тритерпеноидов ...	48
1.4. Заключение.....	51
Глава 2. Синтез новых азотсодержащих производных тритерпеноидов лупанового ряда (обсуждение результатов).....	53
2.1. Синтез амидов бетулоновой кислоты.....	54
2.2. Синтез и химические превращения цианэтильных производных тритерпеноидов лупанового ряда.....	59
2.2.1. Синтез цианэтильных производных тритерпеноидов лупанового ряда	59
2.2.2. Синтез тетразольных производных тритерпеноидов лупанового ряда	65
2.2.3. Синтез производных лупановых тритерпеноидов, содержащих фрагменты 1,2,4-оксадиазолов	67
2.3. Синтез производных лупановых тритерпеноидов, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазолов в положении С-17	69
2.4. Синтез 30-(4-арил(алкил)-1,2,3-триазол-1-ил)лупанов.....	73
2.5. Синтез 19-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-20,29,30-тринорлупанов	80
2.6. Результаты исследования биологической активности некоторых синтезированных соединений.....	84
2.6.1. Цитотоксичность производных лупановых тритерпеноидов.....	84

2.6.2. Острая токсичность и противовоспалительная активность α -аланинамидов бетулоновой кислоты.....	94
2.6.3 Гепатопротекторные и антиоксидантные свойства амидов бетулоновой кислоты	95
Глава 3. Экспериментальная часть	98
Выводы	142
Список литературы.....	143
Приложение 1	166
Приложение 2.....	169
Приложение 3	172
Приложение 4.....	174

Список сокращений

AscNa – аскорбат натрия

CuAAC-реакция – катализируемое солями меди(I) циклоприсоединение азидов к терминальным алкинам

DAST – диэтиламинотрифторид серы

DBU – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

DMAP – 4-диметиламинопиридин

EDCI – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

IC₅₀ – концентрация вещества, ингибирующая жизнеспособность 50% опухолевых клеток

LD₅₀ – доза вещества, вызывающая гибель 50% подопытных животных течение 24 часов после однократного введения.

LDA – литийдиизопропиламин

NBS – *N*-бромсукцинимид

PPTS – пиридиный *n*-толуолсульфокислота

TBSCl – *трет*-бутилдиметилсилилхлорид

THP – 2-тетрагидропиранил

TMSOTf – триметилсилилтрифторосульфат

TRIS – трисгидроксиметиламинометан

TsOH – *n*-толуолсульфокислота

α -АБГ – α -ацетобромглюкоза

ДМДО – диметилдиоксиран

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

МХНБК – *м*-хлорнадбензойная кислота

ПХХ – пиридинхлорохромат

ТГФ – тетрагидрофуран

ТЭБАХ – триэтилбензиламмоний хлорид

Введение

Природные тритерпеновые соединения представляют большой интерес в связи с их доступностью и широким спектром биологического действия. Использование природных соединений в качестве объектов химических трансформаций с целью получения биологически активных агентов стало одним из активно развивающихся направлений органического синтеза. В настоящее время существенное внимание исследователей уделяется изучению биологической активности природных соединений, в том числе тритерпеноидов и их производных, среди которых найдены соединения с высокой противовирусной, противоопухолевой, противовоспалительной, антиоксидантной и гепатопротекторной активностями. Многие из них обладают низкой токсичностью, проявляют эффект в малых дозах и легко подвергаются химическим модификациям, однако низкая растворимость в воде и неблагоприятные параметры адсорбции и метаболизма зачастую являются серьезным препятствием для использования этих веществ. В последнее время активно изучаются фармакологические свойства производных тритерпеноидов лупанового ряда – бетулина, бетулиновой и бетулоновой кислот, о чем свидетельствует рост публикаций о синтезе новых производных и изучении их биологической активности. Так, на основе этих соединений получен ряд фармакологически перспективных агентов, содержащих разнообразные заместители в положениях С-3 и С-28: гликозиды, О-ацильные производные, амиды, гидразиды и карбаматы. Особое место среди биологически активных тритерпеноидов занимают азотсодержащие производные, перспективные для разработки противовирусных и противоопухолевых препаратов. Значительно меньше внимания уделено химическим превращениям тритерпеноидов по другим положениям лупанового остова. В связи с этим синтез новых азотсодержащих производных тритерпеноидов лупанового ряда представляет важную и актуальную задачу.

В ходе настоящей работы получены следующие основные результаты.

Синтезированы новые амиды бетулоновой кислоты, содержащие фрагменты различных аминов, α -аланина и его метилового эфира, а также аминов спин-меченых соединений. Получены цианэтильные производные тритерпеноидов лупанового ряда, на основе которых осуществлен синтез соответствующих амидоксимов, а также гетероциклических производных, содержащих 1,2,4-(оксадиазол-3-ил)этоксильный и (тетразол-5-ил)этоксильный заместители в положениях С-3 и С-28. На основе превращений хлорангидрида бетулоновой кислоты и хлорангидрида 3 β -О-ацетилбетулиновой кислоты предложен эффективный способ синтеза соответствующих

гетероциклических производных, содержащих 1,3,4-оксадиазольный цикл в положении С-17. Осуществлен региоселективный синтез 30-[4-арил(алкил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]луп-20(29)-енов, основанный на катализируемой солями меди(I) реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 30-азидолуп-20(29)-енов к терминальным алкинам. Показано, что ацилирование луп-20(29)-енов в присутствии кислоты Льюиса и последующая обработка полученных пирилиевых солей аммиаком представляет рациональный способ синтеза 19-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-20,29,30-тринорлупанов. Установлено параллельное протекание реакции ацилирования по кольцу А метилового эфира бетулоновой кислоты с образованием соединений, обладающих фенантро[1,2-*g*]хроменовой и хризено[1,2-*g*]хроменовой структурами.

Разработаны удобные методы синтеза широкого ряда производных лупановых тритерпеноидов, содержащих гетероциклические заместители: 1,2,4-(оксадиазол-3-ил)этоксильный и (тетразол-5-ил)этоксильный в положениях С-3 и С-28, 1,3,4-оксадиазольный цикл в положении С-17 и 1,2,3-триазольный цикл в положении С-30, а также пиридианоаннелированный фрагмент по атомам С-20,29,30.

Методами ИК, УФ, ЯМР спектроскопии подтверждено строение всех впервые полученных веществ и установлены регио- и стереонаправленность изучаемых реакций. Методом РСА определены геометрия и структурные параметры азида диацетата бетулина.

На базе медицинского факультета НГУ осуществлено первичное тестирование модифицированных лупановых тритерпеноидов и выявлены перспективные для дальнейшего изучения ингибиторы роста опухолевых клеток человека. В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН в результате экспериментов *in vivo* выявлены амиды бетулоновой кислоты обладающие комплексной биологической активностью (противовоспалительной, гепатопротекторной и антиоксидантной) которые могут быть перспективны для коррекции нарушений, вызванных токсическими, метаболическими, воспалительными и другими патогенными факторами.

Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по приоритетному направлению 5.6 "Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения" (программа фундаментальных научных исследований СО РАН № V.41.1, проект V.41.1.6 "Разработка научных основ направленного синтеза биологически активных агентов с селективностью действия на

базе растительных алкалоидов, терпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов"), при поддержке грантов РФФИ (№ 09-03-00183, 12-03-00535) и грантов Президента Российской Федерации для Государственной поддержки ведущих научных школ (№ НШ-4861.2008.3, НШ-7005.2010.03, НШ-3986.2012.3, НШ-2625.2014.3).

Соискатель выражает благодарность директору Химического сервисного центра коллективного пользования к.х.н. В.И. Маматюку, сотрудникам группы ЯМР А.Б. Скоровой, В.В. Кандауровой, Т.В. Маматюк, а также сотрудникам Лаборатории физических методов исследования О.Б. Стаценко и А.В. Маматюку за запись ЯМР-, ИК-, УФ-, масс-спектров и определение удельного оптического вращения полученных соединений, М.М. Шакирову за запись спектров различных типов протон-протонной, углерод-протонной корреляции, Т.В. Рыбаловой и д.х.н. Ю.В. Гатилову за проведение рентгеноструктурного анализа и расшифровку результатов, сотрудникам Лаборатории микроанализа за проведение элементного анализа.

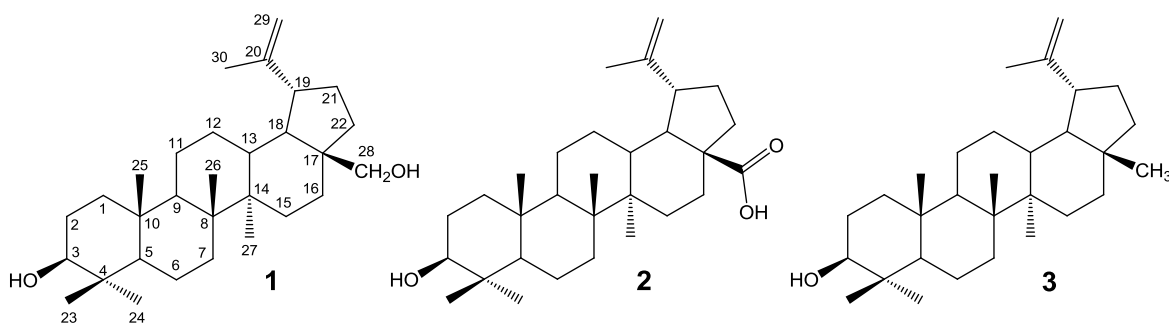
Соискатель выражает благодарность сотрудникам Лаборатории фармакологических исследований д.б.н., профессору Т.Г. Толстиковой, д.б.н. И.В.Сорокиной, д.м.н. Н.А. Жуковой и к.б.н. Д.В. Баеву за исследование биологической активности полученных соединений и ценные консультации при обсуждении результатов; декану медицинского факультета НГУ, д.м.н., профессору А.Г. Покровскому и к.м.н. М.А. Покровскому за исследование цитотоксичности полученных соединений.

Самую глубокую благодарность автор выражает своему научному руководителю д.х.н., профессору Эльвире Эдуардовне Шульц и своему непосредственному куратору к.х.н. Наталье Ивановне Петренко за внимательность, требовательность и терпение, проявленные в период выполнения работы, коллективу Лаборатории медицинской химии за поддержку и помощь в выполнении работы, а также всем сотрудникам Отдела медицинской химии.

Глава 1. Химические трансформации бетулина и его производных: успехи создания селективных противоопухолевых и анти-ВИЧ агентов (литературный обзор)

Бетулин [луп-20(29)-ен-3 β ,28-диол] **1** – пентациклический тритерпеноид лупанового ряда, который содержится в различных растениях семейства Compositae. Его содержание во внешней коре белой березы *Betula pendula* L. составляет от 10 до 35% и зависит от условий произрастания березы, ее возраста, времени сбора коры и т.д. [1]. Для бетулина **1** установлена противовоспалительная [2], противовирусная (синергетический эффект к ацикловиру) [3] и противоопухолевая активность [4]. Доступность бетулина **1**, а также высокая и разнообразная биологическая активность других природных лупановых тритерпеноидов (бетулиновой кислоты **2** [5,6,7] и лупеола **3** [6,8]) обуславливают интерес к проведению химических трансформаций тритерпеноидов лупанового ряда. Многочисленные исследования, посвященные синтезу и изучению биологической активности синтетических производных лупановых тритерпеноидов, обобщены в обзорах [9,10,11,12,13].

Рисунок 1



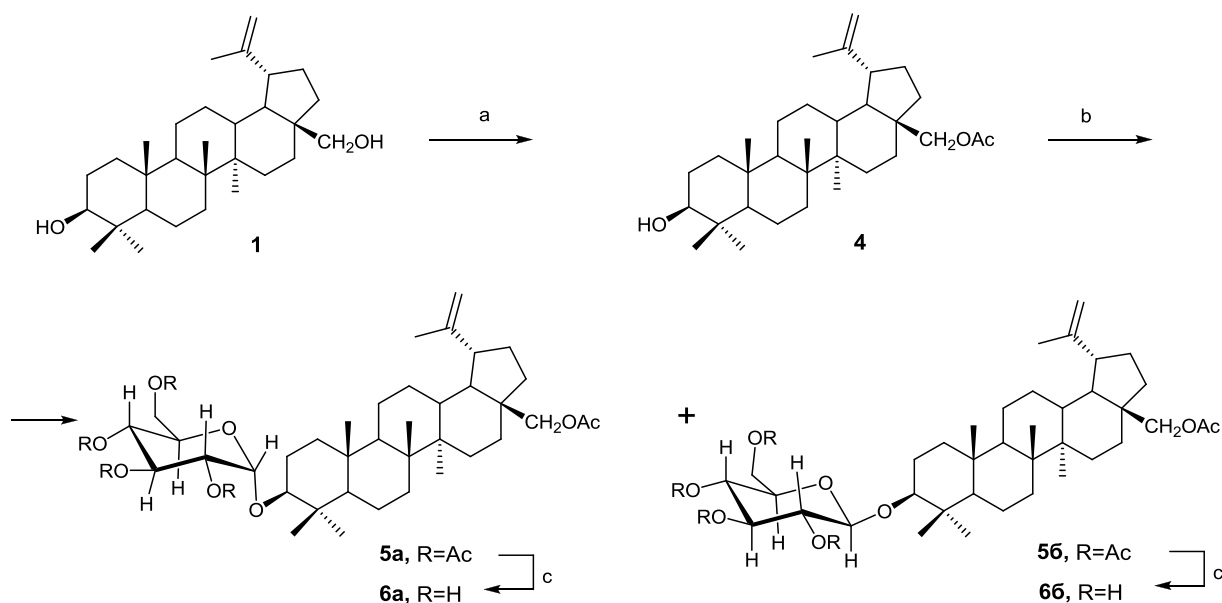
В настоящем обзоре рассмотрены данные по направленным структурным модификациям бетулина, лупеола, бетулиновой и бетулоновой кислот, приводящим к получению новых биологически активных соединений, в основном за последние пять лет. Химические трансформации тритерпеноидов объединены по типам: получение производных по различным положениям лупанового остова без изменения углеродного скелета; реакции, протекающие с изменением углеродного скелета, и синтез 2,3-аннелированных гетероциклических производных лупановых тритерпеноидов.

1.1. Химические трансформации тритерпеноидов лупанового ряда, протекающие без изменения углеродного скелета

1.1.1. C-3-, C-28-Производные лупановых тритерпеноидов

В настоящее время известно более 70 сапонинов (гликозилированных тритерпеноидов) лупанового ряда растительного происхождения, многие из которых обладают ценной биологической активностью [14]. Ранее гликозилирование бетулина **1** и бетулиновой кислоты **2** проводили по методу Кенигса-Кнорра (использование глюкозилбромидов в качестве доноров и солей тяжелых металлов в качестве промоторов), что позволило получить ряд простых гликозидов [9,15,16]. Так, при гликозилировании 28-О-ацетилбетулина **4** α -ацетобромглюкозой (α -АБГ) в присутствии соли ртути получена смесь тритерпеноидных α - и β -аномеров D-тетраацетилглюкопиранозидов **5a,b** (выход 1 и 64%), гидролиз которых приводит к получению соответствующих 28-О-ацетилбетулин-3 β -О-D-глюкопиранозидов **6a,b** (схема 1) [16].

Схема 1

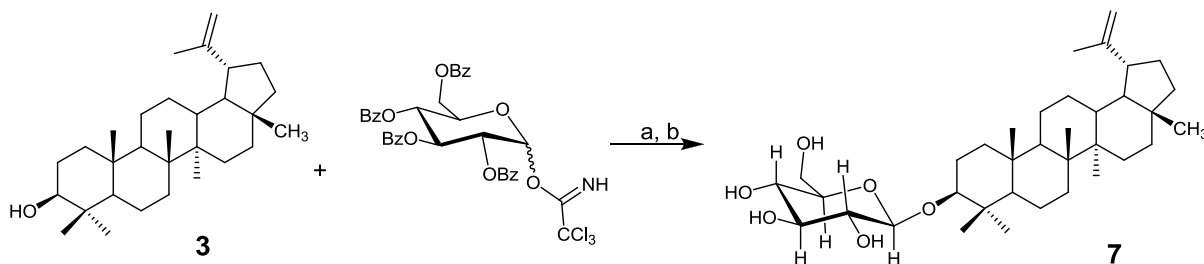


Реагенты и условия: (a) Ac_2O , DMAP, пиридин, 0°C , 2 ч; (b) α -АБГ, $\text{Hg}(\text{CN})_2$, толуол, 20°C , 48 ч; (c) $\text{MeOH-H}_2\text{O-Et}_3\text{N}$ (4:2:1), 50°C , 4 ч.

Более высокие выходы гликозидов лупанового ряда были получены при использовании трихлорацетоимидатов в качестве доноров при катализе реакции с помощью TMSOTf или $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ [17,18,19,20,21,22,23]. Так, гликозилирование лупеола **3** трихлорацетоимидатом 2,3,4,6-тетра-О-бензоил-D-глюкопиранозы и последующий

one-pot гидролиз приводит к 3 β -O-D-глюкопиранозиду **7** с выходом 90% на две стадии (схема 2) [17].

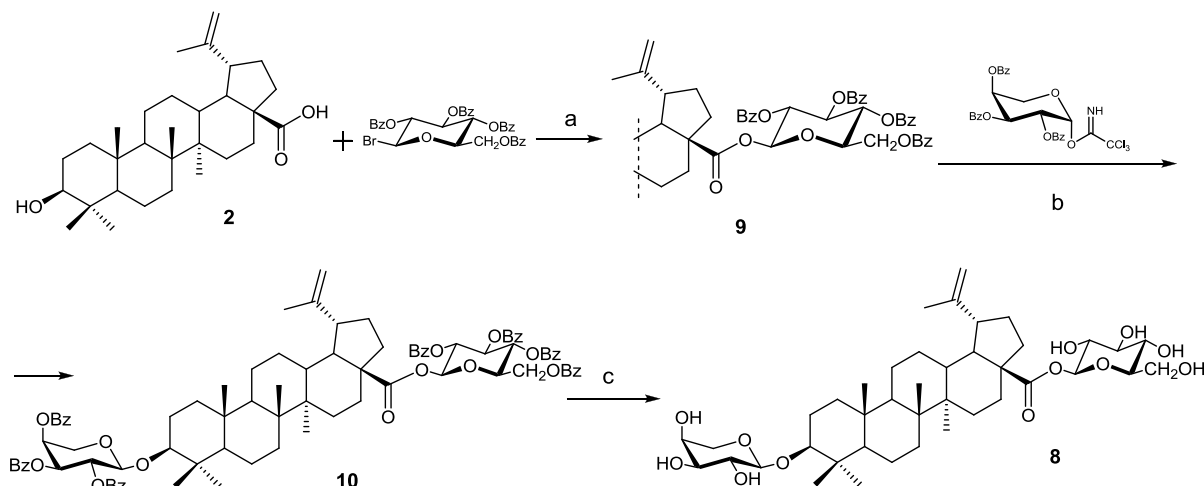
Схема 2



Реагенты и условия: (a) TMSOTf, сита 4 Å, CH₂Cl₂, 20°C, 1 ч; (b) 0.25 M NaOH, MeOH-H₂O-TГФ (1:1:2), 20°C, 2 ч.

Аналогичным образом была синтезирована большая группа разнообразных 3- и 28-замещенных гликозидов лупанового ряда, содержащих различные остатки сахаров: D-глюкозы, D-арабинозы, D-ксилозы, D-маннозы, L-рамнозы [17,18,20,21,22] – в том числе природные моно- и бисдесмозидные (сахарные остатки у двух атомов углерода) сапонины бетулина и бетулиновой кислоты [19,23]. На схеме 3 приведен синтез природного цитотоксического бисдесмозида 3 β -O- α -L-арабинопиранозида 28-O- β -D-глюкопиранозилбетулиновой кислоты **8** из бетулиновой кислоты **2**, включающий получение 28-O-2,3,4,6-тетра-O-бензоил- β -D-глюкопиранозилбетулиновой кислоты **9** и 3 β -O-2,3,4-три-O-бензоил- α -L-арабинопиранозида 28-O-2,3,4,6-тетра-O-бензоил- β -D-глюкопиранозилбетулиновой кислоты **10** [23].

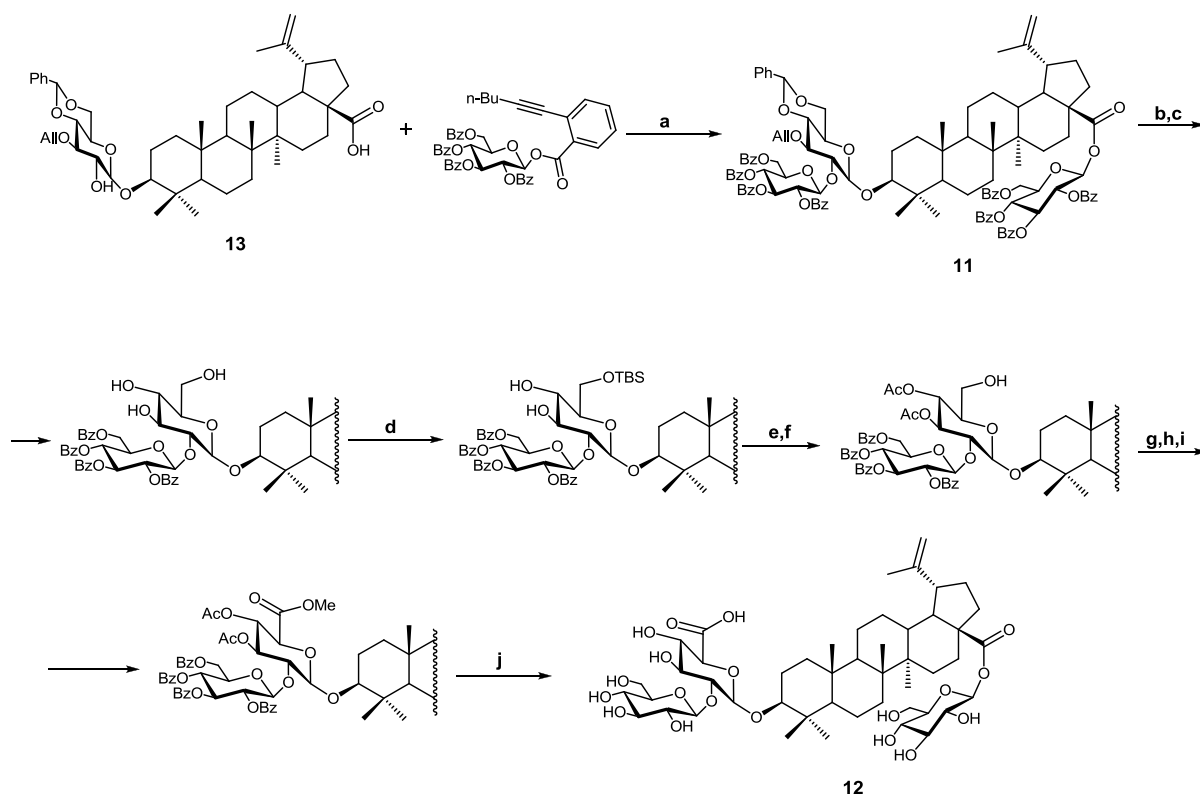
Схема 3



Реагенты и условия: (a) K₂CO₃, Bu₄NBr, CH₂Cl₂, H₂O, кип., 6 ч; (b) TMSOTf, сита 4 Å, CH₂Cl₂, 20° C, 2 ч; (c) NaOH, MeOH, ТГФ, H₂O, 20°C, 3 ч.

Следует отметить, что гликозирование тритерпеноидов даже с помощью трихлорацетоимидатов сахаров в ряде случаев (особенно для 3β-*O*-гликозилзамещенных производных) сопровождается перегруппировкой Вагнера-Меервейна, обусловленной присутствием кислоты Льюиса [18,23]. Эффективный метод синтеза сапонинов лупанового ряда гликозированием глюкозилами *орто*-гексинилбензоатов в присутствии Ph₃PAuNTf₂ предложен в работе [24]. На схеме 4 приведен пример использования такого подхода для получения бисдесмозида **11** – предшественника природного трисахарида **12** [24].

Схема 4



Реагенты и условия: (a) Ph₃PAuNTf₂ (0.5 eq), сита 4Å, CH₂Cl₂, 20° С, 92%; (b) PdCl₂ (0.3 eq), MeOH, CH₂Cl₂, 20°С, 86%; (c) TsOH (2 eq), MeOH, CH₂Cl₂, 20°С, 92%; (d) TBSCl, имидазол, ТГФ, 20°С, 98%; (e) Ac₂O, пиридин, 70°С; (f) 80% AcOH, 50°С, 97%; (g) ПХХ (2 eq), сита 3Å, (h) NaClO₂, NaH₂PO₄, 20°С, 73%; (i) MeI, K₂CO₃, ДМФА, 20°С, 99%; (j) NaOH, ТГФ, MeOH, H₂O, 20°С, 85%.

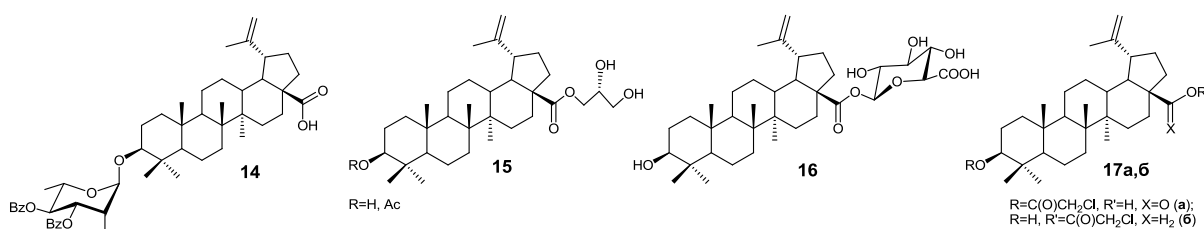
При исследовании цитотоксической активности синтезированных гликозильных производных лупановых тритерпеноидов найдены интересные данные по взаимосвязи структура-цитотоксическая активность. Так, 3β-*O*-β-*D*-гликозированный лупеол **7** улучшил свою активность по отношению к опухолевым клеткам (IC₅₀ 14-15 мкМ) по сравнению с исходным лупеолом **3** (IC₅₀ 104-165 мкМ), а 3β-*O*-α-рамнопиранозидное

производное бетулиновой кислоты (соединение **14**) (рис. 2) обладает в ~5 раз большей цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам (IC_{50} 2.6-3.9 мкМ) по сравнению с бетулиновой кислотой **2** (IC_{50} 10-16 мкМ) и показывает большую селективность к опухолевым клеткам (в 8-10 раз) по отношению к фибробластам (IC_{50} 31 мкМ) [17]. Показано, что активность зависит от природы глюкозида [17,18]. 28-Моносахаридные производные 3 β -ацетилбетулина показывают небольшое увеличение цитотоксичности, тогда как триглицозилированные аналоги – неактивны [22].

При изучении большого количества природных и полусинтетических сапонинов лупанового ряда (31 соединение) было установлено, что они не проявляют гемолитической активности (не вызывают распад эритроцитов) и до концентрации 100 мкМ не вызывают увеличения проницаемости мембран эритроцитов. Цитотоксическое действие сапонинов лупанового ряда обусловлено их способностью индуцировать апоптоз опухолевых клеток [23,25].

Среди других перспективных полигидроксिलированных производных лупанов следует отметить С-28-глицериновые эфиры **15** [26], ацилглюкуронид бетулиновой кислоты **16** [27] и соединения **17a,б**, содержащие остаток хлоруксусной кислоты в положении С-3 бетулиновой кислоты и в положении С-28 бетулина (рис.2) [28]. Соединения **17a,б** проявляют избирательность цитотоксического действия в отношении опухолевых клеток (сравнение с нормальными клетками фибробластов). Исследование механизма противоопухолевого действия показало, что они индуцируют апоптоз опухолевых клеток [28].

Рисунок 2



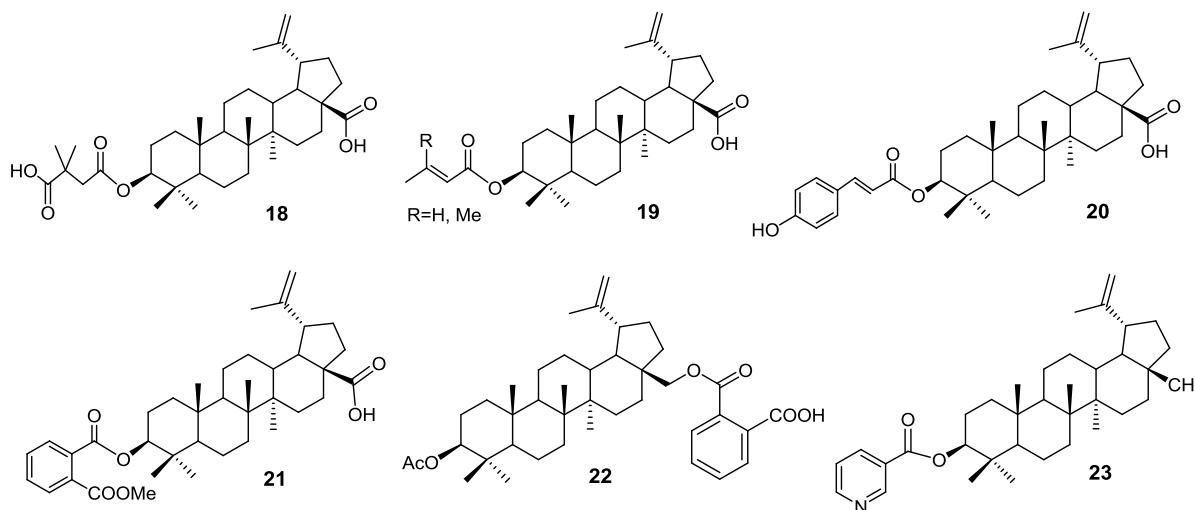
Многочисленные исследования, посвященные синтезу и изучению биологической активности моно- и диацилатов бетулина и бетулиновой кислоты, представлены в обзорах [9,10,11,12]. Эти исследования позволили выявить перспективный анти-ВИЧ агент – 3 β -О-(3',3'-диметилсукцинил)бетулиновую кислоту **18** (препарат «бевиримат») (рис.3) [29]. Этот препарат проявляет анти-ВИЧ активность в инфицированных Н9 лимфоцитах (IC_{50} 3.5×10^{-4} мкМ) и ингибирует репликацию вируса ВИЧ-1 путем блокирования области капсиды (пептида SP1) белка Pr55^{gag}. В

настоящее время «бевиримат» прошел две стадии триады клинических испытаний и признан потенциально эффективным для пациентов, инфицированных вариантом вируса IDU-A [30].

Этерификацией бетулиновой кислоты **2** по положению С-3 различными непредельными кислотами: кротоновой, 3,3-диметилакриловой, сорбиновой, арахидоновой, линолевой, олеиновой – были синтезированы соответствующие 3 β -О-ацильные производные. Найдено, что производные бетулиновой кислоты (соединения **19**) проявляют высокий ингибирующий эффект в отношении вируса Эпштейна-Барра [31].

Синтезирована большая группа циннаматов бетулиновой кислоты и для 3-О-(*E*)-(4-гидроксициннамоил)бетулиновой кислоты **20** выявлена высокая антимикобактериальная активность *in vitro* (MIC 6.25 мкг/мл, для бетулиновой кислоты **2** – 50 мкг/мл) [32]. В работе [33] получены гемифталаты бетулиновой кислоты и бетулина и показано, что соединение **21** (производное бетулиновой кислоты) и соединение **22** (производное 3 β -О-ацетилбетулина) проявляют большую цитотоксичность по сравнению с бетулиновой кислотой **2** и бетулином **1** в отношении опухолей различной гистогенетической природы и нейроэктодермальных опухолей. Интересная серия антигипергликемических и антидислипидемических агентов – эфиров лупеола, в том числе производное никотиновой кислоты **23** – описана в работе [34].

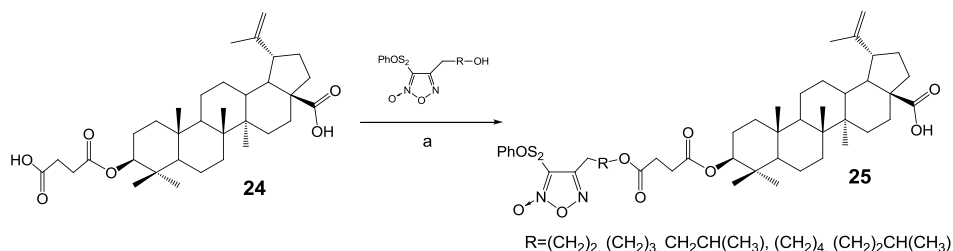
Рисунок 3



Конденсацией сукцинильного производного бетулиновой кислоты (соединение **24**) с 4,5-дизамещенными фуроксанами получены 3 β -О-ацильные производные **25**, соединенные метиленовыми линкерами с фуроксановым заместителем (схема 5) [35].

Соединения **25** проявляют противоопухолевую активность *in vitro* на клетках HepG2 (IC₅₀ 9.2-9.9 мкМ).

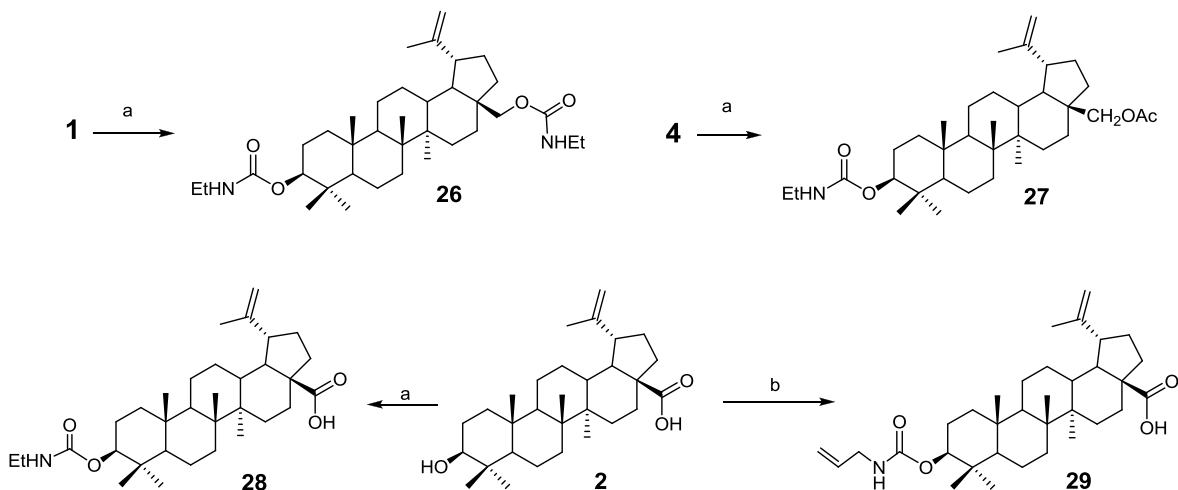
Схема 5



Реагенты и условия: (а) DMAP, EDCI, CH₂Cl₂, кип., 24 ч.

Антипролиферативная активность и высокая избирательность цитотоксического действия была выявлена для этилкарбаматов **26**, **27** (производные бетулина) и **28** (производное бетулиновой кислоты), полученных взаимодействием тритерпеноидов с этилизоцианатом (схема 6) [36]. При исследовании механизма противоопухолевой активности карбаматов **26-28** установлена их апоптозиндуцирующая активность. Аллилкарбамат **29** проявляет избирательную антипролиферативную активность по отношению к раковым клеткам груди MDA-MB-231 и его активность обусловлена селективностью связывания и ингибирования топоизомеразы IIα типа [37].

Схема 6

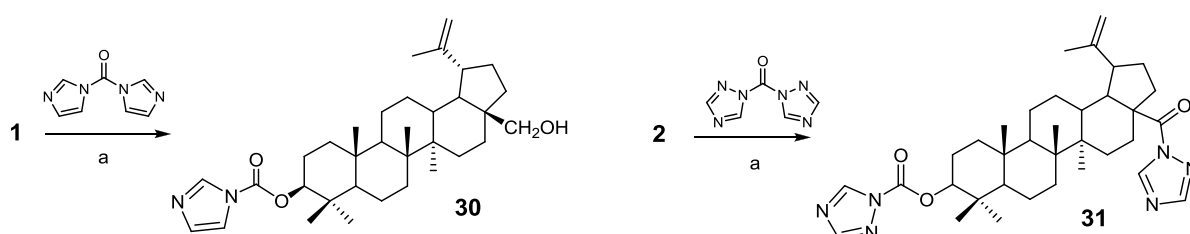


Реагенты и условия: (а) EtNCO, хлороформ, 60°C, 48 ч; (b) CH₂=CHCH₂NCO, Et₃N, толуол, кип., 1 ч;

Группа N-ацилгетероциклических (имидазольных, 1,3,4-триазольных) производных бетулина и бетулиновой кислоты представлена в работах [38,39,40]. Синтезированные соединения ингибируют рост различных раковых клеток в

микромолярных концентрациях. Исследование взаимосвязи между структурой и цитотоксической активностью N-ацилгетероциклических производных в отношении различных линий опухолевых клеток: гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2), лейкемии (Jurkat), аденокарциномы шейки матки (HeLa), аденокарциномы толстой кишки (HT-29), аденокарциномы предстательной железы (PC-3) – и здоровых клеток фибробластов (BJ) позволило выявить наиболее активные соединения, такие как производные **30** и **31** (схема 7), которые значительно превзошли бетулиновую кислоту **2** по цитотоксическому действию. Соединение **30** вызывает апоптоз опухолевых клеток и прерывает S-фазу клеточного цикла более эффективно, чем бетулиновая кислота **2** [40].

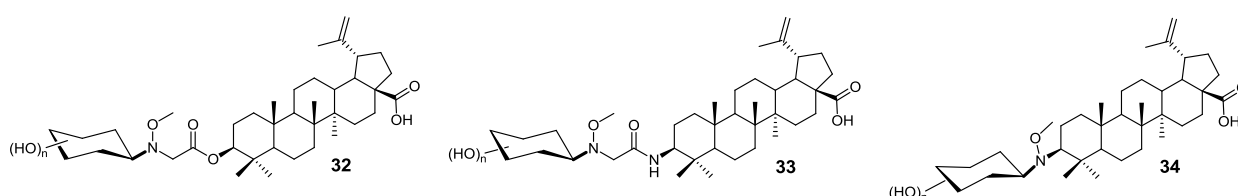
Схема 7



Реагенты и условия: (а) ТГФ, кип.

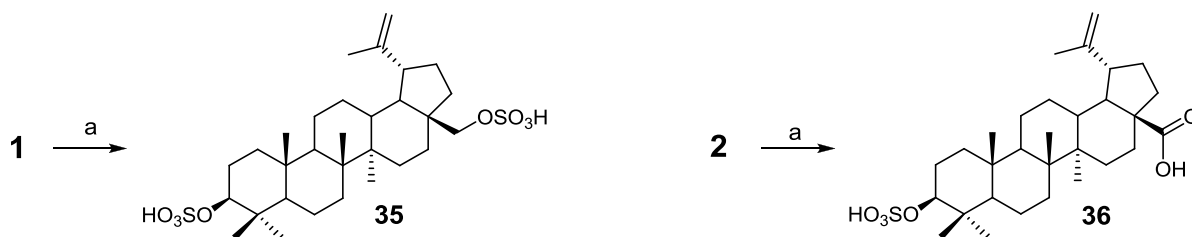
Группа гликозидов типа **32-34** (рис. 4) получена с помощью метода неогликозилирования N-метоксиаминозамещенных тритерпеноидов соответствующими сахарами [41]. Показано, что цитотоксическая и анти-ВИЧ активность этих соединений находится на уровне активности бетулиновой кислоты **2**.

Рисунок 4



Синтезированы серосодержащие тритерпеновые производные **35** (дисульфат бетулина) и **36** (сульфат бетулиновой кислоты) (схема 8), которые ингибируют взаимодействие белка C1q с иммунноглобулинами, что приводит к недостаточности системы комплемента и может быть использовано при лечении целого ряда патологических заболеваний [42].

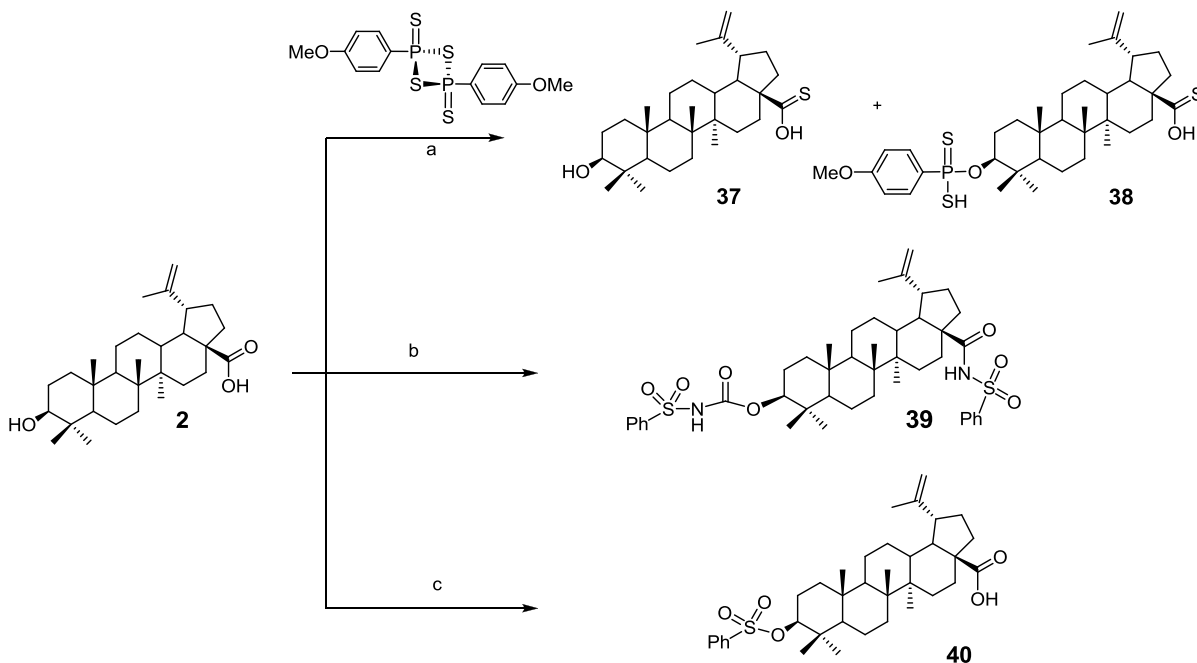
Схема 8



Реагенты и условия: (а) H_2SO_4 , Ac_2O , пиридин, 50-55°C, 5 мин.

Взаимодействие бетулиновой кислоты **2** с реагентом Лавессона приводит к смеси тиобетулиновой кислоты **37** и 3 β -О-4-метоксифенилфосфоната тиобетулиновой кислоты **38** с выходом 48% и 17% соответственно (схема 9) [37]. Соединение **38** проявляет антипролиферативную активность по отношению к опухолевым клеткам человека и ингибирует топоизомеразы I и IIa типов. Антипролиферативную активность и свойства сильного ингибитора топоизомераз проявляет и серусодержащий карбамат **39**. Соединение **40** обладает значительной и селективной антипролиферативной активностью по отношению к раковым клеткам MDA-MB-231 и SW-948 (в 20 и 2 раза соответственно превышает эффект бетулиновой кислоты **2**) [37].

Схема 9

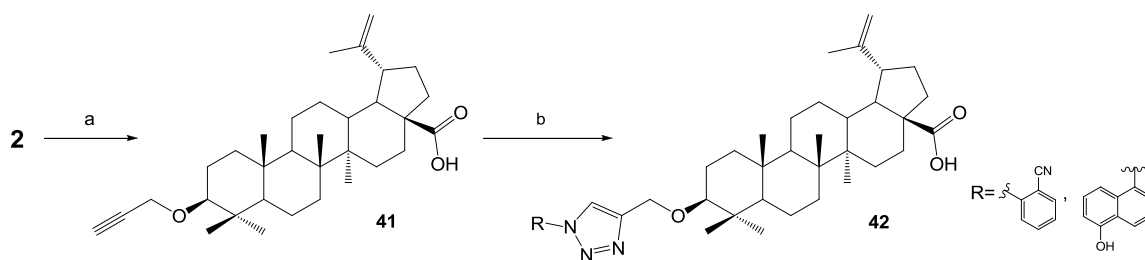


Реагенты и условия: (а) толуол, кип., 3 ч; (b) $\text{PhSO}_2\text{—N=C=O}$, Et_3N , толуол, кип., 1 ч; (с) PhSO_2Cl , пиридин, 20°C, 48 ч.

Большая группа триазилилзамещенных производных бетулиновой кислоты синтезирована реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения 3 β -О-пропаргилата **41** к

различным азидам (схема 10) [43]. Изучение цитотоксического потенциала на панели опухолевых клеток человека (SRB-связывание) позволило выявить соединения **42**, обладающие значительной цитотоксичностью по отношению к клеткам лейкемии (THP-1, HL-60) и рака груди (CMF-7) (в 3-8 раз более активны, чем бетулиновая кислота **2**) [43].

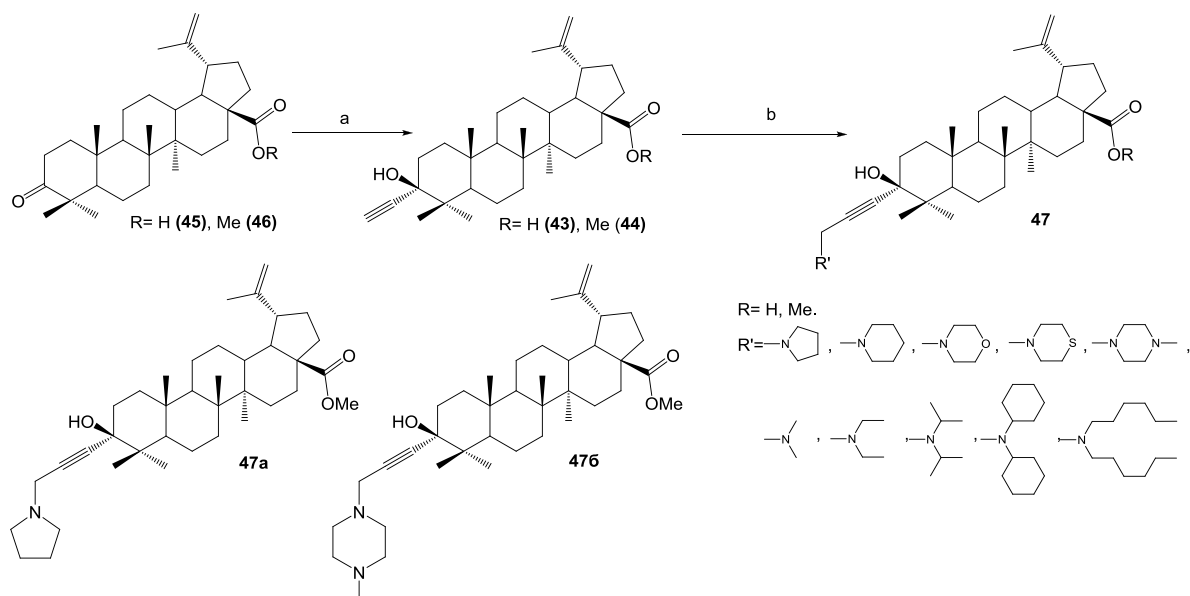
Схема 10



Реагенты и условия: (a) $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$, NaH, ТГФ, 20°C, 76%; (b) RN_3 , CuSO_4 , AscNa, водн. t-BuOH.

Группа перспективных противоопухолевых агентов получена в работе [44], в которой разработан подход к модификации лупановых тритерпеноидов по положению С-3 на основе Cu-катализируемой реакции Манниха. Так, исходные 3β-гидрокси-3α-этинилпроизводные бетулиновой кислоты и ее метилового эфира (соединения **43** и **44**) получены реакцией Гриньяра бетулоновой кислоты **45** и ее метилового эфира **46** с этинилмагнийбромидом (схема 11). Следует отметить, что реакция протекает диастереоселективно с образованием α-алкиниллупанов **43** и **44** с выходом 77 и 68% соответственно, что согласуется с данными работы [45], в которой исследовано взаимодействие бетулоновой кислоты **45** с различными реактивами Гриньяра. Дальнейшее взаимодействие соединений **43** и **44** со вторичными аминами в присутствии формалина приводит к образованию 3α-пропаргиламинозамещенных производных лупановых тритерпеноидов типа **47** с выходом 13-64%. Наибольшей цитотоксичностью в отношении девяти линий раковых клеток SW1736, MCF-7, LIPO, DLD-1, A549, A2780, A253, 8505C и 518A2 обладают производные метилового эфира бетулиновой кислоты (соединения **47a,б**), содержащие в своей структуре фрагменты пирролидина и 4-метилпиперазина (IC_{50} 2.5-6.3 мкМ, SRB-тест, в 2-4 раза превышают активность кислоты **2**). Соединения вызывают апоптоз опухолевых клеток и ингибируют G2/M фазу клеточного цикла [44].

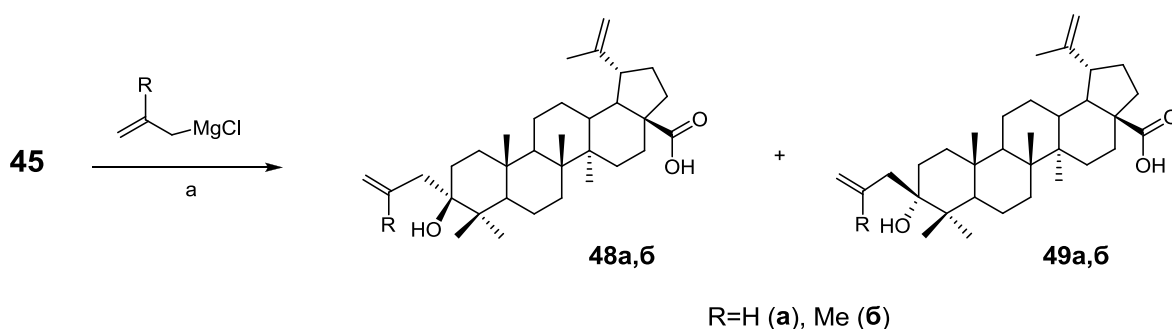
Схема 11



Реагенты и условия: (a) $HC\equiv CMgBr$, ТГФ, 25°C; (b) R'_2NH , формалин, CuI , ДМСО, 40°C.

В то же время реакция бетулоновой кислоты **45** с аллилмагниихлоридом и изопропенилмагниихлоридом приводит к образованию смеси стереоизомерных 3-замещенных производных **48a,б** и **49a,б** в соотношении ~2:1 соответственно (схема 12) [45,46]. Соединения **48a** и **49a** являются перспективными в разработке новой группы антидиабетических агентов, поскольку являются селективными агонистами G-2 протеинсвязанных рецепторов TGR5 (ответственны за развитие диабета 2-ого типа) [46].

Схема 12

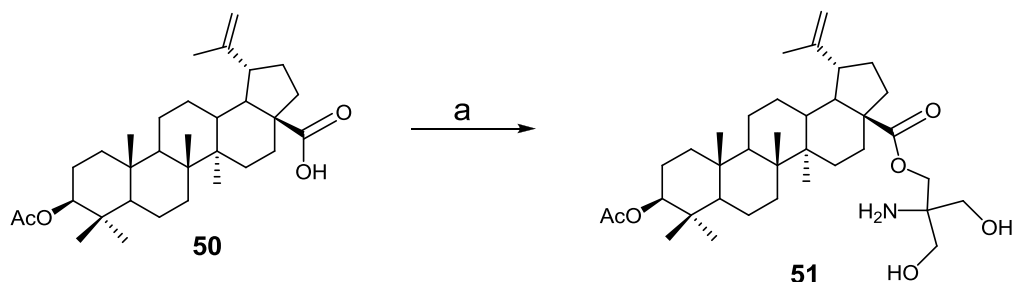


Реагенты и условия: (a) ТГФ, -78°C, 2-14 ч, 73-98%.

Большой интерес вызывают сложные эфиры, синтезированные взаимодействием бетулоновой кислоты **45** и 3β-О-ацетилбетулиновой кислоты **50** с трисгидроксиметиламиноэтаном (TRIS) [47, 48]. На схеме 13 приведен синтез соединения **51** (производного 3β-О-ацетилбетулиновой кислоты), известного как

препарат NVX-207, который в испытаниях *in vitro* проявил высокую противоопухолевую активность в отношении меланомы человека 518A2 (IC₅₀ 2.6 мкМ) и фибросаркомы HAT 1080 (IC₅₀ 3.5 мкМ). Исследование препарата на собаках (опухоли различной гистологии: плоскоклеточный рак, саркома мягких тканей, рак молочной железы и аденокарцинома) позволило выявить стабилизацию болезни у 40% животных с полной ремиссией болезни [48]. Полученные результаты позволяют считать соединение **51** высокопотенциальным противоопухолевым агентом.

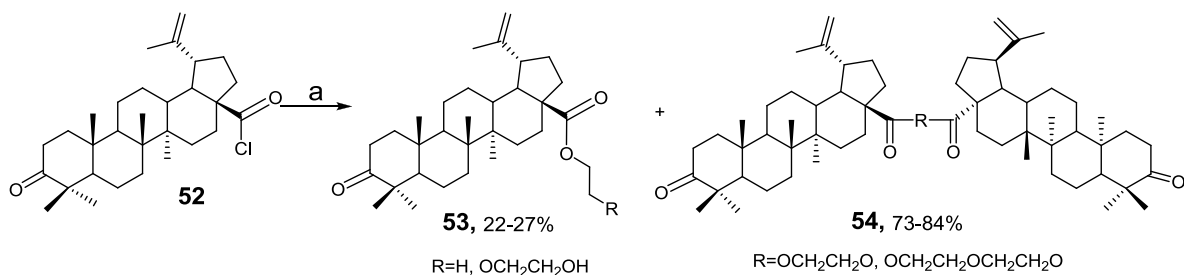
Схема 13



Реагенты и условия: (a) C₂O₂Cl₂, TRIS, 20°C, ~1 ч.

Взаимодействием хлорангирида бетулоновой кислоты (соединение **52**) с этиленгликолем и диэтиленгликолем получены тритерпеноиды **53** и бистритерпеноиды **54** (схема 14) [49].

Схема 14

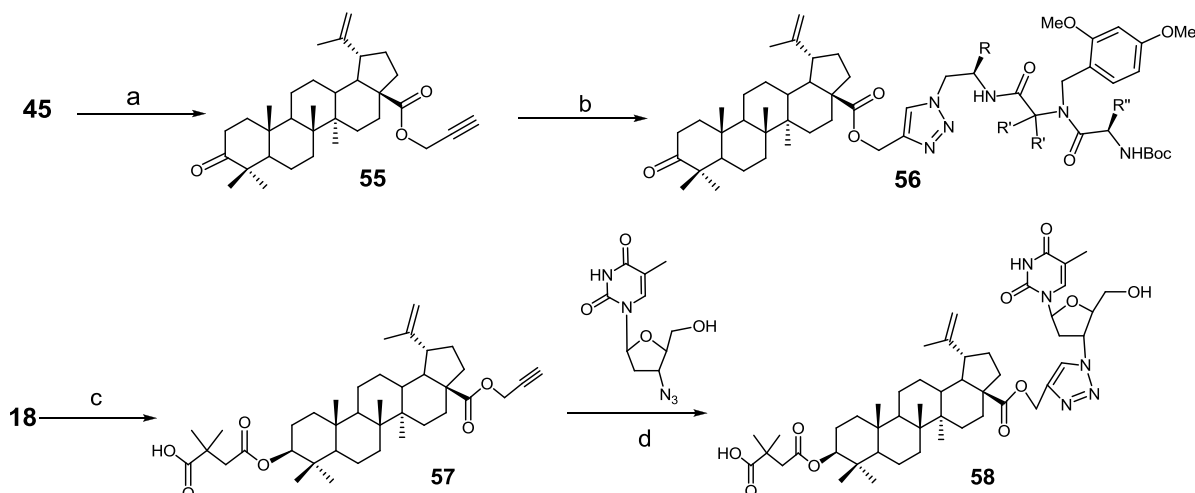


Реагенты и условия: (a) OH(CH₂)₂OH или HO(CH₂)₂O(CH₂)OH, Et₃N, CHCl₃.

Эффективный подход к синтезу разнообразных 28-замещенных производных лупановых тритерпеноидов представляют превращения пропаргильных эфиров бетулоновой кислоты [50] и бевиримата [51]. Так, CuAAC-реакцией соединения **55** с азидами Вос-защищенных пептидов синтезированы конъюгаты бетулоновой кислоты с пептидами, соединенные 1,2,3-триазольным линкером (соединения типа **56**) (схема 15) [50]. Аналогичная реакция алкина **57** с азидотимидином приводит к образованию производного **58**, содержащего азидотимидиновый фрагмент. Для соединений **57** и **58**

выявлена высокая анти-ВИЧ активность (EC_{50} 0.067 и 0.1 мкМ соответственно на HIV-1_{NL-4-3} инфицированных МТ-4 клетках) сравнимая с активностью азидотимидина [51].

Схема 15

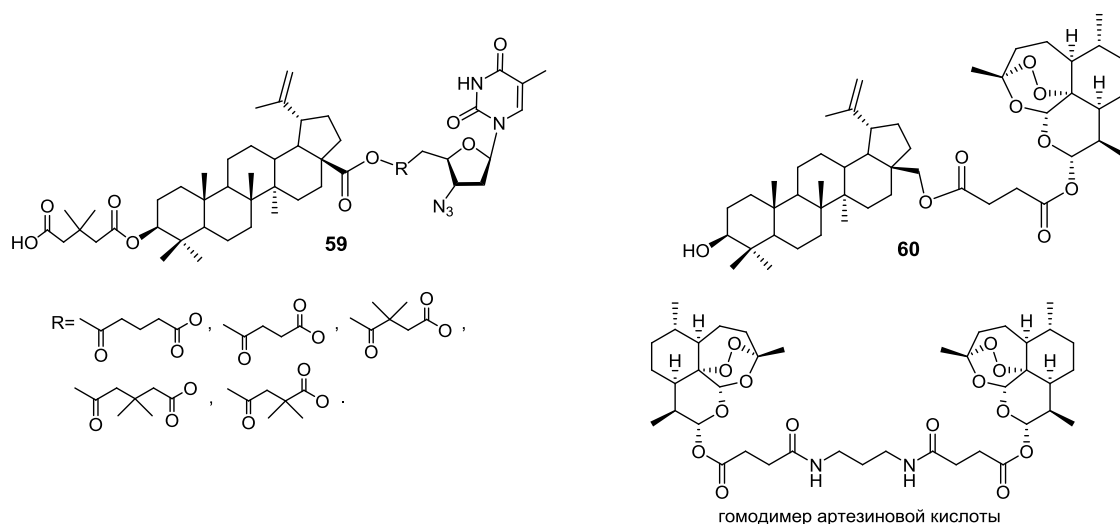


Реагенты и условия: (a) $CH\equiv CCH_2Br$, K_2CO_3 , ацетон, кип. 6 ч; (b) азид, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, $AscNa$, CH_2Cl_2 , H_2O , $40^\circ C$, 4-9 ч; (c) $CH\equiv CCH_2Br$, Cs_2CO_3 , ДМФА, ТГФ, $20^\circ C$; (d) Cu , $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, водн. *t*-BuOH.

Следует отметить, что синтез гибридных соединений, содержащих фрагменты биологически активных соединений и лупановых тритерпеноидов, представляет значительный интерес. Так, в работе [52] осуществлен синтез соединений **59**, представляющих конъюгаты 3,28-диацилбетулинов с азидотимидином и проявляющих анти-ВИЧ активность сравнимую с эффектом препарата «бевиримат».

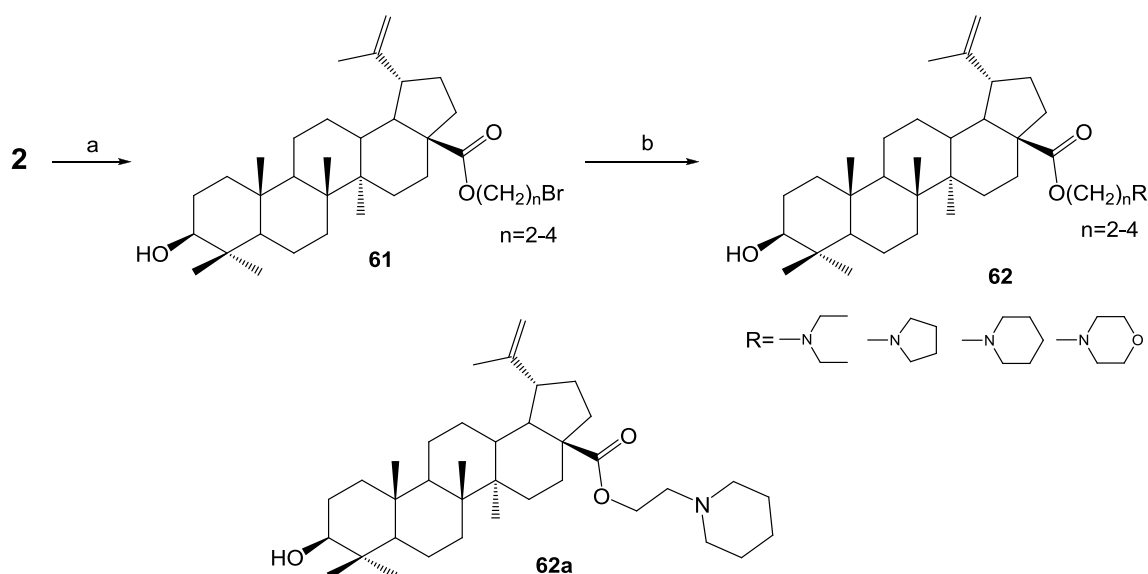
Гетеродимерное соединение **60** (рис. 5), полученное прямым сочетанием бетулина **1** с артезиновой кислотой, обладает значительной цитотоксичностью на клетках лейкемии, однако его эффективная концентрация была на порядок меньше, чем у гомодимера артезиновой кислоты [53].

Рисунок 5



Синтез сложных алкиловых эфиров бетулиновой кислоты, содержащих в своей структуре фрагменты аминов, и изучение их противоопухолевого действия осуществлены в работе [54]. Так, алкилирование бетулиновой кислоты **2** дибромалканами приводит к образованию соединений **61**, которые реакцией со вторичными аминами: диэтиламино, пирролидином, пиперидином, морфолином – были трансформированы в соответствующие эфиры **62** (схема 16). При изучении антипролиферативной активности выявлен наиболее активный ацилат **62a**, проявляющий ингибирующую активность в отношении линий раковых клеток MGC-803, PC3, A375, Всар-37 и A431 в диапазоне концентраций 2.3-4.6 мкМ. Соединение **62a** индуцирует апоптоз опухолевых клеток (при воздействии на раковые клетки MGC-803 или PC3 в концентрации 10 мкМ в течение 36 ч гибель клеток составляет 37.38 и 33.74% соответственно).

Схема 16

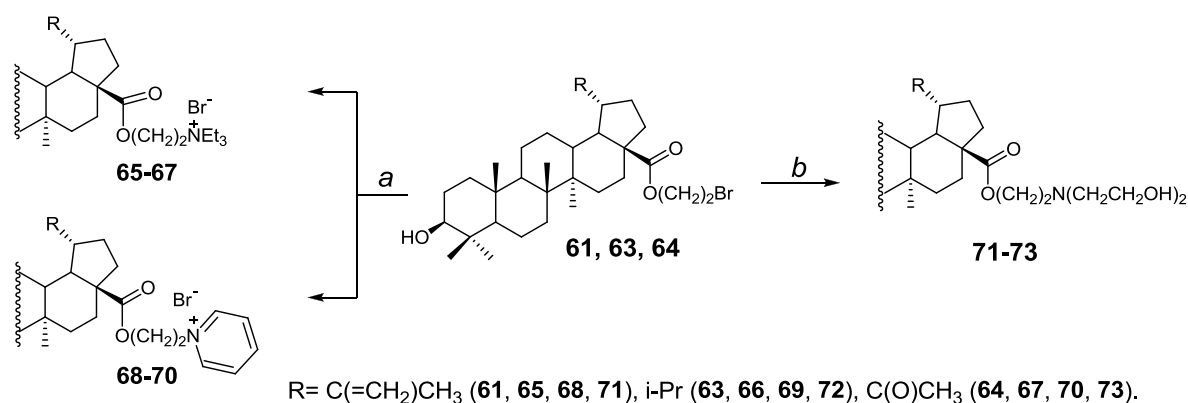


Реагенты и условия: (a) $\text{Br(CH}_2\text{)}_n\text{Br}$ ($n=2-4$), K_2CO_3 , ДМФА, 20°C ; (b) амин, K_2CO_3 , ДМФА, 20°C .

В работах [55,56,57] исследовано взаимодействие 2-бромэтиловых эфиров **61**, **63**, **64**, полученных из бетулиновой, дигидробетулиновой и платановой кислот, с различными аминами с целью получения кватернизованных солей. Кватернизованные соли **65-70** были получены при взаимодействии соединений **52**, **63** и **64** с триэтиламино и пиридином (схема 17). В то же время при взаимодействии соединений **52**, **63** и **64** с триэтаноламино наблюдается элиминирование одной из гидроксиэтильных групп и образование лишь третичных аминов **71-73** [55]. Реакция

соединений **52**, **63** и **64** с пиразином, имидазолом, пирролом приводит к сложной смеси продуктов. Синтезированные соединения обладают цитотоксической активностью к Т-лимфобластной лейкемии СЕМ. При тестировании на панели из 10 линий раковых клеток соединения **65** (производное бетулиновой кислоты), **66** и **72** (производные дигидробетулиновой кислоты) проявляют высокую цитотоксичность против опухолевых клеток различной гистогенетической природы, в том числе резистентных к лекарствам [55].

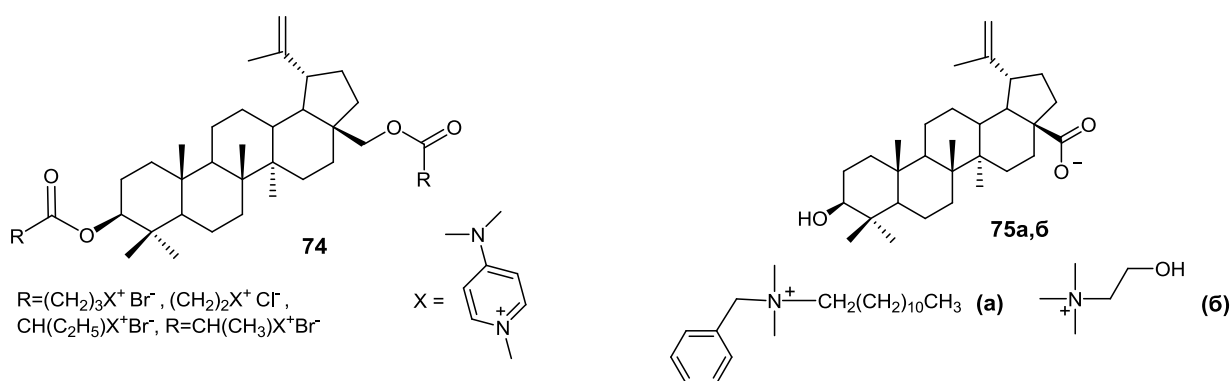
Схема 17



Создание противоопухолевых агентов – митоканов (вещества, непосредственно приводящие к нарушению структуры и функций митохондрий) привлекает все большее внимание, поскольку митохондрии являются основным продуцентом активных форм кислорода в клетке при индукции её гибели [58]. В работе [56] исследовано влияние кватернизованных диметиламинопиридинпроизводных лупановых тритерпеноидов на митохондрии двух линий клеток мелономы человека (WM3211, WM793). Так, бетулин **1** был превращен в производные диметиламинопиридина **74** (рис. 6) ацилированием гидроксильных групп при С-3 и С-28 хлорангидридами или бромангидридами кислот. Полученные соединения ингибируют пролиферацию, вызывают деполяризацию потенциалов мембран митохондрий и индуцируют их фрагментацию.

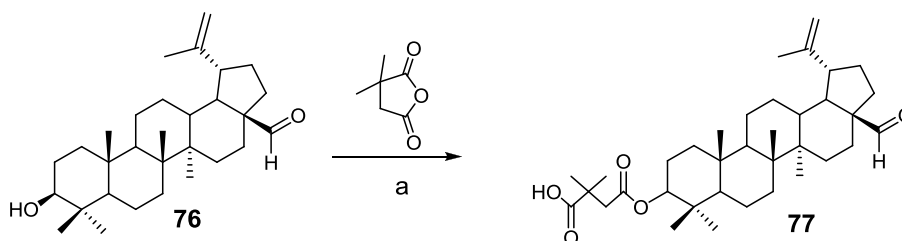
В работе [57] описаны водорастворимые ионные производные бетулиновой кислоты (соединения **75a,б**) (рис. 6), содержащие катионы бензалкония или холина. В настоящее время эти органические катионы активно используются при получении биосовместимых ионных жидкостей. Новые ионные соединения проявляют более высокое, по сравнению с бетулиновой кислотой **2**, ингибирующее действие против различных линий раковых клеток (меланома А 375, SH-SY5Y и аденокарцинома MCF-7) [57].

Рисунок 6



Большой ряд производных лупановых тритерпеноидов синтезирован на основе тритерпеновых альдегидов. Для получения новых данных о механизме действия препарата «бевиримат» (соединение **18**) из бетулинового альдегида **76** получено альдегидное производные бевиримата (альдегид **77**) – новый анти-ВИЧ агент (схема 18) [59].

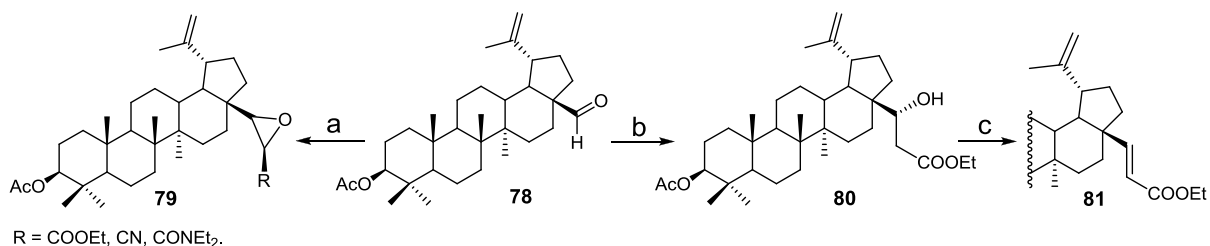
Схема 18



Реагенты и условия: (а) DMAP, пиридин.

Взаимодействием 3β -О-ацетилбетулинового альдегида **78** с различными углеродными нуклеофилами получена серия новых тритерпеновых производных: эпоксидов, глицидиловых эфиров, β -гидроксикарбонильных и α,β -ненасыщенных эфиров [60,61,62,63,64]. Так, взаимодействие альдегида **78** с α -галогенкарбонильными соединениями в присутствии литийдиизопропиламина (LDA) с высокой селективностью приводит к глицидиловым производным **79** либо к β -гидроксиэфирному производному **80** в зависимости от условий реакции. Соединение **80** довольно гладко превращается в α,β -непредельный эфир **81**(схема 19) [60].

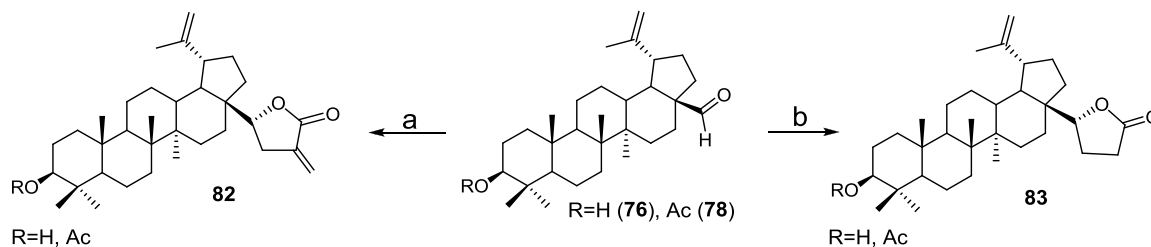
Схема 19



Реагенты и условия: (a) (i-Pr)₂NH, n-BuLi, BF₃·Et₂O, ClCH₂COOEt (ClCH₂CN или ClCH₂CONEt₂), ТГФ, -78→25°C, 1 ч; (b) (i-Pr)₂NH, n-BuLi, ClCH₂CO₂Et, ТГФ, -78→25°C, 1 ч; (c) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C, 3 ч.

Взаимодействие бетулинового альдегида **76** и 3β-О-ацетилбетулинового альдегида **78** с метил-2-(бромметил)акрилатом в присутствии цинка (реакция Дрейдинга-Шмидта) или с акрилатом в присутствии SmI₂ приводит к образованию α-метилден-γ-лактона **82** и α-метилден-γ-бутиролактона **83** соответственно, при этом наблюдается стереоселективность протекания реакции (схема 20) [61].

Схема 20

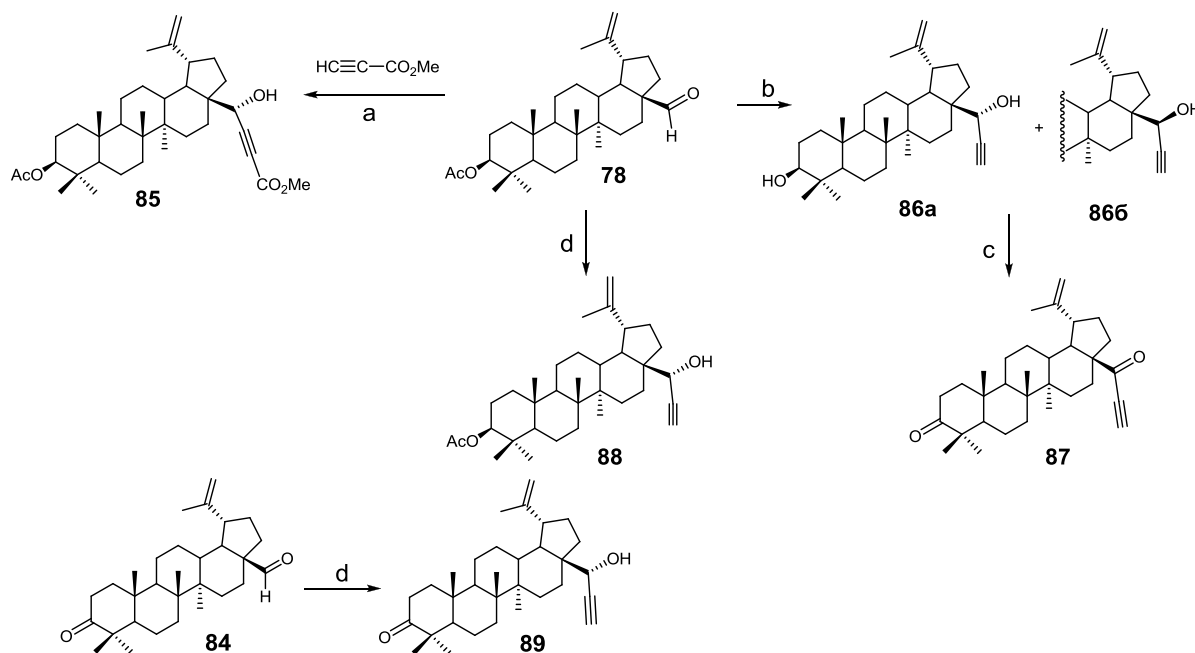


Реагенты и условия: (a) метил-2-(бромметил)акрилат, Zn, ТГФ, ультразвук; (b) SmI₂, 1,2-дйодэтан, ТГФ, ультразвук; затем метилакрилат, *t*-BuOH, ТГФ, 0°C.

На основе 3β-О-ацетилбетулинового альдегида **78** и бетулинового альдегида **84** осуществлен синтез 28-этинил(алкинил)замещенных производных **85-89** (схема 21) [62,63,64]. Так, взаимодействие альдегида **78** с метилпропионатом в присутствии LDA приводит к образованию соединения **85** с выходом 73% [61,62]. При взаимодействии альдегида **78** с комплексом ацетиленида лития и этилендиамина образуется неразделимая смесь диастереоизомерных 28-этинилпроизводных **86a,б** (выход 80%), окисление которых реактивом Джонса приводит к diketону **87** (выход 84%) [63]. Оптимальным подходом для хемоселективного получения (28*S*)-3β-О-ацетил-28-

этинилбетулина **88** и (28*S*)-28-гидрокси-28-этинилбетулин-3-она **89** является взаимодействие альдегидов **78** и **84** с этинилмагнийбромидом в ТГФ (выход 75%) [64] (схема 21).

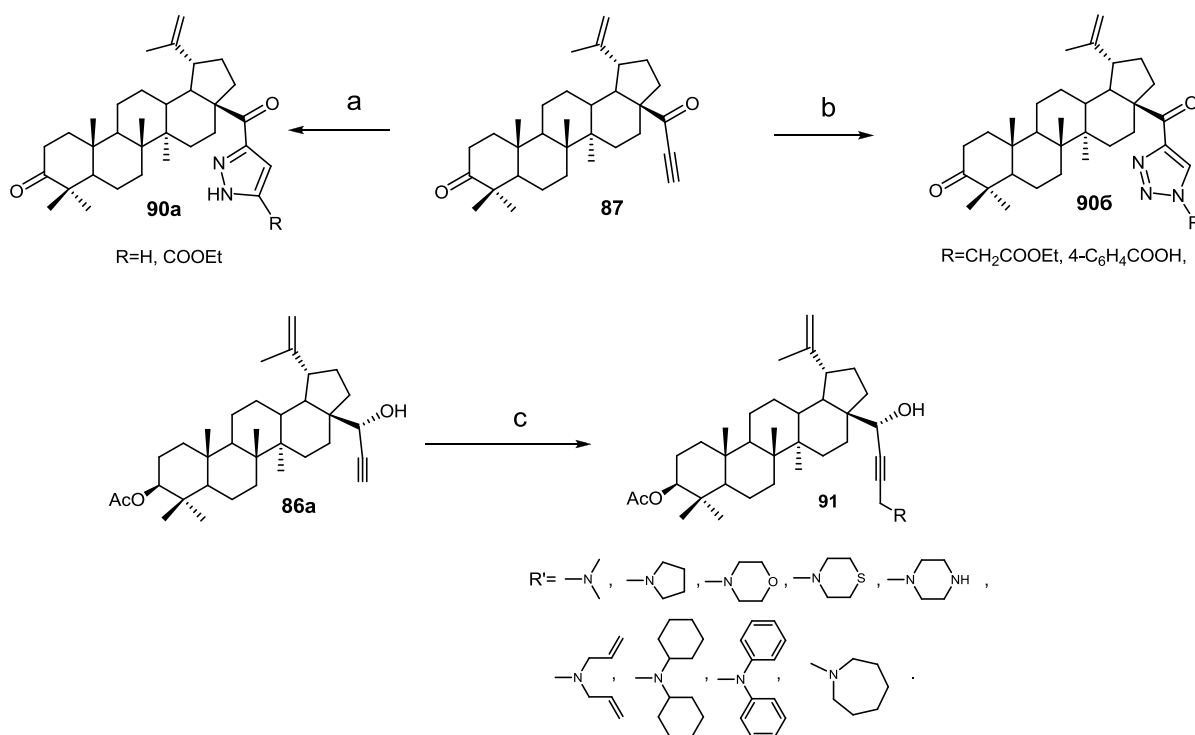
Схема 21



Реагенты и условия: (a) LDA, ТГФ, -78°C , 2 ч; (b) ацетилид лития-этилендиамин, ТГФ, -78°C , 1 ч; (c) CrO_3 , H_2SO_4 , ацетон, 0°C , 30 мин.; (d) $\text{CH}\equiv\text{CMgBr}$, ТГФ, 25°C , 10-12 ч.

Реакцией 1,3-дипольного циклоприсоединения терминального алкина **87** с диазометаном, этилдиазоацетатом и азидами успешно синтезирован ряд производных, содержащих фрагменты 1,2-пиразолов **90a** и 1,2,3-триазолов **90b** (схема 22) [63]. Cu(I)-катализируемой реакцией Манниха алкина **86a** с рядом вторичных аминов и формалином синтезированы соответствующие пропаргиламинопроизводные **91** (схема 22) [64]. Изучение противоопухолевой активности полученных соединений на пятнадцати линиях раковых клеток показало, что некоторые из них проявляют более высокую цитотоксичность, чем бетулиновая кислота **2**. В ряду полученных производных было выявлено соединение-лидер, которым является дикетон **87**.

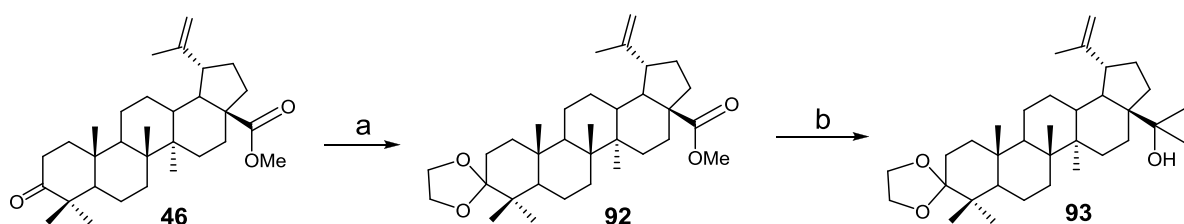
Схема 22



Реагенты и условия: (a) CH_2N_2 ($N_2CHCOOEt$), CH_2O , $0^\circ C$, 10 мин.; (b) RN_3 , CuI , ТГФ, $60^\circ C$, 75 ч; (c) вторичный амин, формалин, CuI (кат.), ДМСО (ТГФ), $40^\circ C$, 1-6 дней, 40-90%.

Первые примеры применения реакции Кулинковича (синтез циклопропанолов по реакции сложных эфиров с реагентами на основе низковалентного титана) для лупановых тритерпеноидов описаны в работе [65]. Данное превращение применительно к этиленкеталю метилового эфира бетулоновой кислоты (соединение **92**) позволило ввести гидроксциклопропановый заместитель в положение C-17 (соединение **93**) (схема 23).

Схема 23

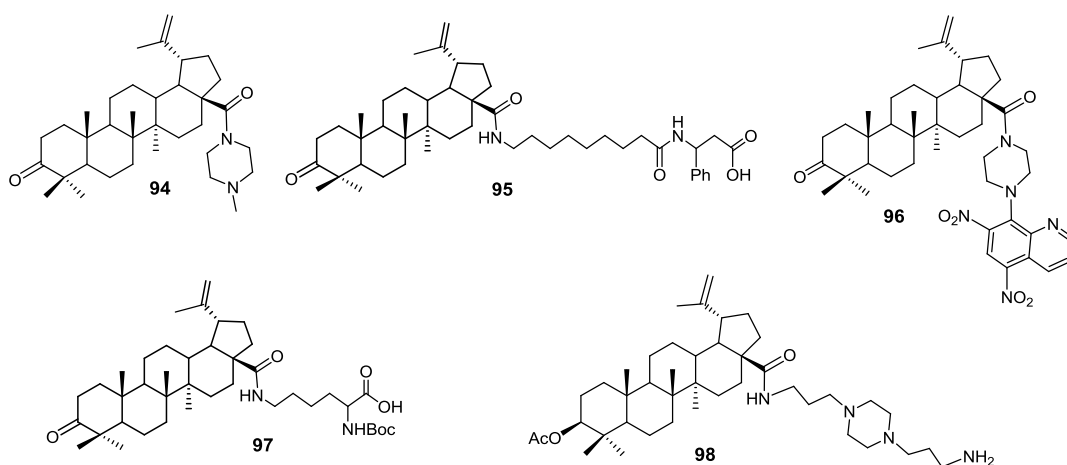


Реагенты и условия: (a) $(CH_2OH)_2$, $TsOH$, бензол, $80^\circ C$; (b) $Ti(o-i-Pr)_4/EtMgBr$, Et_2O , $20^\circ C$, затем 5% $NaOH$.

Активно исследуются производные бетулиновой и бетулоновой кислот с азотсодержащими заместителями в положении C-28 (амиды, оксимы, гидразиды). Так, в ряду производных бетулоновой кислоты найдены вещества с разнообразной биологической активностью – антимикробной (N-метилпиперазиниламид **94**) [9,12,66], противовирусной (в том числе анти-ВИЧ) (дипептид **95**) [12,13,14,67,68] и

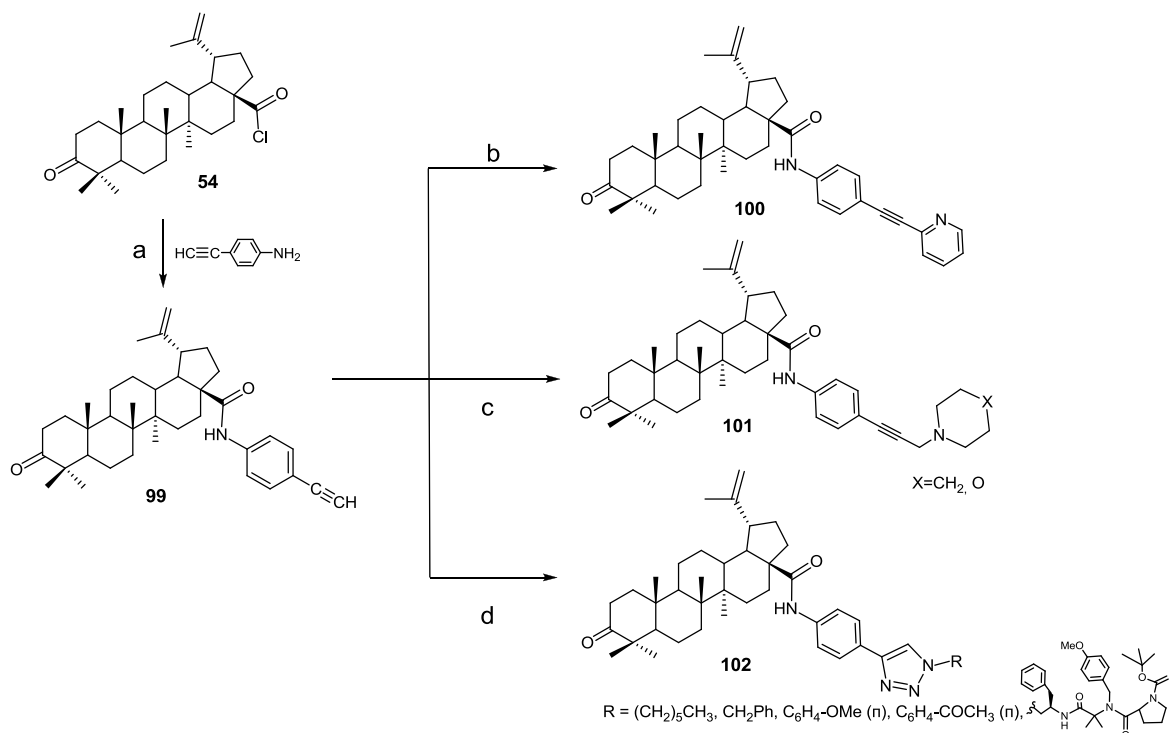
противоопухолевой (соединения **96** и **97**) (рис.7) [10,11,12,13,14,69,70,71]. Производные тритерпеноидов, содержащие заместители с амидной связью, более гидрофильны, что расширяет возможности их испытаний *in vivo*. Так, гидрофильный конъюгат бетулоновой кислоты с N-Вос-замещенным лизином (соединение **97**) проявляет высокую цитотоксичность против рака простаты в сравнении с исходной бетулоновой кислотой **45** [70]. При инкубации препарата в культуру раковых клеток простаты LNCaP в концентрации 100 мкМ после 72 ч наблюдается почти полное (97.5%) ингибирование роста злокачественных клеток. При этом препарат не влияет на нормально пролиферирующие клетки фибробластов [70]. Позднее были синтезированы водорастворимые конъюгаты тритерпеноидов лупанового ряда на основе димеров и пентамеров лизина с бетулиновой и бетулоновой кислотами [72]. В полихимиотерапии опухолей амидные и пептидные производные лупановых тритерпеноидов проявляют себя как эффективные агенты-корректоры, снижающие побочное действие цитостатиков [73,74]. Синтез эффективного антималярийного (IC_{50} 220 нМ по отношению к хлорохинустойчивому 3D7 штамму *P. falciparum*) и цитотоксического (IC_{50} 4 мкМ в отношении клеток линии НЕК293Т) агента **98** (рис. 7), полученного из бетулиновой кислоты **2**, описан в работе [75].

Рисунок 7



Амидное производное **99**, содержащее в своей структуре арилэтинильный заместитель, было получено взаимодействием хлорангидрида бетулоновой кислоты **54** с 4-аминофенилацетиленом [76]. Последующее вовлечение соединения **99** в реакцию Соногаширы с 2-бромпиридином [76], в катализируемую реакцию Манниха со вторичными аминами и формальдегидом [76], CuAAC реакцию с алкил(арил)азидами [77] или азидопептидами [78] позволило синтезировать производные **100-102** (схема 24).

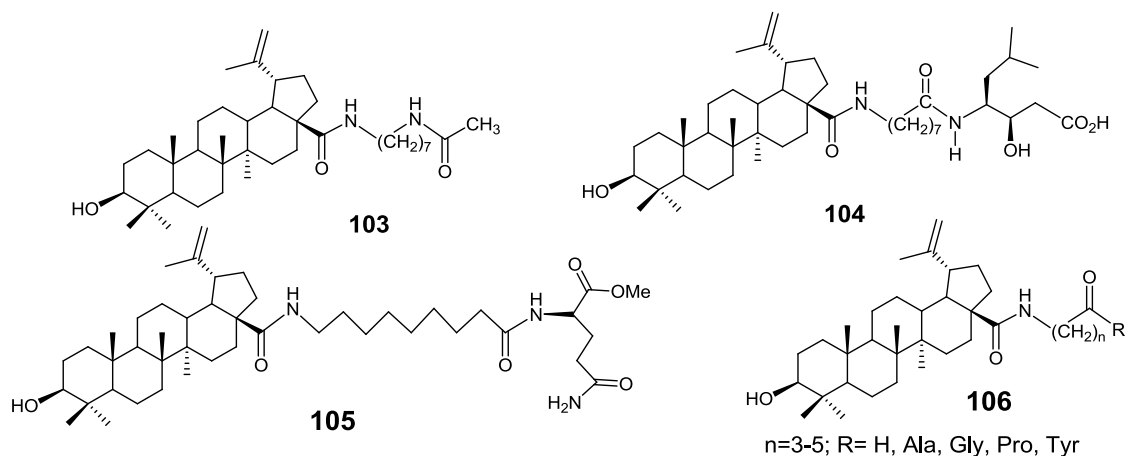
Схема 24



Реагенты и условия реакции: (а) Et_3N , бензол, 70-75°C, 18 ч, 55%; (b) 2-бромпиридин, $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI , PPh_3 , Et_3N , толуол, 55°C, 18 ч, 62%; (с) пиперидин, параформ, $Cu(OAc)_2$, 30% H_2SO_4 , диоксан, 80°C, 8 ч (морфолин, параформ, $CuCl$, диоксан, 80°C, 2 ч); (d) RN_3 , $CuCl$, бутанол, 20°C, 10 ч (110-115°C, 3-9 ч).

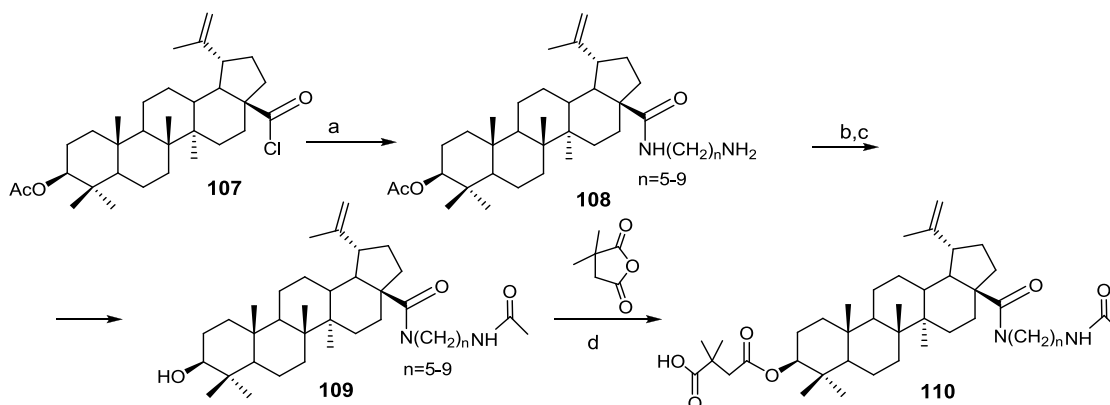
Данные о возможности использования амидов бетулиновой кислоты в качестве анти-ВИЧ агентов – ингибиторов встраивания вируса ВИЧ-1 (соединения **103-105**) (рис. 8) [79,80,81], а также ингибиторов репликации вируса ВИЧ-2 (соединения типа **106**) [80] вызвали большой интерес к синтезу 3- и 28-бифункциональных производных бетулиновой кислоты. Прежде всего значительное внимание уделялось модификации препарата «бевиримат» (соединение **18**) – ингибитора репликации вируса ВИЧ-1.

Рисунок 8



Так, реакцией хлорангида 3 β -О-ацетилбетулиновой кислоты (соединение **107**) с α,ω -диаминами получены амиды **108**, содержащие концевую аминогруппу (схема 25). Защита аминогруппы в соединении **108** и последующий щелочной гидролиз приводит к производным бетулиновой кислоты (соединения типа **109**), конденсацией которых с 3,3-диметилантарным ангидридом в стандартных условиях синтезированы соединения **110** – новые ингибиторы репликации и встраивания вируса ВИЧ-1 [82]. Соединение **110** с n=7 оказалось наиболее активным агентом (EC₅₀ 0.0026 мкМ; более чем в 20 раз эффективнее ингибитора репликации вируса ВИЧ-1 соединения **18** или ингибитора встраивания вируса ВИЧ-1 соединения **104**).

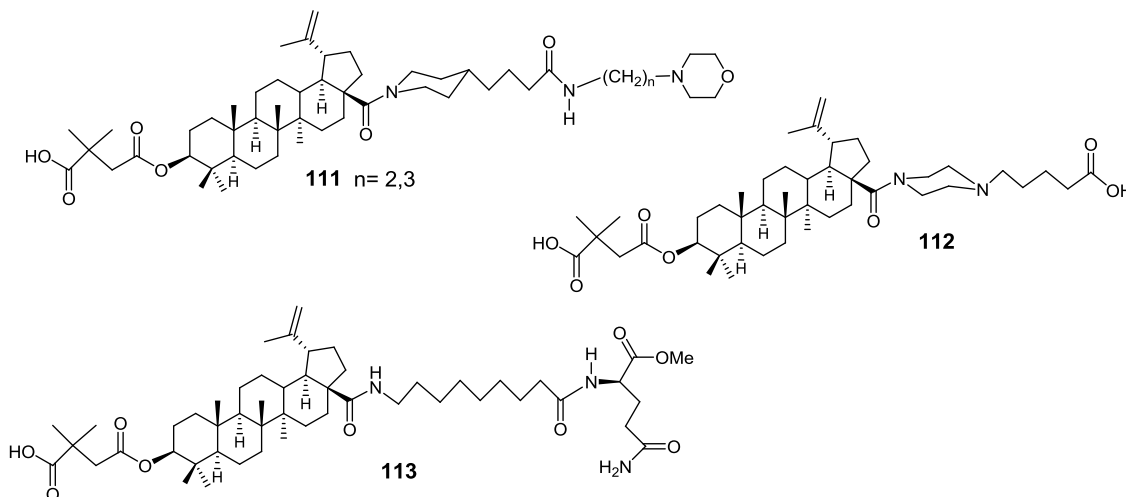
Схема 25



Реагенты и условия: (a) $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ (n=5-9), CH_2Cl_2 ; (b) Ac_2O , DMAP, пиридин, 20°C, ночь; (c) 4M NaOH, ТГФ, метанол, 20°C, ночь; (d) DMAP, пиридин, кип., ночь.

Синтез производных препарата «бевиримат», содержащих фрагменты аминов, аминокислот и пептидов в положении С-28 [82,83,84,85,86], привел к созданию метаболитически более стабильных анти-ВИЧ-1 агентов (соединения **111** [83], **112** [84], **113** [85]), перспективных для клинических исследований (рис. 9).

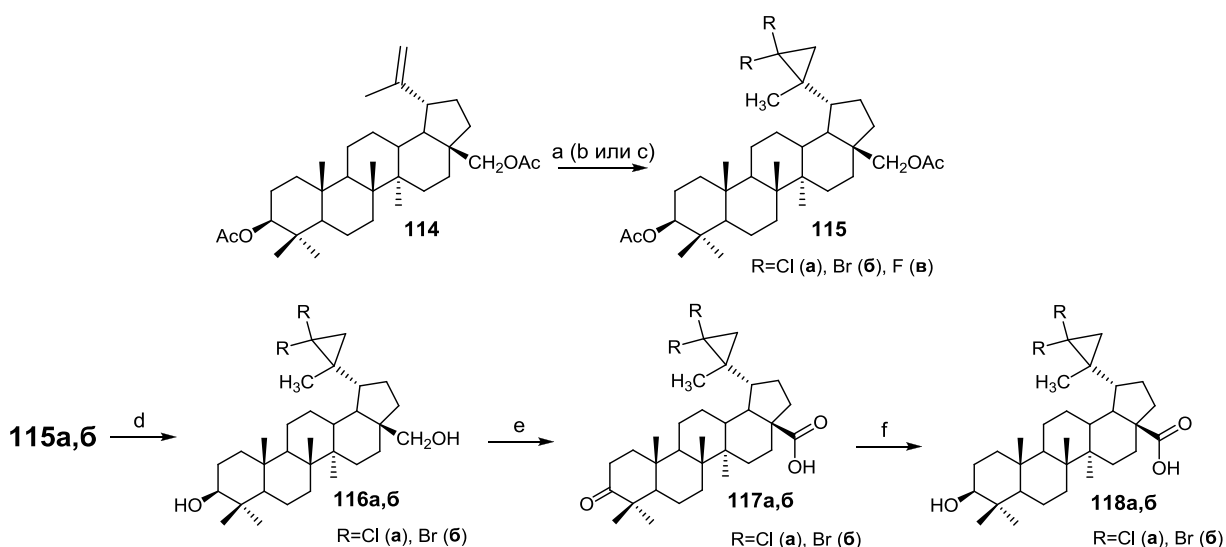
Рисунок 9



1.1.2. Тритерпеноиды лупанового ряда с модифицированным изопропенильным фрагментом

Функционализация двойной связи в изопропенильном фрагменте лупановых тритерпеноидов активно исследуется. Взаимодействием диацетата бетулина **114** с галогенкарбенами синтезированы дигалогенциклопропановые производные **115** (схема 26) [87,88,89]. Дихлор- и дибромпроизводные бетулиновой кислоты (соединения **118a,б**) получены путем химической модификации соответствующих циклопропановых производных диацетата бетулина.

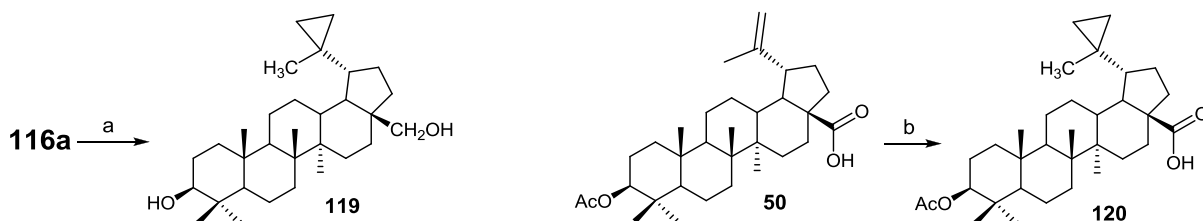
Схема 26



Реагенты и условия: (a) Cl_3CCOONa , ТЭБАХ, CHCl_3 , кип., 48 ч (для $\text{R}=\text{Cl}$); (b) CHBr_3 , ТЭБАХ, водн. NaOH , CH_2Cl_2 , 20°C , 20 ч (для $\text{R}=\text{Br}$); (c) $\text{ClF}_2\text{CCOONa}$, диглим, кип., 15 мин. (для $\text{R}=\text{F}$); (d) водн. NaOH , ТГФ, метанол, 20°C 16 ч.

Циклопропановое соединение **119** было получено из дихлорциклопропанового тритерпеноида **116a** под действием лития в трет-бутиловом спирте. В то же время, циклопропановое производное 3β -О-ацетилбетулиновой кислоты (соединение **120**) синтезировано взаимодействием кислоты **50** с диодметаном в присутствии диэтилцинка, диметилцинка или Zn-Cu-пары (схема 27) [90].

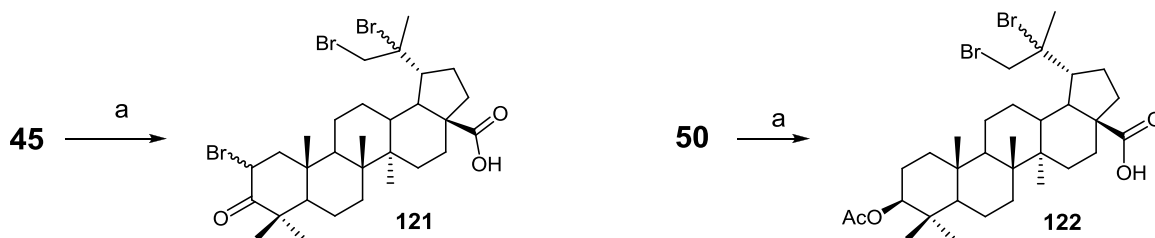
Схема 27



Реагенты и условия: (a) *t*-BuOLi, ТГФ, 20°C, 18 ч; (b) CH₂I₂, ZnEt₂, -20→20°C, ночь.

Взаимодействие бетулоновой кислоты **45** и 3β-О-ацетилбетулиновой кислоты **50** с бромом в дихлорэтане с хорошим выходом приводит к образованию 2,20,29-трибромпроизводного **121** и 20,29-дибромпроизводного **122** соответственно (схема 28) [91].

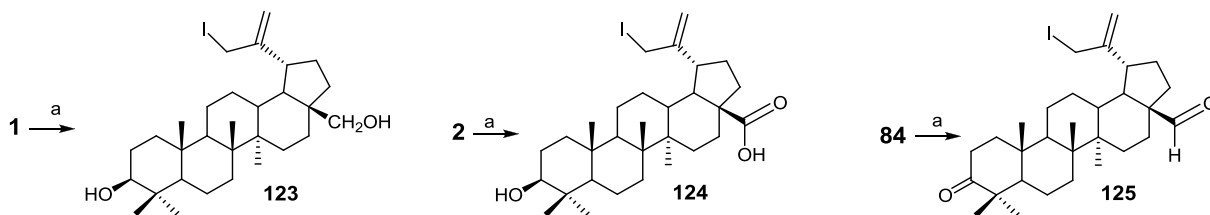
Схема 28



Реагенты и условия: (a) Br₂, дихлорэтан.

В работе [92] предложен способ электрофильного моноиодирования бетулина **1**, бетулиновой кислоты **2** и бетулонового альдегида **84** с йодом в N,N-диметилацетамиде. В результате реакции получены соответствующие 30-иодпроизводные **123-125** (выход 94%, 93% или 75% соответственно) (схема 29).

Схема 29

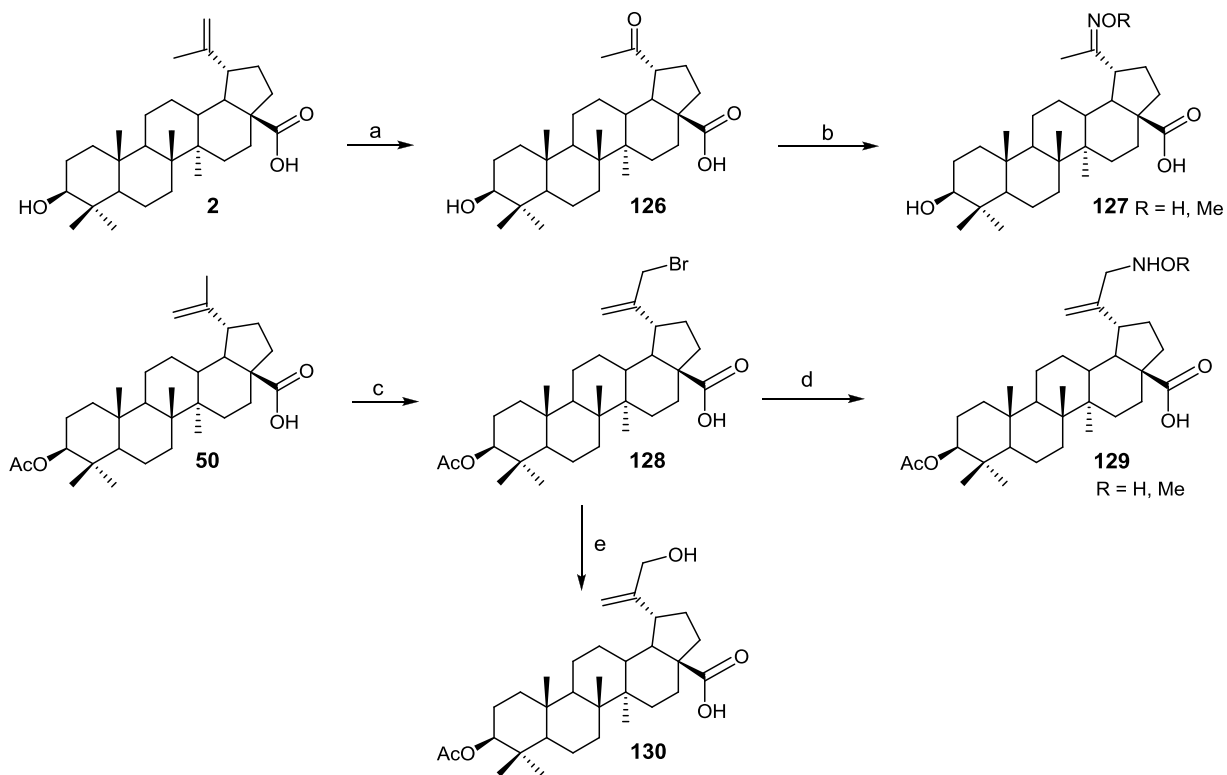


Реагенты и условия: (a) I₂, CH₃CONMe₂, 20°C, 1-10 мин.

Большая группа 20-модифицированных производных бетулиновой кислоты, потенциальных противоопухолевых агентов, синтезирована в работе [93]. Окисление двойной связи в бетулиновой кислоте **2** OsO₄/NaIO₄ приводит к образованию платановой кислоты **126**, которая легко трансформируется в оксимы **127** (схема 30).

Аллильное бромирование 3 β -О-ацетилбетулиновой кислоты **50** гладко приводит к 30-бромпроизводному **128**, на основе которого были синтезированы гидроксиламины **129** и 30-гидроксипроизводное **130** [93].

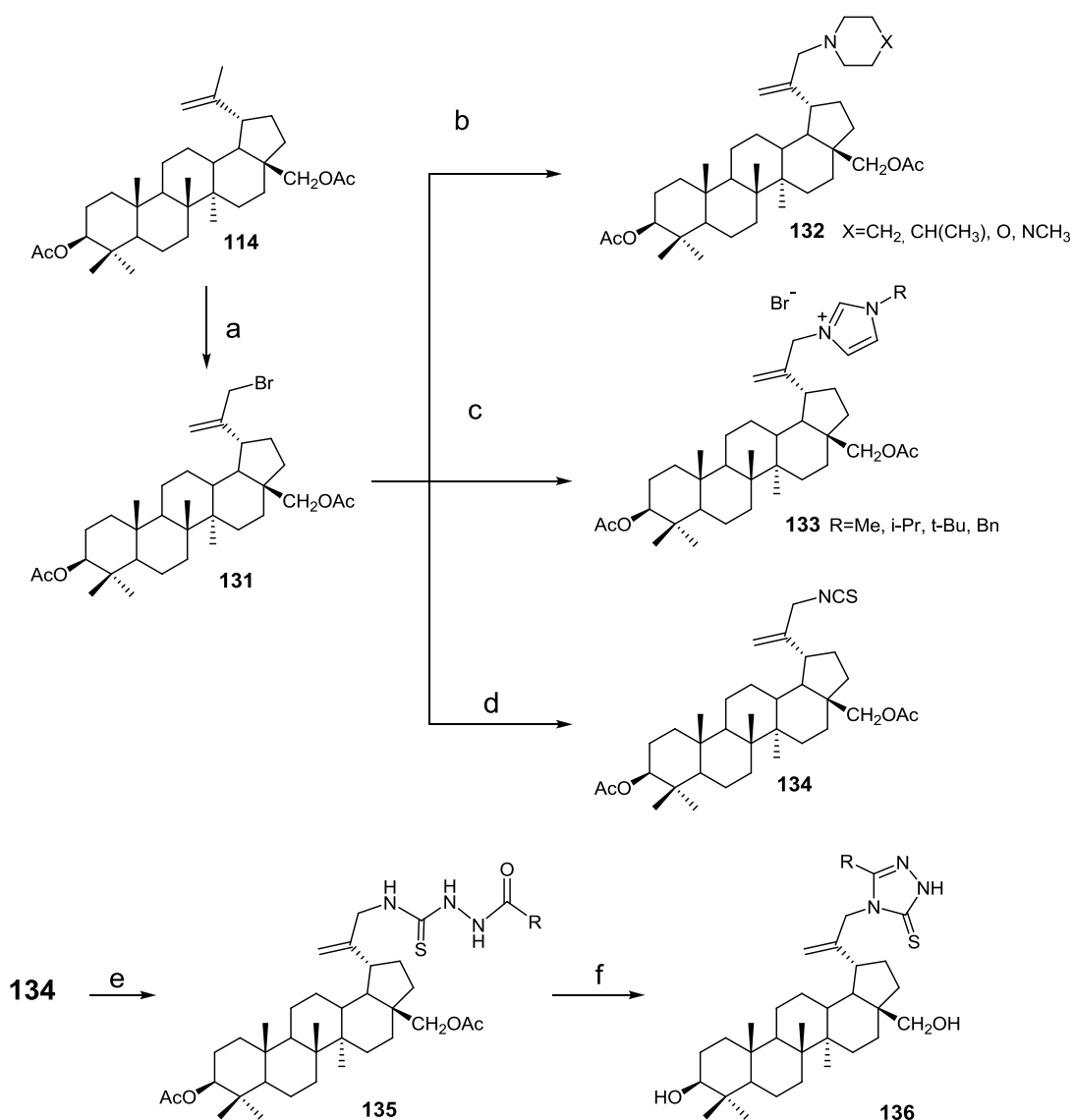
Схема 30



Реагенты и условия: (a) OsO₄, NaIO₄, водн. диоксан; (b) NH₂OH·HCl (NH₂OMe·HCl), AcONa, метанол; (c) NBS, CCl₄; (d) NH₂OH·HCl (NH₂OMe·HCl), AcONa, i-PrOH; (e) LiOH, водн. ДМФА.

Бромирование диацетата бетулина **114** N-бромсукцинимидом (NBS) приводит к 30-бромпроизводному **131** (выход 64%), реакцией которого со вторичными аминами синтезированы 30-аминопроизводные типа **132** (выход 60-63%) (схема 31) [94]. Взаимодействием бромида **131** с N-алкил- или N-арилимидазолами получены соответствующие тритерпеноидные имидазолий бромиды **133** [95]. Изотиоцианирование соединения **131** приводит к 30-изотиоцианату **134** (выход 58%), на основе которого синтезирован ряд 30-(1,3,4-триазилил)производных **136** [96].

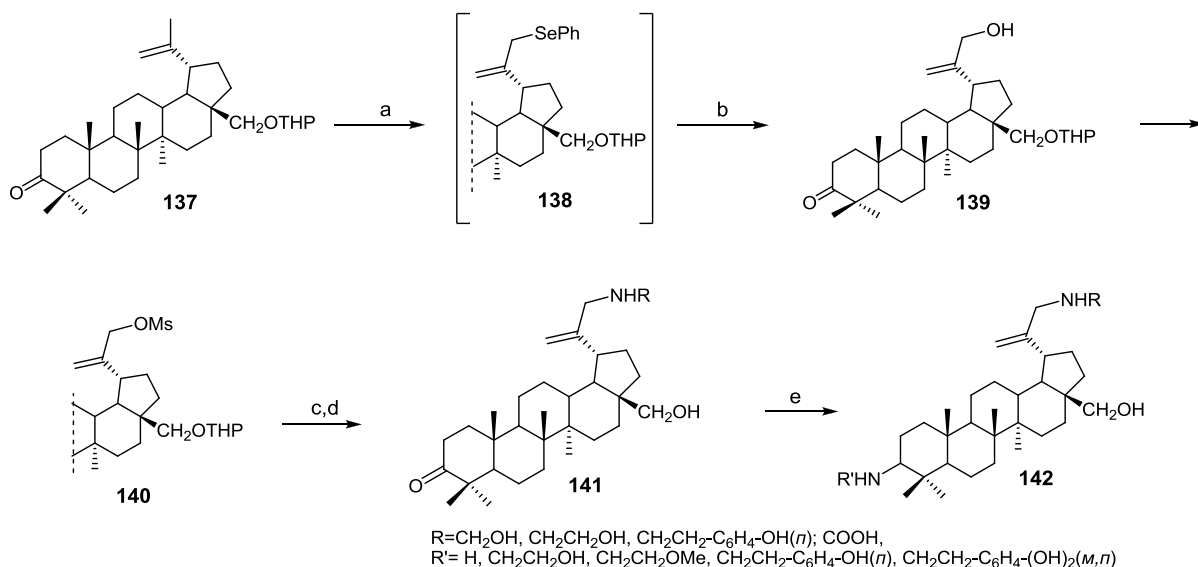
Схема 31



Реагенты и условия: (a) NBS, CCl_4 , 20°C ; (b) амин, EtOH, 80°C ; (c) амин, ацетонитрил, 80°C ; (d) KSCN, спирт, хлороформ; (e) $\text{H}_2\text{NNHCO}_2\text{R}$, спирт, CH_2Cl_2 ; (f) 4M NaOH, ТГФ, спирт.

Синтез 30-амино- и 3,30-бисаминопроизводных лупановых тритерпеноидов осуществлен в работе [97]. Гидроксилированием двойной связи в 3-кетопроизводном **137** под действием PhSeCl и перекиси водорода через промежуточное 30-фенилселенильное производное **138** синтезирован аллильный спирт **139** (схема 32). Мезилированием соединения **139** с последующим нуклеофильным замещением первичными аминами были получены 30-амино-3-кетопроизводные **141**, которые путем восстановительного аминирования 3-кетогруппы были трансформированы в 3,30-бисамины **142**.

Схема 32

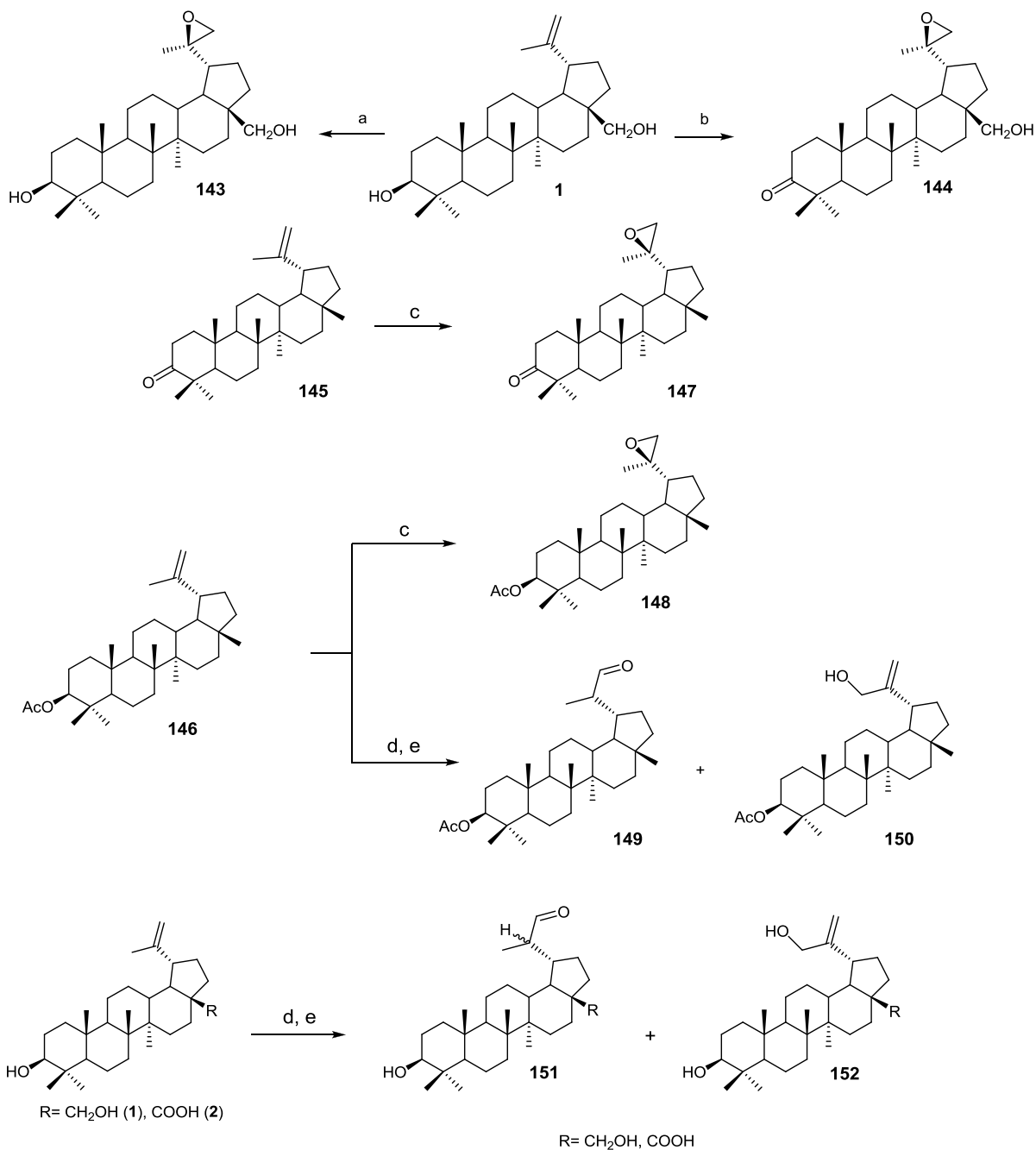


Реагенты и условия: (a) PhSeCl, 30% H_2O_2 , пиридин; (b) MeSO_2Cl , Et_3N ; (c) RNH_2 ; (d) PPTS, метанол; (e) $\text{R}'\text{NH}_2$, NaCNBH_3 .

Исследование цитотоксического и проапоптотического действия синтезированных соединений показало, что бисаминопроизводные лупанов **142** оказывают высокое цитотоксическое действие по отношению к опухолевым клеткам линий A-375, Даоу, HT-29 и MCF-7 (в 3-15 раз больше, чем бетулиновая кислота **2**), вызывая клеточную гибель, в основном, с включением механизма апоптоза [97].

Окисление бетулина **1** диметилдиоксираном (ДМДО) приводит к образованию 19,20-эпоксилупанов **143** или **144** в зависимости от количества используемого окислителя (схема 33) [98]. При эпексидировании двойной связи лупенона **145** или ацетата лупеола **146** м-хлорнадбензойной кислотой (МХНБК) стереоселективно получены соответствующие (20*S*)-эпоксиды **147**, **148** [99]. Эпексидирование соединения **146** МХНБК с последующим кислотным гидролизом приводит к образованию альдегида **149** и продукта аллильного гидроксирования – 3β-О-ацетил-30-гидроксилупеола **150** [100]. Аналогично, эпексидирование бетулина **1** и бетулиновой кислоты **2** с последующим кислотным гидролизом протекает с образованием смеси 20-(*R*)- и 20-(*S*)-29-альдегидов **151** и 30-гидроксипроизводного **152** (соотношение $\approx 1:2:2$) [100].

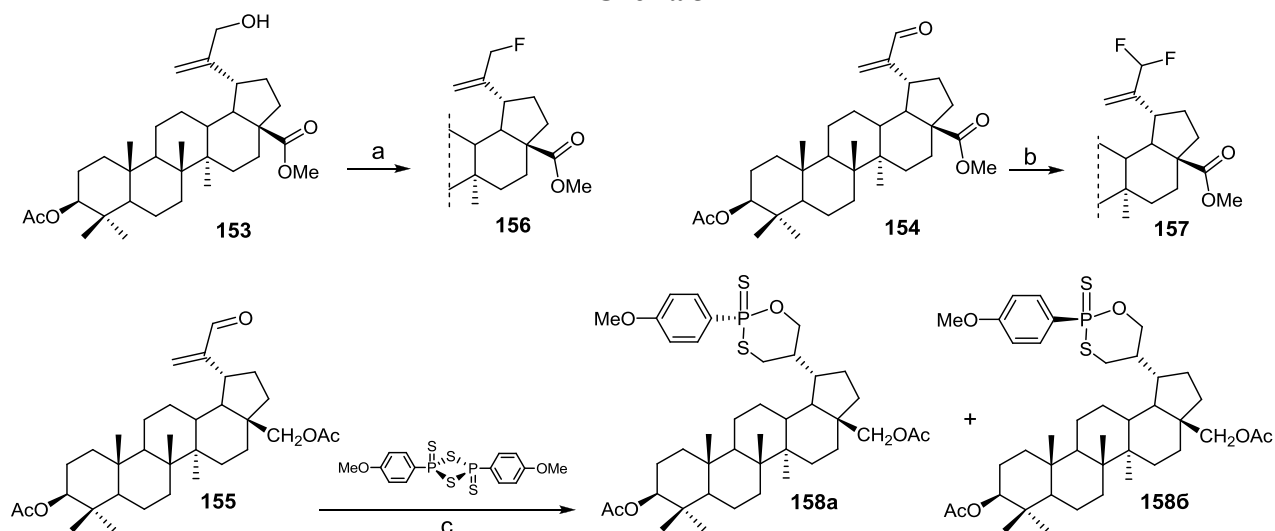
Схема 33



Реагенты и условия: (а) ДМДО (1-1.2 экв.), ацетон, 20°C, 92%; (б) ДМДО (2 экв.), ацетон, 20°C, 86%; (с) МХНБК, NaHCO₃, CH₂Cl₂; (д) МХНБК, CH₂Cl₂, 0-5°C, 4 ч; (е) 2М Н₂SO₄, 0-5°C, 2 ч.

Синтетические модификации тритерпенового аллильного спирта **153**, а также альдегидов **154**, **155** позволили получить ряд интересных производных (схема 34). Так, фторирование спирта **153** диэтиламинотрифторидом серы (DAST) гладко приводит к 30-фторпроизводному **156**, в то же время фторирование альдегида **154** протекает с трудом и приводит к производному **157** с низким выходом [101]. Взаимодействием альдегида **155** с реагентом Лавессона получена смесь изомерных оксатиафосфинов **158a,b** [102].

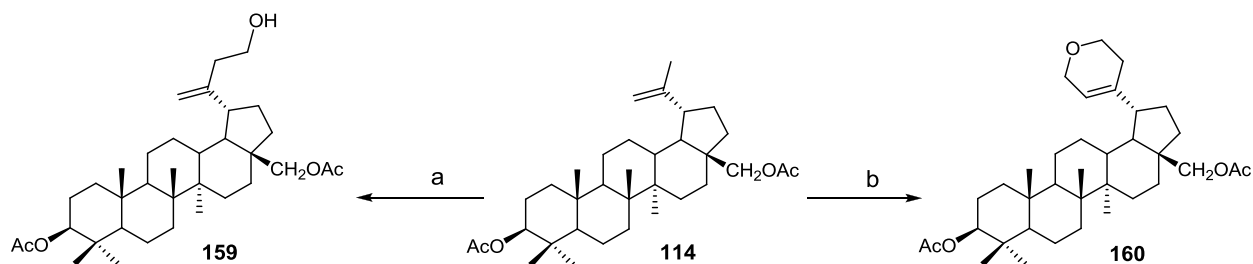
Схема 34



Реагенты и условия: (а) DAST, CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ 80%; (b) DAST, CHCl_3 , кип. 22%; (с) толуол, кип., 4 ч.

В работе [103] исследованы превращения диацетата бетулина **114** в условиях реакции Принса (схема 35). Так, при взаимодействии диацетата бетулина **114** с формальдегидом в присутствии трифторуксусной кислоты в качестве основного продукта образуется γ -ненасыщенный спирт **159** (выход 30%). Проведение реакции в присутствии кислот Льюиса (SnCl_4 , AlCl_3 или ZnCl_2) приводит к 19-(дигидропиран-4-ил)производному **160** (выход до 80% при конверсии 85%).

Схема 35

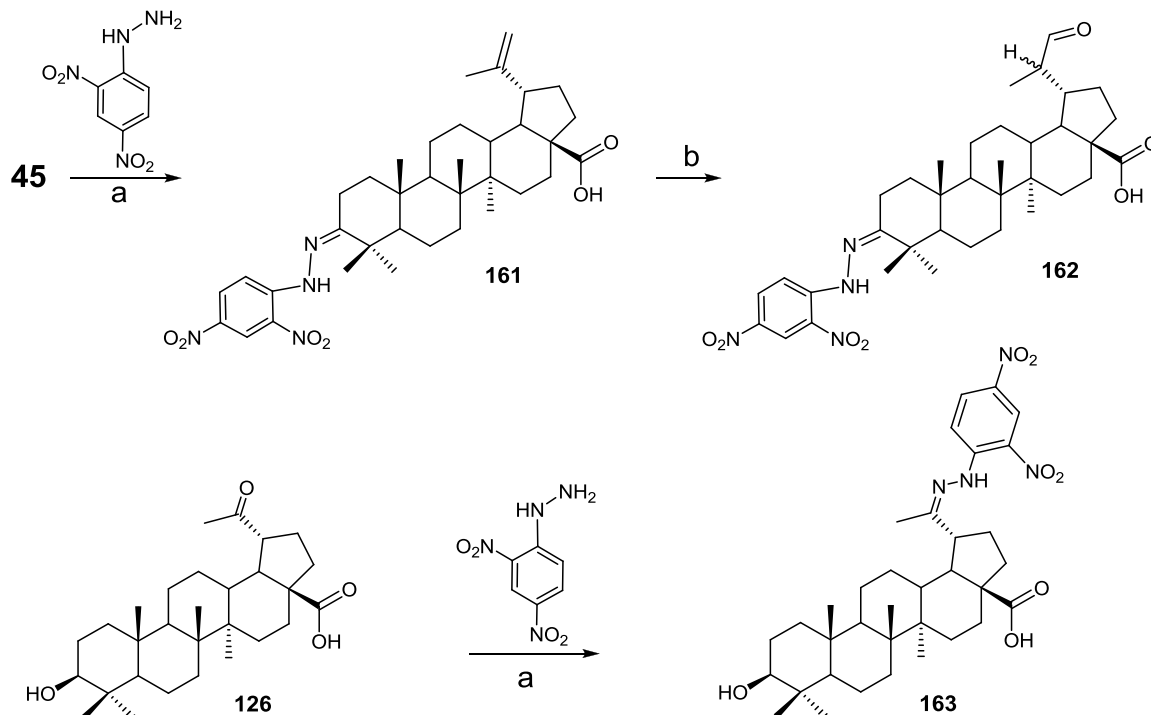


Реагенты и условия: (а) CH_2O , CF_3COOH , дихлорэтан, 0°C , 30 мин.; (b) CH_2O , к-та Льюиса, CHCl_3 .

На основе бетулоновой кислоты **45** и платановой кислоты **126** синтезированы фенилгидразоны – перспективные цитотоксические агенты (схема 36). Окисление 3-(2,4-динитрофенил)гидразона бетулоновой кислоты **161** приводит к образованию смеси 20-(*R*)- и 20-(*S*)-29-оксолупанов **162** с выходом 11% и 48% соответственно [104]. Эти соединения обладают значительной цитотоксичностью на моделях опухолевых клеток человека (в 5-7 раз больше бетулиновой кислоты **2**). Интересно, что и 20-(2,4-

динитрофенил)гидразон **163** обладает значительно большей цитотоксичностью и селективностью по отношению к опухолевым клеткам человека MCF-7, A-549, 518A2, чем бетулиновая кислота **2** [104].

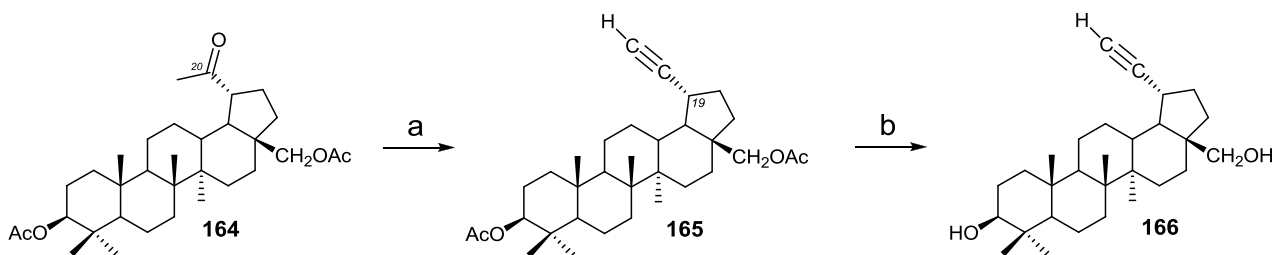
Схема 36



Реагенты и условия: (a) H_2SO_4 , 15 ч; (b) МХНБК, 0°C , 5 ч.

Интересное превращение 20-кетопроизводного диацетата бетулина (соединение **164**) описано в работах [105, 106]. Так, при нагревании с POCl_3 в пиридине соединение **164** превращается в производное **165**, содержащее этинильный заместитель в положении С-19 (схема 37). Соединение **165** гладко гидролизуется в бетулиновое производное **166**, которое обладает значительной антивирусной активностью по отношению к вирусу папилломы, а также к вирусу гриппа H1N1 [106].

Схема 37



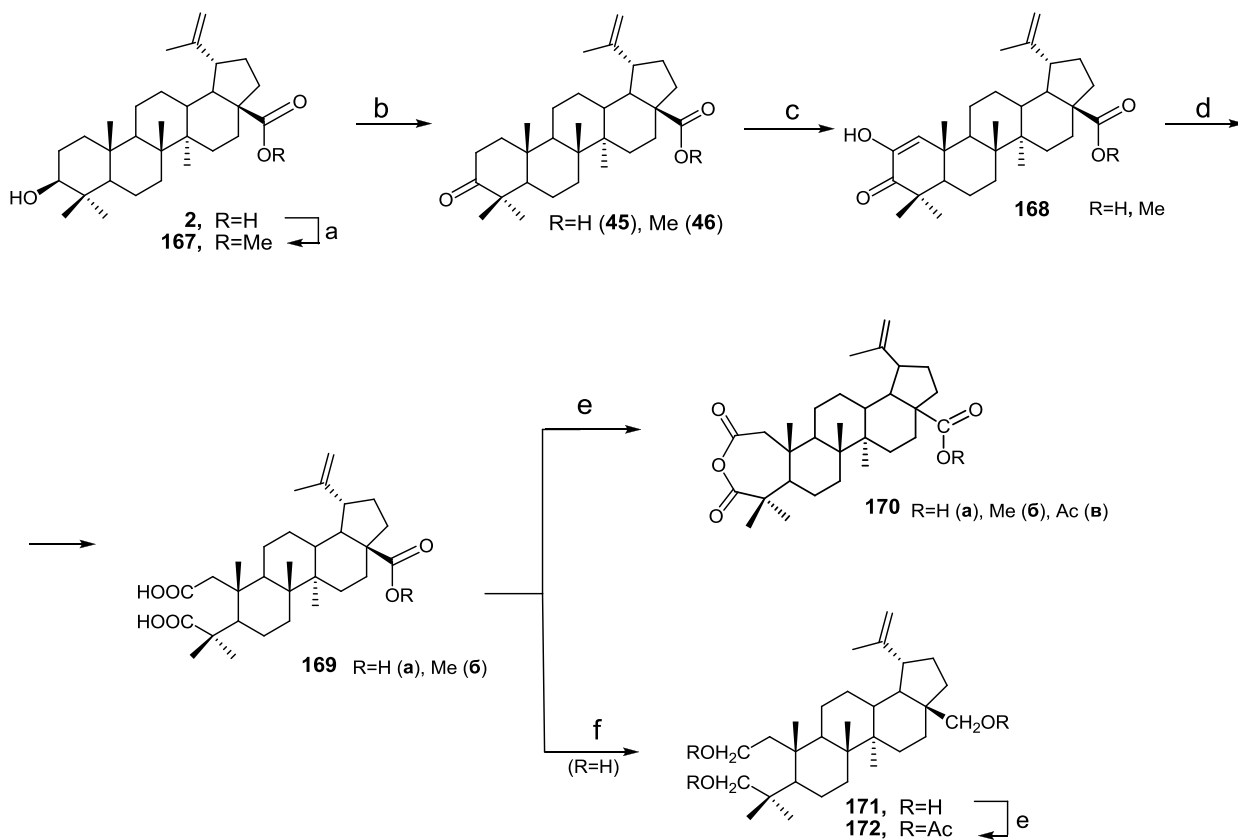
Реагенты и условия: (a) POCl_3 , пиридин, 115°C , 6 ч, 80%; (b) 5%-ный KOH /спирт, 20°C , 3 ч 90%.

1.2. Химические трансформации тритерпеноидов лупанового ряда, протекающие с изменением углеродного скелета

1.2.1. Тритерпеноиды лупанового ряда, модифицированные по циклу А

В ранних работах, посвященных окислительным трансформациям бетулина **1** и бетулиновой кислоты **2**, биологическая активность практически не изучалась. Детальное изучение цитотоксических свойств продуктов окисления бетулиновой кислоты **2** по кольцу А было проведено в 2004 г. в работе [107]. Была синтезирована большая группа производных с помощью трёх окислительных реакций: окисление бетулиновой кислоты **2** и её метилового эфира **167** в бетулоновую кислоту **45** и её соответствующий эфир **46** оксидом хрома в ДМФА, последующее окисление 3-кетопроизводных **45** и **46** кислородом воздуха в присутствии *t*-BuOK и получение диосфенолов **168**, затем обработка соединений **168** щелочной перекисью водорода и получение А-секокарбоновых кислот **169**. Дегидратацией кислот **169** получены семичленные ангидриды **170**, а восстановлением соединения **169a** LiAlH₄ в ТГФ – А-секотриол **171** (схема 38) [107].

Схема 38

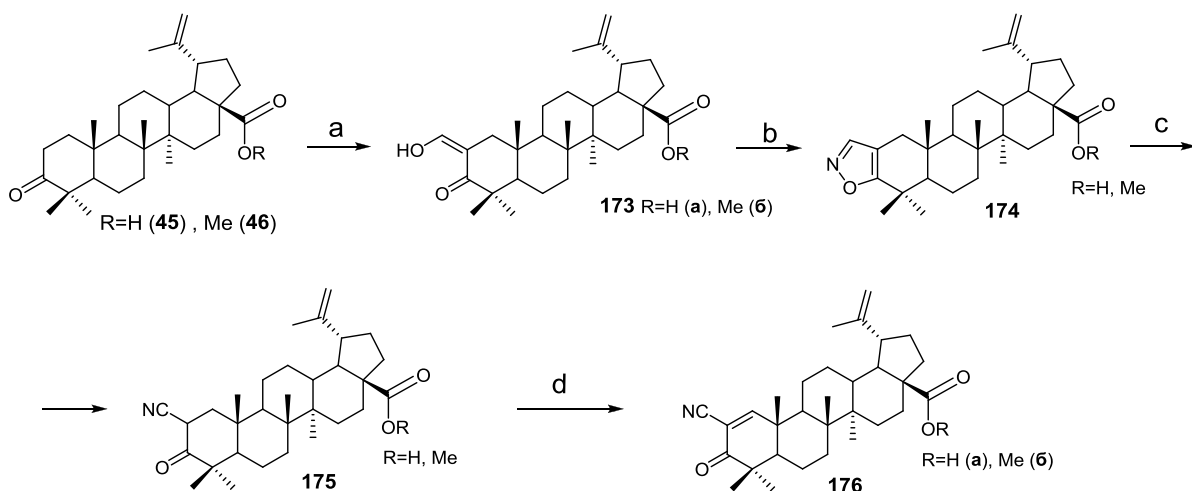


Реагенты и условия: (a) CH₂N₂, серный эфир; (b) CrO₃, ДМФА, 20°C; (c) O₂, *t*-BuOK, *t*-BuOH, 40°C; (d) H₂O₂, KOH, метанол, кип.; (e) Ac₂O, пиридин; (f) LiAlH₄, ТГФ, кип.

При исследовании цитотоксичности полученных соединений установлено, что наибольшей токсичностью по отношению к Т-лимфобластной лейкемии и клеткам меланомы человека SK-MEL-2 обладают диосфенолы **168**, ангидрид **1706** и А-секотриол **171**.

Производные лупановых тритерпеноидов с 3-оксо-1(2)-еновым циклом А были синтезированы по схеме 39. Так, из бетулоновой кислоты **45** и ее метилового эфира **46** с использованием этилформиата и метилата натрия получены кетоенолы **173** [108]. Взаимодействие соединений **173** с гидроксиламином и последующее раскрытие изоксазольного цикла в тритерпеноидах **174** приводит к 2-цианпроизводным **175**, окислением которых 2,3-дихлор-5,6-дициан-1,4-бензохином получены тритерпеноиды **176** с 2-циан-3-оксо-1,2-еновым циклом А [108]. Аналогичное превращение наблюдается для дигидробетулоновой кислоты и ее метилового эфира.

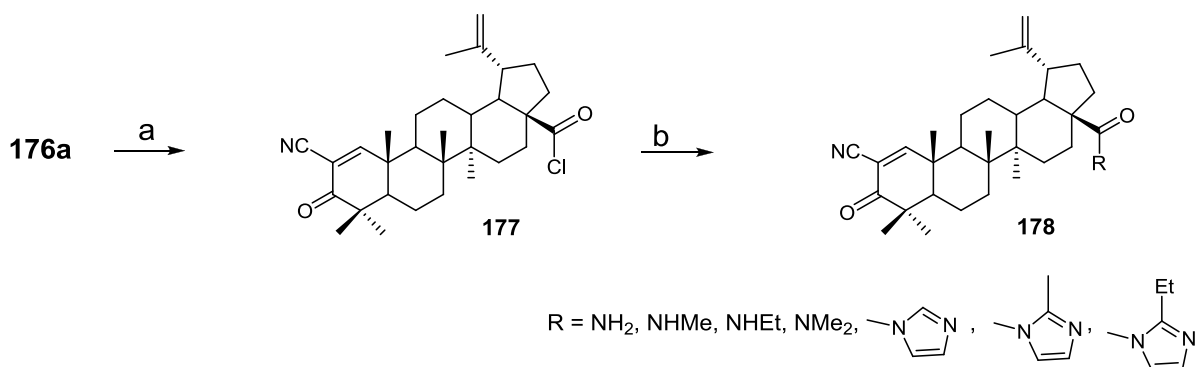
Схема 39



Реагенты и условия: (a) HCO_2Et , MeONa ; (b) NH_2OH , водн. спирт; (c) MeONa , серный эфир, метанол; (d) 2,3-дихлор-5,6-дициан-1,4-бензохинон, бензол.

Группа 2-цианзамещенных производных лупанов была значительно расширена варьированием функциональных групп при С-28. Так, реакцией кислоты **176a** с хлористым оксалилом в стандартных условиях синтезирован ацилхлорид **177**, взаимодействие которого с аминами или имидазолами приводит к образованию соответствующих амидов **178** (схема 26) [109].

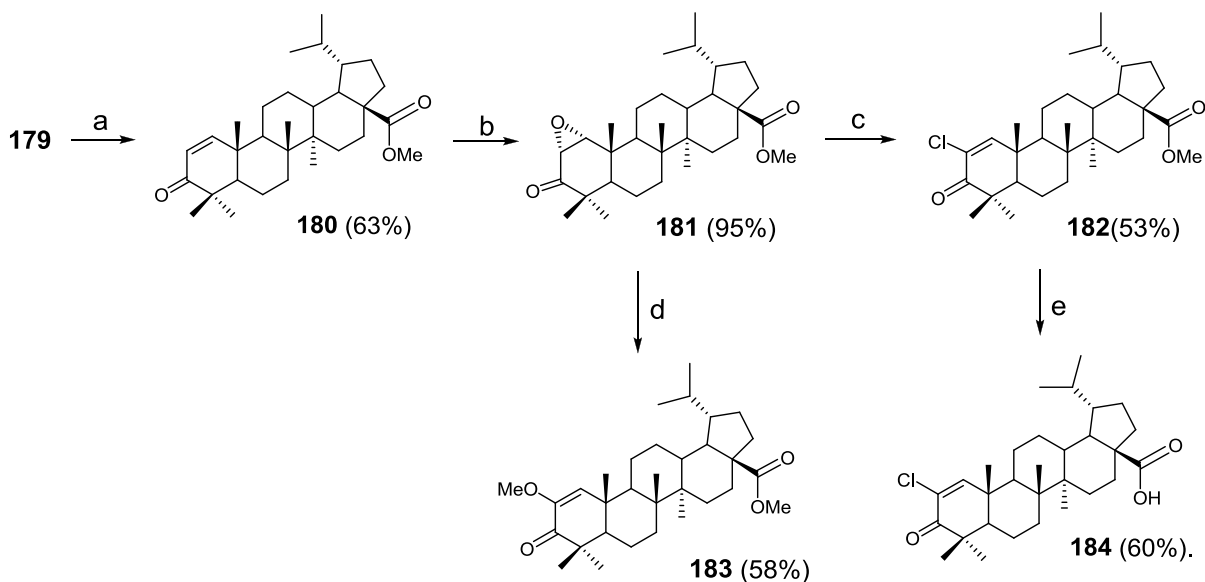
Схема 40



Реагенты и условия: (a) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , 20°C ; (b) амин, бензол, 20°C .

Другая группа тритерпеновых производных с электроноакцепторными заместителями в положении С-2 получена путем введения двойной связи в кольцо А метилового эфира дигидробетулоновой кислоты **179** действием PhSeCl и МХНБК. Эпоксидирование двойной связи в еноне **180** и последующее раскрытие эпоксидного цикла в соединении **181** приводит к 2-замещенным производным **182** или **183** в зависимости от условий проведения реакции (схема 41) [108].

Схема 41

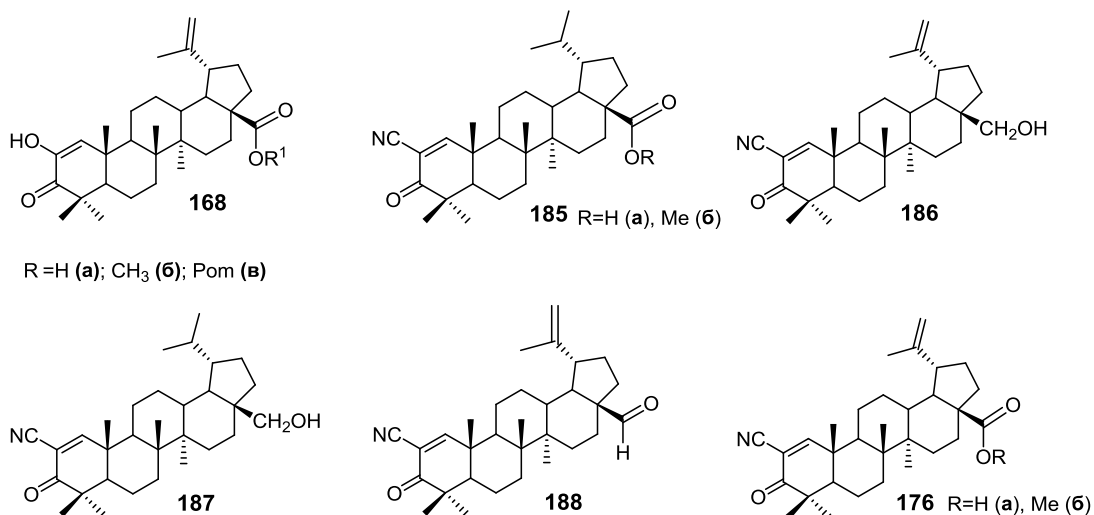


Реагенты и условия: (a) PhSeCl , EtOAc , затем МХНБК, пиридин, EtOAc ; (b) 30% H_2O_2 , водн. NaOH , ТГФ; (c) HCl , AcOH , хлороформ; (d) NaOH , метанол; (e) LiI , ДМФА.

Все полученные соединения проявляют высокую противоопухолевую активность на линиях раковых клеток SK-MEL-2, A-549 и B16-F10. Так, цитотоксичность соединения **184** оказалась в 59 раз выше цитотоксичности

бетулиновой кислоты **2** в отношении раковых клеток меланомы человека SK-MEL-2 [108]. Соединения **185** (рис.10) проявляют цитотоксичность по отношению к линиям раковых клеток поджелудочной железы Panc-28 и толстой кишки SW480 [110], при этом следует отметить, что противоопухолевое действие кислоты **185a** и ее метилового эфира **185б** различаются незначительно. Метилирование карбоксильной группы существенно не влияет на цитотоксичность кислоты **168a** (IC_{50} на клеточных линиях A-549, DU-145, MCF-6 и K562-Tax составляет 10-23 мкМ) [111], в то время как пивалоилоксиметилловый эфир **168в** обладает значительно меньшей цитотоксичностью (IC_{50} 36-230 мкМ), чем кислота **168a**. Исследование цитотоксичности 2-цианпроизводных 3-кетобетулина, его дигидропроизводного, бетулонового альдегида, бетулоновой кислоты и ее метилового эфира (соединения **186**, **187**, **188**, **176a** и **185** соответственно) (рис. 10), синтезированных в работах [108,112], на семи линиях опухолевых клеток человека выявило наиболее активное соединение **186**.

Рисунок 10

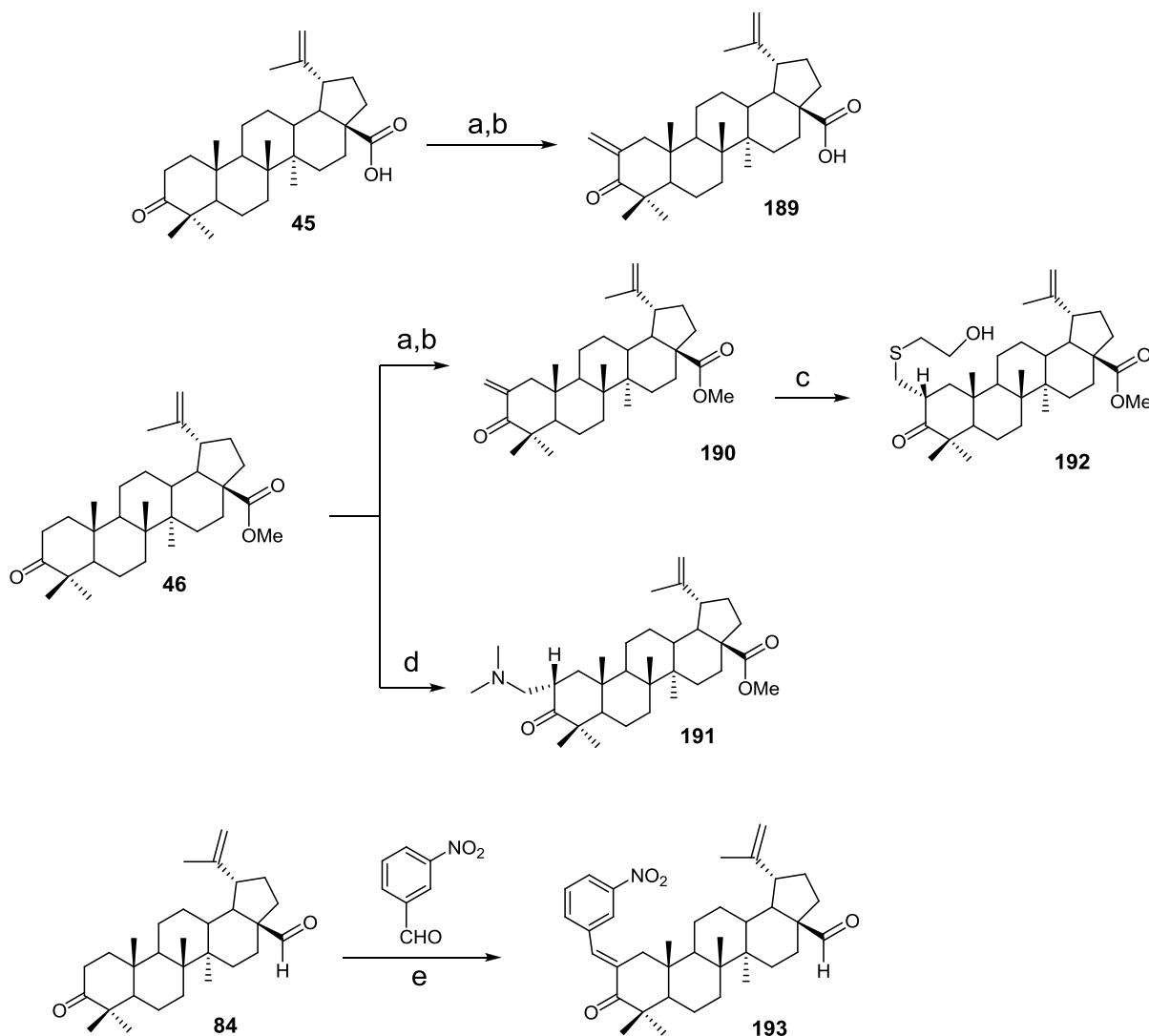


Все новые производные тритерпеноидов с цианоеноновой функцией в кольце А в испытаниях на клетках проявляют высокую цитопротекторную, антипролиферативную и проапоптотическую активность, а соединения **176a,б**, **178** (R=имидазол) показывают высокий потенциал ингибирования индуцибельной NO-синтазы в активированных макрофагах [109,113].

2-Алкилиденпроизводные **189**, **190** синтезированы из бетулоновой кислоты **45** и ее метилового эфира **46** депротонированием С-2 углеродного атома под действием гидрохлорида диметиламина и параформальдегида в водном *трет*-бутаноле (реакция Манниха) [114] (схема 42). Соединения **189**, **190** образовались в результате элиминирования азотсодержащего фрагмента в нестабильных основаниях Манниха.

Обработка метилового эфира **46** гидрохлоридом диметиламина и параформальдегидом в ледяной уксусной кислоте позволила получить стабильное основание Манниха **191**. Реакция Михаэля соединения **190** с 2-меркаптоэтанолом приводит к образованию 2-гидроксиэтилтиометильного производного **192**. В испытаниях *in vitro* соединения проявляют значительную цитотоксичность (IC_{50} 0.2-0.6 мкМ). Показано, что цитотоксичность соединений может быть увеличена путем их инкапсулирования в липосомы. 2-Алкилиденное производное **193** синтезировано конденсацией бетулонового альдегида **84** с *m*-нитробензальдегидом (схема 42) [115].

Схема 42

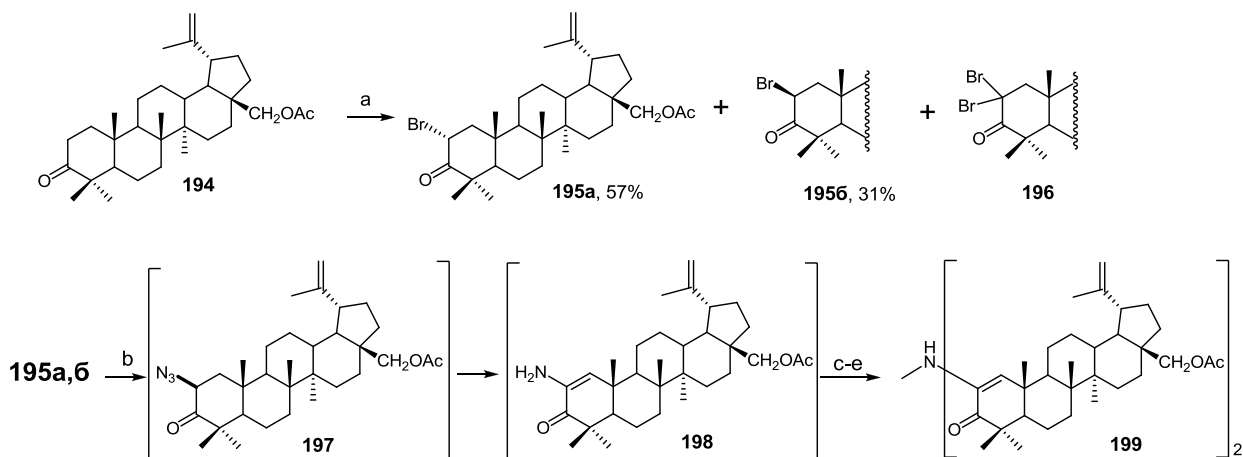


Реагенты и условия: (а) $Me_2NH \cdot HCl$, формалин, *t*-BuOH, 60°C, 3-6 дн. ~60%; (b) K_2CO_3 , $(CH_2O)_n$, ДМФА, 90°C, 1 ч, ~70%; (с) $HSCH_2CH_2OH$, DBU, CH_2Cl_2 , 20°C, 48 ч, 60%; (d) $Me_2NH \cdot HCl$, $(CH_2O)_n$, AcOH, 80°C, 30 мин., 47%; (е) 40% водн. KOH, MeOH, кип., 15 мин., 73%.

В работе [116] описан синтез димера 28-О-ацетил-3-кетолуп-1(2),20(29)-диена с аминным мостиком в положении С-2. Так, при бромировании 3-кето-28-О-

ацетилбетулина **194** действием фенилтриметиламмоний трибромидом образуется смесь 2-бромпроизводных **195a,б** и 2,2-дибромзамещенного **196**. Обработка смеси соединений **195a,б** азидом натрия в присутствии NaI дает неустойчивый азид **197**, который разлагается с образованием енамина **198**. Реакция Штаудингера соединения **198**, гидролиз и последующее окисление *n*-толуолсульфокислотой в этаноле приводят к образованию димера **199** (схема 43).

Схема 43

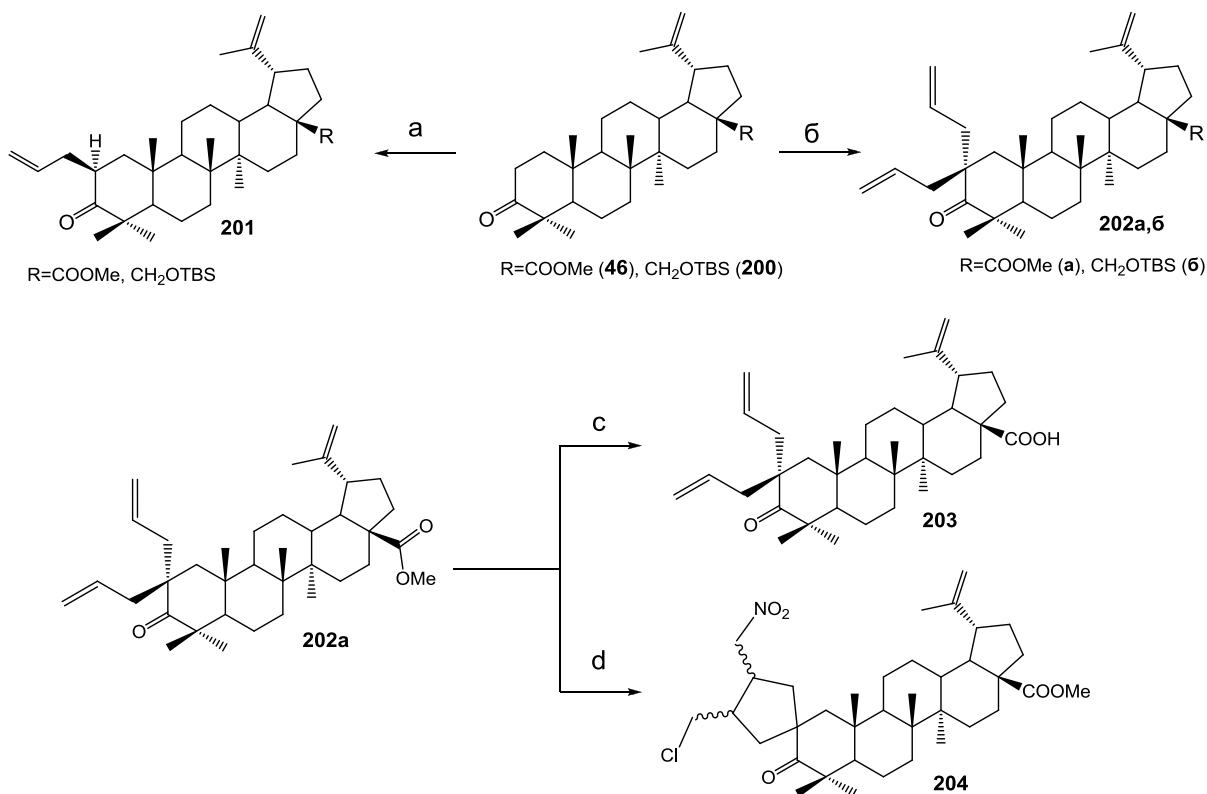


Реагенты и условия: (a) $\text{PhMe}_3\text{N}^+\text{Br}_3^-$, ТГФ, 0°C , 2 ч; (b) NaN_3 , NaI, ДМФА, 50°C , 1 ч; (c) Ph_3P , ТГФ, $20-40^\circ\text{C}$, 46 ч; (d) H_2O , 20°C , 24 ч; (e) TsOH, спирт, 20°C , 72 ч, 27%.

Селективные методы синтеза 2-аллилзамещенных производных лупановых тритерпеноидов реакцией аллильного алкилирования предложены в работе [117]. Так, взаимодействие аллильных галогенидов с енолятами или енокситриэтилборатами калия, генерированными *in situ* взаимодействием 3-кетолупанов **46** или **200** с *t*-BuOK или $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2 - \text{Et}_3\text{B}$, приводит к получению соединений **201**, **202** (схема 44). Установлено, что генерация енолят-анионов с помощью $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2 - \text{Et}_3\text{B}$ в 1,2-диметоксиэтаноле с последующим взаимодействием с аллилбромидом протекает в условиях кинетического контроля и приводит к 2β-аллилпроизводным с высокой стереоселективностью.

Синтезированные 2-аллилзамещенные производные представляют интерес в качестве синтонов для синтеза новых 2-производных лупановых терпеноидов. Так, на основе соединения **202a** получены 2-спироциклопентенильные производные бетулоновой кислоты (соединения типа **204**) (схема 44) [118].

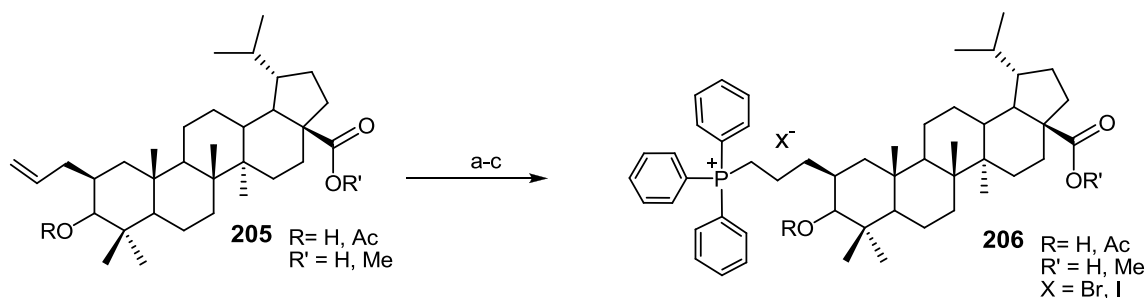
Схема 44



Реагенты и условия: (a) $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$, BEt_3 , затем $\text{C}_3\text{H}_5\text{Br}$, DME или ТГФ, 20°C, 4 ч; (b) $t\text{-BuOK}$, затем $\text{C}_3\text{H}_5\text{Br}$, DME, 20°C, 2 ч; (c) LiBr , ДМФА, кип.; (d) $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, FeCl_3 (LiCl), ТГФ, кип., 65%

Соединение **205** использовано для синтеза лупановых тритерпеноидов **206** с трифенилфосфониевыми фрагментами (схема 45) [119].

Схема 45



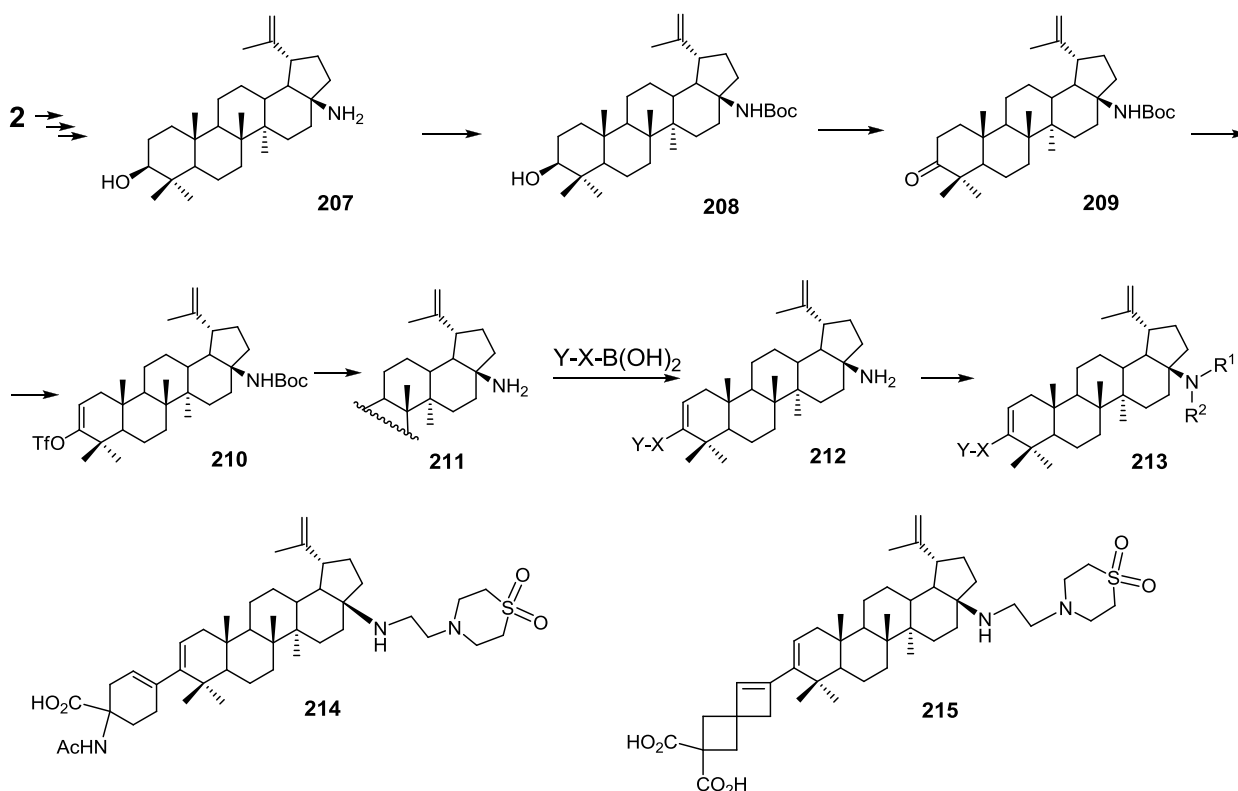
Реагенты и условия: (a) $\text{BH}_3 \cdot \text{ТГФ}$, ТГФ, 20°C, 4 ч; (b) MsCl , пиридин, DMAP, CH_2Cl_2 , 20°C, затем LiBr , ацетон, кип. (или I_2 , PPh_3 , имидазол, ТГФ, 0°C, 2 ч); (c) PPh_3 , толуол, кип.

В исследованиях *in vitro* показано, что соединение **203** является перспективным противовоспалительным агентом (эффективно подавляет продуцирование оксида азота в активированных макрофагах) и противоопухолевым агентом (проявляет цитотоксическое действие на клеточных линиях карциномы

Эрлиха и мастоцитомы Р-815) [117]. Трифенилфосфониевые соли дигидробетулоновой кислоты (соединения типа **206**) при первичном скрининге проявили высокую (по сравнению с бетулиновой кислотой **2**) цитотоксическую активность и представляют интерес в качестве потенциальных митохондриально направленных противоопухолевых агентов [119].

Запатентована большая группа 3-циклоалкенилзамещенных тритерпеноидов, синтез которых включает перегруппировку Курциуса бетулоновой кислоты **2** (превращение в хлорангидрид, ацилазид, изоцианат и последующий гидролиз) с образованием тритерпеноидного амина **207** [120], селективную защиту аминогруппы и окисление соединения **208** в стандартных условиях (ПХХ или реагент Десс-Мартина), превращение кетона **209** в соответствующий трифлат **210**, снятие защиты аминогруппы и модификации соединения **211** по положению С-3 с помощью реакции Сузуки-Мияура и по аминофункции, приводящие к получению соединений типа **212** и **213** соответственно (схема 46). По предложенной схеме синтезирована большая группа селективных ингибиторов репликации вируса ВИЧ-1, в том числе соединения **214**, **215** (IC_{50} 0.01 мкМ)

Схема 46

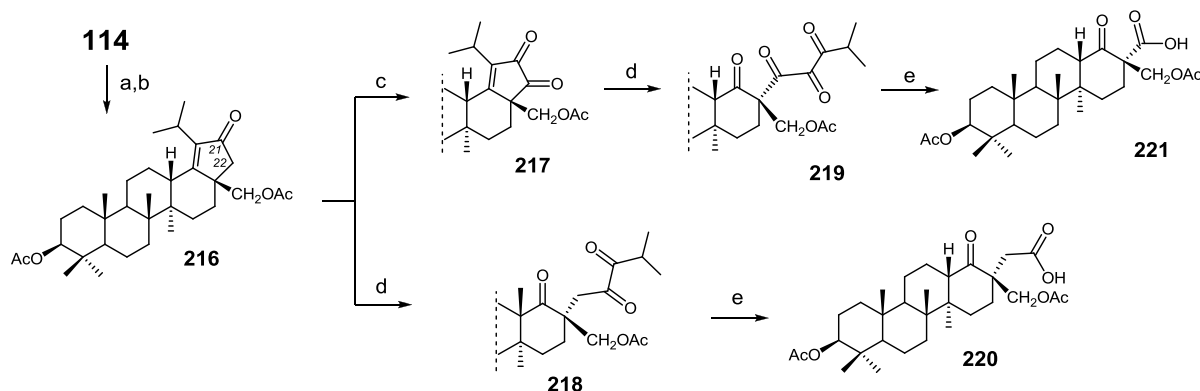


1.2.2. Тритерпеноиды лупанового ряда, модифицированные по кольцу Е

Группа производных бетулина **1** и бетулиновой кислоты **2**, содержащих модифицированное кольцо Е с различными кислородсодержащими функциями, была синтезирована и исследована в качестве цитотоксических и проапоптотических веществ по отношению к раковым клеткам [121,122,123,124]. Высокоокисленные производные, имеющие структуры луп-18-ен-21-она, луп-18-ен-21,22-диона и 18,19-секолупанов (так называемые бетулинины), были получены из тритерпеноидов с использованием различных «окислительных» методик.

Так, из диацетата бетулина **114** получено 18-ен-21-он-производное **216** (схема 47) [125,126]. Окисление соединения **216** действием SeO_2 в смеси диоксана и уксусной кислоты с хорошим выходом приводит к образованию соответствующего 21,22-дикетона **217**. Производные **218** и **219** (18,19-секолупаны), синтезированные катализируемой RuO_2 окислительной деградацией соединений **216** и **217**, далее под действием надуксусной кислоты трансформированы в γ -кетокислоту **220** и β -кислоту **221** [122].

Схема 47



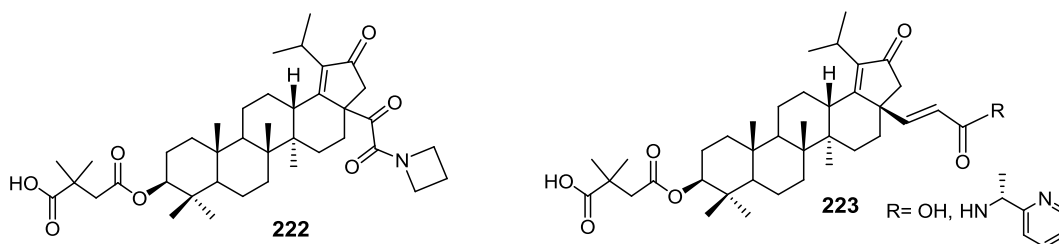
Реагенты и условия: (a): HBr , AcOH , Ac_2O , толуол, кип.; (b) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, AcOH , толуол; (c): SeO_2 , AcOH , диоксан, кип.; (d) RuO_2 , NaIO_4 , этилацетат; (e) $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ (32%-ный р-р в AcOH), CHCl_3 , 20°C .

При изучении цитотоксического и проапоптотического действия бетулининов было выявлено несколько соединений со значительной противоопухолевой активностью в отношении различных линий раковых клеток, включая меланому человека (SK-MEL-2, MEL-3, B-16, B-16F). Соединение **221** (препарат JS8) оказывает высокое цитотоксическое действие в отношении более чем 25 линий раковых клеток (IC_{50} 0.1-5 мкМ) и проявляет проапоптотическую активность, сравнимую с

активностью известного лекарственного препарата «Паклитаксел» [122]. Как производное тетрациклических пентанорлупанов кислота **221** представляет большой интерес в качестве нового потенциального противоопухолевого средства.

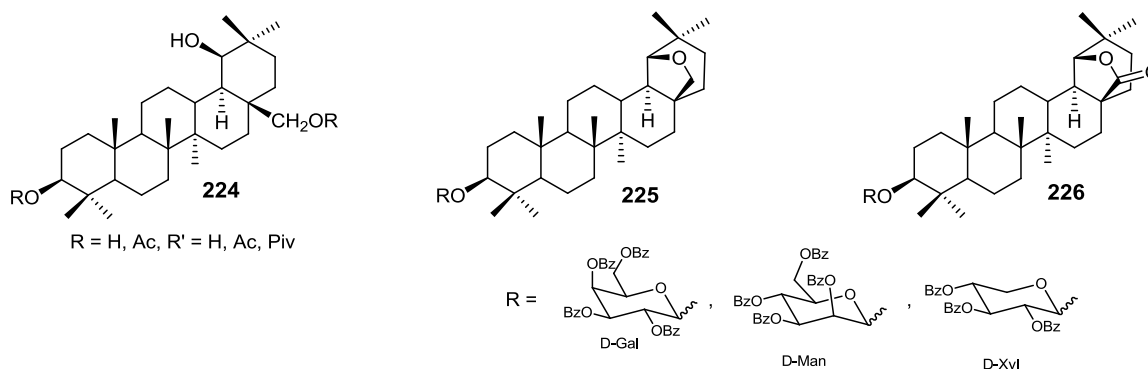
На основе соединения **216** запатентованы схемы многостадийного синтеза соединений **222**, **223** (рис. 11) – перспективных анти-ВИЧ агентов [127,128,129].

Рисунок 11



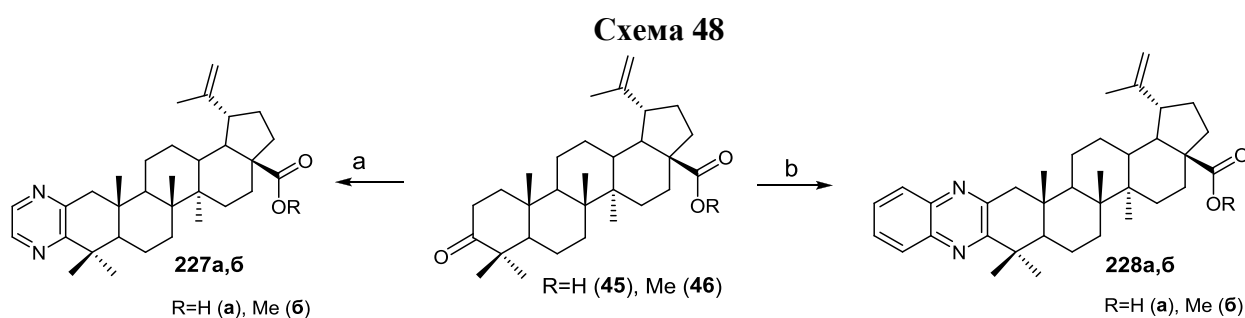
Перегруппировка Вагнера-Меервейна бетулина **1** и бетулиновой кислоты **2** в аллобетулин, 28-оксоаллобетулин и другие тритерпены типа германикана освещены в литературе [130,131]. В работах [132,133,134] была исследована цитотоксичность некоторых производных **224** и сапонинов **225**, **226** (рис. 12) на двух линиях раковых опухолей – карциномы легких человека (A-159) и человеческой колоректальной аденокарциномы (DLD-1), а также на здоровых клетках – фибробластах кожи (WS1). Исследуемые производные обладают слабой противоопухолевой активностью по сравнению с бетулиновой кислотой **2**.

Рисунок 12



1.3. 2,3-Аннелированные гетероциклические производные лупановых тритерпеноидов

Ранее с использованием классических методов синтеза был получен ряд производных аллобетулона, в которых кольцо А было конденсировано с пятичленными азот- и серосодержащими гетероциклами [9]. 2,3-Аннелированные хиноксалиновые производные бетулина и аллобетулина были получены в работе [135]. Цитотоксическая активность тритерпеновых пиразинов и бензопиразинов, содержащих гетероциклический фрагмент, конденсированный с кольцом А, была изучена в работе [121]. Синтез тритерпеноидных пиразинов **227** и бензопиразинов **228** приведен на схеме 48. Так, соединения **227** и **228** были получены кипячением бетулоновой кислоты **45** и ее метилового эфира **46** с 1,2-этилендиамином и 1,2-фенилендиамином в присутствии серы в морфолине. По аналогичной схеме были синтезированы 2,3-аннелированные пиразиновые и бензопиразиновые производные дигидробетулоновой кислоты и аллобетулона [121].

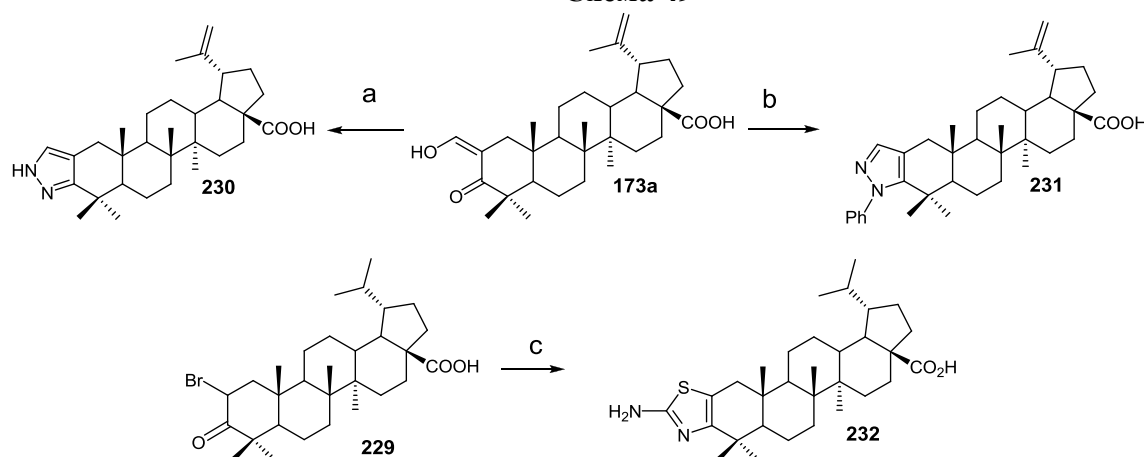


Реагенты и условия: (а) $H_2N(CH_2)_2NH_2$, S, морфолин, кип.; (b) $2-NH_2C_6H_4NH_2$, S, морфолин, кип.

Первоначально цитотоксичность тритерпеновых пиразинов и бензопиразинов была исследована *in vitro* в отношении раковых клеток Е-лимфобластомной лейкемии. Наиболее активные соединения были дополнительно протестированы на линиях раковых клеток различной гистогенетической природы. Значительная цитотоксическая активность в отношении раковых клеток А549 (IC_{50} 0.25 мкМ) и К562 (IC_{50} 0.77 мкМ) была выявлена для пиразина с карбоксильной группой в положении С-17 (соединение **227a**) [121], причем соединение **227a** представляет также интерес в качестве эффективного антипаразитарного средства по отношению к паразитам *Leishmania donovani* (IC_{50} 13.2 мкМ, у препарата «бевиримат» IC_{50} 7.2 мкМ) [136]. 2,3-Аннелированные гетероциклические производные аллобетулона и метиловых эфиров тритерпеновых кислот были неактивны.

Большая серия потенциально противоопухолевых соединений была синтезирована аннелированием пятичленных гетероциклических колец по циклу А различных тритерпеноидов [136,137,138,139,140,141]. Так, конденсацией 2-бром- и 2-гидроксиметиленового производных тритерпеновых кислот (соединения **229** и **173a**) с гидроксиламином, гидразином, фенилгидразином, тиомочевинной получены соответствующие изоксазолы **174** (см. схема 39), пиразолы **230**, **231** и тиазол **232** (схема 49) [138]. Аналогичные превращения наблюдаются для соответствующих производных дигидробетулоновой кислоты.

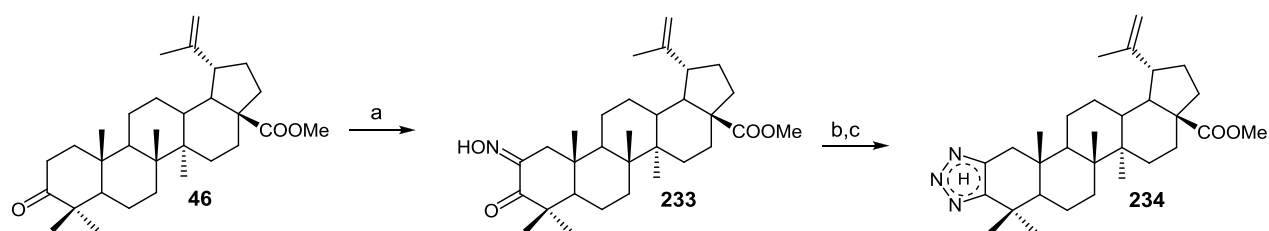
Схема 49



Реагенты и условия: (a) $N_2H_4 \cdot H_2O$, диоксан, кип.; (b) фенилгидразин, $AcOH$, кип.; (c) тиомочевина, морфолин, кип.

При конденсации 2-гидроксииминопроизводного **233**, полученного из метилового эфира бетулоновой кислоты **46** [142], с гидразинами синтезированы тритерпеноидные А-аннелированные 1,2,3-триазолы **234** (схема 50) [141].

Схема 50



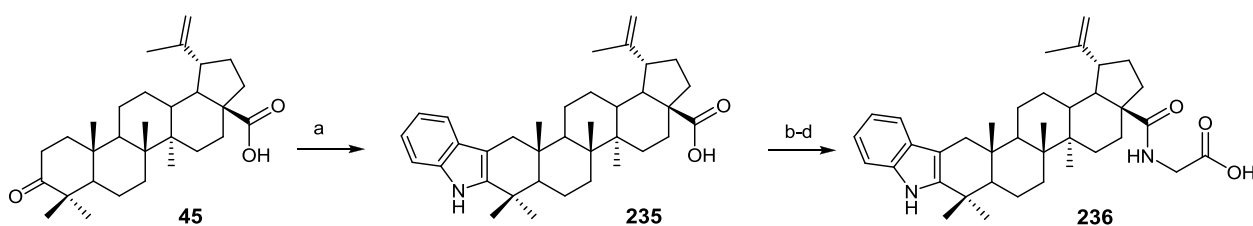
Реагенты и условия: (a) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2ONO$, $t-BuOK$, трет-бутанол, 20°C, 2 ч, 77%; (b) $AcNHNH_2$, $AcOH$, кип. 4ч; (c) 3%-ный KOH /спирт, кип., 1 ч.

Цитотоксичность соединений **230-234** была исследована на панели семи линий раковых клеток и двух линий нормальных клеток человека (MRC-5 и ВJ-фибробласты). Показано, что А-аннелированные гетероциклические производные бетулоновой и

дигидробетулоновой кислот проявляют меньшую цитотоксичность, чем исходные производные [138]. Примечательно, что соединение **230** предложено в качестве соединения-лидера для создания оригинальной группы агентов (с новым механизмом действия) для лечения остеопороза (ингибирует дифференцировку остеокласта в концентрации 0.1 мкМ) [139].

В работе [137] была исследована цитотоксическая активность 2,3-аннелированных индольных производных бетулоновой и дигидробетулоновой кислот, синтезированных по реакции Фишера. В результате изучения взаимосвязи между структурой и цитотоксичностью полученных соединений было установлено, что введение в молекулы бетулоновой или дигидробетулоновой кислот индольного фрагмента повышает их цитотоксическое действие. Наибольшую активность в отношении раковых клеток МІАРаса проявило индольное производное **236**, содержащее фрагмент глицина в положении С-28 (IC_{50} 0.67 мг/мл), синтез которого изображен на схеме 51.

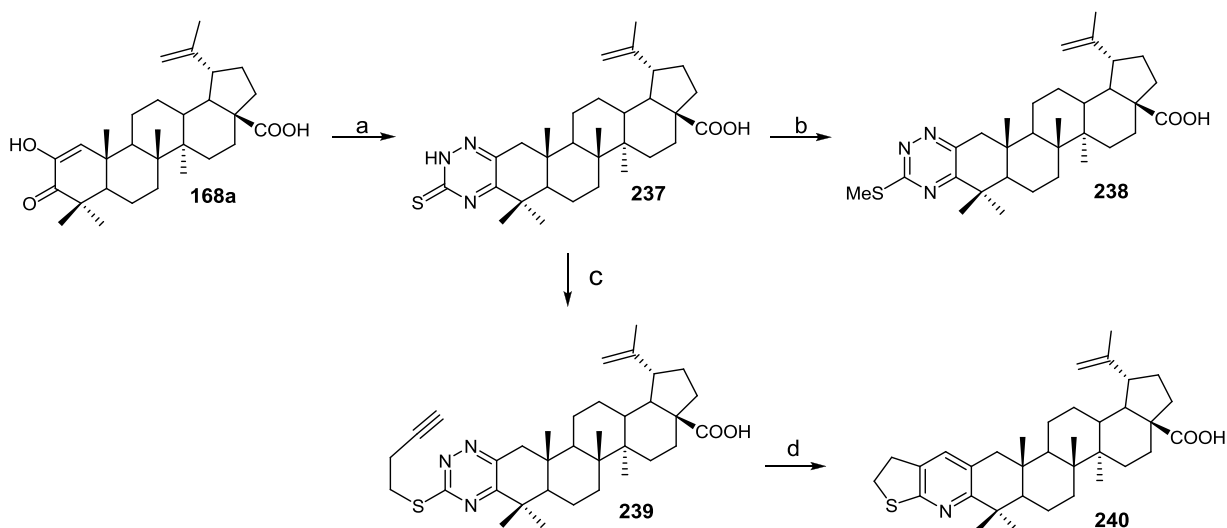
Схема 51



Реагенты и условия: (а) фенилгидразин, спирт, HCl; (b) $(COCl)_2$; (с) метиловый эфир глицина; (d) 4N NaOH, ТГФ, метанол.

В работе [143] на основе диосфенола **168a** синтезированы тритерпеноидные 2,3-аннелированные триазины **237-239** (схема 52). Так, конденсацией соединения **168a** с тиосемикарбазидом получено 1,2,4-триазиновое производное **237**. S-Алкилирование соединения **237** приводит к образованию соединений **238**, **239**. Внутримолекулярной реакцией Дильса-Альдера S-бутинилтриазина **239** синтезировано тритерпеновое производное **240**. Цитотоксическую активность соединений **168a**, **237-240** изучали на клеточных линиях лейкемии L1210, карциноме HeLa и лимфобластоидных клетках СЕМ. Показано, что соединение **237** не проявляет цитотоксической активности, тогда как соединения **168a** и особенно **238-240** проявляют значительную цитотоксичность и селективность по отношению к лимфоидным опухолевым клеткам СЕМ (IC_{50} 1.2-3.8 мкМ) [143].

Схема 52



Реагенты и условия: (а) тиосемикарбазид, K_2CO_3 , EtOH, кип.; (b) MeI, Et_3N , ТГФ, 20°C; (с) $CH\equiv CCH_2CH_2Br$, Et_3N , ТГФ, 20°C; (d) ксилол, кип.

1.4. Заключение

Подводя итог обсуждению работ, посвященных модификациям тритерпеноидов лупанового ряда и их производных в плане создания противоопухолевых и анти-ВИЧ агентов, можно сделать следующие выводы.

К настоящему времени синтезированы сотни производных бетулина и бетулиновой кислоты, среди которых несколько десятков соединений показали значительную противоопухолевую активность, высокую гидрофильность и улучшенные фармакокинетические параметры. Установлена некоторая зависимость между структурой и противоопухолевой активностью синтезированных производных. Так, трансформация тритерпеновых кислот в 28-алкиловые или ариловые эфиры, как правило, приводит к потере противоопухолевого действия. Гидрофильность, цитотоксическая активность и анти-ВИЧ активность тритерпеноидов лупанового ряда повышаются при введении в положение С-28 заместителей с амидной связью или кватернизованных ионных заместителей. Структурная модификация кольца А в ряде случаев также приводит к соединениям, превосходящим бетулиновую кислоту по противоопухолевой активности.

Серьезные успехи в создании оригинальных анти-ВИЧ агентов достигнуты путем направленных химических превращений противовирусного препарата «бевиримат» – 3β-О-(3',3'-диметилсукцинил)бетулиновой кислоты.

Наряду с использованием методов классической органической химии для направленного введения заместителей (модификация по положениям С-3,17,28 лупанового остова) все большее внимание привлекают синтетические превращения тритерпеноидов с применением методов металлоорганической химии, в частности реакции с использованием магнийорганических и титанорганических реагентов, СуААС-реакции, кросс-сочетание, аллильное алкилирование. С помощью указанных методов синтезированы новые структуры-лидеры в ряду лупановых тритерпеноидов и получены новые данные по взаимосвязи структура-активность.

Из вышеприведенных фактов следует, что бетулин является высоко перспективным базовым тритерпеновым соединением, на основе которого могут быть получены новые избирательно действующие лекарственные агенты с более высокой гидрофильностью и биологическим потенциалом по сравнению с прототипом (соединением-лидером) бетулиновой кислотой. Таким образом, исследования, посвященные структурной модификации бетулина и его производных, являются актуальными и практически значимыми.

Глава 2. Синтез новых азотсодержащих производных тритерпеноидов лупанового ряда (обсуждение результатов)

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что в последнее время возрос интерес к синтезу и изучению биологической активности новых производных бетулина **1**, бетулиновой **2** и бетулоновой **3** кислот. Бетулиновая кислота **2** обладает цитотоксичностью по отношению к различным типам опухолевых клеток. Механизм противоопухолевого действия бетулиновой кислоты **2** в настоящее время до конца не исследован, однако накоплено большое количество информации о её воздействии на митохондриальные пути апоптоза раковых клеток [5,6,11]. Эти данные свидетельствуют о перспективности получения производных нативных лупановых тритерпеноидов, позволяющих изменять неблагоприятные параметры этих соединений по растворимости, адсорбции и метаболизму. С помощью классических методов органического синтеза в настоящее время получен обширный ряд простых производных лупановых тритерпеноидов, модифицированных по положениям С-3 и С-28 – гликозидов, О-ацильных производных, амидов, гидразидов, оксимов и карбаматов, среди которых найдены весьма активные цитотоксические и противоопухолевые агенты. Кроме того, имеются некоторые данные по взаимосвязи «структура-активность».

Производные тритерпеноидов, модифицированные по изопропенильной группе или по положению С-17, составляют относительно небольшую группу веществ. Однако модификации по этим группам также представляют интерес для получения более селективных агентов. Так, введение морфолиноэтилоксигруппы по положению С-30 в 3,28-модифицированных лупанах (анти-ВИЧ агентах) приводит к увеличению растворимости этих агентов при сохранении анти-ВИЧ активности в наномолярных концентрациях [83]. 17-Аминомодифицированные лупановые тритерпеноиды представляют активную группу анти-ВИЧ агентов – ингибиторов стадии проникновения вируса в клетку [120,144].

Таким образом, разработка методов направленных превращений лупановых тритерпеноидов – бетулина, бетулиновой и бетулоновой кислот – с введением фармакофорных фрагментов представляет важную и актуальную задачу.

Цель настоящего исследования заключается в разработке селективных методов модификации доступных бетулина **1** и бетулоновой кислоты **3** и синтезе новых азотсодержащих производных лупановых тритерпеноидов, потенциально ценных для медицины.

В соответствии с поставленной целью выполнение работы сводилось к решению следующих задач:

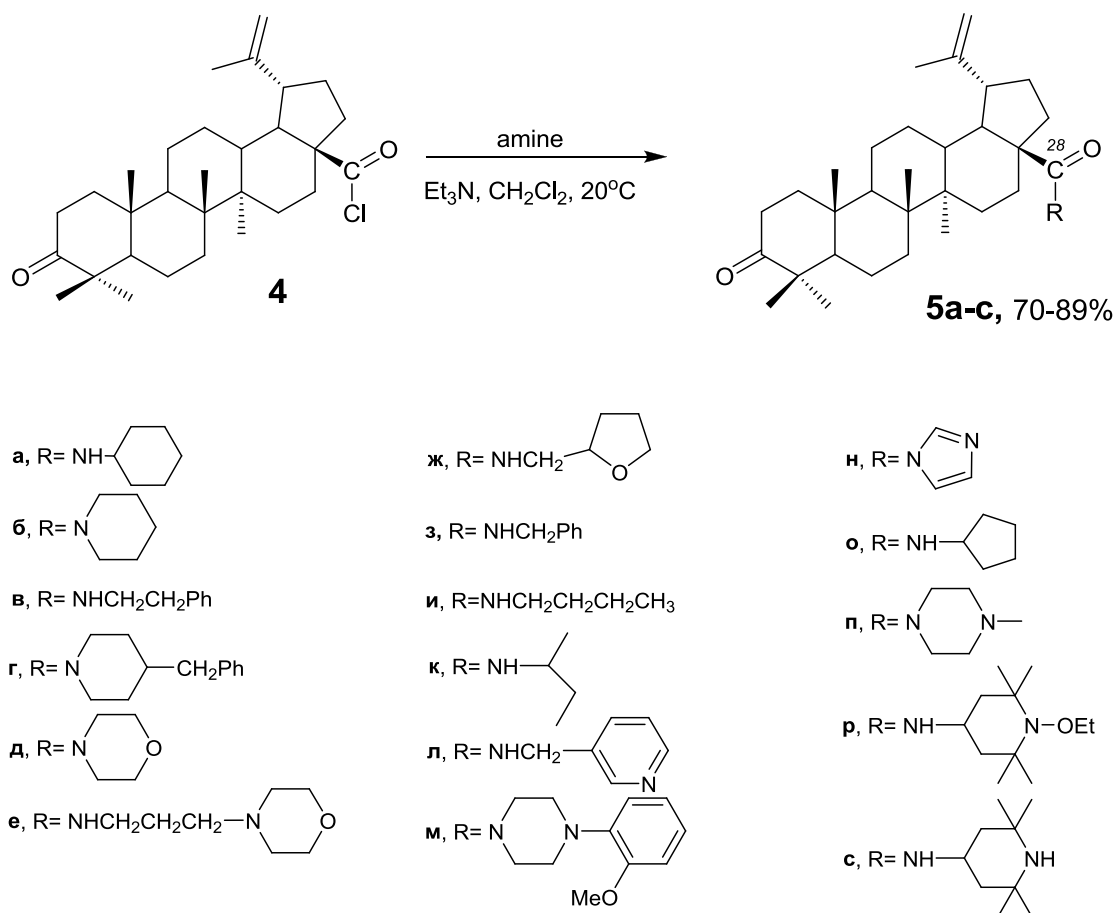
1. Получение новых амидов бетулоновой кислоты, содержащих фрагменты различных аминов, α -аланина и его метилового эфира, а также аминов спин-меченых соединений.
2. Синтез цианэтильных производных тритерпеноидов лупанового ряда и исследование возможности их превращений в производные, содержащие (1,2,4-оксадиазол-3-ил)этоксильный или (1,2,3,4-тетразол-5-ил)этоксильный заместители в положениях C-3 и (или) C-28 лупанового остова.
3. Разработка метода синтеза производных тритерпеноидов, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазолов в положении C-17.
4. Модификация лупановых тритерпеноидов по положению C-30 с использованием методов каталитических превращений (CuAAC реакции) и получением 1,2,3-триазольных тритерпеноидов.
5. Синтез 19-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-20,29,30-тринорлупанов реакцией ацилирования тритерпеноидов в присутствии кислоты Льюиса.

2.1. Синтез амидов бетулоновой кислоты

Как видно из литературного обзора, производные бетулиновой и бетулоновой кислот с азотсодержащими заместителями в положении C-28 (в том числе амиды) обладают разнообразной биологической активностью. В связи с этим с целью поиска новых биологически активных соединений нами осуществлен синтез новых амидов бетулоновой кислоты для последующего изучения их фармакологических свойств.

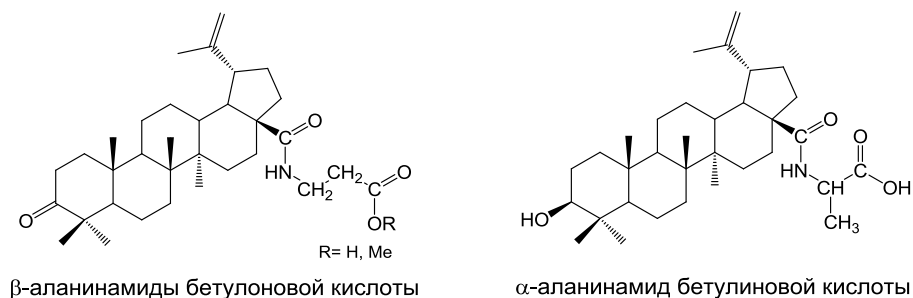
Так, взаимодействием хлорангидрида бетулоновой кислоты **4** с различными аминами получены амиды **5a-c**, содержащие в положении C-28 вторичные или третичные аминогруппы (схема 1). Выбор аминов был обусловлен их доступностью и возможностью получения продуктов с селективным фармакологическим действием (использование фармакофорных аминов). Реакцию проводили при комнатной температуре в безводном хлористом метиле в присутствии триэтиламина. Выход продуктов реакции составил 70-89%. Для получения аналитически чистых образцов синтезированные амиды **5a-c** очищали методом колоночной хроматографии на окиси алюминия. Следует отметить, что амид **5н**, содержащий фрагмент имидазола, обладает значительной цитотоксической активностью в отношении клеток HepG2, Jurkat и HeLa (IC_{50} 0.8, 1.4 и 2.0 мкМ соответственно) [38], что подтверждает целесообразность работы в данном направлении.

Схема 1



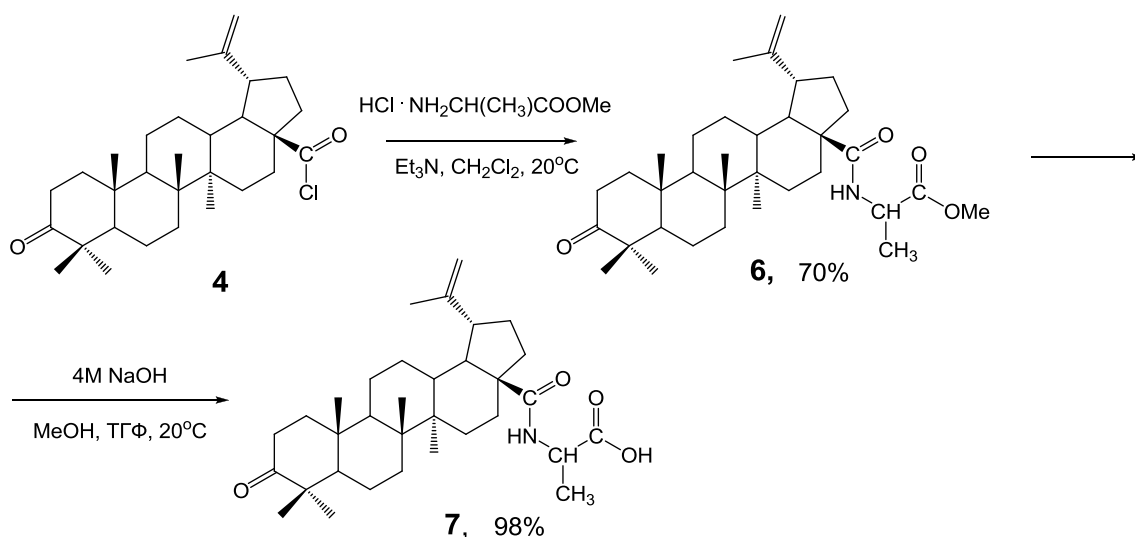
Ранее в лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН были получены β -аланинамидные производные бетулоновой кислоты (β -аланинамиды), содержащие в положении C-28 фрагмент β -аланина или его метилового эфира (рис.1) [145]. Эти соединения проявили себя как эффективные агенты-корректоры, снижающие побочное действие цитостатиков [73,74,146]. В связи с этим нами были синтезированы α -аланинамидные производные бетулоновой кислоты (α -аланинамиды **6** и **7**) для сравнения их фармакологических свойств со свойствами соответствующих β -аланинамидных производных. Кроме того, повышенный интерес к синтезу α -аланинамидов бетулоновой кислоты (соединения **6** и **7**) вызван тем, что α -аланинамид бетулиновой кислоты (рис. 1) проявил значительную цитотоксическую активность в отношении меланомы человека MEL-2 (EC_{50} 1.5 мг/мл) и эпидермоидной карциномы мыши KB (EC_{50} 4.6 мг/мл) [147].

Рисунок 1



Метилловый эфир α-аланинамида **6** был получен взаимодействием хлорангидрида **4** с метиловым эфиром D,L-α-аланина, взятом в виде хлоргидрата, в условиях, аналогичных для синтеза амидов **5a-c** (схема 2). Щелочной гидролиз метилового эфира α-аланинамида **6** действием 4М NaOH в смеси метанола и тетрагидрофурана при комнатной температуре гладко приводит к аминокислотному производному **7** [157].

Схема 2

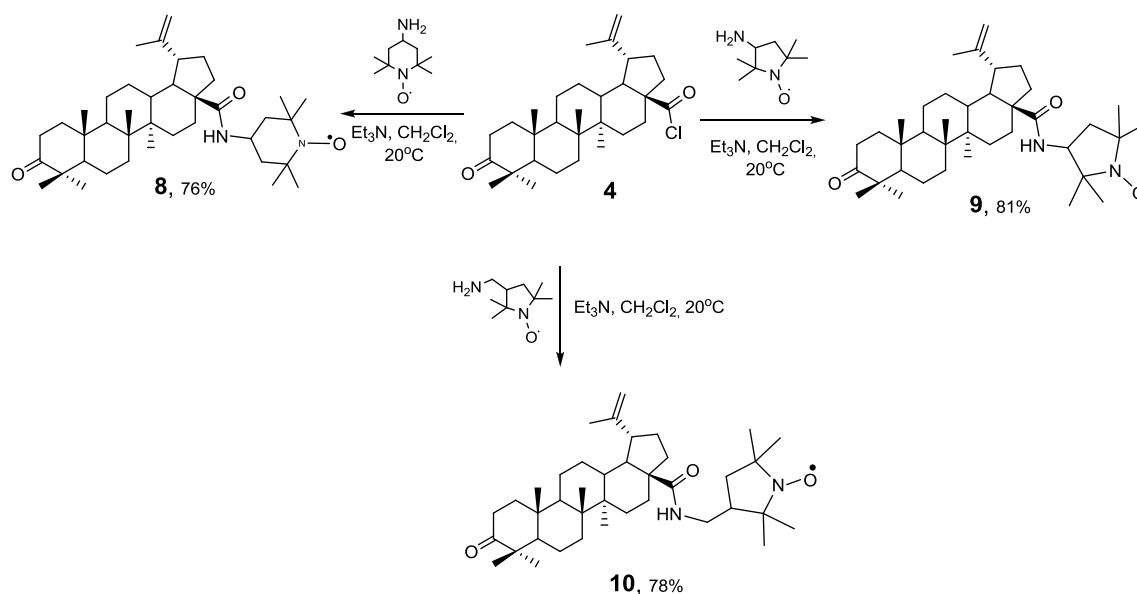


Далее наше внимание привлекла возможность получения спин-меченых амидов бетулоновой кислоты, поскольку введение нитроксильного радикала в биологически активную молекулу часто приводит к снижению общей токсичности, повышению избирательности действия препарата, повышению цитотоксичности по отношению к опухолевым клеткам человека [148] и антиоксидантной активности, повышению способности проникать через мембраны, снижению побочных эффектов [149,150]. Кроме того, спин-меченые биологически активные соединения можно использовать в качестве контрастирующих агентов в биомедицинских и фармакокинетических исследованиях современными методами ЭПР-спектроскопии и МРТ для наблюдения за их распределением и локализацией в живых системах [151,152]. В последнее время

синтезу спин-меченых производных природных соединений уделяется значительное внимание. Так, в работе [153] описан синтез ряда спин-меченых производных природного тритерпеноида 18 β -глицирризиновой кислоты и изучена их цитотоксическая активность. Амиды глициретовой кислоты, содержащие пиперидиновый или пирролидиновый нитроксильные радикалы в положении С-30, проявили цитотоксическую активность, в 2-4 раза превышающую активность самой глицирризиновой кислоты. Показано, что амид глицирризиновой кислоты, содержащий фрагмент глицина и пирролидинового нитроксильного радикала, проявляет свойства 20S протеасомального ингибитора *in vitro*.

В связи с вышесказанным нами были получены подобные спин-меченые амиды на основе бетулоновой кислоты. Так, реакцией хлорангидрида **4** с 4-амино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксидом, 3-амино-2,2,5,5-тетраметилпирролидин-1-оксидом и 3-аминометил-2,2,5,5-тетраметилпирролидин-1-оксидом были синтезированы спин-меченые амиды **8-10**, содержащие фрагменты соответствующих нитроксильных радикалов (схема 3). Реакцию проводили в стандартных условиях и выход соединений **8-10** составил 76-81% после их очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле.

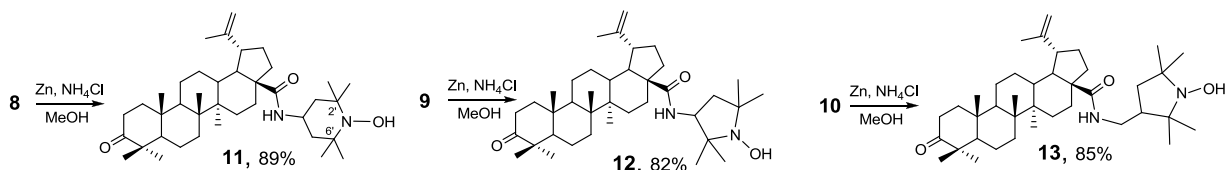
Схема 3



Парамагнитная природа амидов **8-10** не позволяет получить спектральные характеристики этих соединений с помощью ЯМР спектров, которые необходимы для подтверждения строения полученных амидов **8-10**. Попытка восстановления нитроксидов **8-10** в соответствующие гидроксилламины **11-13** действием дейтерированного гидразина в ампуле ЯМР спектрометра не привела к успеху. Реакция сопровождалась, по-видимому, образованием соответствующих 3-гидразидов (в

спектрах ЯМР ^{13}C отсутствовали сигналы $\text{C}=\text{O}$ группы). Гидроксиламины **11-13** были получены восстановлением соответствующих спин-меченых амидов бетулоновой кислоты **8-10** действием активированного цинка в метаноле в присутствии хлористого аммония по аналогии с [154] (схема 4). Выход продуктов реакции составил 82-89%. Следует отметить, что полученные гидроксиламины **11-13** также представляют интерес в качестве биологически активных соединений.

Схема 4



Строение полученных соединений **5а-с, 6, 7, 8-13** подтверждено спектральными данными. Так, в ИК-спектрах соединений **5в,е,к,з,с, 6, 8-10** отсутствует полоса поглощения при 1804 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы фрагмента COCl , и появляются полосы валентных колебаний CONH -группы в области $1625\text{-}1668\text{ см}^{-1}$ (I амидная полоса) и $3392\text{-}3456\text{ см}^{-1}$ (*транс*-ассоциированная форма NH).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полученных амидов **5а-с, 6, 7, 11-13** полностью соответствуют их структуре. Отнесение сигналов атомов водорода и углерода в спектрах ЯМР соединений **5а-с, 6, 7, 11-13** было сделано на основании двумерных спектров ЯМР соединений **5г,е,ж,и,н,р,с, 7** с использованием литературных данных для бетулоновой кислоты и ее аминокислотных производных [145,155]. Следует отметить, что сигналы некоторых атомов в спектрах ЯМР соединений **5ж,к, 6, 7** дублируются, поскольку были использованы оптически активные амины, а метиловый эфир α -аланина в виде смеси оптических изомеров (D и L). Спектры ЯМР ^1H соединений **5а,в,е-л,о,р,с, 6, 7, 11-13** содержат характеристичный сигнал протона CONH -группы в области 5.22-6.76 м.д. В спектре ЯМР ^1H соединения **6** наблюдается синглетный сигнал COOMe -группы при 3.68 м.д., а в спектре соединения **7** этот сигнал отсутствует, но наблюдается уширенный сигнал протона COOH -группы при 8.84 м.д. Следует отметить, что наличие OH -группы в гетероциклическом аминном фрагменте соединения **11** приводит к значительному слабopольному сдвигу C-2' и C-6' (57.87 м.д.) в спектре ЯМР ^{13}C соединения **11** по сравнению с их расположением в спектре ЯМР ^{13}C 2,2,6,6-тетрамилпиперидина (49.5 м.д.) [156].

Магнитнорезонансные параметры, извлеченные из ЭПР-спектров соединений **8-10**, полностью соответствуют таковым для радикалов строго определенного типа [пиперидиновый (изотропная константа СТВ $a_N=15.80$ Гс) или пирролидиновый ($a_N=14.46-14.64$ Гс)] [154].

Таким образом, нами осуществлен синтез новых амидов бетулоновой кислоты, содержащих фрагменты различных аминов, α -аланина и его метилового эфира, а также аминов спин-меченых соединений. Найдены условия селективного восстановления нитроксидов в соответствующие гидроксилламины.

Результаты, представленные в этом разделе, опубликованы в работах [157,158].

2.2. Синтез и химические превращения цианэтильных производных тритерпеноидов лупанового ряда

Известно, что перенос функциональной группы из положения С-28 с увеличением длины цепи в бетулиновой и бетулоновой кислотах приводит к увеличению цитотоксической активности и селективности *in vitro* к различным типам опухолевых клеток [159]. Для синтеза производных тритерпеноидов с отнесенными функциональными группами в боковой цепи мы использовали методологию цианэтилирования.

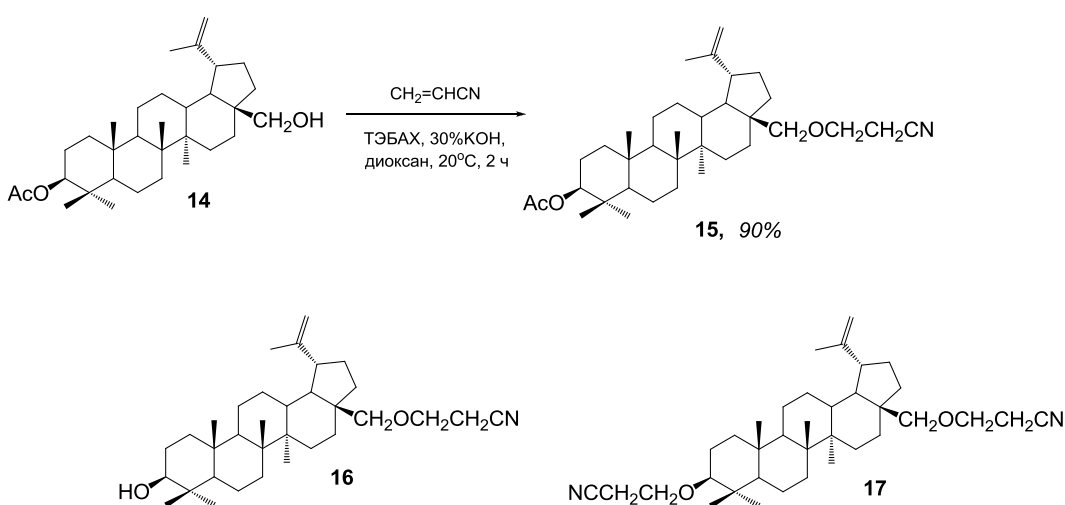
Ранее в лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН была показана возможность цианэтилирования тритерпеноидов лупанового ряда на примере бетулина **1** и 3β -О-ацетилбетулина **14** [160]. В данной работе продолжено исследование реакции цианэтилирования тритерпеноидов лупанового ряда и получены новые цианэтильные производные с целью изучения их фармакологических свойств и использования их в качестве базовых соединений для синтеза новых производных с отнесенными функциональными группами.

2.2.1. Синтез цианэтильных производных тритерпеноидов лупанового ряда

В качестве исходных веществ были использованы различные тритерпеноиды, содержащие как спиртовые, так и ОН-группы. Так, нами показано, что цианэтилирование 3β -ацетилбетулина **14**, содержащего первичную ОН-группу в положении С-28, легко приводит к образованию цианэтильного производного **15** (схема

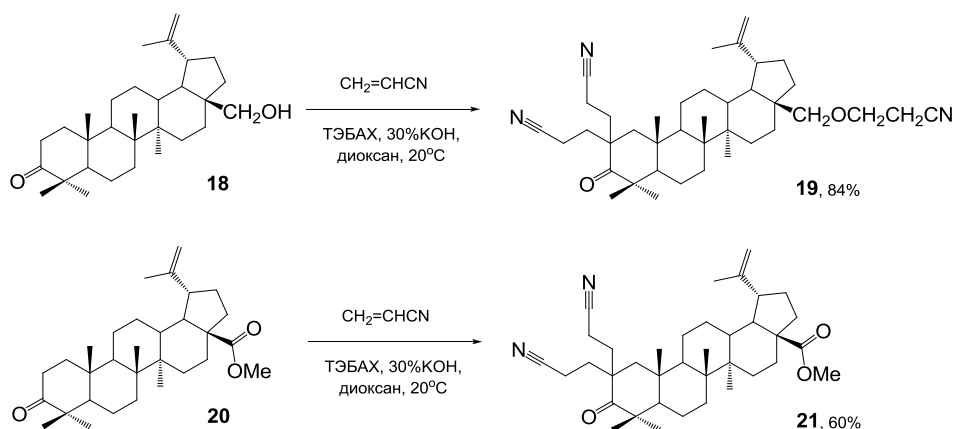
5). Реакцию проводили в диоксане при комнатной температуре в присутствии щелочи (30%-ный КОН) и ТЭБАХ. Добавление ТЭБАХ к реакционной смеси значительно уменьшает время реакции (с 24 ч (см. [160]) до 2-3 ч) и, как следствие, повышает чистоту получаемого продукта **15**, поскольку при проведении реакции в течение суток, которые требуются при цианэтилировании соединения **14** в отсутствие ТЭБАХ, наблюдается, пусть и незначительное, образование побочных продуктов **16** и **17** вследствие гидролиза ацетатной группы.

Схема 5



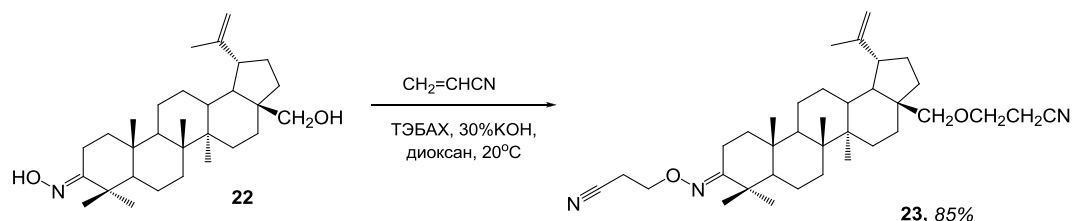
При взаимодействии 3-кетобетулина **18** с акрилонитрилом в описанных выше условиях в качестве единственного продукта реакции получено соединение **19** с выходом 84%, т.е. происходит не только цианэтилирование ОН-группы, но и присоединение двух цианэтильных групп в α -положение к кетогруппе (схема 6), что согласуется с литературными данными по цианэтилированию кетонов [161]. В результате реакции цианэтилирования метилового эфира бетулоновой кислоты **20**, как и следовало ожидать, образуется 2-дицианэтильное производное **21**. Выход соединения **21** составил 60%. Следует отметить, что получение соединений **19** и **21** представляет определенный интерес в связи с выявленной высокой цитотоксической активностью в отношении ряда опухолевых клеток 2-цианпроизводных 3-кетобетулина [112], а также 2-аллил- и 2-диаллилзамещенных производных бетулоновой кислоты [117].

Схема 6



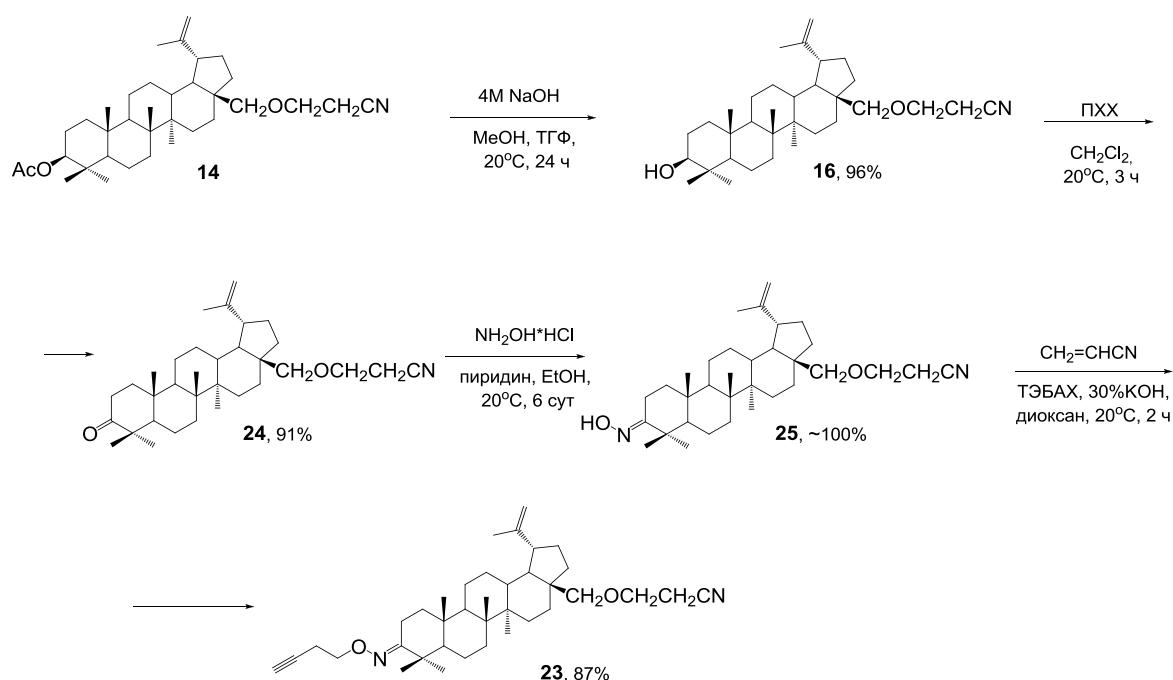
Взаимодействие акрилонитрила с оксимом 3-кетобетулина **22**, содержащим одновременно OH- и NOH-группы в своем составе, приводит к цианэтилированию обеих групп и образованию соединения **23** с выходом 85% (схема 7).

Схема 7



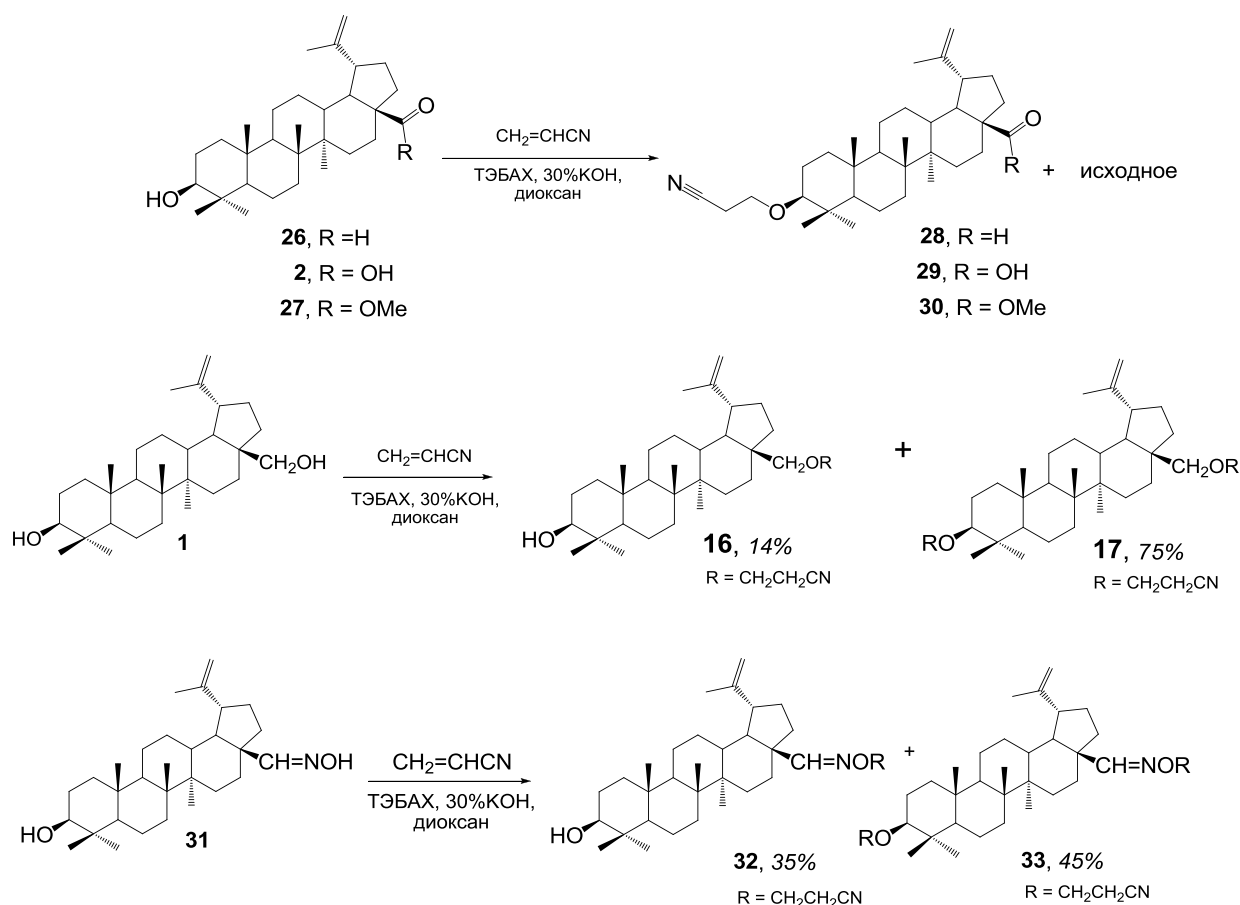
Таким образом, 3-кето- и 3-гидроксииминопроизводные **24** и **25**, содержащие цианэтоксильные группы в положении C-28, не могут быть получены напрямую реакцией цианэтилирования 3-кетобетулина **18** и оксима 3-кетобетулина **22** (см. схема 6 и 7). Соединения **24** и **25** синтезированы нами путем химической модификации 3 β -ацетилбетулина **14**, уже содержавшего цианэтоксильную группу в положении C-28 (схема 8). Так, щелочной гидролиз 3 β -ацетилпроизводного **14** действием 4М раствора NaOH в смеси метанола и тетрагидрофурана при комнатной температуре гладко приводит к образованию 3 β -гидроксипроизводного **16** с выходом 96%. Окислением 3 β -гидроксипроизводного **16** ПХХ в среде хлористого метилена получено 3-кетопроизводное **24** (выход 91%). Реакцией 3-кетосоединения **24** с гидрохлоридом гидроксиламина в спирте в присутствии пиридина при комнатной температуре синтезировано с количественным выходом 3-гидроксииминопроизводное **25**. Взаимодействие оксима **25** с акрилонитрилом в диоксане в присутствии щелочи и ТЭБАХ при комнатной температуре приводит к соединению **23** (выход 87%), которое было получено ранее цианэтилированием соединения **22** (см. схема 7).

Схема 8



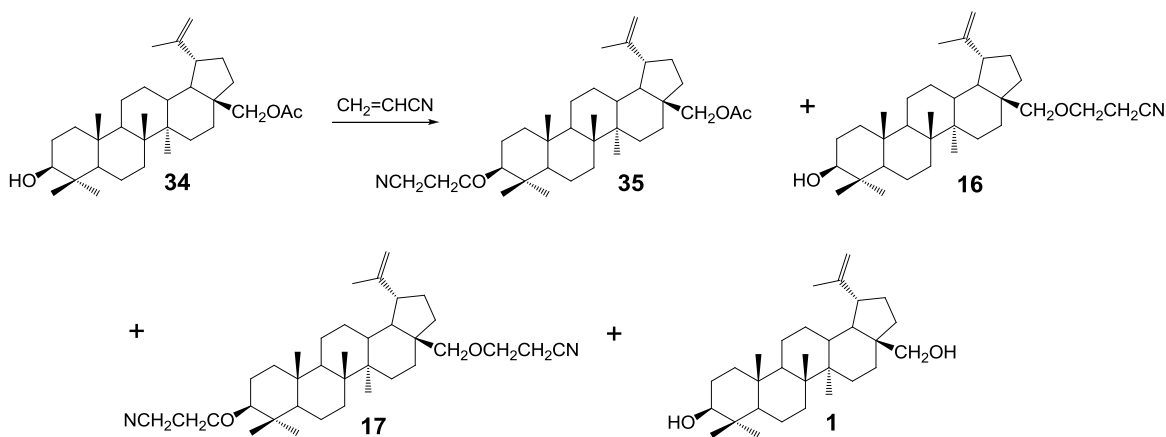
При цианэтировании тритерпеноидов, содержащих вторичную ОН-группу в положении С-3, в стандартных условиях (диоксан, комнатная температура, 30%-ная КОН, ТЭБАХ) всегда образуется смесь соединений – целевого цианэтильного продукта и исходного тритерпеноида. Состав реакционной смеси зависит от типа заместителя, расположенного в положении С-28 (схема 9). Так, при цианэтировании бетулинового альдегида **26**, бетулиновой кислоты **2** и ее метилового эфира **27** образуется смесь исходного вещества и продуктов реакции **28**, **29** и **30**, которые были выделены из реакционной смеси с выходом 36%, 53% и 57% соответственно. Цианэтирование бетулина **1** и оксима бетулинового альдегида **31**, содержащих кроме ОН-группы в положении С-3 дополнительно первичную ОН- или НОН-группы в положении С-28, приводит к смеси моно- и дизамещенных цианэтильных производных **16** и **17**, **32** и **33** соответственно. Увеличение времени реакции, повышение температуры реакционной смеси, а так же увеличение количества акрилонитрила не приводило к полной конверсии вторичной ОН-группы в положении С-3, что согласуется с предварительными данными по цианэтированию бетулина **1** [160]. Степень конверсии вторичной ОН-группы варьирует от 45% до 75% в зависимости от условий проведения реакции и структуры исходного соединения.

Схема 9



Наиболее сложная картина наблюдается при цианэтировании соединения **34**, содержащего АсО- группу в положении С-28, поскольку во время реакции происходит частичный гидролиз ацетатной группы, а продукт гидролиза в свою очередь сам может вступать в реакцию цианэтирования (схема 10). В результате реакции в стандартных условиях (диоксан, комнатная температура, 30%-ная КОН, ТЭБАХ) образуется смесь продуктов, которую нам не удалось разделить хроматографически. По спектральным данным (ЯМР ¹Н и ХМС) реакционная смесь содержит цианэтильные производные **16**, **17** и **35**, а также продукт гидролиза ацетатной группы – бетулин **1**. Содержание соединений **16**, **17**, **35** и **1** в реакционной смеси по данным ХМС составляет 5%, 9%, 64%, и 22% соответственно. При замене диоксана на хлористый метилен выход продукта реакции **35** повышается до 88% (по данным ХМС) вследствие замедления гидролиза АсО-группы. Содержание соединений **16** и **17** в реакционной смеси составляет 5% и 7% соответственно, а наличие бетулина **1** в реакционной смеси не зафиксировано.

Схема 10



Состав и строение полученных соединений **15,16,17,19,21,23-25,28-30,32,33,35** подтверждены данными масс-, ИК- и ЯМР-спектров. Так, в ИК-спектрах полученных цианэтильных производных наблюдается полоса поглощения в области $2248-2253\text{ см}^{-1}$, соответствующая валентным колебаниям $\text{C}\equiv\text{N}$ группы. Спектры ЯМР ^1H помимо характеристичных сигналов протонов (H-3, H-28, H-29) содержат сигналы протонов $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ -групп. Полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР сделано на основании двумерных спектров ЯМР (протон-протонной и углерод-протонной корреляции) производных **15-17,24,30,33** с использованием литературных данных по бетулину и его производным [155,162]. Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C оксима **25**, а также его цианэтильного производного **23** указывают на образование индивидуальных геометрических изомеров. Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **25** наблюдается один однопротонный сигнал при 9.30 м.д., соответствующий NOH -группе. *E*-Конфигурация двойной связи следует из сравнения результатов химического сдвига углеродных атомов C-2 и C-4 в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **23**, **25** и соответствующего исходного карбонильного соединения **24**. Значительное сильнополюсное смещение сигнала атома C-2 для **23**, **25** ($\Delta\delta \approx 16$ м.д.) (изменение сдвига сигнала C-4 находится в пределах $\Delta\delta 6.0$ м.д.) свидетельствует о *E*-конфигурации связи. Соединения **32** и **33**, содержащие 2-цианэтоксииминозаместитель в положении C-28, образуются также в виде одного геометрического изомера. Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H соединений **32** и **33** является наличие синглетного сигнала протона H-28 при 7.50 м.д. В спектре исходного оксима **31** этот протон проявляется при 7.51 м.д., что свидетельствует об образовании иминосоединений с *E*-конфигурацией двойной связи.

Таким образом, нами предложены эффективные способы синтеза цианэтильных производных тритерпеноидов лупанового ряда как реакцией цианэтилирования тритерпеноидов, так и путем химической трансформации соединений, уже содержащих в своей структуре цианэтильную группу. Высокие выходы цианэтильных производных

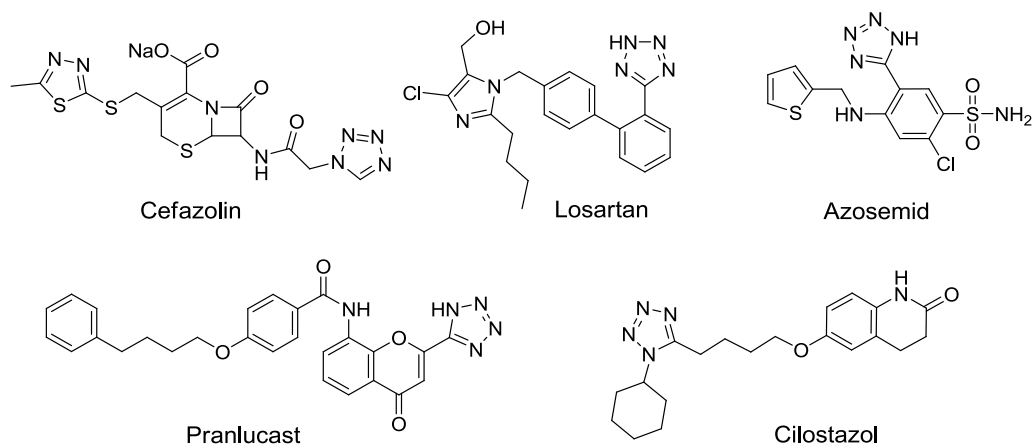
обусловили наш интерес к их дальнейшей модификации с получением гетероциклических производных лупановых тритерпеноидов.

Следует отметить, что во время выполнения данного исследования появились сообщения о синтезе аминопроксипроизводных бетулина [163] и бетулиновой кислоты [164] восстановлением соответствующих цианэтильных производных и представляющих интерес в качестве цитотоксических агентов.

2.2.2. Синтез тетразольных производных тритерпеноидов лупанового ряда

Гетероароматическая система тетразола издавна привлекает внимание исследователей. Тетразольный цикл является фрагментом многих лекарственных препаратов. Наряду с давно известными препаратами, такими как антибиотики ряда цефалоспорины (Cefazolin, Ceftezol), нашли применение тетразолсодержащие лекарственные средства нового поколения, обладающие высокой эффективностью и селективностью действия, такие как гипотензивные препараты (Losartan, Valsartan, Candesartan, Irbesartan), препараты с антиаллергенным действием (Pranlucast, Tazanoplast, Pemiropast), диуретики (Azosemid), ингибиторы тромбообразования (Cilostazol) [165].

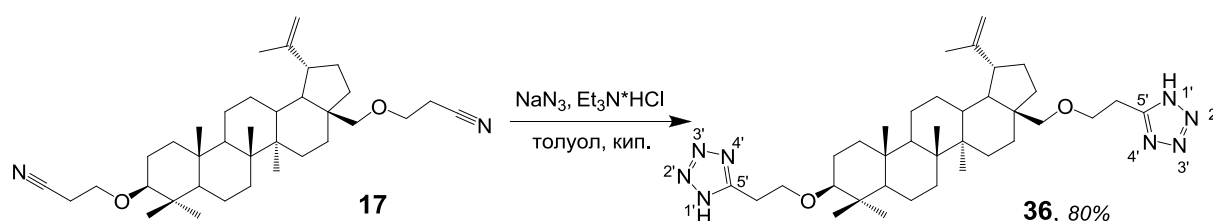
Рисунок 2



Основным способом получения тетразолов является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилов к азидам [166,167]. Поскольку нами были получены цианэтильные производные тритерпеноидов лупанового ряда, нас привлекла возможность получения тетразольных производных на их основе. Существуют различные методики получения тетразолов на основе нитрилов. Эти методики были

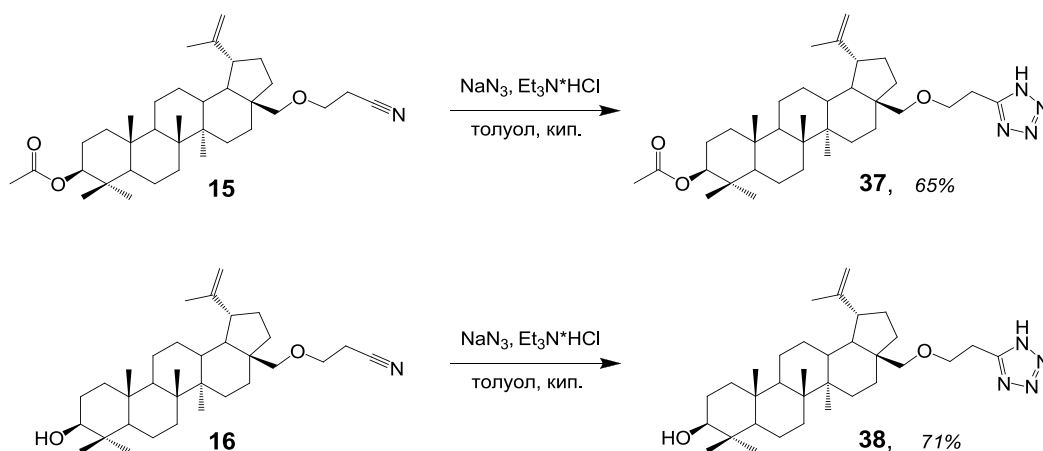
опробованы нами на дицианэтильном производном **17**. Однако при длительном нагревании соединения **17** с азидом натрия в ДМФА в присутствии хлористого аммония (по аналогии с работой [168]), или в бутаноле в присутствии уксусной кислоты (по аналогии с работой [169]), или в этаноле в присутствии хлористого цинка (по аналогии с работой [170]) искомым продукт **36** либо не образовывался, либо образовывался в незначительном количестве. Из реакционной смеси выделяли в основном исходный тритерпеноид **17**. Тетразольное производное **36** удалось получить, причем с хорошим выходом (80%), при кипячении соединения **17** и азида натрия в толуоле в присутствии гидрохлорида триэтиламина в течение 20 ч по аналогии с работой [171] (схема 11).

Схема 11



Взаимодействием азиды натрия с другими цианэтильными производными бетулина (соединения **15** и **16**) в условиях, найденных нами для соединения **17**, были получены соответствующие тетразольные производные **37** и **38** с выходом 65% и 71% соответственно (схема 12).

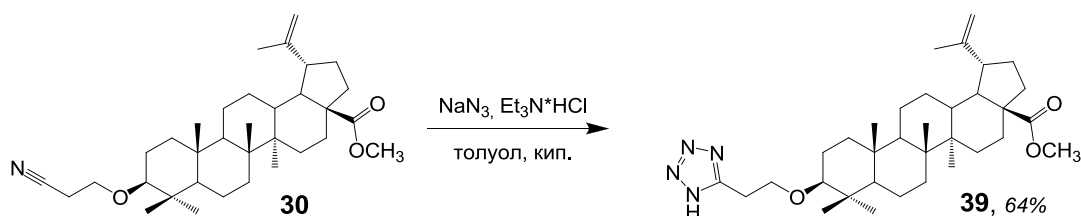
Схема 12



Аналогичное превращение наблюдается и для соединения **30** (цианэтильного

производного метилового эфира бетулиновой кислоты) (схема 13). Так, кипячение соединения **30** с азидом натрия в толуоле в присутствии гидрохлорида триэтиламина приводит к образованию соответствующего тетразольного производного **39**, выход которого составил 64%.

Схема 13



Строение и состав полученных соединения **36-39** подтверждены спектральными данными. В ИК-спектрах тетразольных производных **36-39** отсутствует полоса поглощения в области $\sim 2250\text{ см}^{-1}$, соответствующая валентным колебаниям $\text{C}\equiv\text{N}$ группы, и наблюдается полоса поглощения NH тетразольного цикла в области $3443\text{--}3453\text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полученных тетразолов **36-39** полностью соответствуют их структуре. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **36-39** отсутствует сигнал в области ~ 118 м.д., соответствующий атому углерода CN-группы и наблюдается сигнал в области $154.22\text{--}158.29$ м.д., соответствующий C-5' тетразольного цикла. Спектр ЯМР ^{15}N соединения **36** содержит два сигнала: широкий в области 275.48 м.д. и узкий 372.41 м.д., соответствующие N^1, N^4 и N^2, N^3 , что подтверждает образование фрагмента 5-алкил-1H-тетразола [172].

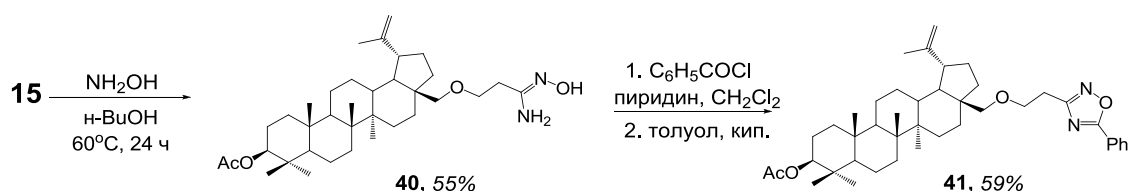
Таким образом, нами предложена методика синтеза производных лупановых тритерпеноидов, содержащих 1,2,3,4-(тетразол-5-ил)этоксильный заместитель в положении C-3 и(или) C-28, на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азиды натрия к цианэтильным производным бетулина, его ацетатного аналога и метилового эфира бетулиновой кислоты.

2.2.3. Синтез производных лупановых тритерпеноидов, содержащих фрагменты 1,2,4-оксадиазолов

Полученные в данной работе 3β -О-ацетил-28-О-(2-цианэтил)бетулин **15** и метиловый эфир 3β -О-(2-цианэтил)бетулиновой кислоты **30** были использованы также для синтеза гетероциклических производных лупанов, содержащих 1,2,4-

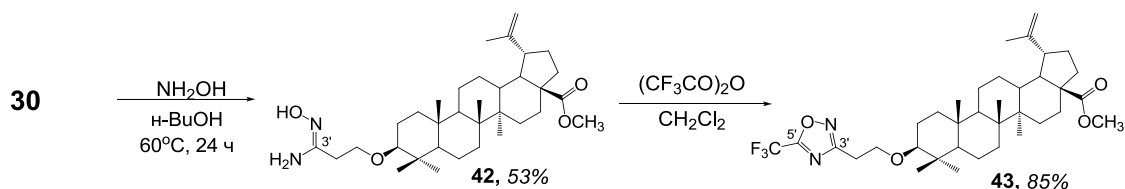
оксадиазольный цикл. Введение указанного структурного фрагмента в молекулу тритерпеноидов представляет интерес в связи с фармакологическими (противовоспалительными, противовирусными, противоопухолевыми) свойствами соединений, содержащих 1,2,4-оксадиазольный заместитель [173,174]. К тому же, 1,2,4-оксадиазольное кольцо представляет возможность биоизостерической замены амидов и эфиров, поскольку обладает более высокой гидролитической и метаболической стабильностью [175]. Ключевыми предшественниками указанных гетероциклов являются амидоксимы, основным способом получения которых является взаимодействие нитрилов с солянокислым гидроксиламином в присутствии основания [176]. При использовании стандартной методики амидоксимирования в применении к лупановому нитрилу **15** соответствующий амидоксим **40** образовывался в незначительном количестве (~10%). Выход амидоксима **40** удалось увеличить до 59% при нагревании нитрила **15** со свободным основанием и замене этилового спирта на н-бутиловый спирт. При взаимодействии полученного амидоксима **40** с бензоилхлоридом в присутствии пиридина с последующим кипячением реакционной смеси в толуоле получали 1,2,4-оксадиазол **41** с выходом 59% (схема 14).

Схема 14



Аналогично был получен амидоксим **42**, взаимодействие которого с трифторуксусным ангидридом в хлористом метиле при комнатной температуре гладко приводит к образованию оксадиазола **43** с выходом 85% (схема 15).

Схема 15



Состав и строение полученных соединений **40-43** подтверждены совокупностью спектральных данных. Так, в ИК-спектрах амидоксимов **40**, **42** отсутствует полоса поглощения в области $\sim 2250\text{ см}^{-1}$, соответствующая валентным колебаниям $\text{C}\equiv\text{N}$ группы, и наблюдается полоса поглощения в области $1665\text{--}1671\text{ см}^{-1}$, соответствующая валентным колебаниям $\text{C}=\text{N}$ группы. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полученных амидоксимов **40** и **42** и 1,2,4-оксадиазолов **41** и **43** полностью соответствуют их структуре. Спектры ЯМР ^1H амидоксимов **40** и **42** содержат сигналы NH_2 -группы в области 5.00–5.04 м.д. Полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР соединений **40-43** сделано на основании двумерных спектров ЯМР (протон-протонной и углерод-протонной корреляции) соединения **43** с использованием литературных данных по бетулину и его производным [155,162]. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **40** и **42** отсутствует сигнал в области ~ 118 м.д., соответствующий атому углерода $\text{C}\equiv\text{N}$ -группы, и наблюдается сигнал в области 154.06 и 155.31 м.д., соответствующий атому $\text{C}-3'$ амидоксима. Спектры ЯМР ^{13}C гетероциклических производных **41** и **43** содержат характеристичные синглетные сигналы атомов углерода $\text{C}-3'$ (164.08 и 169.76 м.д.) и $\text{C}-5'$ (159.05 и 159.25 м.д.) соответственно, свидетельствующие об образовании 1,2,4-оксадиазольного цикла.

Таким образом, нами впервые получены амидоксимы тритерпеноидов лупанового ряда и показана возможность их использования для синтеза гетероциклических производных, содержащих в своем составе 1,2,4-оксадиазольный цикл.

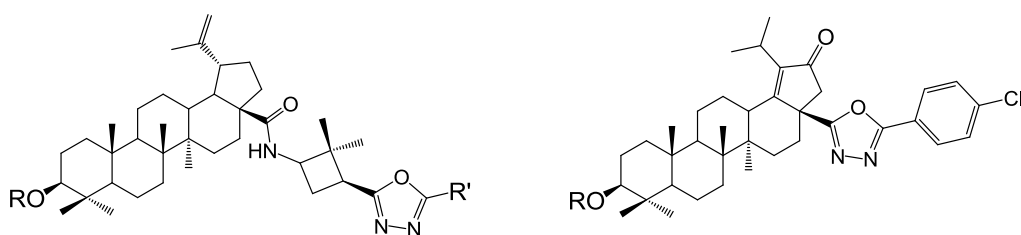
Результаты, представленные в этом разделе, опубликованы в работе [177] и в тезисах [178].

2.3. Синтез производных лупановых тритерпеноидов, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазолов в положении C-17

Соединения, содержащие структурный фрагмент 1,3,4-оксадиазола, также обладают широким спектром биологических активностей, включая

противовоспалительную и анальгетическую [179], противомикробную и противотуберкулезную [180,181], противоопухолевую [182,183] и анти-ВИЧ [184] активности. Кроме того, в работе [185] показано, что соединения, содержащие 1,3,4-оксадиазольное кольцо, которое устойчиво к гидролизу при физиологических значениях pH, представляют возможность биоизостерической замены гидроксамовых эфиров в ряду МЕК ингибиторов (получение метаболитически более стабильных и эффективных ингибиторов). Первые производные лупановых тритерпеноидов, содержащие 1,3,4-оксадиазольный фрагмент, (рис. 3) недавно описаны в патентах [90,186] в качестве цитотоксических и противовирусных (анти-ВИЧ) агентов.

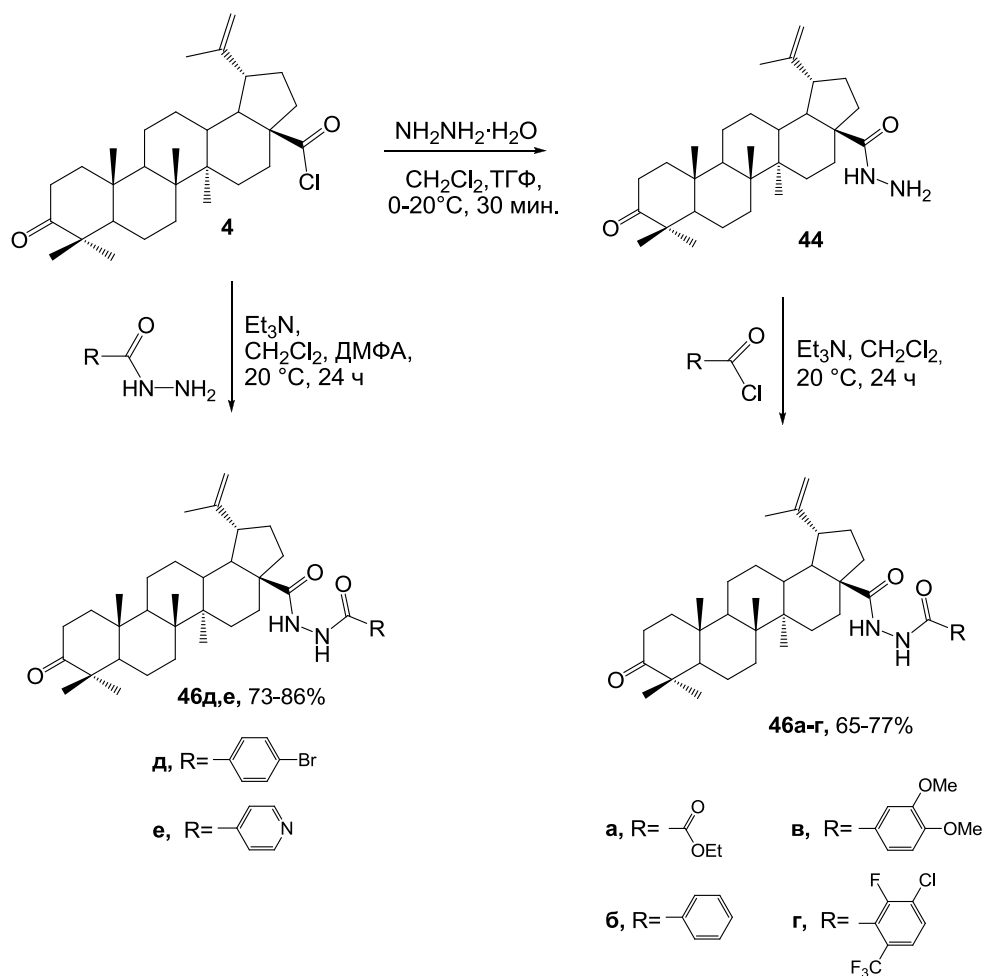
Рисунок 3



В данной работе осуществлен синтез новых производных бетулоновой и бетулиновой кислот, содержащих фрагмент 1,3,4-оксадиазола в положении C-17. Наиболее эффективным способом синтеза 1,3,4-оксадиазолов является взаимодействие хлорангидридов кислот с гидразидами кислот и последующая циклизация образующихся ацилгидразидов в присутствии водоотнимающих средств [187]. В качестве исходных соединений нами были использованы хлорангидрид и гидразид бетулоновой кислоты (соединения **4** и **44** соответственно), а также хлорангидрид 3β-О-ацетилбетулиновой кислоты **45**. Так, конденсацией гидразида бетулоновой кислоты **44** с хлорангидридами кислот синтезированы ацилгидразиды **46a-г**, содержащие этоксикарбонильный или арильные заместители (схема 16). Реакцию проводили при комнатной температуре в безводном хлористом метиле в присутствии триэтиламина.

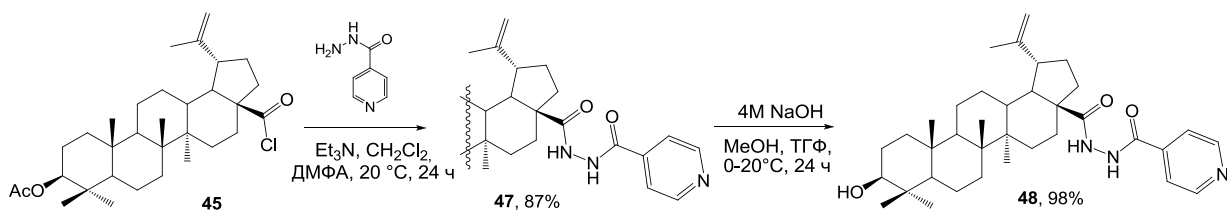
Ацилгидразиды **46д,е** получены взаимодействием хлорангидрида бетулоновой кислоты **4** в качестве ацилирующего агента с гидразидами п-бромбензойной и изоникотиновой кислот. Реакцию проводили в смеси ДМФА и хлористого метилена в присутствии триэтиламина. Выход ацилгидразидов **46a-е** после очистки методом хроматографии составил 65-86%.

Схема 16



При взаимодействии хлорангирида 3 β -О-ацетилбетулиновой кислоты **45** с гидразидом изоникотиновой кислоты получено соединение **47**, гидролиз которого гладко приводит к соответствующему гидразиду бетулиновой кислоты **48** (схема 17).

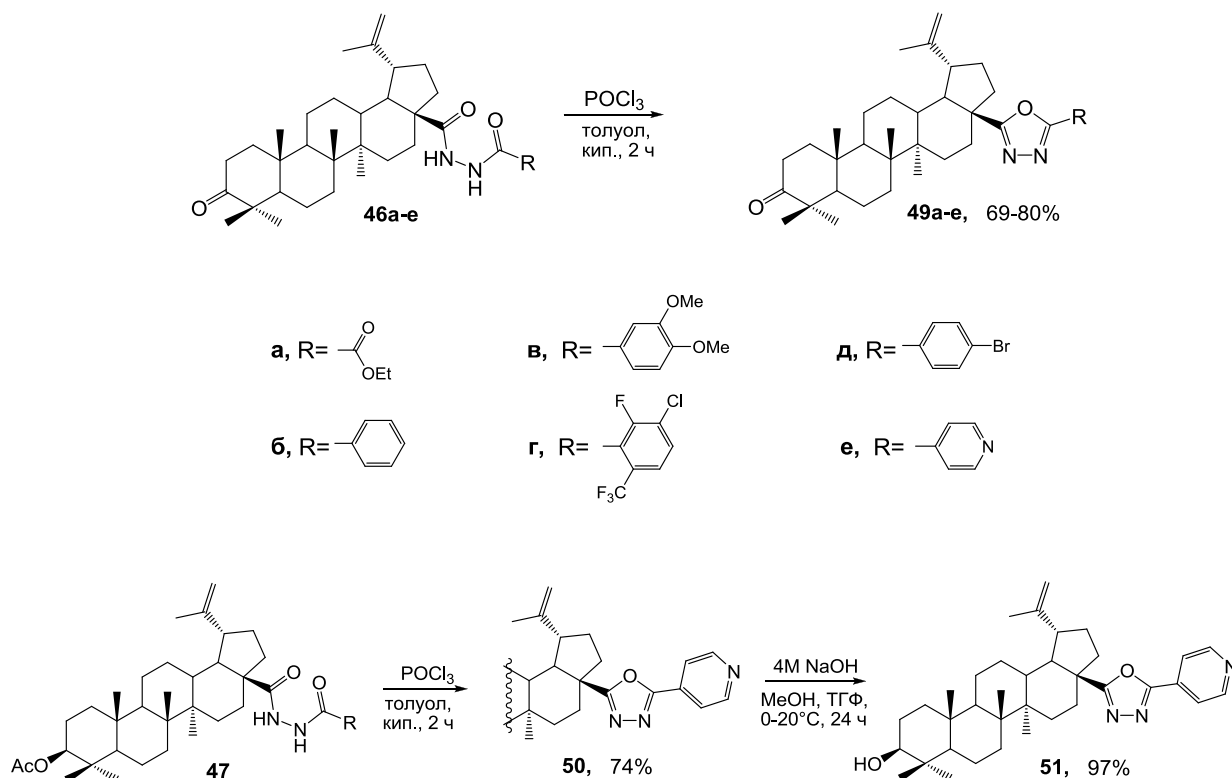
Схема 17



Из ацилгидразидов **46a-e**, **47** были получены соответствующие 1,3,4-оксадиазольные производные **49a-e**, **50** (схема 18). Реакцию проводили при кипячении ацилгидразидов **46a-e**, **44** с POCl_3 в толуоле в течение 2 ч. Выход соединений **49a-e**, **50** после очистки соединений методом препаративной хроматографии на SiO_2 составил 69-

80%. Щелочной гидролиз соединения **50** гладко приводит к соответствующему гетероциклическому производному бетулиновой кислоты **51**.

Схема 18



Состав и строение всех полученных соединений **46a-e, 47, 48, 49a-e, 50, 51** подтверждены данными масс-, ИК- и ЯМР-спектров. В ИК-спектрах ацилгидразидов **46a-e, 47, 48** наблюдается интенсивная полоса CONH-группы в области $1625\text{--}1632\text{ см}^{-1}$. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ацилгидразидов и 1,3,4-оксадиазолов выполнено на основании двумерных спектров ЯМР соединений **46a, г** с привлечением литературных данных для бетулиновой и бетулоновой кислот [188]. Характеристичной особенностью спектров ЯМР ^1H соединений **44, 46a-e, 47, 48** является наличие сигналов протонов NH-групп ($8.22\text{--}8.84$ и $8.90\text{--}10.24$ м.д.) и их отсутствие в 1,3,4-оксадиазольных производных **49a-e, 50, 51**.

Таким образом, нами синтезированы новые производные лупановых тритерпеноидов, содержащие 1,3,4-оксадиазольные фрагменты в положении C-17. Показана возможность использования как хлорангидрида, так и гидразида бетулоновой кислоты для синтеза ацилгидразидов.

Результаты, представленные в этом разделе, опубликованы в работе [189].

2.4. Синтез 30-(4-арил(алкил)-1,2,3-триазол-1-ил)лупанов

В литературном обзоре рассмотрены основные направления модификации лупановых тритерпеноидов по изопропенильному фрагменту. Несмотря на доступность галогензамещенных лупановых тритерпеноидов, а также продуктов окислительных превращений, в частности тритерпеновых 30-гидрокси- и 30-формилпроизводных, направления модификаций по положению С-30 весьма ограничены. На основе 30-формиллупеола получены гетероциклические производные (пиразолиновые, дигидрофурановые, изоксазолиновые) [190]. Из модификаций диацетата 30-бромбетулина следует отметить его взаимодействие с трифенилфосфином [191].

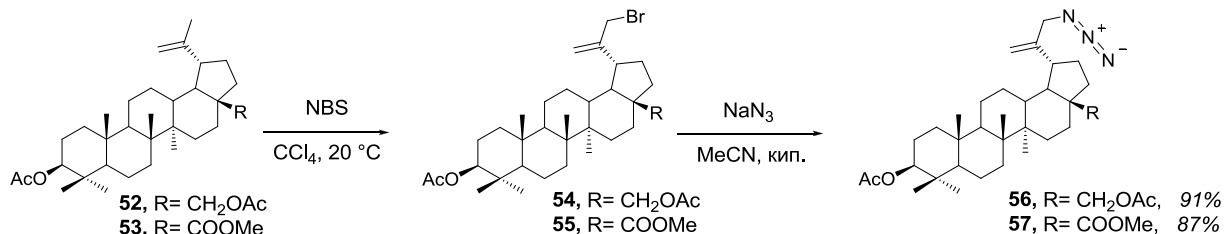
В связи с этим представляет интерес синтез и исследование новых производных лупановых тритерпеноидов, содержащих различные заместители в положении С-30, в том числе 1,2,3-триазольный фрагмент. Известно, что соединения с таким структурным фрагментом проявляют антибактериальную [192] и противоопухолевую [193] активности. В ряду 1,2,3-триазолилзамещенных соединений также найдены селективные ингибиторы протеазы ВИЧ-1 [194] и тирозинкиназы [195].

В данной работе осуществлен синтез новых производных тритерпеноидов лупанового ряда, содержащих 1,2,3-триазольный фрагмент в положении С-30. В качестве исходных соединений использованы диацетат бетулина **52** и метиловый эфир 3 β -ацетилбетулиновой кислоты **53**. На их основе получены новые производные, содержащие фрагменты различных 1,2,3-триазолов в положении С-30. Ключевыми предшественниками 1,2,3-триазолов являются азиды [196], одним из способов получения которых является взаимодействие бромпроизводных соединений с азидом натрия [196, 197].

Для получения 30-бромпроизводных диацетата бетулина **54** и метилового эфира 3 β -ацетилбетулиновой кислоты **55** мы использовали методику, разработанную ранее в лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН [94]. Взаимодействием полученных бромидов **54** и **55** с азидом натрия получены соответствующие производные диацетата бетулина **56** и метилового эфира 3 β -ацетилбетулиновой кислоты **57**, содержащие азидную группу в положении С-30 (схема 19). Реакцию проводили при кипячении в ацетонитриле в течение 24 ч и продукты реакции **56** и **57** выделяли методом колоночной хроматографии на Al₂O₃ с выходом 91 и 87% соответственно. Контроль за ходом реакции осуществляли по данным спектров ЯМР ¹H. Так, характеристичным сигналом для диацетата бетулина **52** и его бромида **54** является сигнал Н-30, который в спектрах ЯМР ¹H этих соединений регистрируется при 1.61 м.д. и 3.94 м.д. соответственно, а в спектре ЯМР ¹H азиды **56** наблюдается незначительный сдвиг

сигналов H-30 на 0.2 м.д. в сторону сильного поля относительно соответствующего сигнала бромпроизводного **54**. На рисунке 4 приведены спектры ЯМР ^1H диацетата бетулина **52**, бромпроизводного **54** и азида **56**. Аналогичная картина наблюдается и для метилового эфира 3 β -ацетилбетулиновой кислоты **53**, его бромпроизводного **55** и азида **57**.

Схема 19

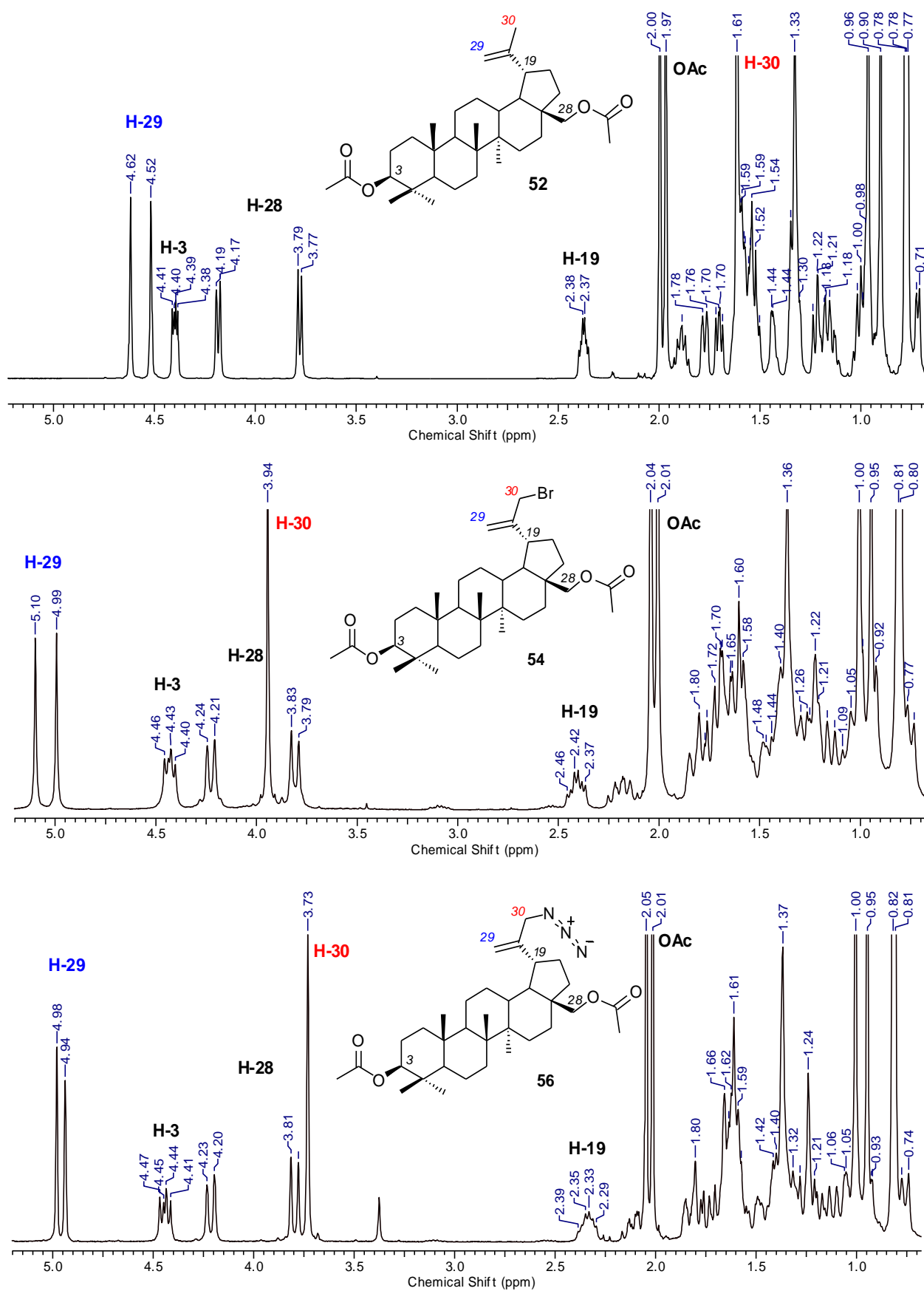


Известно, что Cu(I)-катализируемая реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к терминальным алкинам представляет эффективный способ получения 1,2,3-триазольных соединений. В зависимости от условий проведения реакции возможно образование различных дизамещенных производных. Так, 1,4-дизамещенные триазолы гладко образуются в условиях реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам в присутствии медного купороса с использованием аскорбата натрия в качестве восстанавливающего агента (CuAAC реакция) [196,198], а 1,5-дизамещенные триазолы получают при проведении реакции с использованием соединений рутения в качестве катализатора [199].

Из литературного обзора видно, что CuAAC-реакции используются при модификации лупановых тритерпеноидов по положениям C-3 [43] и C-28 [50,51,63,78], что приводит к получению перспективных фармакологических агентов.

Нами показано, что действительно Cu-катализируемой реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения полученных в работе азидов **56** и **57** к терминальным ацетиленам гладко образуются целевые 1,2,3-триазольные производные **58a-e** (схема 20). Реакцию проводили в среде диметилформамида при нагревании реакционной смеси до 50°C в присутствии медного купороса и натриевой соли аскорбиновой

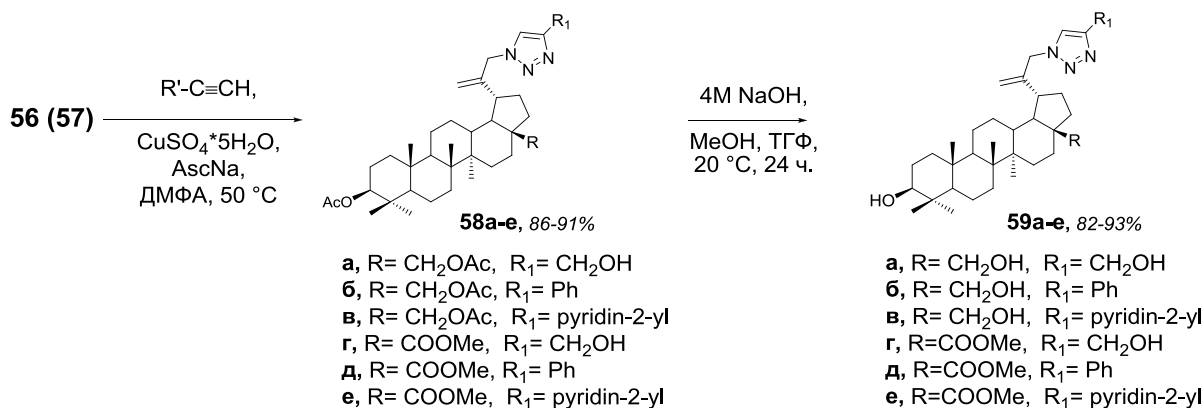
Рисунок 4. Спектры ЯМР ^1H диацетата бетулина **52**, бромпроизводного **54** и азида **56**



кислоты аналогично [196]. Синтезированные 1,2,3-триазолы **58a-e** выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле с выходом 86-91%.

Щелочным гидролизом соединений **58a-e** действием 4М раствора NaOH в смеси метанола и тетрагидрофурана при комнатной температуре получены новые триазольные производные **59a-e** с выходом 82-93%. Синтезированные 1,2,3-триазолы **59a-e** очищали методом препаративной хроматографии на пластинке с силикагелем, используя в качестве элюента систему хлороформ – метанол (20:1).

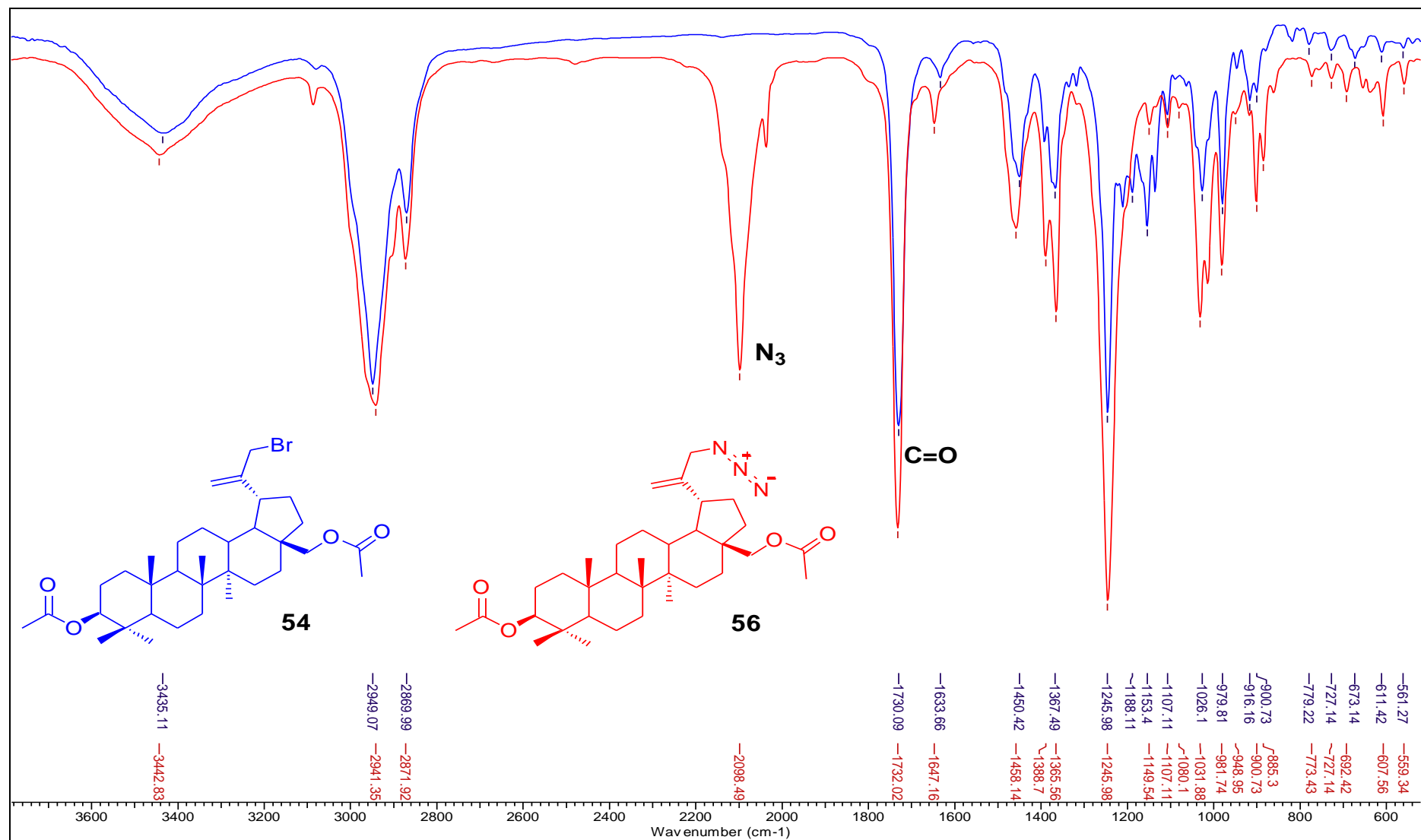
Схема 20



Совокупность спектральных данных, полученных для синтезированных соединений **56,57,58a-e** и **59a-e**, подтверждает их строение. Характерной особенностью ИК-спектров соединений **56** и **57** является наличие интенсивной полосы поглощения в области 2098-2110 см⁻¹, соответствующей валентным колебаниям азидной группы. ИК-спектры бромпроизводного **56** и азида **57** приведены на рисунке 5.

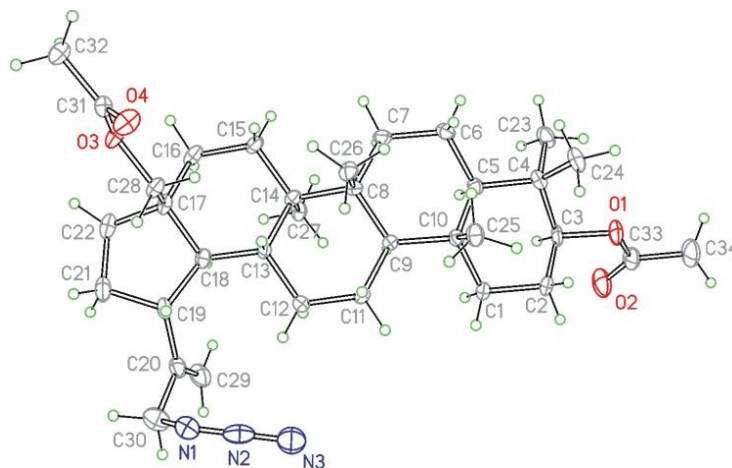
Для азида диацетата бетулина **56** получены данные рентгеноструктурного анализа. Пространственное строение соединения **56** показано на рис. 6. Длины связей и конформации циклов в лупановом остоле соединения **56** близки к литературным данным для диацетата бетулина **52** [200]. Так, конформация пятичленного цикла – конверт с выходом C-17 из плоскости остальных атомов и углом складчатости 41.7°, конформация всех шестичленных циклов – кресло. Конформации заместителей у атомов C-3 и C-17 в соединении **56** также совпадают с таковыми в диацетате бетулина **52** [200], торсионные углы C⁴C³O¹C³³ и C¹⁶C¹⁷C²⁸O³ равны -145.1° и 62.3°. Ориентация изопропильной группы в положении C¹⁹ несколько меняется при введении азидной функции в положение C³⁰, торсионный угол C¹⁸C¹⁹C²⁰C²⁹, равный в диацетате бетулина **52** -47.8°, уменьшается до -29.6° в соединении **56**. В молекуле соединения **56** имеются укороченные внутримолекулярные контакты C-H...O: H³...O² 2.34, H^{22A}...O³ 2.48, H^{23B}...O¹ 2.50 и H^{16A}...O³ 2.51 Å (расстояния C...O 2.703(4), 2.904(4), 2.896(4),

Рисунок 5. ИК-спектры бромпроизводного диацетата бетулина **54** и азида **56**



2.889(3) Å, углы C-H...O 100, 105, 104, 102°); и C¹²-H...N³ с параметрами H...N 2.60, C...N 3.488(5) Å, угол C-H...N 150° (сумма Ван-дер-ваальсовых радиусов H...O 2.68, C...O 3.35, H...N 2.74 и C...N 3.41 Å). В трехмерной каркасной архитектуре кристалла соединения **56** можно выделить укороченный межмолекулярный контакт C³⁰-H...O² (расстояния H...O 2.60, C...O 3.443(4) Å, угол C-H...O 144°).

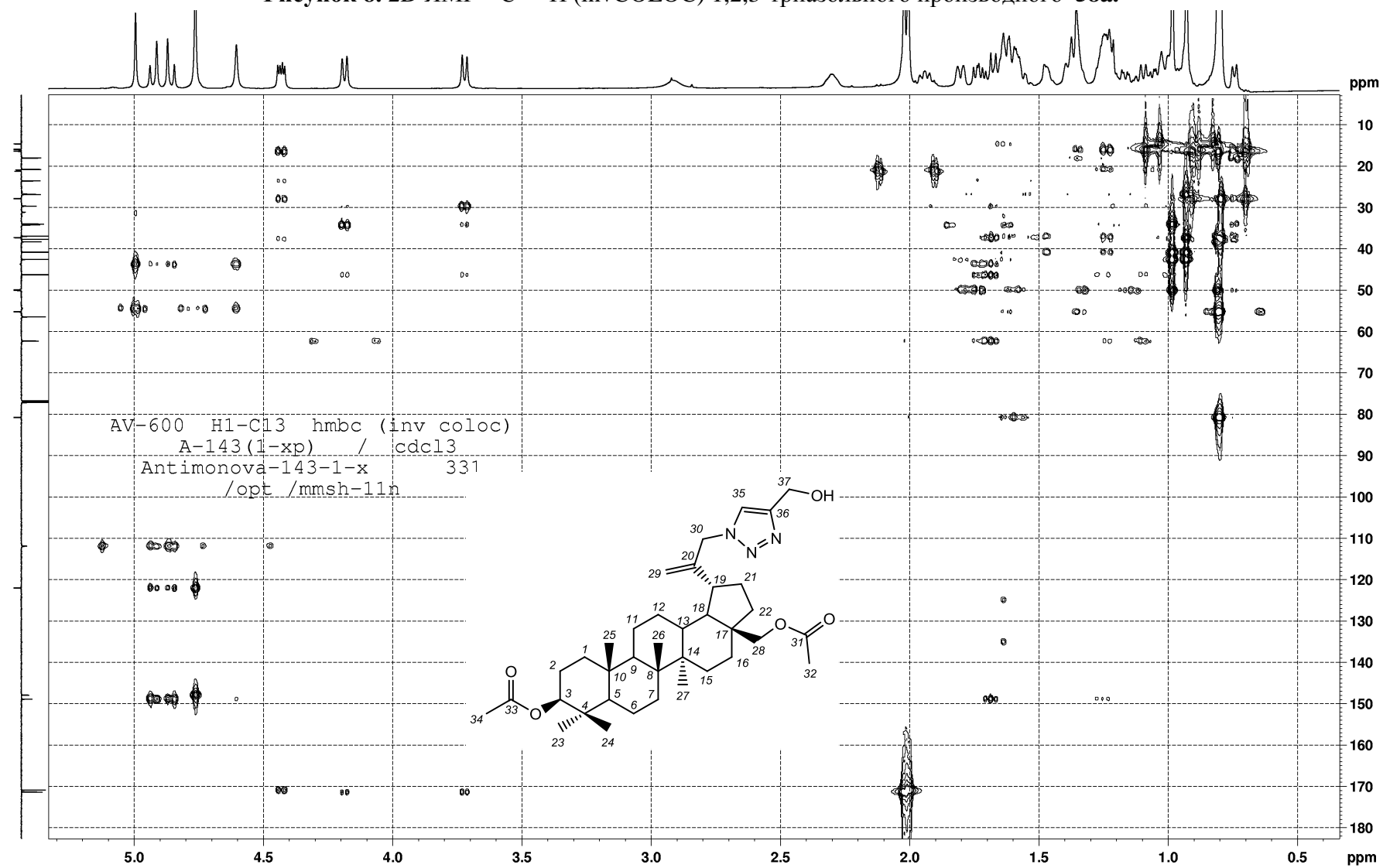
Рисунок 6. Пространственное строение
3β,28-диацетокси-30-азидолуп-20(29)-ена **56** по данным РСА



Спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **58a-e** и **59a-e** полностью соответствуют их структуре и содержат один набор сигналов лупанового остова и заместителя в положении C-30, что указывает на образование одного структурного изомера. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР соединений **58a-e** и **59a-e** выполнено на основании двумерных спектров ЯМР соединений **58a,в,е,56д** с привлечением литературных данных для бетулина и бетулиновой кислоты [145,155,188,201].

В результате данной реакции возможно образование двух структурных изомеров типа А и В (рис. 7). Данные спектров ЯМР полученных продуктов указывают на то, что все синтезированные триазолы **58a-e** образуются в виде одного структурного изомера. Так, в спектре ЯМР ¹H наблюдается один однопротонный сигнал (7.50-8.18 м.д.), соответствующий протону триазольного цикла при C-5'. В спектрах ЯМР ¹³C наблюдаются сигналы C-4',5' триазольного цикла в области 147.70-149.53 м.д. и 119.91-122.67 м.д. соответственно. Анализ двумерного спектра ЯМР ¹³C-¹H (COLOC) 1,2,3-триазольного производного **58a** (рис. 8), в котором наблюдается кросс-пик между сигналами H-30 (4.89 м.д.) и C-5' (122.07 м.д.), свидетельствует об образовании 4-замещенного 1,2,3-триазола (структура А), что подтверждает региоселективность, характерную для Cu-катализируемых реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения

Рисунок 8. 2D ЯМР $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ (invCOLOC) 1,2,3-триазольного производного **58a**.



[202]. В спектрах ЯМР ^1H соединений **59a-e** отсутствует сигнал АсО-группы в области 2.00-2.02 м.д., а также наблюдается смещение сигнала Н-3 на 1.3 м.д. в область сильного поля что согласуется с литературными данными для бетулина и его ацилированных производных [145,155,188,201].

Рисунок 7



Таким образом, нами впервые осуществлено введение 1,2,3-триазолильного заместителя в положение С-30 лупанового остова и показано, что Cu(I)-катализируемая реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения 30-азидолуп-20(29)-енов к терминальным алкинам представляет эффективный способ синтеза 30-замещенных производных тритерпеноидов.

Результаты, представленные в этом разделе, опубликованы в работе [203]

2.5. Синтез 19-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-20,29,30-тринорлупанов

В литературе известны примеры получения 19-дигидропиранил-20,29,30-тринорлупанов по реакции Принса [103]. При этом показано, что использование кислоты Льюиса, в частности хлорида олова, благоприятно для циклизации в дигидропирановое производное (схема 35 литературного обзора).

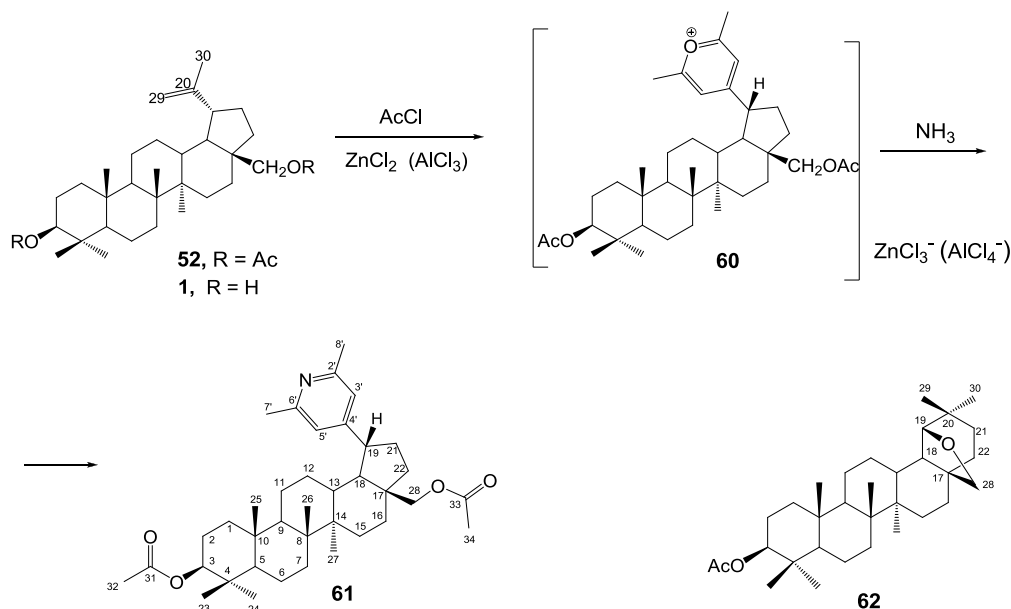
В данной работе осуществлен синтез производных тритерпеноидов лупанового ряда, содержащих фрагмент пиридина по положениям С-20,29,30 лупанового остова. Известно, что эффективным способом получения пиридинов является двойное ацилирование олефинов в присутствии кислот Льюиса с последующей обработкой полученных пирилевых солей аммиаком [204].

Нами найдено, что взаимодействие диацетата бетулина **52** с хлористым ацетилом в присутствии кислоты Льюиса (ZnCl_2 , AlCl_3) с последующей обработкой соли пирилия **60** аммиаком приводит к образованию 3 β ,28-диацетокси-19-(2,6-диметилпиридил)-20,29,30-тринорлупана **61** (схема 21). В качестве второго основного продукта из реакционной смеси был выделен продукт перегруппировки Вагнера-Меервейна – 3 β -О-ацетилаллобетулин **62**. Соотношение соединений **61** и **62** зависит от условий проведения реакции. Так, при использовании 2 экв. кислоты Льюиса (ZnCl_2 ,

AlCl_3) и проведении реакции при 20-40°C соотношение соединений **61:62** составляет ~1:3,5 (по данным спектра ЯМР ^1H), выход выделенного из реакционной смеси соединения **61** составил 12-15%. Увеличение количества ZnCl_2 до 4 экв. и проведение реакции при 40°C позволяет увеличить выход 20,29,30-тринорлупана **61** до 46% (соотношение **61:62** составляет 1.5:1 по данным ЯМР ^1H). Использование SnCl_4 , InCl_3 и $\text{In}(\text{OTf})_3$ в качестве кислоты Льюиса приводит к образованию сложной смеси продуктов, из которой в индивидуальном виде был выделен лишь продукт **62**. При проведении реакции в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ выход 3 β -О-ацетилаллобетулина **62** является практически количественным (ср. [130,131]).

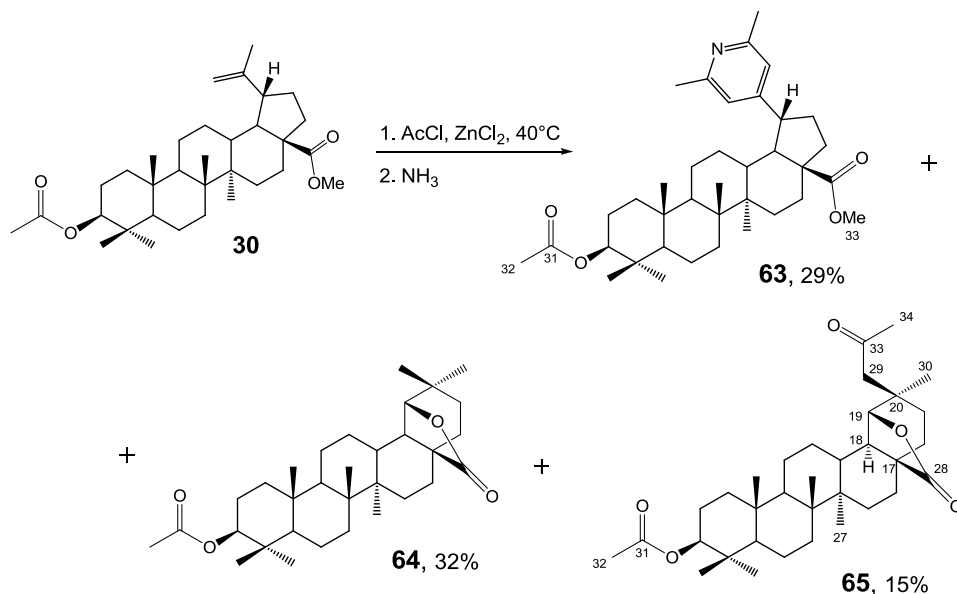
Взаимодействие бетулина **1** с хлористым ацетилом (4экв. ZnCl_2 , 40°C, 5 ч, обработка аммиаком при 0°C) приводит к образованию производного 20,29,30-тринорлупана **61** с выходом 24% (схема 21).

Схема 21



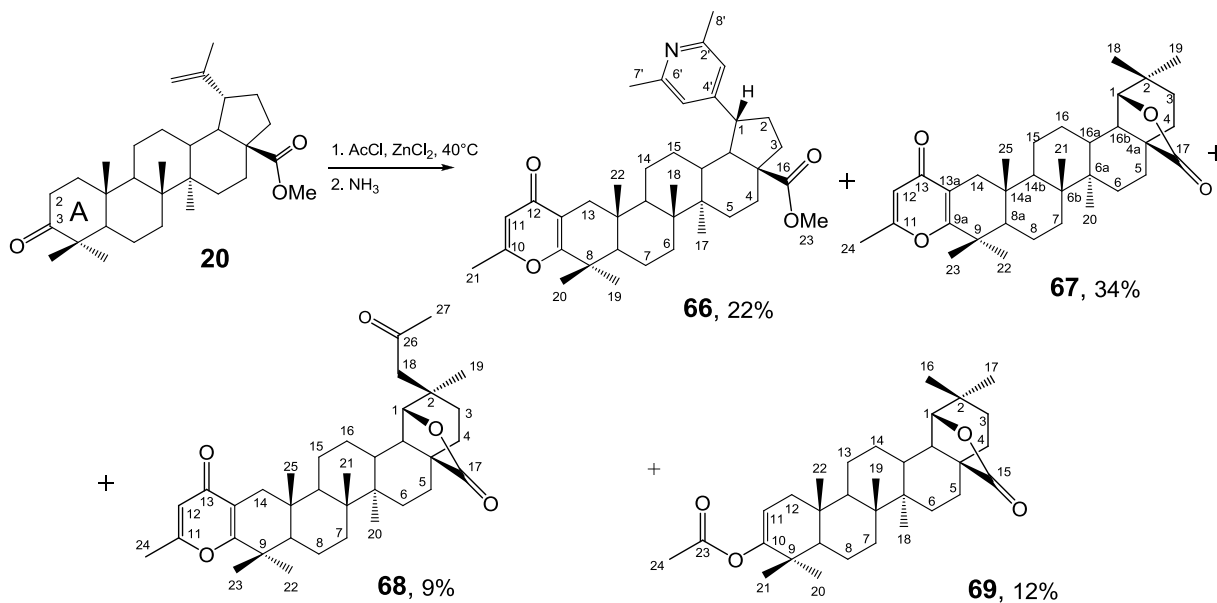
Аналогичное превращение наблюдается для метиловых эфиров 3 β -ацетилбетулиновой и бетулоновой кислот. Так, из реакционной смеси, полученной при взаимодействии 3 β -ацетилбетулиновой кислоты **30** с хлористым ацетилом, были выделены в индивидуальном виде соединения **63** и продукты перегруппировки Вагнера-Меервейна **64** и **65** (схема 22). Выход продуктов реакции **63-65** после разделения и очистки методом тонкослойной хроматографии составил 29%, 32% и 15% соответственно. Образование производного **64** согласуется с литературными данными по перегруппировке бетулиновой кислоты **2** и ее метилового эфира **27** в кислых условиях, в том числе в присутствии кислот Льюиса [131], в то время как продукт **65**, содержащий ацетильную группу в положении C-29, выделен нами впервые.

Схема 22



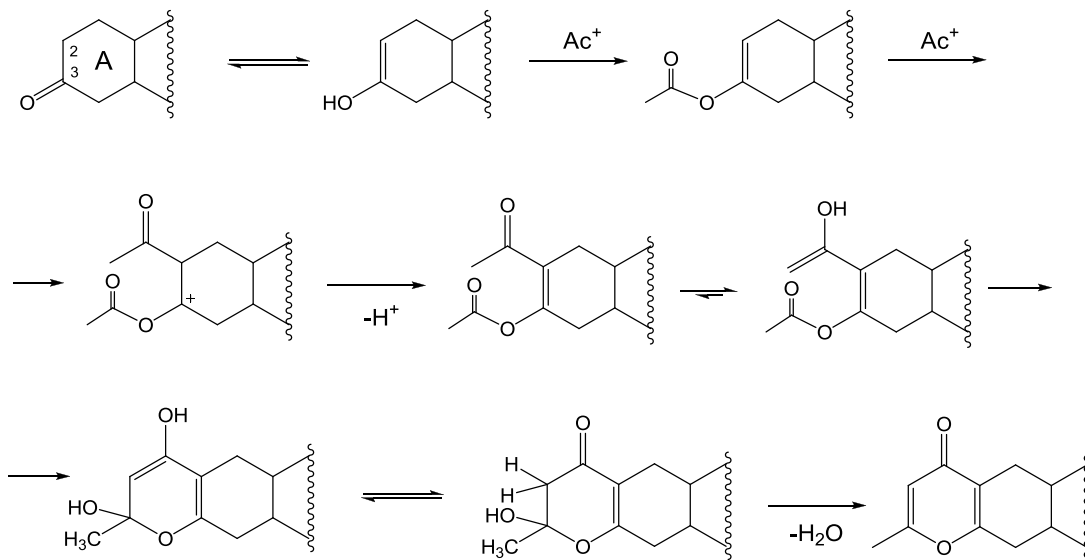
Наличие кетогруппы в положении С-3 метилового эфира бетулоной кислоты **20** обуславливает реализацию еще одного направления реакции, приводящего к образованию 4-окспиранового цикла, аннелированного с кольцом А по связи С-2–С-3 тритерпенового остова (схема 23). Из реакционной смеси, полученной при взаимодействии метилового эфира бетулоновой кислоты **20** с хлористым ацетилом в присутствии ZnCl₂, были выделены соединения **66**, **67**, **68** и **69** с выходом 22%, 34%, 9% и 12% соответственно.

Схема 23



Предположительно, образование соединения **66**, обладающего октадекагидроциклопента[7,8]фенантро[1,2-*g*]хромоновой структурой, и соединений **67** и **68**, обладающих октадекагидрохризено[1,2-*g*]хромоновой структурой, происходит в результате енолизации 3-кетогруппы с последующим ацилированием гидроксигруппы, затем ацилирования двойной связи по положению С-2, циклизации и дегидратации в присутствии кислоты Льюиса (схема 24). Подтверждением данной схемы реакции является выделение из реакционной смеси соединения **69**.

Схема 24



Строение синтезированных соединений **61,63,65-69** установлено на основе данных ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектрологии. Характерной особенностью ИК-спектров соединений **67,68** является наличие интенсивных полос поглощения при 1764, 1771 и 1672, 1673 cm^{-1} , соответствующих валентным колебаниям $\text{C}=\text{O}$ групп лактонового и пиранового циклов соответственно, что так же подтверждает 4-оксопирановую структуру [205]. Более того, в ИК-спектре соединения **66** присутствует только полоса поглощения $\text{C}=\text{O}$ группы пиран-4-она при 1668 cm^{-1} , а в ИК-спектре соединения **69** только полоса поглощения $\text{C}=\text{O}$ группы лактона при 1772 cm^{-1} . Отнесение сигналов в спектрах ЯМР выполнено на основании двумерных спектров ЯМР соединений **61, 66, 67** с привлечением литературных данных для производных бетулина и бетулоновой кислоты [188]. Наличие 2,6-диметилпиридинового заместителя в соединениях **61, 63, 66** подтверждается присутствием синглетных сигналов Н-3', Н-5' (6.73-6.81 м.д.) и Ме-7', Ме-8' (2.45-2.47 м.д.) в спектре ЯМР ^1H . Образование А-аннелированного 4-оксопиранового цикла в соединениях **66-68** подтверждается наличием синглетного сигнала Н-12 (Н-11 в соединении **66**) (5.99-6.03 м.д.), а так же

сигнала Me-24 (Me-21 в соединении **66**) (2.19-2.22 м.д.). Данные двумерного спектра ЯМР ^{13}C - ^1H (COLOC) производного **67**, в котором наблюдается кросс-пик между сигналами C-13 (180.35 м.д.) и H-14 (2.81 м.д.) и отсутствует кросс-пик между сигналами H-14 и метильной группы пиранового цикла, свидетельствуют об образовании 4-оксопиранового цикла (рис 9) В спектре ЯМР ^1H соединения **69** регистрируется сигнал H-11 в области 5.15 м.д. и сигнал ацетатной группы в области 2.12 м.д., что согласуется с литературными данными [206]. Конфигурация заместителей при C-20 в соединении **65** установлена на основании двумерного спектра ЯМР ^1H - ^1H (NOESY), в котором сигнал H-18 имеет кросс-пики с сигналами Me-30 и Me-27 и не имеет взаимодействия с H-29.

Таким образом, нами впервые исследовано превращение лупановых тритерпеноидов в присутствии кислоты Льюиса в производные 19-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-20,29,30-тринорлупанового типа. Установлено параллельное протекание перегруппировки Вагнера-Меервейна с получением производных аллобетулина, а также реакции ацилирования по кольцу А метилового эфира бетулоновой кислоты с образованием соединений, обладающих октадекагидроциклопента[7,8]фенантро[1,2-*g*]хромоновой и октадекагидрохризено[1,2-*g*]хромоновой структурами.

Результаты, представленные в этом разделе, опубликованы в работе [207]

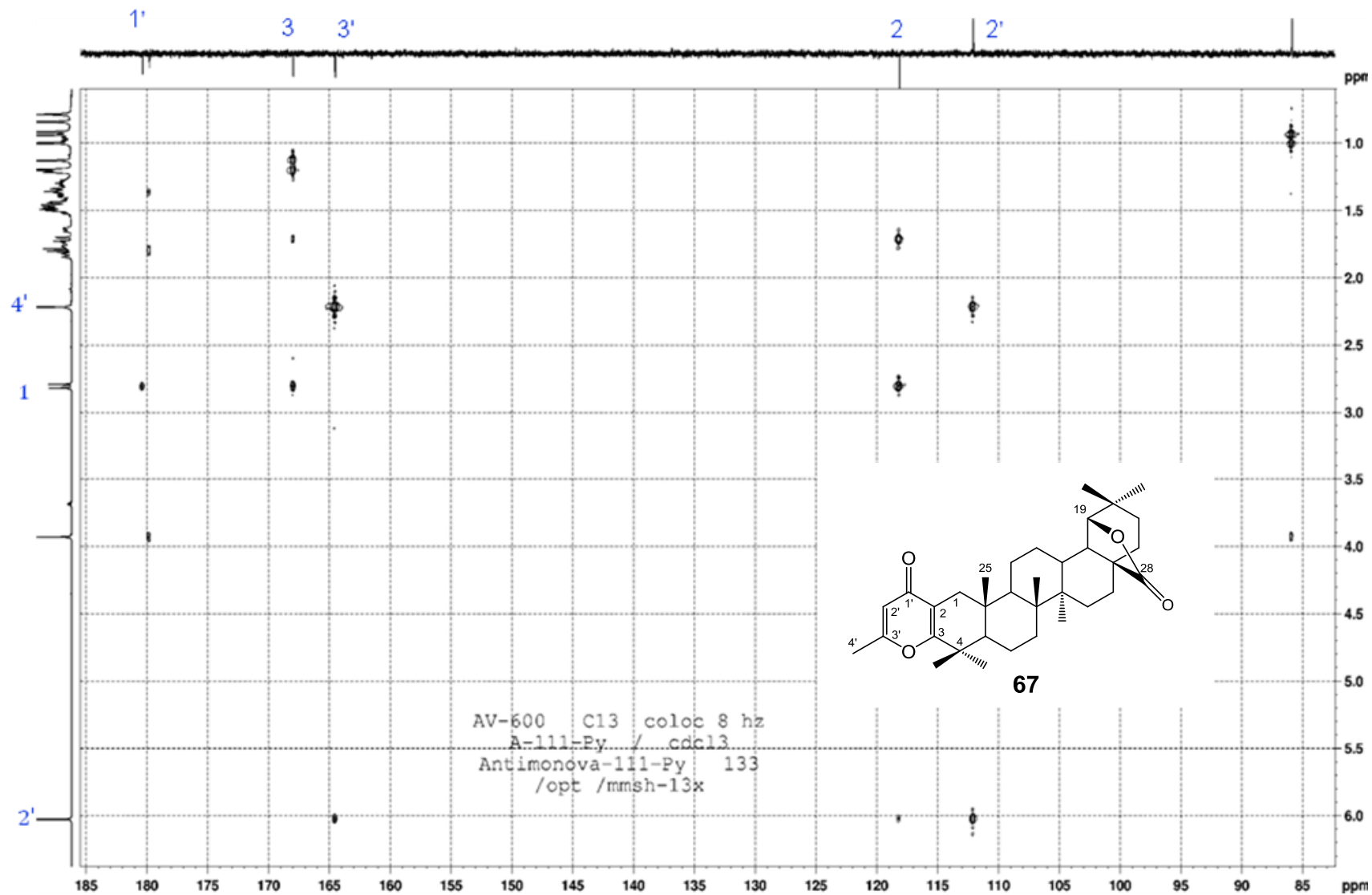
2.6. Результаты исследования биологической активности некоторых синтезированных соединений

Не только выявленные закономерности изучаемых реакций, но и сами синтезированные в работе соединения могут быть значимы в качестве потенциальных фармакологических агентов.

2.6.1. Цитотоксичность производных лупановых тритерпеноидов

На кафедре фундаментальной медицины медицинского факультета НГУ для ряда синтезированных в работе производных лупановых тритерпеноидов (43 соединения), а также для бетулиновой кислоты **2** и бетулоновой кислоты **3** получены данные о цитотоксичности в отношении клеточных культур СЕМ-13 (клетки Т-клеточных лейкозов человека), U-937 (клетки моноцитов человека) и МТ-4 (клетки Т-клеточной лейкемии человека). Цитотоксическая активность исследуемых соединений установлена путём определения концентрации, ингибирующей жизнеспособность опухолевых клеток на 50% (CCID₅₀). Для определения CCID₅₀ использован

Рисунок 9. 2D ЯМР $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ (COLOC) производного **67**.



стандартный МТТ-тест [208,209], который широко применяется для оценки цитотоксичности потенциально противоопухолевых соединений и основан на восстановлении бесцветной соли тетразолия [бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-диметилтетразолия – МТТ-реагент] митохондриальными и цитоплазматическими дегидрогеназами живых метаболически активных клеток с образованием голубых кристаллов формазана. Количество формазана в ДМСО измеряется спектрометрически и снижение показателя оптической плотности в пробах по сравнению с контрольным опытом свидетельствует о цитотоксическом действии вещества [210].

Полученные данные о цитотоксичности тритерпеноидов представлены в таблице 1. Как видно из таблицы 1, амиды бетулоновой кислоты **5a,д,н,с,р,6,7,11** обладают значительной цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам человека. α -Аланиламид бетулоновой кислоты **7** и амиды **5н** и **11**, содержащие фрагменты имидазола и тетраметил-4-гидроксиперидин-4-ила соответственно, обладают цитотоксичностью в концентрациях значительно меньших, чем бетулоновая кислота **3** на моделях лимфоидных опухолевых клеток СЕМ-13 и МТ-4, при этом наибольшей цитотоксичностью по отношению к указанным опухолевым линиям обладает соединение **5н**. Как уже отмечалось ранее, для соединения **5н** выявлена значительная цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам линий HepG2 (0.8 μ M), Jurkat (1.4 μ M) и HeLa (2.0 μ M) [38]. На моделях опухолевых клеток СЕМ-13 и U-937 высокой цитотоксичностью обладает соединение **8** – производное бетулоновой кислоты, содержащее аминоперидин-1-оксильный заместитель в положении С-28 [158]. Среди синтезированных пиперидинилзамещенных амидов бетулоновой кислоты наибольшую цитотоксическую активность показали соединения **5с** и **11**, содержащие остаток тетраметил-4-пиперидина и тетраметил-4-гидроксиперидин-4-ила соответственно, при этом соединение **5с** превосходит активность бетулоновой кислоты **3** и проявляет селективную цитотоксичность к клеткам МТ-4.

Амиды бетулоновой кислоты оказались более активными ингибиторами жизнеспособности опухолевых клеток СЕМ-13, U-937 и МТ-4, чем гидразиды бетулоновой кислоты **46a-e**, причем природа заместителя в ароматическом фрагменте ацилгидразидов оказывает влияние на цитотоксичность по отношению к лимфоидным опухолевым клеткам. Наибольшую ингибирующую активность в этом ряду проявляет гидразид бетулоновой кислоты **46г**, содержащий 6-(трифторметил)-2-фтор-3-хлорфенильный заместитель. Это соединение несколько превышает активность бетулоновой кислоты **3** по отношению к опухолевым клеткам человека U-937.

Обращает внимание значительная цитотоксичность амидоксима 3-О-ацетилбетулина **40** по отношению к опухолевым клеткам человека СЕМ-13, U-937 и МТ-4.

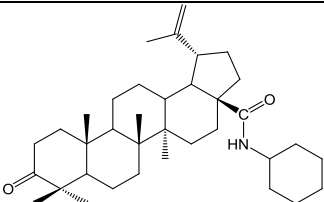
Соединения **36** и **37** – производные бетулина, содержащие в своей структуре тетразольные циклы, проявляют низкую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам человека, при этом для 3-тетразолилэтоксииминопроизводного метилового эфира бетулоновой кислоты **39** характерна избирательность цитотоксического действия по отношению к лимфоидным опухолевым клеткам СЕМ-13 и МТ-4.

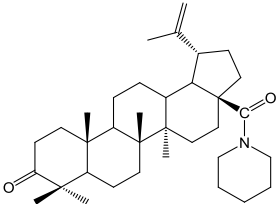
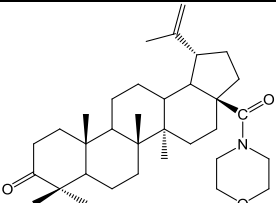
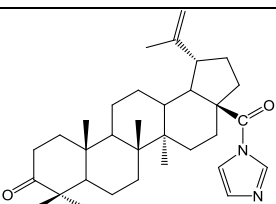
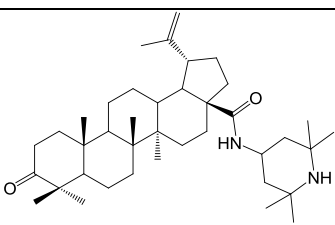
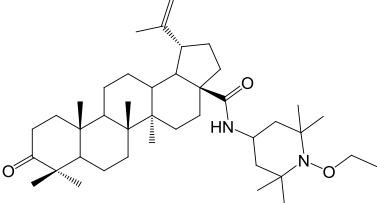
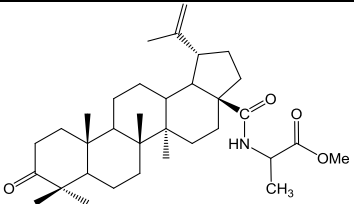
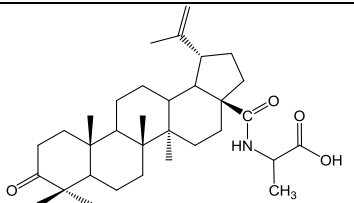
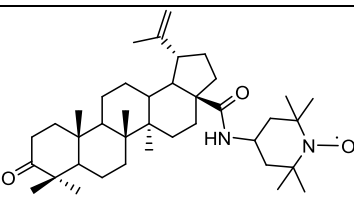
В ряду гетероциклических производных бетулоновой кислоты (соединения **49а-е**), содержащих 1,3,4-оксадиазольный заместитель в положении С-17, наибольшую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам человека проявляют соединения **49д,е**, содержащие *n*-бромфенильный или пиридинильный заместитель в положении С-5' оксадиазольного цикла. Следует отметить, что оксадиазолы с пиридиновыми заместителями отмечены ранее в ряду противоопухолевых, антимитотических и апоптоз-индуцирующих агентов [183,211].

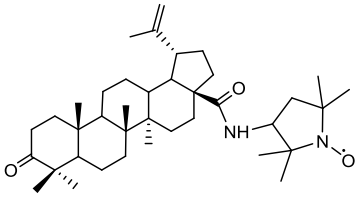
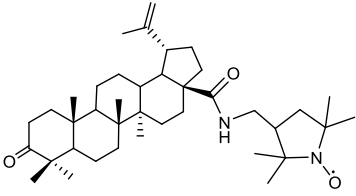
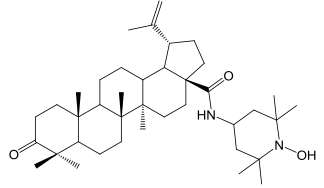
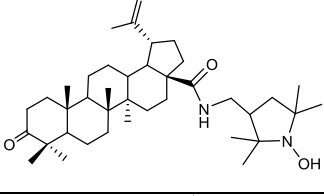
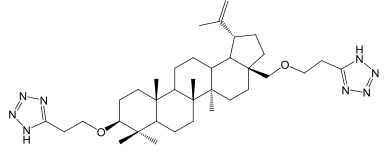
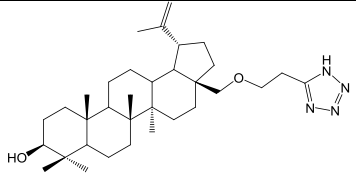
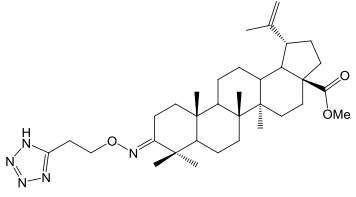
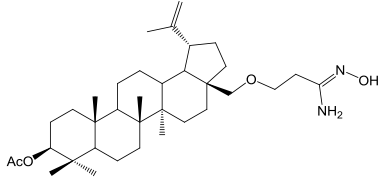
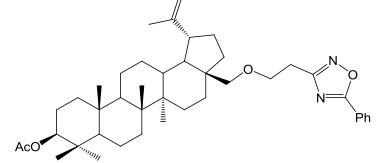
Соединения **58а-д**, содержащие фрагменты замещенных 1,2,3-триазолов в положении С-30, характеризуются избирательной цитотоксичностью по отношению к клеткам МТ-4. При этом производные диацетата бетулина **58б** и **58в** обладают наибольшей цитотоксичностью.

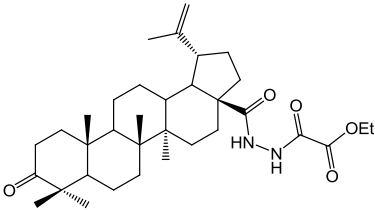
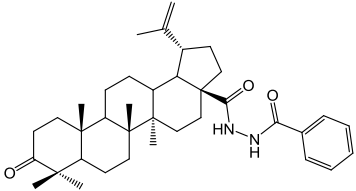
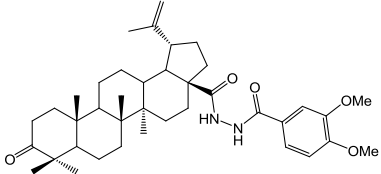
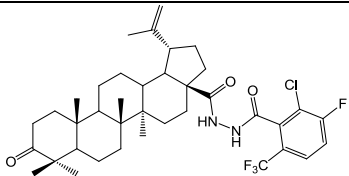
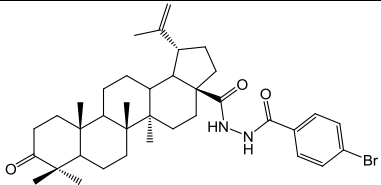
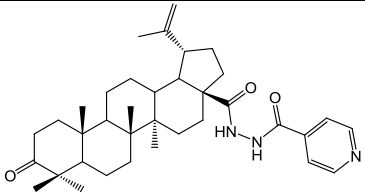
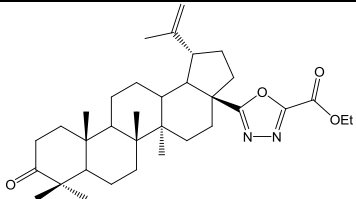
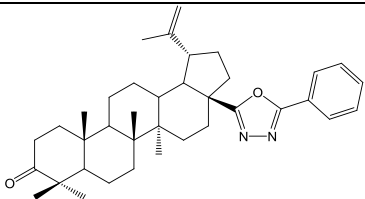
Обращает внимание значительная цитотоксичность синтезированных в работе гетероциклических производных 20,29,30-норлупана. Так, для **61** характерна селективность по отношению к клеткам СЕМ-13, в то время как производное **66**, содержащее дополнительный А-пираноаннелированный фрагмент, обладает селективной цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам МТ-4.

Таблица 1. Цитотоксичность лупановых тритерпеноидов

№ п.п.	Соед.	Структура	Опухолевые клетки, CCID ₅₀ (мкМ)		
			СЕМ-13	U-937	МТ-4
1	5а		11.6±2.1	н/д	10.7±0.4

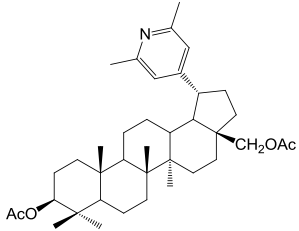
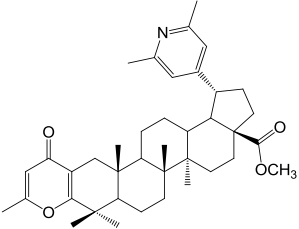
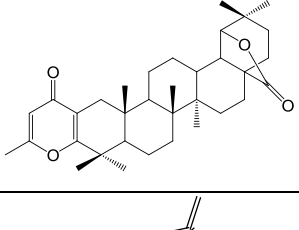
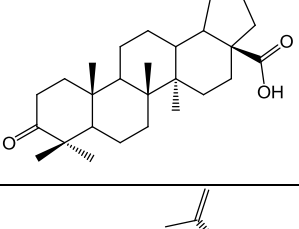
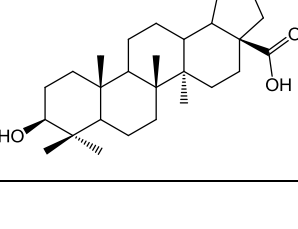
№ п.п.	Соед.	Структура	СЕМ-13	U-937	MT-4
2	5б		7.5±8.8	н/д	26.4±7.1
3	5д		6.3±1.1	н/д	7.5±0.8
4	5н		1.4±0.6	н/д	4.5±0.5
5	5с		5.8±1.1	6.0±2.5	1.8±0.3
6	5р		10.1±2.7	12.4±3.1	8.5±1.1
7	6		11.7±1.7	н/д	14.1±1.8
8	7		6.3±1.1	н/д	6.3±0.3
9	8		7.1±1.4	10.2±4.4	28.9±4.2

№ п.п.	Соед.	Структура	СЕМ-13	U-937	MT-4
10	9		47.9±6.3	20.9±3.8	49.0±8.4
11	10		34.5±3.1	15.9±2.3	22.1±2.9
12	11		7±1.8	12±3.4	7±1.3
13	13		16±4.3	21±2.5	11±2.3
14	36		36±3.3	72±13.6	60±2.5
15	37		25±1.2	56±7.1	46±1.6
16	39		5.5±0.8	51±5.1	7.2±1.7
17	40		4±1.8	5.5±2.1	7±2.6
18	41		13.5±0.6	4.2±1.3	50±8.6

№ п.п.	Соед.	Структура	СЕМ-13	U-937	MT-4
19	46a		105±12.5	33±3.2	80±5.1
20	46б		72±8.7	22±3.6	32±5.7
21	46в		41±2.19	32±1.5	44±5.3
22	46г		32±3.9	12±1.7	9±2.1
23	46д		35±6.1	23±6.7	14±2.3
24	46е		57±8.3	24±3.8	19±3.0
25	49a		120±8.2	26±4.9	79±3.4
26	49б		63±4.6	35±3.2	62±5.6

№ п.п.	Соед.	Структура	СЕМ-13	U-937	MT-4
27	49в		52±3.4	28±3.3	45±8.1
28	49д		37±5.1	15.4±1.8	15.8±2.1
29	49е		33±4.2	18.6±3.2	10.5±1.8
30	56		34±6.8	62±5.7	10±4.3
31	57		21±2.6	51±7.4	18±2.8
32	58а		53±8.50	72±13.1	37±24.29
33	58б		64±19.3	49±2.8	5±1.7
34	58в		39±3.8	60±13.7	7±1.1

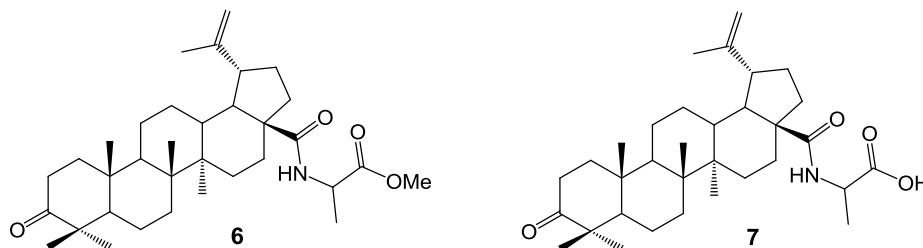
№ п.п.	Соед.	Структура	СЕМ-13	U-937	MT-4
35	58Г		28±6.3	58±12.2	12±2.2
36	58Д		43±6.7	70±18.2	27±4.5
37	58е		56±6.4	52±5.1	10±2.1
38	59Б		35±1.8	56±1.8	22±2.5
39	59В		26±2.1	51±4.7	10±1.9
40	59Д		8±1.3	32±7.1	20±2.6

№ п.п.	Соед.	Структура	СЕМ-13	U-937	MT-4
41	61		7±2.1	36±8.3	25±3.5
42	66		18±2.8	30±14.1	7.5±1.1
43	67		32±8.8	44±12.7	34±2.1
44	3		12±2.5	10±1.8	19±3.8
45	2		4.1±1.4	14.2±1.8	11.6±2.0

Таким образом, наиболее перспективными соединениями для дальнейшего изучения в качестве потенциальных противоопухолевых агентов являются амиды бетулоновой кислоты – соединения **6,7**, нитроксиламид **8** и его восстановленное производное **5с**. Интерес для дальнейшего изучения представляют также 30-(4-*R*-триазол-1-ил)луп-20(29)-ены **58б,в**, проявившие значительную цитотоксичность на модели лимфоидных опухолевых клеток человека MT-4.

2.6.2. Острая токсичность и противовоспалительная активность α -аланинамидов бетулоновой кислоты

В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН определена острая токсичность амидов бетулоновой кислоты, содержащих фрагмент α -аланина (α -аланинамиды **6** и **7**), а также изучены их противовоспалительные свойства.



Острая токсичность α -аланинамидов **6**, **7** определена при однократном введении этих соединений в желудок мышам. Параметры токсичности определяли по методу Кербера [212]. Полученные данные ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) позволяют отнести исследуемые соединения **6,7** к малотоксичным веществам.

Наличие противовоспалительного действия у α -аланинамидов **6** и **7** определено по способности купировать у мышей воспалительный отек лапы, индуцированный гистамином, кроме того у соединения **7** противовоспалительные свойства дополнительно изучены на модели воспаления лапы, вызванного каррагенином [213]. В качестве соединения сравнения использован нестероидный противовоспалительный препарат индометацин в дозе 20 мг/кг. Флогогены (0.1% раствор гистамина или 1.5% водная взвесь каррагенина с твином) введены субпланарно в заднюю лапу мышей в объеме 0.05 мл. Тестируемые соединения вводились внутрижелудочно в дозе 50 мг/кг за 1 ч до введения флогогена. Противовоспалительный эффект определен по величине индекса воспаления, который подсчитывали в процентах по отношению разности масс воспаленной и здоровой лап к массе здоровой, и результат приведен в таблице 2.

Так, из таблицы 2 видно, что при воспалении, вызванном гистамином, амиды **6** и **7**, так же как и бетулоновая кислота **3**, снижают в ~ 1.4 раза выраженность отека лапы мышей. Однако их эффект ниже, чем у индометацина, уменьшающего величину отека в ~ 2.4 раза. В условиях воспаления, вызванного каррагенином, соединение **7** снижает в 1.3 раза выраженность отека лапы мышей, тогда как бетулоновая кислота **3** уменьшает отек в 1.2 раза, а индометацин – в 1.4 раза. Таким образом, в условиях воспаления, вызванного каррагенином, амид **7** несколько превосходит по противовоспалительной активности свой структурный аналог бетулоновую кислоту **3** и незначительно уступает эталонному препарату индометацину.

Таблица 2. Влияние бетулоновой кислоты **3** и α -аланинамидов **6**, **7** на величину воспалительного отека лапы мышей, индуцированного гистамином или каррагенином

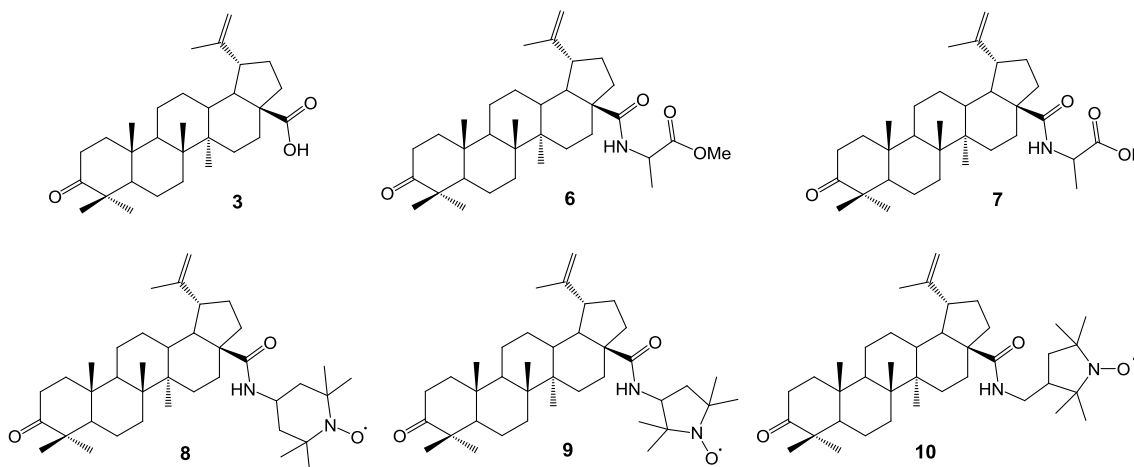
Соединение	Индекс гистаминового отека, %	Индекс каррагенинового отека, %
Контроль	20.25 \pm 1.46	65.9 \pm 1.5
6	14.92 \pm 1,22*	-
7	14.75 \pm 1.67*	51.3 \pm 3.4**
3	14.54 \pm 1.4*	53.3 \pm 3.3*
Индометацин	8.47 \pm 1.11***	48.4 \pm 3.2***

*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 в сравнении с контролем

На основании полученных данных можно заключить, что α -аланинамиды бетулоновой кислоты обладают умеренным противовоспалительным действием, но уступают эталонному препарату индометацину.

2.6.3. Гепатопротекторные и антиоксидантные свойства амидов бетулоновой кислоты

Ранее было показано, что α -аланинамиды **6** и **7** проявляют гепатопротекторный эффект в виде уменьшения некробиотических поражений печеночной паренхимы [214] антиоксидантные свойства [146], а также умеренное противоопухолевое и выраженное антиметастатическое действие [215]. Дальнейшие исследования антиоксидантных и гепатопротекторных свойств соединений **6** и **7**, а также нитроксиламидов **8-10** проводилось в лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН на двух видах лабораторных животных (мыши, крысы) с использованием разных моделей токсического гепатита с однократным и многократным введением исследуемых соединений **6-10**.



Антиоксидантный и гепатопротекторный эффекты оценены по способности снижать в сыворотке крови концентрацию продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА), маркеров цитолиза – трансаминаз (АЛТ, АСТ) и холестаза – щелочной фосфатазы (ЩФ). Результаты исследования приведены в таблице 3.

Таблица 3 Влияние однократного введения бетулоновой кислоты **3** и α -аланинамидов **6,7** на биохимические показатели сыворотки крови мышей с индуцированным CCl_4 -гепатитом

	АЛТ, мккат/л	МДА, мкмоль/л
Контроль	253.60±54.40	2.35±0.55
6	200.70±28.48	1.44±0.23
7	149.25±37.82 ^{*#}	1.08±0.14 [*]
3	287.55±40.88	1.47±0.15

^{*}P<0.05 различия с контролем достоверны; [#]P<0.05 различия с **3** достоверны

Изучение антиоксидантных и гепатопротекторных свойств соединений **6** и **7** на мышах с индуцированным CCl_4 -гепатитом показало, что однократное внутрижелудочное введение амидов **6** и **7** в дозе 50 мг/кг за час до гепатотоксина снижает активность АЛТ в крови в ~1.3 и ~1.7 раз соответственно относительно контроля, что свидетельствует о защите гепатоцитов от повреждения CCl_4 , и уменьшает концентрацию МДА ~1.6 и ~2.2 раза соответственно. Антиоксидантная активность соединения **6** не уступает, а соединения **7** в ~1.4 раза превосходит активность бетулоновой кислоты **3**.

При исследовании соединений **6** и **7** при многократном (9-ти дневном) введении в дозе 50 мг/кг крысам в модели CCl_4 -гепатита [216] показано, что соединение **6** проявляет антицитолитический эффект, снижая активность АЛТ и АСТ соответственно в 1.8 и в 1.4 раза по сравнению с контролем. Кроме того, у соединения **6** отмечена тенденция к проявлению антихолестазной активности. По выраженности гепатопротекторного действия амид **6** не уступает эталонному веществу дигидрокверцетину (ДКВ), а по величине антиоксидантного эффекта α -аланинамиды **6** и **7** превосходят ДКВ в ~2 и ~3.2 раза соответственно (табл. 4).

Таблица 4. Влияние 9-ти дневного введения бетулоновой кислоты **3** и α -аланинамидов **6**, **7** на биохимические показатели сыворотки крови крыс с индуцированным CCl_4 -гепатитом

	АЛТ, мккат/л	АСТ, мккат/л	ЩФ, Ед/л	МДА, ммоль/л
Контроль	3.76±0.56	6.34±0.68	226.0±19.7	2.45±0.16
6	2.08±0.15*	4.54±0.43	193.5±16.9	1.74±0.15*
7	2.49±0.32	6.16±0.68	234.4±12.9	1.08±0.16*
3	1.93±0.13	4.38±0.72	217.0±26.7	5.46±0.63*
ДКВ	1.69±0.32	4.24±0.70	225.5±37.2	3.47±0.64*

*P<0.05 различия с контролем достоверны

Нитроксиламида **8-10** изучены на модели холестатического гепатита у мышей с внутрибрюшинным введением водно-твиновой взвеси альфа-нафтилизотиоцианата (АНИТ) и результаты представлены в таблице 5. Так, установлено, что производные **8** и **10** вызывают достоверное снижение ЩФ, но не влияют на уровень билирубина. Результаты свидетельствуют о том, что исследуемые соединения **8,10** проявляют умеренный антихолестатический эффект, который уступает эффекту референсного препарата – липоевой кислоты, которая понижает оба маркера холестаза [217].

Таблица 5. Влияние нитроксиламидов **8-10** на биохимические маркеры холестаза в крови мышей с АНИТ-гепатитом

	Доза, мг/кг	ЩФ, Ед/л	Билирубин общий, мкмоль/л
Контроль	-	291.13±20.61 [#]	5.62±0.57
8	50	220.9±13.11*	4.3±0.61
9	50	253.12±19.62 ^{##}	6.54±0.63
10	50	228.27±11.05*	5.24±1.39
Липоевая к-та	20	210.72±13.74**	3.5±0.75*

*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 – различия с контролем достоверны; [#]P<0.05, ^{##}P<0.01 – различия с липоевой кислотой достоверны

Следует отметить, что дополнительное исследование гепатопротекторных свойств соединения **8** в модели острого CCl_4 -гепатита показало наличие у него достоверного антицитолитического и антихолестатического действия [217], а введение этого соединения мышам линии C57Bl/6j с перевиваемой карциномой легких не стимулирует рост опухолевого трансплантата и увеличивает продолжительность жизни животных-опухоленосителей [218].

Результаты, представленные в этом разделе, опубликованы в работах [158,189,217,219]

Глава 3. Экспериментальная часть

ИК-спектры записывали на приборе Vector-22 в таблетках KBr. УФ-спектр записывали на спектрометре HP 8453 UV-Vis в хлороформе. Спектры ЯМР растворов соединений в CDCl_3 регистрировали на спектрометрах Bruker AV-300 [рабочие частоты 300.13 МГц (^1H), 75.47 МГц (^{13}C) и 282.37 МГц (^{19}F)], AV-400 [рабочие частоты 400.13 МГц (^1H) и 100.78 МГц (^{13}C)] и AV-600 [рабочая частота 60.83 МГц (^{15}N)]. Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C определяли по стандартным методикам снятия спектра в режиме J-модуляции (JMOD) и с внерезонансным подавлением протонов (off-resonance). Спектры 2D ЯМР ^1H - ^1H (COSY) и ^{13}C - ^1H (COXH, COLOC) соединений записывали на приборе Bruker AV-600 с рабочей частотой 600.30 МГц для ^1H и 150.96 МГц для ^{13}C в CDCl_3 с использованием стандартных программ фирмы Bruker. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя – дейтерохлороформа (δ_{C} 76.90 м.д.) и остаточный сигнал протона хлороформа (δ_{H} 7.24 м.д.). Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовали различные типы протон-протонной и углерод-протонной корреляционной спектроскопии (COSY, COXH, COLOC). Масс-спектры соединений получали на масс-спектрометрах высокого разрешения Finnigan MAT 8200 и DFS (Double Focusing Sector) Thermo Electron Corporation с ионизирующим напряжением 70 эВ. Величины удельного вращения ($[\alpha]_{\text{D}}$) измеряли на поляриметрах Polamat A и PolAArg 73005 в хлороформе при комнатной температуре. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Кофлера (производство ГДР). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе модель 1106 фирмы Carlo Erba. Рентгеноструктурный эксперимент проводили на дифрактометре Bruker P4 (Mo $\text{K}\alpha$ -излучение с графитовым монохроматором, $2\theta/\theta$ -сканирование в области $2\theta < 50^\circ$). Вводили поправку на поглощение эмпирическим методом по Ψ -кривым. Структуры расшифровывали прямым методом по программе SHELXS-97 [220]. Уточнение параметров структур проводили методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении по программе SHELXL-97 [220]. Спектры ЭПР растворов радикалов в хлороформе записывали на радиоспектрометре "Bruker ESP-300" (микроволновая частота 9.7641 ГГц; мощность микроволнового излучения 265 мВт; частота модуляции 100 кГц; амплитуда модуляции 0.005 мТ), снабженном прямоугольным двойным резонатором. Численное моделирование спектров ЭПР AP осуществляли по программе Winsim 2002 [221] с алгоритмом многопараметрической оптимизации SIMPLEX. Изотропные константы

СТВ (a_N) измеряли как расстояние между низкополевой и центральной компонентами спектра ЭПР.

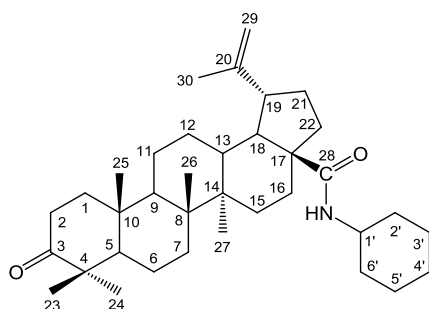
Протекание реакции и чистоту полученных продуктов контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 с использованием хлороформа и систем: хлороформ-ацетонитрил и хлороформ-метанол в различных соотношениях. Проявление пятен производили путем опрыскивания пластин 20% H_2SO_4 с последующим нагреванием до 100°C. Продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на окиси алюминия (Реахим, ТУ 6-09-3916-78, II ст. активности) или силикагеле КСК (0-70 мк) или Acros (0.035-0.70 мм, диаметр пор 6 нм). Использовали свежеперегнанные растворители и реагенты квалификации «ч».

Бетулин **1** получали экстракцией коры березы *Betula pendula*. 3 β -Ацетилбетулин **14**, бетулоновую кислоту **3**, хлорангидриды бетулоновой и 3 β -ацетилбетулиновой кислот (**4** и **45** соответственно) получены по методике, описанной в работе [145]. бетулиновую кислоту **2** и ее эфир **27** – по [222], оксимы тритерпеноидов – по [223].

Натриевая соль аскорбиновой кислоты. Смесь 1.77 г (0.01 моль) аскорбиновой кислоты и 0.85 г (0.01 моль) гидрокарбоната натрия в 10 мл воды перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 ч до прекращения выделения CO_2 , затем к реакционной смеси добавляли 5 мл этанола и 5 мл ацетонитрила, выпавший осадок отфильтровывали. Получали 1.75 г (87%) аскорбата натрия, который далее использовали без дополнительной очистки. Т. пл. 221°C. Найдено: С 36.37, Н 3.55. $C_6H_7NaO_6$. Вычислено: С 36.38, Н 3.56, Na 11.6.

Общая методика синтеза амидов 5а-с, 6, 8-10. К раствору 2.12 ммоль (1 г) хлорангидрида **4** в 60 мл сухого хлористого метилена прибавляли 4.24 ммоль амина и 8.48 ммоль (1.19 мл) перегнанного триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 48 ч, периодически перемешивая, затем промывали 10%-ным раствором соляной кислоты и водой, высушивали безводным $MgSO_4$ и упаривали. Остаток хроматографировали на окиси алюминия, используя в качестве элюента хлористый метилен, и высушивали над P_2O_5 . Соединения получали в виде аморфного порошка.

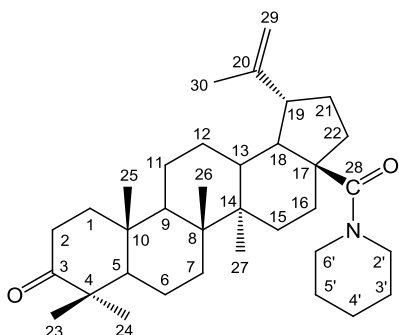
N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]циклогексиламин 5а. Выход 74%, $[\alpha]_D^{20} +22^\circ$ (с



3.6). Масс-спектр (m/z): 535.43718 $[M]^+$. $C_{36}H_{57}NO_2$. Вычислено: 535.43890. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.86 (3H, с, Me), 0.91 (3H, с, Me), 0.92 (3H, с, Me), 0.95 (3H, с, Me), 1.00 (3H, с, Me), 1.61 (3H, с, Me-30),

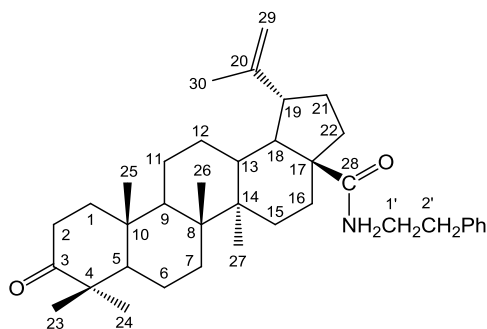
3.10 (1H, тд, $J_1=11.2$, $J_2=3.8$, H-19), 3.69 (1H, м, H-1'), 4.52 и 4.67 (2H, оба уш.с, H-29, 29), 5.43 (1H, д, $J=8.3$, CONH) (приведены только характеристичные сигналы протонов).

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]пиперидин 5б. Выход 84%, $[\alpha]_D^{20} +21^\circ$ (с 5.2).



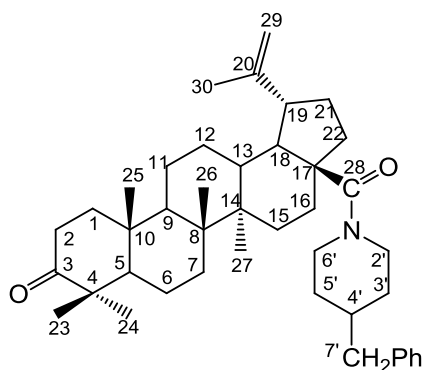
Масс-спектр (m/z): 521.42281 $[M]^+$. $C_{35}H_{55}NO_2$. Вычислено: 521.42326. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 0.85 (3H, с, Me), 0.90 (3H, с, Me), 0.91 (3H, с, Me), 0.94 (3H, с, Me), 0.99 (3H, с, Me), 1.61 (3H, с, Me-30), 2.91 (2H, м, H-13,19), 3.45 (4H, м, H-2',2',6',6'), 4.50 и 4.65 (2H, оба уш.с, H-29, 29) (приведены только характеристичные сигналы протонов).

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-2-фенилэтиламин 5в. Выход 72%, $[\alpha]_D^{20} +31^\circ$ (с 5.3).



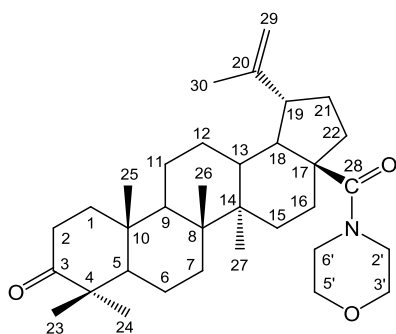
Масс-спектр (m/z): 557.42227 $[M]^+$. $C_{38}H_{55}NO_2$. Вычислено: 557.42326. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1639 (CONH), 1704 (C=O), 3392 (CONH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.88 (3H, с, Me), 0.91 (6H, с, 2Me), 0.98 (3H, с, Me), 1.02 (3H, с, Me), 1.63 (3H, с, Me-30), 2.40 (3H, м, H-2,1',1'), 2.78 (2H, м, H-2, 13), 3.20 (1H, тд, $J_1=11.9$, $J_2=4.8$, H-19), 3.48 (2H, м, H-2',2'), 4.54 и 4.68 (2H, оба уш.с, H-29, 29), 5.66 (1H, т, $J=5.3$, CONH), 7.15-7.29 (5H, м, Ph) (приведены только характеристичные сигналы протонов).

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-4-бензилпиперидин 5г. Выход 87%, $[\alpha]_D^{20} +8^\circ$



(с 3.6). Масс-спектр (m/z): 611.46932 $[M]^+$. $C_{42}H_{61}NO_2$. Вычислено: 611.47020. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.89 (3H, с, Me-25), 0.91 (1H, м, H-12), 0.93 (3H, с, Me-27), 0.95 (3H, с, Me-26), 0.99 (3H, с, Me-24), 1.03 (3H, с, Me-23), 1.07 (2H, м, H-3', 5'), 1.13 (1H, м, H-15), 1.24-1.46 (12H, м, H-1, 5, 6, 6, 7, 7, 9, 11, 11, 15, 21, 22), 1.46 (1H, м, H-16), 1.52 (1H, т, $J=11.2$, H-18), 1.60-1.76 (4H, м, H-12,3',4',5'), 1.65 (3H, с, Me-30), 1.85 (2H, м, H-1, 21), 1.92 (1H, м, H-22), 2.07 (1H, дт, $J_1=13.3$, $J_2=3.4$, H-16), 2.36 (1H, м, H-2), 2.43 (1H, м, H-2), 2.51 (2H, д, $J=7.2$, H-7',7'), 2.64 (2H, м, H-2', 6'), 2.92 (1H, ддд, $J_1=13.1$, $J_2=11.4$, $J_3=3.6$, H-13), 2.97 (1H, тд, $J_1=11.0$, $J_2=3.9$, H-19), 4.32 (2H, м, H-2', 6'), 4.54 и 4.69 (2H, оба уш.с, H-29, 29), 7.09 (2H, м, $2H_o$), 7.15 (1H, м, H_n), 7.23 (2H, м, $2H_m$).

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]морфолин 5д. Выход 73%, $[\alpha]_D^{20} +23^\circ$ (с 4.2).

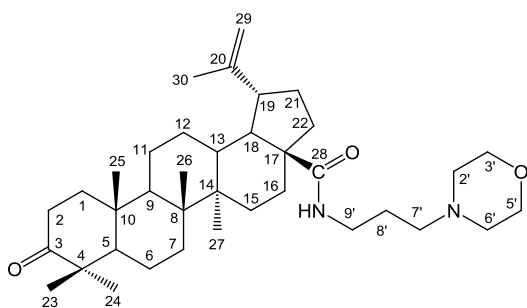


протонов).

Масс-спектр, m/z : 523.40126 $[M]^+$. $C_{34}H_{53}NO_3$.

Вычислено: 523.40252. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 0.85 (3H, с, Me), 0.91 (6H, с, 2Me), 0.96 (3H, с, Me), 0.99 (3H, с, Me), 1.61 (3H, с, Me-30), 2.88 (2H, м, H-13, 19), 3.55 (8H, м, H-2',2',3',3',5',5',6',6'), 4.51 и 4.65 (2H, оба уш.с, H-29,29) (приведены только характеристичные сигналы

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-3-морфолинопропиламин 5е. Выход 75%,



$[\alpha]_D^{20} +26^\circ$ (с 3.6). Масс-спектр (m/z): 580.46206

$[M]^+$. $C_{37}H_{60}N_2O_3$. Вычислено: 580.46037. ИК-

спектр (ν , cm^{-1}): 1638 (CONH), 1699 (C=O),

3357 (CONH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц):

0.83 (3H, с, Me-25), 0.89 (6H, с, Me-26, 27),

0.91 (1H, м, H-12), 0.93 (3H, с, Me-24),0.98

(3H, с, Me-23), 1.07 (1H, дт, $J_1=13.2$, $J_2=3.2$, H-15), 1.15-1.52 (14H, м, H-1,5,6,6,7,7,9,11,

11,15,16,18,21,22), 1.59 (3H, с, Me-30), 1.60-1.68 (4H, м, H-12,22,8',8'), 1.82 (1H, м, H-1),

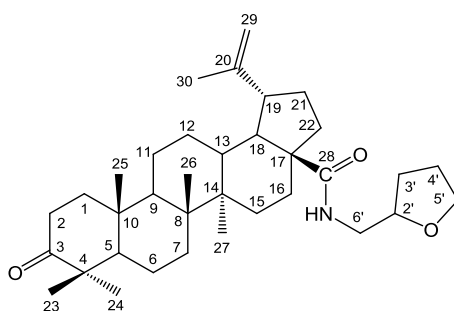
1.87 (1H, м, H-21), 1.90 (1H, м, H-16), 2.31 (1H, м, H-2), 2.35-2.43 (7H, м, H-2,3',3',5',5',7',

7'), 2.46 (1H, ддд, $J_1=13.0$, $J_2=11.5$, $J_3=3.8$, H-13), 3.07 (1H, тд, $J_1=11.2$, $J_2=4.5$, H-19), 3.24

(2H, тд, $J_1=6.4$, $J_2=5.1$, H-9', 9'), 3.64 (4H, т, $J=4.7$, H-2',2',6', 6'), 4.50 и 4.65 (2H, оба уш. с,

H-29, 29), 6.76 (1H, т, $J=5.1$, CONH).

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]тетрагидрофуруламин 5ж. Выход 86%,



$[\alpha]_D^{20} +33^\circ$ (с 4.5). Масс-спектр (m/z): 537.42134

$[M]^+$. $C_{35}H_{55}NO_3$. Вычислено: 537.41817. Спектр

ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.86 (3H, с, Me-25), 0.91

(6H, с, Me-26, 27), 0.93 (1H, м, H-12), 0.95 (3H, с,

Me-24), 1.00 (3H, с, Me-23), 1.11 (1H, м, H-15),

1.18-1.55 (15H, м, H-1, 5, 6, 6, 7, 7, 9, 11, 11, 15, 16,

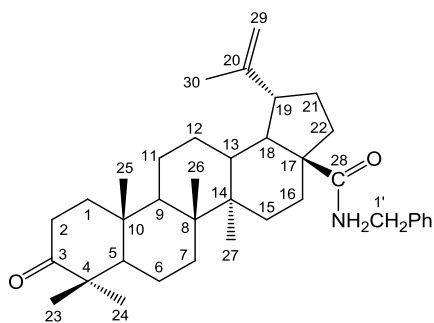
18, 21, 22, 3'), 1.62 (3H, с, Me-30), 1.63-1.75 (2H, м, H-12, 22), 1.79-1.95 (6H, м, H-1, 16,

21, 4', 4', 3'), 2.33 (1H, м, H-2), 2.42 (2H, м, H-2, 13), 3.07 (1H, м, H-19), 3.12 и 3.49 (2H,

оба м, H-6', 6'), 3.69 и 3.79 (2H, оба м, H-5', 5'), 3.89 (1H, м, H-2') 4.52 и 4.67 (2H, оба уш.

с, H-29, 29), 5.92 и 5.95 (1H, оба т, $J=7.1$, CONH).

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]бензиламин 5з. Выход 80%, $[\alpha]_D^{20} +43^\circ$ (с 4.8).



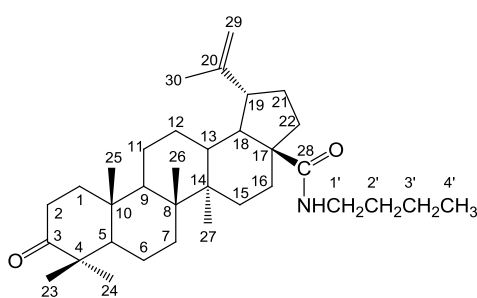
Масс-спектр (m/z): 543.40625 $[M]^+$. $C_{37}H_{53}NO_2$.

Вычислено: 543.40761. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц):

0.86 (3H, с, Me), 0.88 (3H, с, Me), 0.92 (3H, с, Me), 0.96 (3H, с, Me), 1.01 (3H, с, Me), 1.64 (3H, с, Me-30), 3.13 (1H, тд, $J_1=11.2$, $J_2=3.5$, H-19), 4.35 (2H, ABX, $J_1=15.1$, $J_2=5.8$, H-1',1'), 4.54 и 4.68 (2H, оба уш.с, H-29,29), 6.19

(1H, т, $J=4.6$, CONH), 7.23 (5H, м, Ph) (приведены только характеристичные сигналы протонов).

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-н-бутиламин 5и. Выход 70%, $[\alpha]_D^{20} +29^\circ$ (с 4.1).



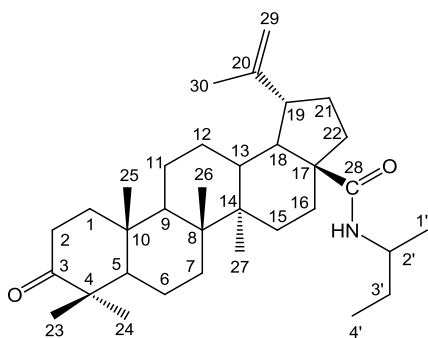
Масс-спектр (m/z): 509.42338 $[M]^+$. $C_{34}H_{55}NO_2$.

Вычислено: 509.42326. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц):

0.84 (3H, с, Me-25), 0.85 (3H, т, $J=10.3$, Me-4'), 0.90 (6H, с, Me-26, 27), 0.92 (1H, м, H-12), 0.94 (3H, с, Me-24), 0.99 (3H, с, Me-23), 1.09 (1H, м, H-15), 1.15-1.45 (17H, м, H-1, 5, 6, 6, 7, 7, 9, 11, 11, 15, 16, 21, 22, 2', 2', 3', 3'), 1.49 (1H, м, H-18), 1.60 (3H, с, Me-30), 1.66 (2H, м, H-12, 22), 1.82

(1H, м, H-1), 1.88 (2H, м, H-16, 21), 2.32 (1H, м, H-2), 2.42 (2H, м, H-2, 13), 3.08 (2H, м, H-19, 1'), 3.22 (1H, м, H-1'), 4.51 и 4.65 (2H, оба уш.с, H-29,29), 5.73 (1H, т, $J=5.3$, CONH).

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-втор-бутиламин 5к. Выход 85%, $[\alpha]_D^{20} +29^\circ$ (с



3.5). Масс-спектр (m/z): 509.42404 $[M]^+$. $C_{34}H_{55}NO_2$.

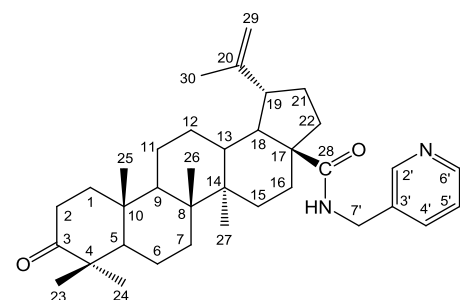
Вычислено: 509.42326. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1625

(CONH), 1709 (C=O), 3346 (CONH). Спектр ЯМР 1H

(δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, с, Me), 0.91 (3H, с, Me), 0.92 (3H, с, Me), 0.95 (3H, с, Me), 0.99 (3H, с, Me), 1.61 (3H, с, Me-30), 3.09 (1H, тд, $J_1=12.1$, $J_2=3.8$, H-19), 3.83 (1H, м, H-2'), 4.51 и 4.65 (2H, оба уш.с, H-29,29), 5.34 (1H,

д, $J=8.1$, CONH) (приведены только характеристичные сигналы протонов).

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]пиридин-3-ил-метиламин 5л. Выход 83%,



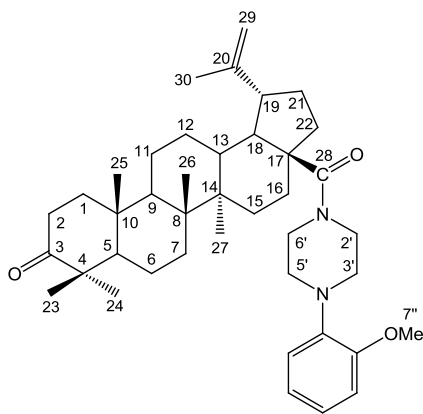
$[\alpha]_D^{20} +26^\circ$ (с 4.3). Масс-спектр (m/z): 544.40151

$[M]^+$. $C_{36}H_{52}N_2O_2$. Вычислено: 544.40286. Спектр

ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.79 (3H, с, Me), 0.81 (3H, с, Me), 0.88 (3H, с, Me), 0.92 (3H, с, Me), 0.96 (3H, с,

Me), 1.59 (3H, с, Me-30), 3.06 (1H, тд, $J_1=12.2$, $J_2=3.8$, H-19), 4.33 (2H, ABX, $J_1=15.5$, $J_2=5.6$, H-7', 7'), 4.51 и 4.65 (2H, оба уш.с, H-29, 29), 6.55 (1H, т, $J=4.6$, CONH), 7.16, 7.58, 8.41 (1H, 1H, 2H, гетероцикл) (приведены только характеристичные сигналы протонов).

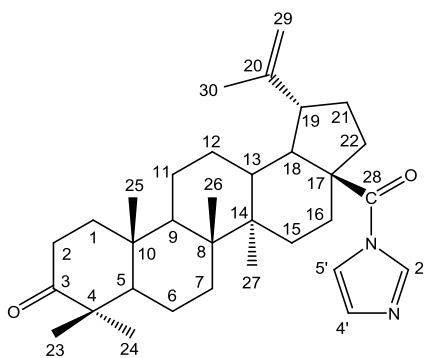
N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-4-(2-метоксифенил)пиперазин 5м. Выход



77%, $[\alpha]_D^{20} +21^\circ$ (с 3.4). Масс-спектр (m/z): 628.45614 $[M]^+$. $C_{41}H_{60}N_2O_3$. Вычислено: 628.46037. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 0.87 (3H, с, Me), 0.93 (3H, с, Me), 0.94 (3H, с, Me), 0.96 (3H, с, Me), 1.01 (3H, с, Me), 1.64 (3H, с, Me-30), 2.96 (6H, м, H-13, 19, 3', 3', 5', 5'), 3.73 (4H, м, H-2', 2', 6', 6'), 3.81 (3H, с, Me-7''), 4.53 и 4.68 (2H, оба уш.с, H-29, 29), 6.77-7.02 (4H, м, Ar) (приведены только характеристичные сигналы

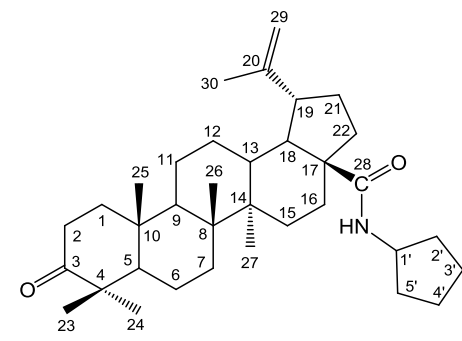
протонов).

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-1-имидазол 5н. Выход 89%, $[\alpha]_D^{20} +77^\circ$ (с 4.5).



Масс-спектр (m/z): 409.34248*. $C_{33}H_{48}N_2O_2$. Вычислено: 504.37155, 409.34702 (M-95). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, с, Me-25), 0.87 (3H, с, Me-26), 0.93 (6H, с, Me-24, 27), 0.94 (1H, м, H-12), 0.97 (3H, с, Me-23), 1.09-1.45 (12H, м, H-1, 5, 6, 6, 7, 7, 9, 11, 11, 15, 15, 21), 1.62 (3H, с, Me-30), 1.65 (1H, м, H-22), 1.69 (1H, м, H-18), 1.71 (1H, м, H-12), 1.74 (1H, м, H-16), 1.78 (1H, м, H-21), 1.82 (1H, м, H-1), 2.22 (1H, м, H-22), 2.32 (1H, м, H-2), 2.37 (1H, м, H-16), 2.40 (1H, м, H-2), 2.65 (1H, ддд, $J_1=13.0$, $J_2=11.7$, $J_3=3.6$, H-13), 2.88 (1H, тд, $J_1=11.2$, $J_2=4.8$, H-19), 4.56 и 4.68 (2H, оба уш.с, H-29, 29), 7.00 (1H, уш.с, H-4'), 7.49 (1H, уш.с, H-5'), 8.23 (1H, уш.с, H-2').

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]циклопентиламин 5о. Выход 78%, $[\alpha]_D^{20} +30^\circ$ (с

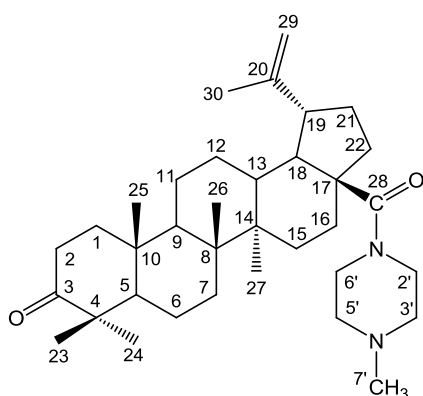


5.1). Масс-спектр (m/z): 521.42281 $[M]^+$. $C_{35}H_{55}NO_2$. Вычислено: 521.42326. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.89 (3H, с, Me), 0.94 (3H, с, Me), 0.95 (3H, с, Me), 0.98 (3H, с, Me), 1.03 (3H, с, Me), 1.65 (3H, с, Me-30), 3.13 (1H, тд, $J_1=11.2$, $J_2=4.2$, H-19), 4.14 (1H,

* Осколочный ион $\left[M-C(=O)-N \right]^+$

м, Н-1'), 4.55 и 4.70 (2Н, оба уш.с, Н-29, 29), 5.44 (1Н, д, J=7.0, CONH) (приведены только характеристичные сигналы протонов).

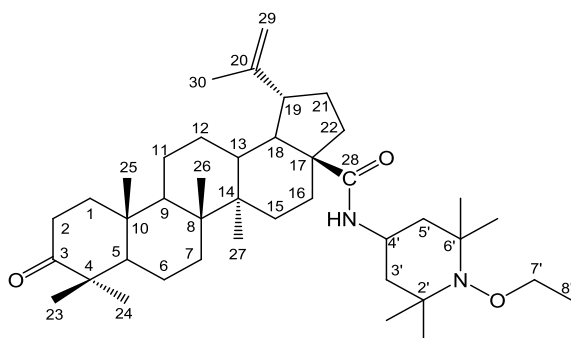
N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]метилпиперазин 5п. Выход 89%, $[\alpha]_D^{20} +10^\circ$ (с



5.06). Масс-спектр (m/z): 536.43433 $[M]^+$. $C_{35}H_{56}N_2O_2$. Вычислено: 536.43415. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.82 (3Н, с, Ме-25), 0.83 (1Н, м, Н-12), 0.86 (3Н, с, Ме-27), 0.87 (3Н, с, Ме-26), 0.91 (3Н, с, Ме-24), 0.96 (3Н, с, Ме-23), 1.07 (1Н, м, Н-15), 1.21 (1Н, м, Н-5), 1.23-1.36 (10Н, м, Н-1, 6, 6, 7, 7, 9, 11, 15, 21, 22), 1.40 (1Н, м, Н-16), 1.45 (1Н, т, J=11.3, Н-18), 1.57 (3Н, с, Ме-30), 1.63 (1Н, м, Н-12), 1.77 (2Н, м, Н-1, 21), 1.88 (1Н, м, Н-

22), 2.01 (1Н, дт, $J_1=13.5$, $J_2=3.5$, Н-16), 2.20 (3Н, с, Ме-7'), 2.27 (4Н, м, Н-3', 3', 5', 5'), 2.36 (2Н, м, Н-2, 2), 2.82 (1Н, ддд, $J_1=13.0$, $J_2=11.5$, $J_3=3.5$, Н-13), 2.88 (1Н, тд, $J_1=11.1$, $J_2=3.8$, Н-19), 3.52 (4Н, уш.с, Н-2', 2', 6', 6'), 4.47 и 4.62 (2Н, оба уш.с, Н-29).

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-иламин 5р.

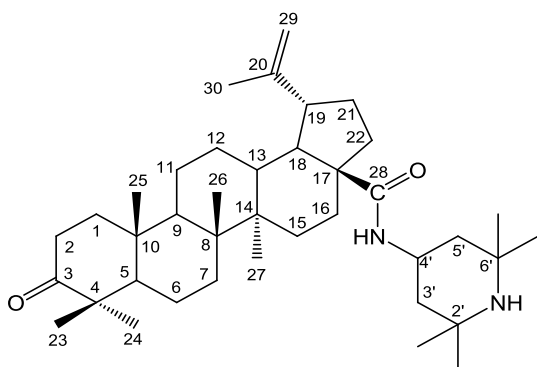


Выход 71%, $[\alpha]_D^{20} +18^\circ$ (с 2.2). Масс-спектр (m/z): 636.5226 $[M]^+$. $C_{41}H_{68}N_2O_3$. Вычислено: 636.5225. ИК-спектр (ν , см $^{-1}$): 1656 (CONH), 1705 (C=O), 3395 (CONH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.89 (3Н, с, Ме-25), 0.91 (2Н, м, Н-3',5'), 0.94 (3Н, с, Ме-27), 0.95 (3Н, с, Ме-26),

0.97 (1Н, м, Н-12), 0.98 (3Н, с, Ме-24), 1.03 (3Н, с, Ме-23), 1.08 (3Н, с, Ме-8'), 1.12 (1Н, м, Н-15), 1.14 (6Н, с, 2Ме), 1.17 (3Н, с, Ме), 1.18 (3Н, с, Ме), 1.23 (1Н, м, Н-5), 1.27-1.45 (11Н, м, Н-1,6,6,7,7,9,11,11,15,21, 22), 1.50 (1Н, м, Н-16), 1.54 (1Н, т, J=11.3, Н-18), 1.65 (3Н, с, Ме-30), 1.68 (3Н, м, Н-12, 22, 5'), 1.85 (3Н, м, Н-1,16,3'), 1.96 (1Н, м, Н-21), 2.42 (3Н, м, Н-2,2,13), 3.14 (1Н, тд, $J_1=11.5$, $J_2=4.4$, Н-19), 3.73 (2Н, к, $J_1=14.2$, $J_2=7.0$, Н-7',7'), 4.08 (1Н, м, Н-4'), 4.56 и 4.70 (2Н, оба уш.с, Н-29, 29), 5.22 (1Н, д, J=7.3, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 13.43 (к, C-8'), 14.45 (к, C-27), 15.80 (к, C-26), 15.83 (к, C-25), 19.39 (к, C-30), 19.51 (т, C-6), 20.50 (к, Ме), 20.54 (к, Ме), 20.88 (к, C-24), 21.30 (т, C-11), 25.51 (т, C-12), 26.48 (к, C-23), 29.26 (т, C-15), 30.80 (т, C-21), 32.89 (к, 2Ме), 33.59 (т, C-16), 33.67 (т, C-7), 34.01 (т, C-2), 36.80 (с, C-10), 37.86 (д, C-13), 38.23 (т, C-22), 39.51 (т, C-1), 40.52 (д, C-4'), 40.63 (с, C-8), 42.39 (с, C-14), 44.31 и 45.57 (оба т, C-3',5'), 46.73 (д, C-19), 47.19 (с, C-4), 49.85 (д, C-9), 50.00 (д, C-18), 54.89 (д, C-5), 55.35 (с, C-17), 59.56 и

59.59 (оба с, C-2',6'), 72.20 (т, C-7'), 109.22 (т, C-29), 150.76 (с, C-20), 175.31 (с, C-28), 217.96 (с, C-3).

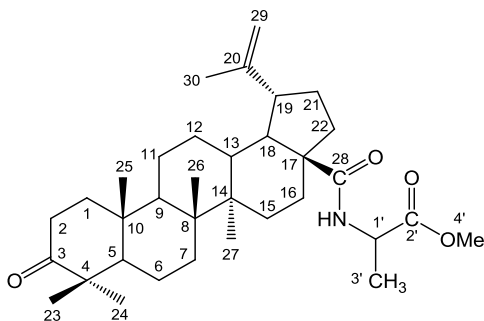
N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-иламин 5с.



Выход 91%, $[\alpha]_D^{20} +14^\circ$ (с 1.6). Масс-спектр (m/z): 592.4962 $[M]^+$. $C_{39}H_{64}N_2O_2$. Вычислено: 592.4960. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1661 (CONH), 1705 (C=O) 3398 (CONH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.86 (2H, м, H-3', 5'), 0.89 (3H, с, Me-25), 0.94 (3H, с, Me-27), 0.95 (3H, с, Me-26), 0.97 (1H, м, H-12), 0.98 (3H, с, Me-24),

1.03 (3H, с, Me-23), 1.10 (6H, с, 2Me), 1.13 (1H, м, H-15), 1.24 (3H, с, Me), 1.25 (3H, с, Me), 1.27 (1H, м, H-5), 1.31-1.46 (11H, м, H-1,6,6,7,7,9,11,11,15,21,22), 1.51 (1H, м, H-16), 1.55 (1H, т, J=11.3, H-18), 1.65 (3H, с, Me-30), 1.69 (2H, м, H-12, 22), 1.80 и 1.91 (2H, оба м, H-3', 5'), 1.87 (2H, м, H-1, 16), 1.97 (1H, м, H-21), 2.41 (3H, м, H-2, 2, 13), 3.16 (1H, тд, $J_1=11.2$, $J_2=4.4$, H-19), 4.21 (1H, м, H-4'), 4.55 и 4.70 (2H, оба уш.с, H-29,29), 5.27 (1H, д, J=7.6, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.44 (к, C-27), 15.81 (к, C-26), 15.83 (к, C-25), 19.39 (к, C-30), 19.49 (т, C-6), 20.87 (к, C-24), 21.28 (т, C-11), 25.49 (т, C-12), 26.46 (к, C-23), 28.38 (к, Me), 28.44 (к, Me), 29.26 (т, C-15), 30.79 (т, C-21), 33.66 (т, C-16), 33.56 (т, C-7), 34.00 (т, C-2), 34.85 (к, 2Me), 36.78 (с, C-10), 37.81 (д, C-13), 38.29 (т, C-22), 39.49 (т, C-1), 40.61 (с, C-8), 41.89 (д, C-4'), 42.38 (с, C-14), 44.90 и 45.32 (оба т, C-3',5'), 46.69 (д, C-19), 47.18 (с, C-4), 49.84 (д, C-9), 50.00 (д, C-18), 51.01 (с, C-2',6'), 54.86 (д, C-5), 55.31 (с, C-17), 109.21 (т, C-29), 150.79 (с, C-20), 175.16 (с, C-28), 217.99 (с, C-3).

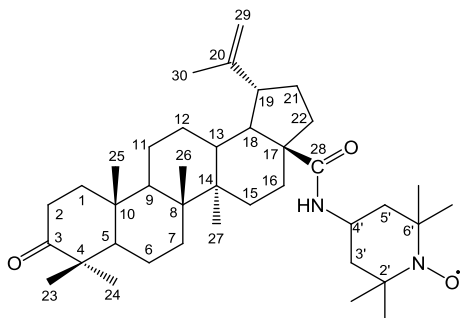
Метилловый эфир N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-D,L-α-аминопропионовой кислоты 6. Выход 70%, $[\alpha]_D^{20} +30^\circ$ (с 4.4). Масс-спектр (m/z): 539.39779 $[M]^+$.



$C_{34}H_{53}NO_4$. Вычислено: 539.39743. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1644 (CONH), 1704 (C=O), 1744 (COOCH₃), 3395 (CONH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, с, Me), 0.90 (3H, с, Me), 0.94 (6H, с, 2Me), 0.99 (3H, с, Me), 1.61 (3H, с, Me-30), 3.04 (1H, тд, $J_1=11.1$, $J_2=4.0$, H-19), 3.68 (3H, с, Me-4'), 4.46

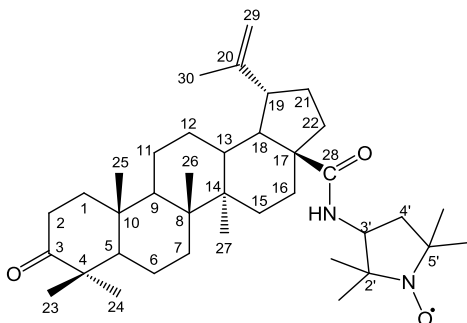
(1H, м, H-1'), 4.52 и 4.66 (2H, оба уш.с, H-29,29), 6.06 и 6.12 (1H, оба д, J=7.1, CONH) (приведены только характеристичные сигналы).

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-1-оксил 8.



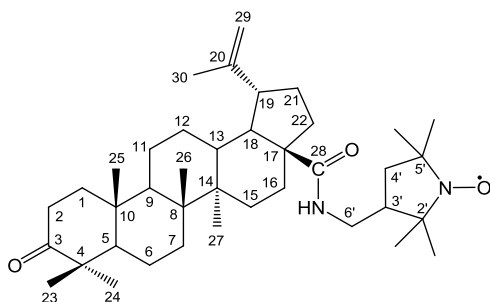
Вещество оранжевого цвета, выход 76%, т.пл. 173-175°C, $[\alpha]_D^{20} +22^\circ$ (с 1.9). Масс-спектр (m/z): 607.4828 $[M]^+$. $C_{39}H_{63}N_2O_3$. Вычислено: 607.4833. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1665 (CONH), 1706 (C=O), 3446 (CONH). ЭПР-спектр (a_N , Гс): 15.80.

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-(2,2,5,5-тетраметилпирролидин-3-ил)-1-оксил 9.



Вещество желто-оранжевого цвета, выход 81%, т.пл. 152°C, $[\alpha]_D^{20} +20^\circ$ (с 1.1). Масс-спектр (m/z): 594.4755 $[M]^+$. $C_{38}H_{61}N_2O_3$. Вычислено: 594.4742. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1668 (CONH), 1705 (C=O), 3456 (CONH). ЭПР-спектр (a_N , Гс): 14.46.

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-[(2,2,5,5-тетраметилпирролидин-3-ил)ме-

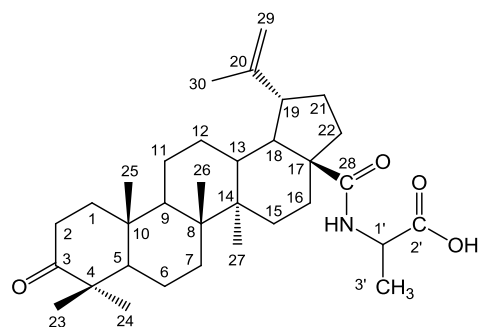


тил]-1-оксил 10. Вещество желтого цвета, выход 78%, т.пл. 115°C, $[\alpha]_D^{20} +31^\circ$ (с 1.0). Масс-спектр (m/z): 607.4838 $[M]^+$. $C_{39}H_{63}N_2O_3$. Вычислено: 607.4833. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1663 (CONH), 1705 (C=O), 3453 (CONH). ЭПР-спектр (a_N , Гс): 14.64.

Получение

N-[3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-D,L-α-аминопропионовой

кислоты 7. К раствору 0.54 г (1 ммоль) соединения **6** в смеси 10 мл метанола и 5 мл



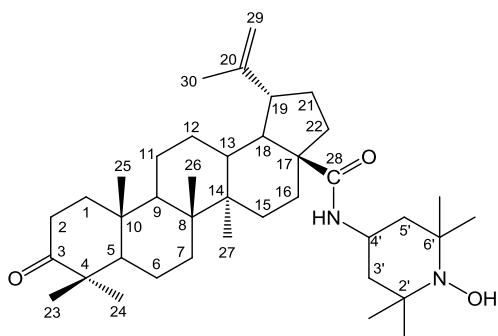
ТГФ в атмосфере аргона при 0°C прибавляли 2 мл (8 ммоль) 4М раствора NaOH, затем реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение суток и выливали на смесь льда с соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали над P_2O_5 .

Получали 0.52 г (98%) соединения **7** в виде аморфного порошка, $[\alpha]_D^{20} +36^\circ$ (с 3.7). Масс-спектр (m/z): 525.38163 $[M]^+$. $C_{33}H_{51}NO_4$. Вычислено: 525.38178. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1641 (CONH), 1706 (C=O), 3430 (CONH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.89 и 0.90 (3H, с, Me-25), 0.94 и 0.95 (3H, с, Me-26), 0.96 (3H, с, Me-27), 0.97 (1H, м, H-12), 1.00 (3H, с, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23), 1.14-1.41 (12H, м, H-1, 5, 6, 6, 7, 7, 9, 11, 11, 15, 21,

22), 1.43 и 1.45 (3H, оба д, $J=7.0$, Me-3'), 1.47-1.62 (3H, м, H-15, 16, 18), 1.66 (3H, с, Me-30), 1.67-2.01 (5H, м, H-1, 12, 16, 21, 22), 2.33-2.52 (3H, м, H-2, 2, 13), 3.07 (1H, тд, $J_1=11.2$, $J_2=4.0$, H-19), 4.51 (1H, м, H-1'), 4.58 и 4.71 (2H, оба уш.с, H-29, 29), 6.05 и 6.11 (1H, оба д, $J=7.0$, CONH), 8.84 (1H, уш. с, COOH).

Общая методика восстановления амидов 8-10. Смесь 0.33 ммоль амида **8-10**, 1г активированной цинковой пыли и 0.1 г хлорида аммония в 10 мл метанола перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч (реакционная смесь обесцвечивалась в процессе реакции). Избыток цинка отфильтровывали, фильтрат разбавляли хлористым метиленом, промывали 10%-ным раствором соляной кислоты, затем водой до нейтральной реакции, высушивали безводным $MgSO_4$ и упаривали.

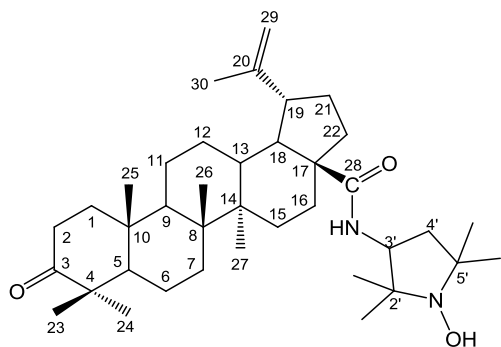
N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-1-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил **11.** Вещество кремового цвета, выход 89%, т.пл. 238-240°C. Масс-спектр (m/z):



592.4968 $[M-O]^+$. $C_{39}H_{64}N_2O_3$. Вычислено: 608.4911, 592.4962 ($M-16$). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1641 (CONH), 1657 (C=C), 1705 (C=O), 3413 (CONH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.88 (3H, с, Me-25), 0.92 (3H, с, Me-26), 0.97 (3H, с, Me-27), 0.98 (1H, м, H-12), 0.99 (3H, с, Me-24), 1.04

(3H, с, Me-23), 1.15 (1H, м, H-15), 1.21-1.44 (13H, м, H-1, 5, 6, 6, 7, 7, 9, 11, 11, 15, 16, 21, 22), 1.49-1.57 (2H, м, H-18, 22), 1.57 (3H, с, Me), 1.58 (3H, с, Me), 1.65 (3H, с, Me-30), 1.70 (6H, с, 2Me), 1.73-1.94 (8H, м, H-1, 3', 3', 5', 5', 12, 16, 21), 2.33-2.49 (3H, м, H-2, 2, 13), 3.11 (1H, м, H-19), 4.34 (1H, м, H-4'), 4.57 и 4.71 (2H, оба уш.с, H-29, 29), 5.70 (1H, д, $J=7.0$, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.44 (к, C-27), 15.84 (к, C-26), 15.86 (к, C-25), 19.36 (к, C-30), 19.48 (т, C-6), 20.88 (к, C-24), 21.31 (т, C-11), 25.19 (к, Me), 25.22 (к, Me), 25.47 (т, C-12), 26.51 (к, C-23), 29.34 (т, C-15), 30.39 (к, 2Me), 30.73 (т, C-21), 33.31 (т, C-16), 33.55 (т, C-7), 34.00 (т, C-2), 36.79 (с, C-10), 37.85 (д, C-13), 38.16 (т, C-22), 39.49 (т, C-1), 39.64 (д, C-4'), 40.62 (с, C-8), 41.11 (т, C-3' или C-5'), 41.59 (т, C-5' или C-3'), 42.37 (с, C-14), 46.68 (д, C-19), 47.19 (с, C-4), 49.82 (д, C-9), 50.03 (д, C-18), 54.82 (д, C-5), 55.47 (с, C-17), 57.87 (с, C-2',6'), 109.38 (т, C-29), 150.59 (с, C-20), 175.88 (с, C-28), 218.02 (с, C-3).

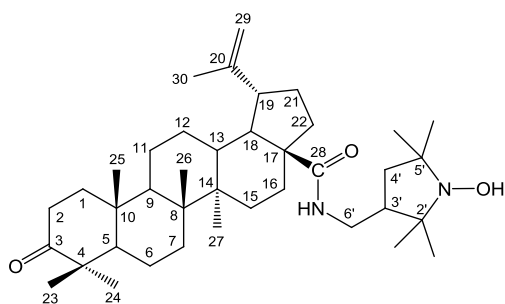
N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-1-гидрокси-2,2,5,5-тетраметилпирролидин-3-ил **12.** Вещество светло-желтого цвета, выход 82%, т.пл. 207-209°C. Масс-спектр (m/z): 578.4789 $[M-O]^+$. $C_{38}H_{62}N_2O_3$. Вычислено: 594.4755. 578.4779 ($M-16$). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1668 (CONH), 1702 (C=O), 3396 (CONH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.62 (3H, с,



Me), 0.73 (3H, c, Me), 0.85 (3H, c, Me), 0.98 (6H, c, 2Me), 1.43 (3H, c, Me-30), 2.23 (2H, м, H-4',4'), 2.91 (1H, м, H-19), 4.08 (1H, т, J=8.5, H-3'), 4.34 и 4.48 (2H, оба уш.с, H-29, 29), 5.45 (1H, д, J=8.8, CONH) (приведены только характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 13.93 (к, C-27), 14.76 (к, C-26), 15.55

(к, C-25), 18.82 (к, C-30), 18.97 (т, C-6), 20.71 (т, C-11), 23.10 (к, C-24), 23.83 (к, Me), 25.10 (т, C-12), 27.94 (к, C-23), 28.72 (т, C-21), 28.91 (к, Me), 30.19 (т, C-16), 30.32 (т, C-15), 31.44 (к, Me), 32.09 (к, Me), 33.03 (с, C-4), 33.29 (т, C-7), 34.05 (т, C-2), 36.34 (с, C-10), 37.17 (д, C-13), 37.41 (т, C-22), 40.04 (т, C-1), 40.13 (с, C-8), 41.90 (с, C-14), 44.65 (д, C-3'), 46.10 (д, C-19), 49.27 (д, C-18), 49.47 (д, C-9), 54.51 (д, C-5), 55.12 (с, C-17), 56.70 (т, C-4'), 60.45 (с, C-2' или C-5'), 60.56 (с, C-5' или C-2'), 108.74 (т, C-29), 150.39 (с, C-20), 175.07 (с, C-28), 218.13 (с, C-3).

N-[3-оксолуп-20(29)-ен-28-оил]-(1-гидрокси-2,2,5,5-тетраметилпирролидин-3-ил)метил 13. Вещество белого цвета, выход 85%, т.пл. 215-216°C. Масс-спектр (m/z):

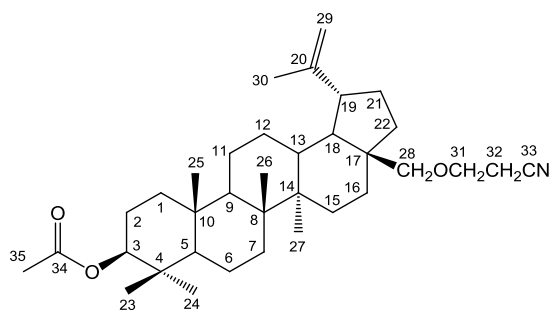


592.4935 [$M-O$] $^+$. $\text{C}_{39}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено: 608.4912. 592.4962 ($M-16$). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1656 (CONH), 1703 (C=O), 3419 (CONH). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.87 (3H, c, Me), 0.92 (3H, c, Me), 0.97 (6H, c, 2Me), 1.02 (3H, c, Me), 1.63 (3H, c, Me-30), 1.92 м (1H, H-2), 2.44

(2H, м H-2, 3'), 3.05 (1H, м, H-19), 3.26 (2H, м, H-6',6'), 4.55 и 4.69 (2H, оба уш. с, H-29, 29), 5.98 (1H, м, CONH) (приведены только характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.47 (к, C-27), 15.91 (к, C-26), 16.06 (к, C-25), 19.42 (к, C-30), 19.58 (т, C-6), 20.97 (к, C-24), 21.27 (к, 2Me), 21.41 (т, C-11), 25.54 (т, C-12), 26.54 (к, C-23), 29.41 (к, 2Me), 29.61 (т, C-15), 30.76 (т, C-21), 33.46 (т, C-16), 33.70 (т, C-7), 34.05 (т, C-2), 36.86 (с, C-10), 38.30 (т, C-22), 39.57 (т, C-1), 37.81 (д, C-13), 43.06 (т, C-6'), 43.42 (т, C-4'), 40.68 (с, C-8), 42.45 (с, C-14), 46.37 (д, C-19), 47.25 (с, C-4), 47.96 (д, C-3'), 49.92 (д, C-18), 49.98 (д, C-9), 54.94 (д, C-5), 55.63 (с, C-17), 62.61 (с, C-2'), 66.64 (с, C-5'), 109.48 (т, C-29), 150.61 (с, C-20), 176.55 (с, C-28), 218.14 (с, C-3).

Синтез цианэтильных производных.

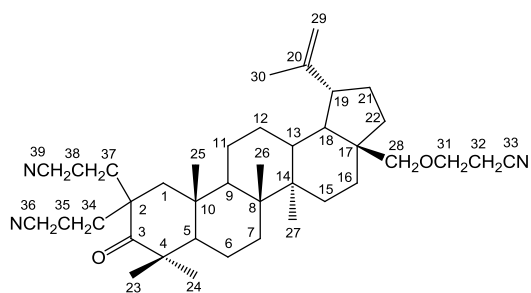
3 β -Ацетокси-28-О-(2-цианэтил)луп-20(29)-ен 15. Смесь 1 г (2.07 ммоль)



соединения **14**, 2.7 мл (41.4 ммоль) акрилонитрила, 0.23 г (1.06 ммоль) ТЭБАХ и 2.7 мл 30% КОН в 25 мл диоксана перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 2 ч, затем реакционную смесь выливали на смесь льда с

соляной кислотой. Осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды, высушивали на воздухе, затем осадок промывали хлористым метиленом и фильтрат упаривали. Получали 0.99 г (90%) соединения **15**. Для получения аналитически чистого образца вещество хроматографировали на окиси алюминия, элюент – смесь гексана и хлороформа в соотношении 1:1. Т. пл. 135-137°C (метанол), $[\alpha]_D^{20} +23^\circ$ (с 1.32). Найдено: С 78.15, Н 10.50, N 2.68. $C_{35}H_{55}NO_3$. Вычислено: С 78.16, Н 10.31, N 2.61. Масс-спектр (m/z): 537.41814 $[M]^+$. Вычислено: 537.31817. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1730 (ОАс), 2251 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.75 (1H, м, H-5), 0.80 (9H, с, Me-23, 24, 25), 0.92 (3H, с, Me-27), 0.94-0.96 (1H, м, H-1), 0.99 (3H, с, Me-26), 1.00-1.04 (3H, м, H-12, 15, 22), 1.11-1.21 (2H, м, H-11,16), 1.23-1.29 (1H, м, H-9), 1.31-1.41 (5H, м, H-6, 7, 7, 11, 21), 1.44-1.54 (2H, м, H-6, 18), 1.55-1.63 (6H, м, H-1, 2, 2, 12, 13, 15), 1.64 (3H, с, Me-30), 1.84-1.96 (3H, м, H-16,21,22), 1.99 (3H, с, Me-35), 2.31-2.38 (1H, м, H-19), 2.55 (2H, т, J=6.4, H-32, 32), 3.13 (1H, д, J=8.8, H-28), 3.54 (1H, д, J=8.8, H-28), 3.61 (2H, т, J=6.5, H-31,31), 4.43 (1H, дд, J₁=10.4, J₂=4.8, H-3), 4.54 и 4.63 (2H, оба уш. с, H-29, 29). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.53 (к, C-27), 15.79 (к, C-26), 15.95 (к, C-25), 16.29 (к, C-24), 17.96 (т, C-6), 18.64 (т, C-32), 18.70 (к, C-30), 20.63 (т, C-11), 21.08 (к, C-35), 23.48 (т, C-2), 24.92 (т, C-12), 26.95 (т, C-15), 27.73 (к, C-23), 29.63 (т, C-21), 29.67 (т, C-16), 33.91 (т, C-7), 34.48 (т, C-22), 36.84 (с, C-10), 37.33 (д, C-13), 37.57 (с, C-4), 38.16 (т, C-1), 40.70 (с, C-8), 42.45 (с, C-14), 47.10 (с, C-17), 47.77 (д, C-19), 48.51 (д, C-18), 50.06 (д, C-9), 55.14 (д, H-5), 65.98 (т, C-31), 69.58 (т, C-28), 80.65 (д, C-3), 109.48 (т, C-29), 117.70 (с, C-33), 150.20 (с, C-20), 170.69 (с, C-34).

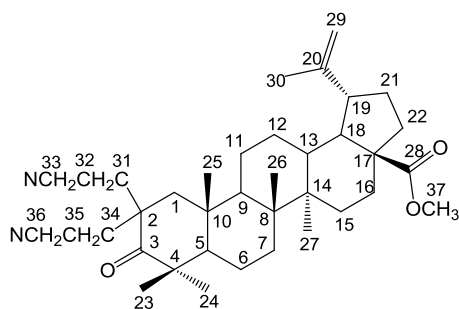
2,2-Бис(2-цианэтил)-3-оксо-28-О-(2-цианэтил)луп-20(29)-ен 19. Смесь 0.3 г (0.68 ммоль) соединения **18**, 0.89 мл (1.36 ммоль) акрилонитрила, 0.072 г (0.34 ммоль) ТЭБАХ и 0.89 мл 30% КОН в 10 мл диоксана перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 7 ч, затем реакционную смесь выливали на смесь льда с соляной кислотой. Осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды, высушивали на воздухе. Полученный продукт хроматографировали



на Al_2O_3 , элюент – смесь гексана и хлороформа в соотношении 1:1. Получали 0.34 г (84%) соединения **19**, т. пл. 116-118°C. Масс-спектр (m/z): 599.4567 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: 599.4589. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1689 ($\text{C}=\text{O}$), 2249 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.67 (3H, с, Me-25), 0.99 (3H, с, Me-26), 1.01 (3H, с, Me-27), 1.05 (3H, с, Me-24), 1.11 (3H, с, Me-23), 1.65 (3H, с, Me-30), 2.57 (2H, т, $J=6.2$, H-32,32), 3.15 (1H, д, $J=8.3$, H-28), 3.56 (1H, д, $J=8.6$, H-28), 4.55 и 4.65 (2H, оба уш. с, H-29, 29) (приведены только характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 12.23 и 12.36 (оба т, C-35, 38) 14.61 (к, C-25), 15.25 (к, C-27), 17.53 (к, C-26), 18.80 (т, C-32), 18.96 (к, C-30), 20.05 (т, C-6), 21.60 (т, C-11), 24.97 (к, C-24), 25.04 (т, C-12), 26.97 (т, C-15), 29.63 (т, C-21), 29.67 (т, C-16), 30.02 (к, C-23), 32.21 и 32.44 (оба т, C-34, 37), 34.58 (т, C-22), 36.65 (с, C-10), 37.27 (т, C-7), 37.55 (д, C-13), 40.62 (с, C-8), 42.74 (с, C-14), 46.00 (с, C-17), 47.18 (с, C-4), 47.81 (д, C-19), 48.06 (т, C-2), 48.47 (д, C-18), 49.52 (д, C-9), 50.98 (д, H-5), 51.49 (т, C-1), 66.12 (т, C-31), 69.70 (т, C-28), 109.80 (т, C-29), 117.90, 118.60 и 119.46 (три с, C-33, 36, 39), 150.15 (с, C-20), 218.64 (с, C-3).

Метилловый эфир 2,2-бис(2-цианэтил)-3-оксо-луп-20(29)-ен-28-овой кислоты

21. Смесь 0.5 г (1.07 ммоль) соединения **20**, 1.40 мл (21.37 ммоль) акрилонитрила, 0.11 г

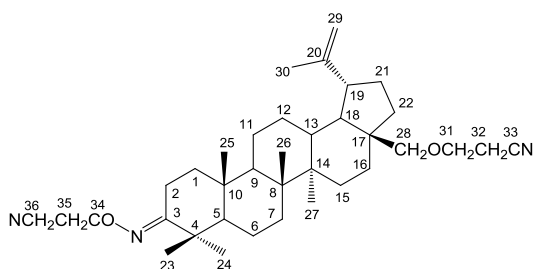


(0.54 ммоль) ТЭБАХ и 1.4 мл 30% КОН в 10 мл диоксана перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 7 ч, затем реакционную смесь выливали на смесь льда с соляной кислотой и обрабатывали аналогично выше указанному. Получали 0.4 г (60%) соединения **21**, т.

пл. 109-111°C, $[\alpha]_D^{20} +17^\circ$ (с 2.38). Масс-спектр (m/z): 574.4138 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено: 574.4129. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1689 ($\text{C}=\text{O}$), 1725 (COOMe), 2248 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.65 (3H, с, Me-25), 0.89 (3H, с, Me-26), 0.97 (3H, с, Me-27), 1.03 (3H, с, Me-24), 1.1 (3H, с, Me-23), 1.65 (3H, с, Me-30), 2.95 (1H, м, H-19), 3.63 (3H, с, Me-37), 4.56 и 4.70 (2H, оба уш.с., H-29, 29) (приведены только характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 12.16 и 12.29 (оба т, C-32, 35), 14.46 (к, C-25), 15.15 (к, C-27), 17.47 (к, C-26), 19.20 (к, C-30), 20.00 (т, C-6), 21.61 (т, C-11), 22.89 (к, C-24), 25.33 (т, C-12), 29.40 (т, C-15), 29.40 (к, C-23), 30.38 (т, C-21), 31.87 (т, C-16), 32.19 (т, C-7), 32.56 и 37.22 (оба т, C-31,34), 36.64 (с, C-10), 36.74 (т, C-22), 38.13 (д, C-13), 40.36 (с, C-8), 42.40 (с, C-14), 45.91 (с, C-4), 46.74 (д, C-19), 48.00 (с, C-

2), 49.16 (д, C-18), 49.69 (д, C-9), 51.00 (д, C-5), 51.15 (к, C-37), 51.48 (т, C-1), 56.32 (с, C-17), 109.60 (т, C-29), 118.51 и 119.31 (оба с, C-33,36), 150.15 (с, C-20), 176.39 (с, C-28), 218.51 (с, C-3).

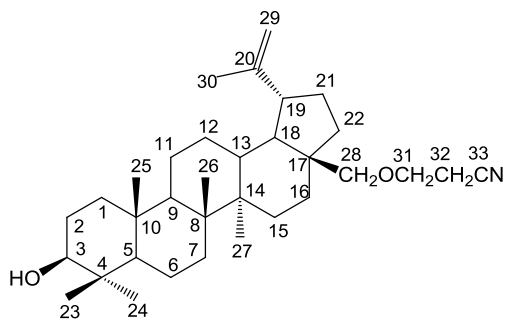
3-(2-Цианэтоксимино)-28-О-(2-цианэтил)луп-20(29)-ен 23. Смесь 1 г (1.78



ммоль) соединения **22**, 0.19 г (0.89 ммоль) ТЭБАХ, 2.3 мл (35.65 ммоль) акрилонитрила и 2.3 мл 30% КОН в 25 мл диоксана перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 2 ч, затем

реакционную смесь выливали на смесь льда с соляной кислотой. Осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды, высушивали на воздухе, затем промывали CH_2Cl_2 и фильтрат упаривали. Полученный продукт хроматографировали на Al_2O_3 , элюент – смесь гексана и хлороформа в соотношении 1:1. Получали 1.05 г (85%) соединения **23**, т. пл. 127-131°C, $[\alpha]_D^{20} +9^\circ$ (с 3.6). Масс-спектр (m/z): 561.42574 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{36}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: 561.42940. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1641 (C=C), 2250 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.86 (3H, с, Me), 0.92 (3H, с, Me), 0.99 (3H, с, Me), 1.01 (3H, с, Me), 1.02 (3H, с, Me), 1.63 (3H, с, Me-30), 2.21 (1H, м, H-2), 2.34 (1H, м, H-19), 2.55 (2H, т, J=6.3, H-32, 32), 2.64 (2H, т, J=6.3, H-35,35), 2.79 (1H, дт, $J_1=13.9$, $J_2=4.2$, H-2), 3.13 (1H, д, J=8.6, H-28), 3.54 (1H, д, J=8.6, H-28), 3.61 (2H, т, J=6.3, H-31,31), 4.15 (2H, т, J=6.3, H-34,34), 4.53 и 4.63 (2H, оба уш. с, H-29, 29) (приведены только характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д): 14.48 (к, C-27), 15.53 (к, C-26), 15.68 (к, C-25), 17.80 (т, C-2), 18.13 и 18.61 (оба т, C-32,35), 18.83 (т, C-6), 18.86 (к, C-30), 20.93 (т, C-11), 22.78 (к, C-24), 24.98 (т, C-12), 26.94 (т, C-15), 27.03 (к, C-23), 29.63 (т, C-21), 29.68 (т, C-16), 33.51 (т, C-7), 34.47 (т, C-22), 36.85 (с, C-10), 37.40 (д, C-13), 38.41 (т, C-1), 40.05 (с, C-4), 40.71 (с, C-8), 42.50 (с, C-14), 47.10 (с, C-17), 47.71 (д, C-19), 48.48 (д, C-18), 49.68 (д, C-9), 47.10 (д, C-5), 65.98 и 67.08 (т, C-31, 34), 69.60 (т, C-28), 109.47 (т, C-29), 117.72 и 118.33 (оба с, C-33,36), 150.13 (с, C-20), 167.91 (с, C-3).

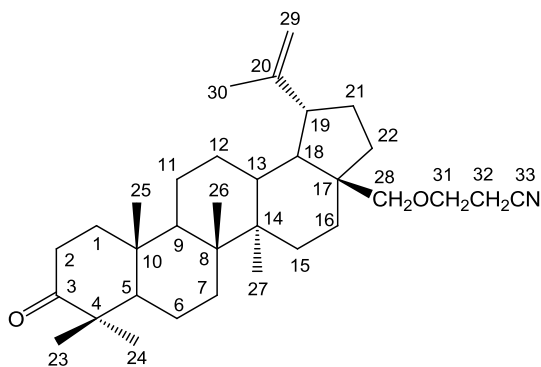
Гидролиз 3β-Ацетокси-28-О-(2-цианэтил)луп-20(29)-ена 14. К раствору 0.20 г (0.37 ммоль) соединения **14** в смеси 2 мл ТГФ и 4 мл MeOH в атмосфере аргона при 0°C прибавляли 0.4 мл (1.6 ммоль) 4M NaOH, затем реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч и выливали на смесь льда с соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. Получали 0.18 г (96%) 3β-гидрокси-28-О-(2-цианэтил)луп-20(29)-ена **16**, т. пл. 200-202°C (метанол), $[\alpha]_D^{20} +9^\circ$ (с 1.32). Масс-спектр (m/z): 495.40688 $[\text{M}]^+$.



$C_{33}H_{53}NO_2$. Вычислено: 495.40761. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2250 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.63 (1H, м, H-5), 0.70 (3H, с, Me-24), 0.77 (3H, с, Me-25), 0.80-0.89 (1H, м, H-1), 0.91 (6H, с, Me-23, 27), 0.99 (3H, с, Me-26), 1.0-1.06 (3H, м, H-12,15,22), 1.08-1.18 (2H, м, H-11,16), 1.19-1.24 (1H, м, H-9), 1.28-1.39 (5H, м, H-

6,7,7,11,21), 1.45-1.65 (8H, м, H-1,2,2,6,12,13,15,18), 1.62 (3H, с, Me-30), 1.83-1.94 (3H, м, H-16,21,22), 2.30-2.36 (1H, м, H-19), 2.55 (2H, т, J=6.5, H-32,32), 3.09-3.14 (2H, м, H-3,28), 3.52 (1H, д, J=8.6, H-28), 3.59 (2H, т, J=6.5, H-31,31), 4.52 и 4.62 (2H, оба уш. с, H-29, 29). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.52 (к, C-27), 15.16 (к, C-24), 15.73 (к, C-26), 15.85 (к, C-25), 18.02 (т, C-6), 18.58 (т, C-32), 18.65 (к, C-30), 20.55 (т, C-11), 24.89 (т, C-12), 26.89 (т, C-15), 27.08 (т, C-2), 27.74 (к, C-23), 29.57 (т, C-21), 29.60 (т, C-16), 33.92 (т, C-7), 34.42 (т, C-22), 37.85 (с, C-10), 37.26 (д, C-13), 38.43 (т, C-1), 38.57 (с, C-4), 40.61 (с, C-8), 42.38 (с, C-14), 47.03 (с, C-17), 47.67 (д, C-19), 48.44 (д, C-18), 50.07 (д, C-9), 54.98 (д, C-5), 65.89 (т, C-31), 69.47 (т, C-28), 78.55 (д, C-3), 109.41 (т, C-29), 117.72 (с, C-33), 150.16 (с, C-20).

3-Оксо-28-О-(2-цианэтил)луп-20(29)-ен 24. К 100 мл сухого CH_2Cl_2 в

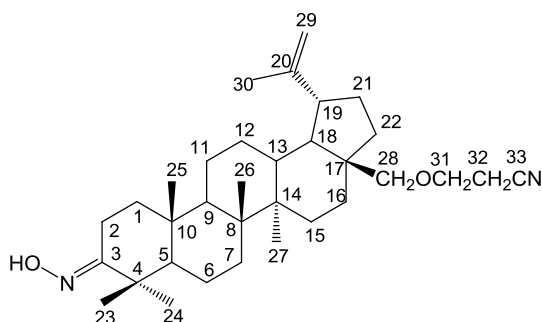


атмосфере аргона прибавляли 2.90 г (13.46 ммоль) ПХХ, раствор перемешивали при комнатной температуре 10 мин., затем добавляли 2.22 г (4.48 ммоль) соединения **16**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч, затем фильтровали через слой Al_2O_3 и фильтрат

упаривали. Получали 2.02 г (91%) соединения **24**, т. пл. 160-163°C, $[\alpha]_D^{20} +45^\circ$ (с 4.3). Масс-спектр (m/z): 493.39156 $[M]^+$. $C_{33}H_{51}NO_2$. Вычислено: 493.39196. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1705 ($C=O$), 2249 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, с, Me-25), 0.91 (3H, с, Me-27), 0.95 (3H, с, Me-24), 0.99 (6H, с, Me-23, 26), 0.99-1.07 (3H, м, H-12,15,22), 1.09-1.15 (1H, м, H-16), 1.16-1.21 (1H, м, H-21), 1.23-1.28 (1H, м, H-5), 1.28-1.42 (8H, м, H-1,6,6,7,7,9,11,11), 1.48 (1H, т, J=11.7, H-18), 1.55-1.64 (3H, м, H-5,12,13), 1.60 (3H, с, Me-30), 1.78-1.95 (4H, м, H-1,16,21,22), 2.29-2.36 (2H, м, H-2,19), 2.37-2.45 (1H, м, H-2), 2.55 (2H, т, J=6.4, H-32,32), 3.10 (1H, д, J=8.8, H-28), 3.52 (1H, д, J=8.8, H-28), 3.59 (2H, т, J=6.4, H-31,31), 4.50 и 4.61 (2H, оба уш. с, H-29, 29). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.39 (к, C-27), 15.47 (к, C-26), 15.68 (к, C-25), 18.56 (т, C-32), 18.77 (к, C-30), 19.31 (т, C-6), 20.73

(к, C-24), 21.01 (т, C-11), 24.80 (т, C-12), 26.32 (к, C-23), 26.80 (т, C-15), 29.44 (т, C-21), 29.50 (т, C-16), 33.10 (т, C-7), 33.81 (т, C-2), 34.36 (т, C-22), 36.51 (с, C-10), 37.29 (д, C-13), 39.25 (т, C-1), 40.48 (с, C-8), 42.38 (с, C-14), 46.96 (с, C-17), 46.99 (с, C-4), 47.59 (д, C-19), 48.29 (д, C-18), 49.35 (д, C-9), 54.47 (д, C-5), 65.84 (т, C-31), 69.36 (т, C-28), 109.45 (т, C-29), 117.75 (с, C-33), 150.04 (с, C-20), 217.81 (с, C-3).

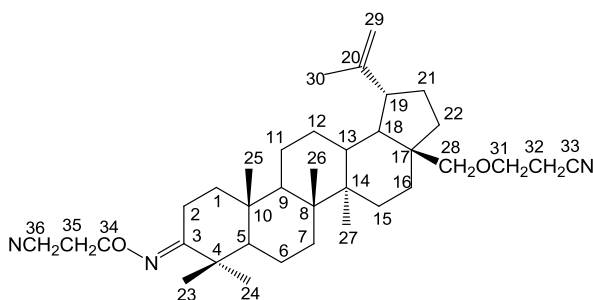
3-Гидроксиимино-28-О-(2-цианэтил)луп-20(29)-ен 25. К раствору 0.40 г (0.81



ммоль) соединения **24** в 13 мл этанола прибавляли 0.11 г (1.58 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 2.6 мл пиридина. Раствор выдерживали с периодическим перемешиванием при комнатной температуре в течение 6 дней и выливали на смесь льда с соляной кислотой. Выпавший осадок

отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. Получали 0.40 г (99%) соединения **25**, т. пл. 197-203°C, $[\alpha]_D^{20} -3^\circ$ (с 4.84). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1641 (C=C), 2252 (C≡N). Масс-спектр (m/z): 508.40324 [M]⁺. C₃₃H₅₂N₂O₂. Вычислено: 508.40286. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.89 (3H, с, Me), 0.92 (3H, с, Me), 1.02 (6H, с, 2Me), 1.11 (3H, с, Me), 1.64 (3H, с, Me-30), 2.22 (1H, м, H-2), 2.35 (1H, м, H-19), 2.57 (2H, т, J=6.4, H-32,32), 2.95 (1H, дт, J₁=14.4, J₂=4.1, H-2), 3.14 (1H, д, J=8.9, H-28), 3.55 (1H, д, J=8.9, H-28), 3.62 (2H, т, J=6.4, H-31,31), 4.54 и 4.64 (2H, оба уш. с, H-29, 29), 9.30 (1H, уш.с, NOH) (приведены только характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д): 14.47 (к, C-27), 15.62 (к, C-26), 15.75 (к, C-25), 17.00 (т, C-2), 18.67 (т, C-32), 18.73 (т, C-6), 18.83 (к, C-30), 20.91 (т, C-11), 22.69 (к, C-24), 24.97 (т, C-12), 26.93 (т, C-15), 27.05 (к, C-23), 29.61 (т, C-21), 29.66 (т, C-16), 33.58 (т, C-7), 34.49 (т, C-22), 37.00 (с, C-10), 37.39 (д, C-13), 38.56 (т, C-1), 40.17 (с, C-4), 40.72 (с, C-8), 42.49 (с, C-14), 47.12 (с, C-17), 47.75 (д, C-19), 48.47 (д, C-18), 49.75 (д, C-9), 55.29 (д, C-5), 65.99 (т, C-31), 69.58 (т, C-28), 109.52 (т, C-29), 117.76 (с, C-33), 150.21 (с, C-20), 166.72 (с, C-3).

Цианэтирование оксима 3-оксо-28-О-(2-цианэтил)луп-20(29)-ена 25.

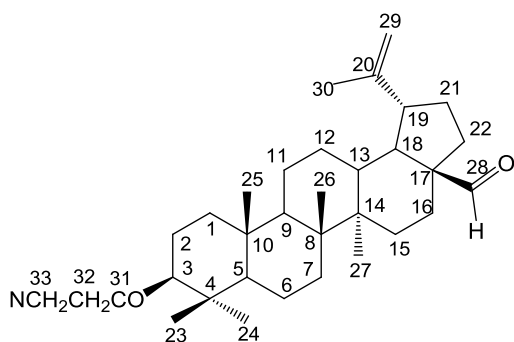


Смесь 0.2 г (0.39 ммоль) соединения **25**, 0.2 г (0.88 ммоль) ТЭБАХ, 0.5 мл (7.53 ммоль) акрилонитрила и 0.5 мл 30% КОН в 5 мл диоксана перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 2 ч, затем реакцию

смесь выливали на смесь льда с соляной кислотой. Осадок отфильтровывали,

промывали водой до нейтральной среды, высушивали на воздухе, затем промывали CH_2Cl_2 и фильтрат упаривали. Получали 0.19 г (87%) соединения **23**, спектральные характеристики которого идентичны спектральным данным соединения **23**, полученного при цианэтировании оксима **22**.

3-О-(2-Цианэтил)луп-20(29)-ен-28-карбальдегид 28. Смесь 0.5 г (1.14 ммоль)

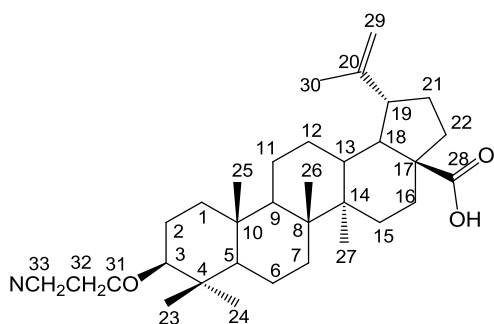


бетулинового альдегида **26**, 0.12 г (0.57 ммоль)

ТЭБАХ, 1.5 мл (22.8 ммоль) акрилонитрила и 1.5 мл 30% КОН в 25 мл диоксана перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение суток, затем реакционную смесь выливали на смесь льда с соляной кислотой. Осадок отфильтровывали,

промывали водой до нейтральной среды, высушивали на воздухе, затем промывали CH_2Cl_2 и фильтрат упаривали. Полученный продукт, содержащий по данным спектра ПМР 45% продукта **28** и 55% исходного соединения **26**, хроматографировали на Al_2O_3 , элюент – смесь гексана и хлороформа в соотношении 1:1. Получали 0.2 г (36%) соединения **28**, т. пл. 155-157°C, $[\alpha]_D^{20} +34^\circ$ (с 2.25). Масс-спектр (m/z): 493.3918 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_2$. Вычислено: 493.3914. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1641 (C=C), 1725 (CHO), 2253 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.63 (1H, м, H-5), 0.72 (3H, с, Me), 0.79 (3H, с, Me), 0.88 (3H, с, Me), 0.93 (3H, с, Me), 0.94 (3H, с, Me), 1.66 (3H, с, Me-30), 2.53 (2H, т, J=6.6, H-32, 32), 2.75-2.87 (2H, м, H-3,19), 3.49 (1H, м, H-31), 3.77 (1H, м, H-31), 4.59 и 4.72 (2H, оба уш. с, H-29, 29), 9.64 (1H, с, H-28) (приведены только характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д): 14.15 (к, C-27), 15.82 (к, C-26), 16.04 (к, C-24,25), 18.08 (т, C-6), 18.93 (к, C-30), 19.18 (т, C-32), 20.68 (т, C-11), 22.84 (т, C-2), 25.43 (т, C-12), 27.98 (к, C-23), 28.69 (т, C-15), 29.14 (т, C-16), 29.76 (т, C-21), 33.11 (т, C-22), 34.21 (т, C-7), 37.00 (с, C-10), 38.38 (т, C-1), 38.56 (д, C-13), 38.76 (с, C-4), 40.77 (с, C-8), 42.45 (с, C-14), 47.42 (д, C-19), 47.95 (д, C-18), 50.35 (д, C-9), 55.62 (д, C-5), 59.21 (с, C-17), 64.04 (т, C-31), 87.56 (д, C-3), 110.06 (т, C-29), 118.10 (с, C-33), 149.62 (с, C-20), 206.48 (д, C-28).

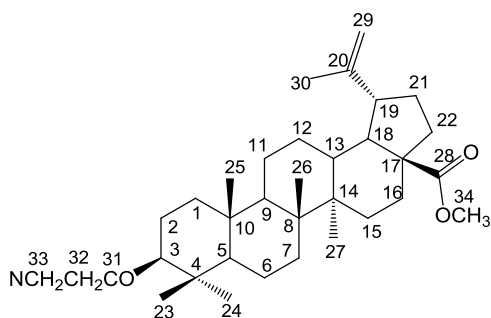
3β-О-(2-цианэтил)луп-20(29)-ен-28-овая кислота 29. Смесь 0.87 г (1.9 ммоль) бетулиновой кислоты **2**, 0.2 г (0.95 ммоль) ТЭБАХ, 2.5 мл (38 ммоль) акрилонитрила и 2.5 мл 30% КОН в 25 мл диоксана перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение суток, затем реакционную смесь выливали на смесь льда с соляной кислотой. Осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды, высушивали на воздухе, затем промывали CH_2Cl_2 и фильтрат упаривали. Полученный



продукт, содержащий по данным спектра ПМР смесь исходного **2** и продукта реакции **29** в соотношении 1:4, хроматографировали на Al_2O_3 (элюент – смесь хлороформа и гексана в соотношении 1:1). Получали 0.51 г (53%) соединения **29**, т.пл. 271-274°C. Масс-спектр (m/z): 509.3860 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_3$. Вычислено:

509.3864. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1641 ($\text{C}=\text{C}$), 1725 (COOH), 2250 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.66 (1H, м, H-5), 0.74 (3H, с, Me), 0.81 (3H, с, Me), 0.91 (3H, с, Me), 0.92 (6H, с, 2Me), 1.60 (1H, т, $J=11.5$, H-18), 1.68 (3H, с, Me-30), 2.55 (2H, т, $J=6.3$, H-32,32), 2.81 (1H, дд, $J_1=11.0$, $J_2=3.0$, H-3), 2.98 (1H, м, H-19), 3.51 (1H, м, H-31), 3.80 (1H, м, H-31), 4.60 и 4.72 (2H, оба уш. с, H-29, 29) (приведены характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.65 (к, C-27), 16.02 и 16.09 (оба к, C-24,25,26), 18.16 (т, C-32), 19.26 (т, C-6), 19.37 (к, C-30), 20.84 (т, C-11), 22.94 (т, C-2), 25.48 (т, C-12), 28.07 (к, C-23), 29.66 (т, C-15), 30.57 (т, C-21), 32.15 (т, C-16), 34.28 (т, C-7), 36.03 (т, C-22), 37.12 (с, C-10), 38.40 (д, C-13), 38.44 (т, C-1), 38.86 (с, C-4), 40.70 (с, C-8), 42.40 (с, C-14), 46.90 (д, C-19), 49.27 (д, C-18), 50.45 (д, C-9), 55.75 (д, C-5), 56.37 (с, C-17), 64.12 (т, C-31), 87.72 (д, C-3), 109.64 (т, C-29), 118.16 (с, C-33), 150.40 (с, C-20), 182.01 (с, C-28).

Метилловый эфир 3 β -О-(2-цианэтил)луп-20(29)-ен-28-овой кислоты 30. Смесь

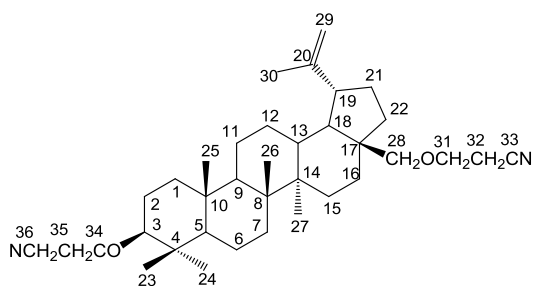


1.0 г (2.13 ммоль) соединения **27**, 0.23 г (1.06 ммоль) ТЭБАХ, 2.8 мл (42.6 ммоль) акрилонитрила и 2.8 мл 30% КОН в 25 мл диоксана перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение суток, затем реакционную смесь выливали на смесь льда

с соляной кислотой. Осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды, высушивали на воздухе, затем промывали CH_2Cl_2 и фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали на Al_2O_3 , элюент – смесь гексана и хлороформа в соотношении 1:1. Получали 0.82 г (57%) соединения **30**, т.пл. 183-185°C, $[\alpha]_D^{20} +24^\circ$ (с 3.38). Масс-спектр (m/z): 523.40325 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{NO}_3$. Вычислено: 523.40252. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1640 ($\text{C}=\text{C}$), 1715 (COOMe), 2250 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.62 (1H, м, H-5), 0.72 (3H, с, Me-24), 0.78 (3H, с, Me-25), 0.82 (1H, м, H-1), 0.87 (3H, с, Me-26), 0.92 (3H, с, Me-27), 0.93 (3H, с, Me-23), 0.98 (1H, м, H-12), 1.08-1.12 (1H, м, H-15), 1.17-1.24 (2H, м, H-9,11), 1.28-1.40 (8H, м, H-6,7,7,11,15,16,21,22), 1.42-1.47 (2H, м, H-2,6), 1.53 (1H, т, $J=12.3$, H-18), 1.64 (3H, с, Me-30), 1.65-1.69 (3H, м, H-1,2,12), 1.81-1.89

(2H, м, H-21,22), 2.12-2.21 (2H, м, H-13,16), 2.52 (2H, т, J=6.5, H-32,32), 2.78 (1H, дд, J₁=12.2, J₂=3.8, H-3), 2.95 (1H, м, H-19), 3.48 (1H, м, H-31), 3.62 (3H, с, Me-34), 3.78 (1H, м, H-31), 4.56 и 4.69 (2H, оба уш. с, H-29, 29). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 14.48 (к, C-27), 15.75 (к, C-26), 15.91 и 15.93 (оба к, C-24,25), 17.99 (т, C-6), 19.06 (т, C-32), 19.19 (к, C-30), 20.71 (т, C-11), 22.73 (т, C-2), 25.31 (т, C-12), 27.87 (к, C-23), 29.45 (т, C-15), 30.40 (т, C-21), 31.95 (т, C-16), 34.10 (т, C-7), 36.74 (т, C-22), 36.91 (с, C-10), 38.03 (д, C-13), 38.26 (т, C-1), 38.65 (с, C-4), 40.50 (с, C-8), 42.17 (с, C-14), 46.75 (д, C-19), 49.26 (д, C-18), 50.33 (д, C-9), 51.05 (к, C-34), 55.57 (д, C-5), 56.33 (с, C-17), 63.92 (т, C-31), 87.47 (д, C-3), 109.38 (т, C-29), 117.99 (с, C-33), 150.34 (с, C-20), 176.38 (с, C-28).

Цианэтилирование бетулина 1. Смесь 0.5 г (1.13 ммоль) соединения **1**, 0.1 г (0.44 ммоль) ТЭБАХ, 1.5 мл (22.6 ммоль) акрилонитрила и 1 мл 30% КОН в 20 мл диоксана в атмосфере аргона выдерживали при комнатной температуре в течение суток, затем реакционную смесь выливали на смесь льда с соляной кислотой. Осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды, высушивали на воздухе, затем промывали CH₂Cl₂ и фильтрат упаривали. Полученный продукт, содержащий по данным спектра ПМР 21% монозамещённого продукта **16** и 79% дизамещённого продукта **17**, хроматографировали на Al₂O₃, элюент – смесь гексана и хлороформа в соотношении 1:1. Получали 0.45 г (75%) **3β-О-(2-цианэтил)-28-О-(2-цианэтил)луп-20(29)-ена 17**, т.пл. 178-180°C (метанол), [α]_D²⁰ +27° (с 0.81), ср. [160]. Масс-спектр



(m/z): 548.43521 [M]⁺. Вычислено: 548.43415.

ИК-спектр (ν, см⁻¹): 2250 (C≡N). Спектр ЯМР

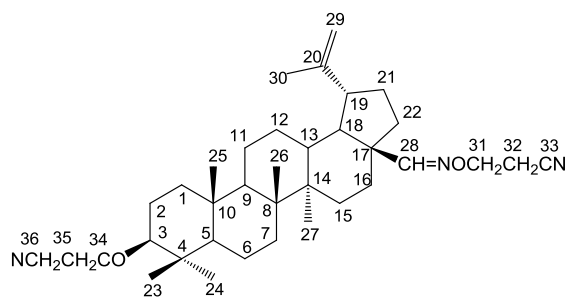
¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.64 (1H, м, H-5), 0.74 (3H, с, Me-24), 0.75-0.78 (1H, м, H-1), 0.80 (3H, с, Me-25), 0.94 (3H, с, Me-27), 0.95 (3H, с, Me-23), 1.00 (3H, с, Me-26), 1.01-1.04 (3H, м, H-

12,15,22), 1.16 (1H, тд, J₁=13.2, J₂=3.2, H-16), 1.20-1.26 (2H, м, H-9,11), 1.31-1.41 (5H, м, H-6,7,7,11,21), 1.46-1.50 (2H, м, H-2,6), 1.51 (1H, т, J=11.3, H-18), 1.57-1.70 (5H, м, H-1,2,12,13,15), 1.64 (3H, с, Me-30), 1.86-1.96 (3H, м, H-16,21,22), 2.32-2.39 (1H, м, H-19), 2.53 (2H, т, J=6.5, H=35,35), 2.56 (2H, т, J=6.5, H-32,32), 2.79 (1H, дд, J₁=12.1, J₂=3.8, H-3), 3.14 (1H, д, J=8.9, H-28), 3.47-3.52 (1H, м, H-34), 3.55 (1H, д, J=8.9, H-28), 3.62 (2H, тд, J₁=6.5, J₂=1.6, H-31,31), 3.74-3.80 (1H, м, H-34), 4.55 и 4.65 (2H, оба уш.с, H-29, 29). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 14.60 (к, C-27), 15.85 (к, C-26), 15.92 (к, C-25), 15.96 (к, C-24), 18.03 (т, C-6), 18.68 (т, C-32), 18.94 (к, C-30), 19.10 (т, C-35), 20.71 (т, C-11), 22.80 (т, C-2), 25.06 (т, C-12), 27.02 (т, C-15), 27.92 (к, C-23), 29.77 (т, C-16 или C-21), 29.73 (т, C-21 или C-16), 34.05 (т, C-7), 34.54 (т, C-22), 36.93 (с, C-10), 37.41 (д, C-13), 38.31 (т, C-1),

38.71 (с, C-4), 40.80 (с, C-8), 42.52 (с, C-14), 47.17 (с, C-17), 47.80 (д, C-19), 48.61 (д, C-18), 50.21 (д, C-9), 55.55 (д, C-5), 63.98 (т, C-34), 66.04 (т, C-31), 69.67 (т, C-28), 87.51 (д, C-3), 109.45 (т, C-29), 117.71 (с, C-33), 117.98 (с, C-36), 150.29 (с, C-20).

В результате дальнейшего элюирования получали 0.08 г (14%) 3β-гидрокси-28-О-(2-цианоэтил)луп-20(29)-ена **16**, спектральные характеристики которого идентичны спектральным данным соединения **16**, полученного при гидролизе соединения **14**.

Цианэтилирование оксима 3β-гидрокси-луп-20(29)-ен-28-карбальдегида 31. Смесь 0.5 г (1.13 ммоль) соединения **31**, 0.1 г (0.44 ммоль) ТЭБАХ, 7 мл (105.35 ммоль) акрилонитрила и 1 мл 30% КОН в 20 мл диоксана в атмосфере аргона выдерживали при комнатной температуре в течение суток, затем реакционную смесь выливали на смесь льда с соляной кислотой. Осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды, высушивали на воздухе, затем промывали CH₂Cl₂ и фильтрат упаривали. Полученный продукт, содержащий по данным спектра ПМР 45% монозамещённого продукта **32** и 55% дизамещённого продукта **33**, хроматографировали на Al₂O₃, элюент – смесь гексана и хлороформа в соотношении 1:1. Получали 0.16 г (45%) **3β-О-(2-цианэтил)-28-[(E)-(2-цианэтоксиимино)]луп-20(29)-ена 33**, т.пл. 178-180°C. Масс-



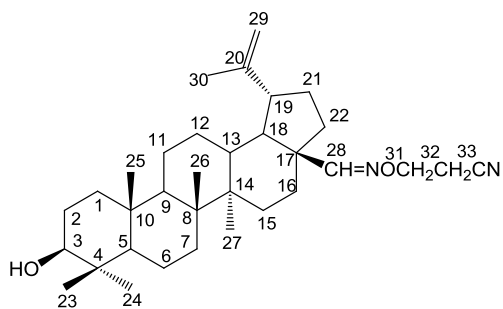
спектр (m/z): 561.42574 [M]⁺. C₃₆H₅₅N₃O₂.

Вычислено: 561.42940. ИК-спектр (ν, см⁻¹):

1646 (C=C), 2250 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.63 (1H, м, H-5), 0.72 (3H, с, Me-25), 0.78 (3H, с, Me-26), 0.79-0.82 (1H, м, H-1), 0.94 (9H, с, Me-23, 24, 27), 1.00-1.05 (1H, м, H-21), 1.15-1.23 (2H, м, H-9,11), 1.26-1.49 (9H, м, H-2,6,6,7,7,11,15,16,22), 1.58 (1H, т, J=11.8, H-18), 1.65 (3H, с, Me-30), 1.63-1.80 (7H, м, H-1,2,12,12,13,15,22), 1.84-1.96 (2H, м, H-16,21), 2.45 (1H, тд, J₁=11.1, J₂=5.7, H-19), 2.53 (2H, т, J=6.5, H-35,35), 2.68 (2H, т, J=6.3, H-32,32), 2.78 (1H, дд, J₁=12.3, J₂=4.3, H-3), 3.48 (1H, м, H-34), 3.77 (1H, м, H-34), 4.19 (2H, т, J=6.3, H-31,31), 4.57 и 4.68 (2H, оба уш.с, H-29, 29), 7.50 (1H, с, H-28).

Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 14.56 (к, C-27), 15.88 (к, C-24), 15.97 (к, C-25), 16.01 (к, C-26), 17.99 (т, C-6), 18.33 (т, C-32), 19.03 (к, C-30), 19.14 (т, C-35), 20.60 (т, C-11), 22.75 (т, C-2), 24.97 (т, C-12), 27.70 (т, C-21), 27.93 (к, C-23), 29.53 (т, C-15), 31.91 (т, C-16), 34.09 (т, C-7), 36.87 (т, C-22), 36.91 (с, C-10), 38.25 (т, C-1), 38.46 (д, C-13), 38.69 (с, C-4), 40.71 (с, C-8), 42.67 (с, C-14), 47.66 (д, C-19), 49.16 (д, C-18), 49.92 (с, C-17), 50.14 (д, C-9), 55.50 (д, C-5), 63.97 (т, C-34), 67.40 (т, C-31), 87.47 (д, C-3), 110.01 (т, C-29), 117.59 (с, C-33), 118.18 (с, C-36), 149.55 (с, C-20), 155.89 (д, C-28). В результате дальнейшего элюирования получали 0.12 г (35%) **3β-гидрокси-28-[(E)-(2-цианэтоксиимино)]луп-**

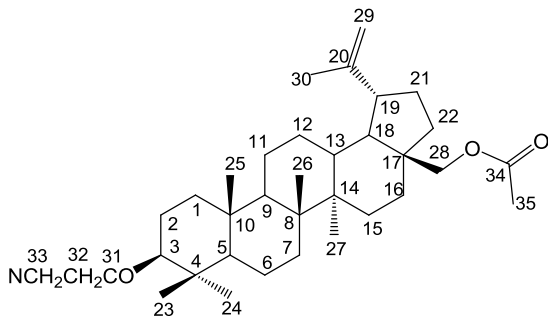
20(29)-ена 32, т.пл. 197-199°C. Масс спектр (m/z): 508.78368 [M]⁺. C₃₃H₅₂N₂O₂.



Вычислено: 508.78412. ИК спектр (ν, см⁻¹): 1648 (C=C), 2252 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.71 (1H, м, H-5), 0.78 (3H, с, Me), 0.89 (3H, с, Me), 0.92 (3H, с, Me), 1.02 (3H, с, Me), 1.11 (3H, с, Me), 1.64 (3H, с, Me-30), 2.22 (1H, м, H-2), 2.35 (1H, м, H-19), 2.57 (2H, т, J=6.4, H-32,32), 2.95 (1H, дт, J₁=14.4, J₂=4.1, H-

3), 4.02 (2H, т, J=6.4, H-31,31), 4.54 и 4.64 (2H, оба уш.с, H-29,29), 7.50 (с, H-28) (приведены только характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д): 14.47 (к, C-27), 15.62 (к, C-26), 15.75 (к, C-25), 18.67 (т, C-32), 18.23 (т, C-6), 18.80 (к, C-30), 20.91 (т, C-11), 22.69 (к, C-24), 24.97 (к, C-12), 26.93 (т, C-15), 27.05 (к, C-23), 27.15 (т, C-2), 29.61 (т, C-21), 29.66 (т, C-16), 33.58 (т, C-7), 34.49 (т, C-22), 37.00 (с, C-10), 37.39 (д, C-13), 38.56 (т, C-1), 40.17 (с, C-4), 40.72 (с, C-8), 42.49 (с, C-14), 47.12 (с, C-17), 47.75 (д, C-19), 48.47 (д, C-18), 49.75 (д, C-9), 55.29 (д, C-5), 65.99 (т, C-31), 80.23 (д, C-3), 109.52 (т, C-29), 117.76 (т, C-33), 150.21 (с, C-20), 156.65 (д, C-28).

3β-О-(2-цианэтил)-28-ацетоксилуп-20(29)-ен 35.



Опыт 1. Смесь 0.5 г (1.03 ммоль) соединения **34**, 1.35 мл (20.6 ммоль) акрилонитрила, 0.11 г (0.51 ммоль) ТЭБАХ и 1.35 мл 30%-ного КОН в 20 мл диоксана в атмосфере аргона выдерживали при комнатной температуре в течение суток, затем реакционную смесь выливали на смесь льда с соляной кислотой.

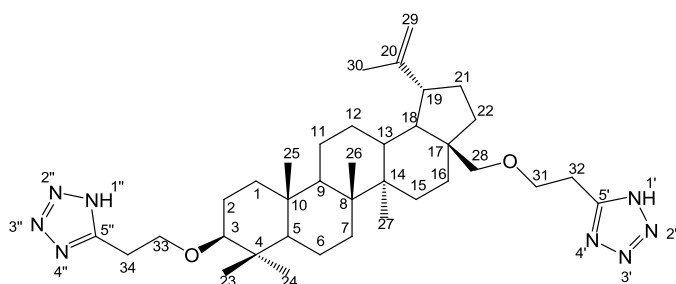
Осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды, высушивали на воздухе. Получали продукт, содержащий по данным ХМС 64% соединения **35**, 22% бетулина **1**, 9% соединения **17** и 5% соединения **16**.

Опыт 2. Смесь 0.5 г (1.03 ммоль) соединения **34**, 1.35 мл (20.6 ммоль) акрилонитрила, 0.11 г (0.51 ммоль) ТЭБАХ и 1.35 мл 30%-ного КОН в 20 мл CH₂Cl₂ в атмосфере аргона выдерживали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем реакционную смесь промывали 10%-ным раствором HCl и водой, высушивали MgSO₄ и упаривали. Полученный продукт, содержащий по данным ХМС 88% соединения **35**, 7% соединения **17** и 5% соединения **16**, хроматографировали на Al₂O₃, элюент – смесь гексана и хлороформа в соотношении 1:1. Получали 0.45 г (84%) соединения **35**. Масс-спектр (m/z): 537.8345 [M]⁺. C₃₅H₅₅NO₃. Вычислено: 537.8252. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1642

(C=C), 1735 (OAc), 2251 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.64 (1H, м, H-5), 0.74 (3H, с, Me), 0.80 (3H, с, Me), 0.95 (3H, с, Me), 0.99 (3H, с, Me), 1.65 (3H, с, Me-30), 1.99 (3H, с, Me-34), 2.35 (1H, м, H-19), 2.52 (2H, т, J=6.4, H-32,32), 3.47 (1H, м, H-31), 3.74 (1H, м, H-31), 3.79 (1H, д, J=8.9, H-28), 4.20 (1H, д, J=8.9, H-28), 4.52 и 4.62 (2H, оба уш.с, H-29, 29) (приведены только характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.50 (к, C-27), 15.78 (к, C-24), 15.91 (к, C-26), 15.92 (к, C-25), 17.98 (к, C-6), 18.89 (к, C-30), 19.04 (т, C-32), 20.64 (т, C-11), 20.82 (к, C-35), 22.72 (т, C-12), 24.98 (т, C-15), 26.82 (т, C-2), 27.86 (к, C-23), 28.97 (т, C-21), 29.55 (т, C-16), 33.77 (т, C-7), 34.99 (т, C-22), 36.84 (с, C-10), 37.04 (д, C-13), 38.22 (т, C-1), 38.63 (с, C-4), 40.72 (с, C-8), 42.46 (с, C-14), 47.53 (с, C-17), 47.53 (д, C-19), 48.53 (д, C-18), 50.14 (д, C-9), 55.47 (д, C-5), 60.09 (т, C-31), 63.91 (т, C-28), 87.45 (д, C-3), 109.42 (т, C-29), 118.01 (т, C-33), 150.29 (с, C-20). 171.29 (с, C-34).

Общая методика получения тетразолов 36-39. Смесь азида натрия (5 ммоль или 10 ммоль) и триэтиламина гидрохлорида (5 ммоль или 10 ммоль) в сухом толуоле нагревали до кипения и прибавляли цианэтильное производное (1 ммоль). Реакционную смесь кипятили до исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ), затем отгоняли толуол и остаток промывали 10%-ным раствором HCl, водой, сушили на воздухе, растворяли в хлористом метиле и хроматографировали методом ТСХ на силикагеле, элюируя последовательно хлористым метилом (2 раза) и смесью хлороформа и метанола в соотношении 10:1. Фракцию с продуктом обрабатывали смесью CHCl_3 -MeOH-Et₃N в соотношении 15:5:1.

3 β -O-[2-(1H-тетразол-5-ил)этокси]-28-[2-(1H-тетразол-5-ил)этокси]луп-20(29)-ен 36. Время реакции 20 ч, выход 80%. Найдено: С 68.24, Н 9.38, N 17.43.



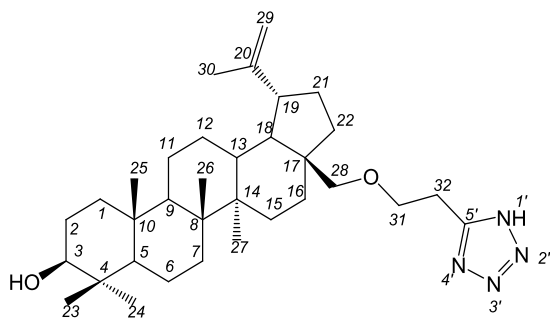
$\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_2$. Вычислено: С 68.10, Н 9.21, N 17.65. Масс-спектр (m/z): 634.4786 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_2$.

Вычислено: 634.4782. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1641 (C=C), 3443 (NH). Спектр

ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.47 (1H, м, H-5), 0.53 (3H, с, Me), 0.60 (3H, с, Me), 0.65 (3H, с, Me), 0.78 (3H, с, Me), 0.83 (3H, с, Me), 1.51 (3H, с, Me-30), 2.62 (1H, дд, $J_1=11.5$, $J_2=3.2$, H-3), 2.94-3.10 (5H, м, H-28,32,32,34,34), 3.38 (1H, д, J=8.8, H-28), 3.53 (1H, м, H-33), 3.66 (2H, т, J=6.1, H-31,31), 3.84 (1H, м, H-33), 4.41 и 4.51 (2H, оба уш.с, H-29, 29) (приведены характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.32 (к, C-27), 14.99 (к, C-26), 15.53 (к, C-25), 15.66

(к, C-24), 17.76 (т, C-6), 18.64 (к, C-30), 20.44 (т, C-11), 22.52 (т, C-2), 24.24 (т, C-12), 24.54 и 24.79 (оба т, C-32, 34), 26.64 (т, C-15), 27.35 (к, C-23), 29.42 (т, C-16,21), 33.76 (т, C-7), 34.22 (т, C-22), 36.69 (с, C-10), 37.11 (д, C-13), 38.09 (с, C-4), 38.34 (т, C-1), 40.51 (с, C-8), 42.24 (с, C-14), 46.82 (с, C-17), 47.53 (д, C-19), 48.40 (д, C-18), 49.96 (д, C-9), 55.25 (д, C-5), 66.30 (т, C-33), 68.17 (т, C-31), 87.40 (д, C-3), 109.25 (т, C-29), 150.14 (с, C-20), 154.22 и 154.29 (оба с, C-5',5''). Спектр ЯМР ^{15}N (δ , м.д.): 275.48 (4N, уш. с, N-1',1'',4',4''), 372.41 (4N, с, N-2',2'',3',3'').

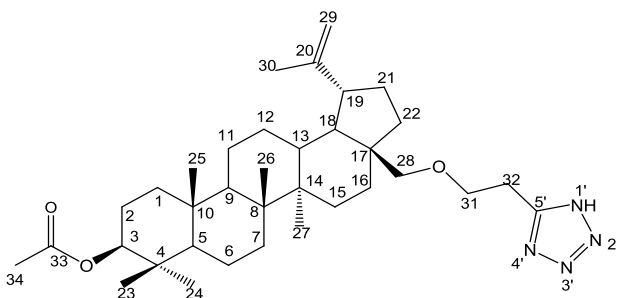
3 β -Гидрокси-28-[2-(1H-тетразол-5-ил)этокси]луп-20(29)-ен 37. Время реакции



33 ч, выход 71%. Масс-спектр (m/z): 538.4236 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено: 538.4228. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1646 (C=C), 3448 (NH). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.58 (1H, м, H-5), 0.63 (3H, с, Me), 0.66 (3H, с, Me), 0.70 (3H, с, Me), 0.72 (3H, с, Me), 0.84 (3H, с, Me), 1.60 (3H, с, Me-30), 2.90-3.07

(3H, м, H-28, 32, 32), 3.24 (1H, м, H-3), 3.38 (1H, д, $J=8.6$, H-28), 3.65 (2H, т, $J=6.0$, H-31,31), 4.43 и 4.54 (2H, оба уш.с, H-29, 29) (приведены характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.38 (к, Me), 15.35 (к, Me), 15.63 (к, Me), 15.68 (к, Me), 17.25 (т, C-6), 17.64 (к, C-30), 20.45 (т, C-11), 22.61 (т, C-2), 24.24 (т, C-12), 24.79 (т, C-32), 26.22 (т, C-15), 26.76 (к, C-23), 29.42 и 30.55 (оба т, C-16,21), 33.67 (т, C-7), 34.28 (т, C-22), 36.93 (с, C-10), 37.19 (д, C-13), 38.21 (с, C-4), 38.34 (т, C-1), 40.51 (с, C-8), 42.84 (с, C-14), 45.65 (с, C-17), 47.85 (д, C-19), 48.12 (д, C-18), 50.06 (д, C-9), 55.27 (д, C-5), 67.79 (т, C-31), 73.66 (т, C-28), 87.34 (д, C-3), 109.28 (т, C-29), 150.11 (с, C-20), 156.46 (с, C-5').

3 β -Ацетокси-28-[2-(1H-тетразол-5-ил)этокси]луп-20(29)-ен 38. Время реакции

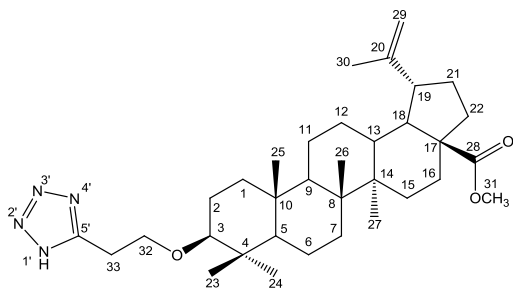


26 ч, выход 65%. Масс-спектр (m/z): 580.4460 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено: 580.4462. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1649 (C=C), 1732 (OAc), 3453 (NH). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.56 (1H, м, H-5), 0.61 (6H, с, 2Me), 0.63 (3H, с, Me), 0.71

(3H, с, Me), 0.89 (3H, с, Me), 1.51 (3H, с, Me-30), 2.85-3.00 (3H, м, H-28,32,32), 3.37 (1H, д, $J=9.8$, H-28), 3.68 (2H, т, $J=6.4$, H-31,31), 4.32 (1H, дд, $J_1=10.4$, $J_2=4.6$, H-3), 4.44 и 4.53 (2H, оба уш.с H-29, 29). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.43 (к, C-27), 14.99 (к, Me), 15.53 (к, Me), 15.66 (к, Me), 17.56 (т, C-6), 18.67 (к, C-30), 20.44 (т, C-11), 22.54 (т, C-2), 24.04 (т, C-12), 24.79 (т, C-32), 26.87 (т, C-15), 27.35 (к, C-23), 29.97 и 30.06 (оба т, C-16,21),

33.76 и 34.22 (оба т, C-7,22), 36.74 (с, C-10), 37.13 (д, C-13), 37.39 (с, C-4), 38.38 (т, C-1), 40.59 (с, C-8), 42.24 (с, C-14), 45.38 (с, C-17), 47.85 (д, C-19), 49.40 и 49.58 (оба д, C-9,18), 55.35 (д, C-5), 69.14 (т, C-31), 71.66 (т, C-28), 85.49 (д, C-3), 109.25 (т, C-29), 150.08 (с, C-20), 158.29 (с, C-5'), 170.97 (с, C-33).

Метилловый эфир 3β-О-[2-(1Н-тетразол-5-ил)этокси]луп-20(29)-ен-28-овой кислоты 39. Время реакции 40 ч, выход 64%. Масс-спектр (m/z): 566.4264 [M]⁺.



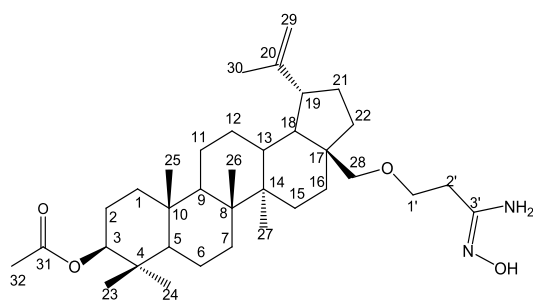
C₃₄H₅₄N₄O₃. Вычислено: 566.4268. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1649 (C=C), 1710 (C=O), 3453 (NH).

Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.85 (1H, м, H-5), 0.91 (3H, с, Me), 0.92 (3H, с, Me), 1.00 (6H, с, 2Me), 1.65 (3H, с, Me-30), 1.79-1.92 (2H, м, H-21,22), 2.11-2.27 (2H, м, H-13,16), 2.78 (1H, м,

H-3), 2.97 (1H, м, H-19), 3.26 (1H, м, H-32), 3.34 (2H, м, H-33,33), 3.65 (3H, с, Me-31), 3.78 (1H, м, H-32), 4.57 и 4.71 (2H, оба уш.с, H-29, 29), 7.75 (1H, уш.с, NH) (приведены характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 8.63 (к, Me), 14.58 (к, C-27), 15.77 (к, Me), 15.82 (к, Me), 18.09 (т, C-6), 19.32 (к, C-30), 21.13 (т, C-11), 25.29 и 25.42 (оба т, C-2,12), 27.65 (т, C-33), 27.41 (к, C-23), 29.58 (т, C-15), 30.53 (т, C-21), 32.07 (т, C-16), 33.79 (т, C-7), 36.90 (т, C-22), 37.09 (с, C-10), 38.22 (д, C-13), 38.70 (т, C-1), 40.42 (с, C-4), 40.63 (с, C-8), 42.38 (с, C-14), 46.91 (д, C-19), 49.33 (д, C-18), 50.03 (д, C-9), 51.27 (к, C-31), 55.45 (д, C-5), 56.50 (с, C-17), 69.74 (т, C-32), 85.78 (д, C-3), 109.60 (т, C-29), 150.45 (с, C-20), 155.50 (с, C-5'), 176.66 (с, C-28).

Общая методика синтеза амидоксидов 40 и 42. К 0.54 ммоль исходного тритерпеноида (**15** или **30**) прибавляли 1.63 ммоль гидроксиламина в 5 мл н-бутилового спирта, реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 10 ч, охлаждали до комнатной температуры и выливали на смесь льда с соляной кислотой. Осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды и высушивали на воздухе. Полученный продукт, содержащий по данным спектра ЯМР ¹H смесь исходного и амидоксима в соотношении ~1:5, растворяли в хлористом метиле и хроматографировали методом препаративной тонкослойной хроматографии на SiO₂ (элюент - смесь хлороформа и метанола в соотношении 20:1).

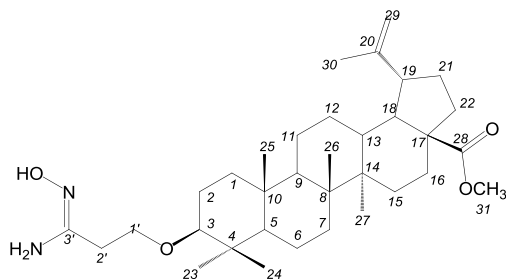
3β-Ацетокси-28-[3-амино-3-(гидроксиимино)пропокси]луп-20(29)-ен 40. Выход 55%, т. пл. 141-143°C. Масс-спектр (m/z): 570.8525 (M⁺). C₃₅H₅₈N₂O₄. Вычислено: 570.8382. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1642 (C=C), 1671 (C=N), 1730 (OAc). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.77 (1H, м, H-5), 0.81 (3H, с, Me-23), 0.82 (6H, с, Me-24, 25),



0.94 (3H, с, Me-27), 0.99 (3H, с, Me-26), 1.65 (3H, с, Me-30), 2.02 (3H, с, Me-32), 2.38 (2H, т, $J=5.4$, H-2'), 3.09 (1H, д, $J=9.1$, H-28), 3.53 (1H, д, $J=8.9$, H-28), 3.60 (2H, т, $J=5.64$, H-1'), 4.45 (1H, м, H-3), 4.56 и 4.65 (2H, оба уш.с, H-29, 29), 5.00 (2H, уш. с, NH_2). Спектр ЯМР

^{13}C (δ , м.д.): 14.73 (к, C-27), 15.97 (к, C-26), 16.14 (к, C-25), 16.47 (к, C-24), 18.14 (т, C-6), 19.05 (к, C-30), 20.80 (т, C-11), 21.30 (к, C-32), 23.65 (т, C-2), 25.10 (т, C-12), 27.09 (т, C-15), 27.91 (к, C-23), 29.80 (т, C-16), 30.08 (т, C-21), 31.24 (т, C-2'), 34.09 (т, C-7), 34.82 (т, C-22), 37.03 (с, C-10), 37.47 (д, C-13), 37.76 (с, C-4), 38.33 (т, C-1), 40.88 (с, C-8), 42.64 (с, C-14), 47.11 (с, C-17), 47.92 (д, C-19), 48.71 (д, C-18), 50.24 (д, C-9), 55.33 (д, C-5), 69.57 (т, C-1'), 69.67 (т, C-28), 80.89 (д, C-3), 109.71 (т, C-29), 150.39 (с, C-20), 154.31 (с, C-3'), 171.01 (с, C-31).

Метилловый эфир 3 β -[3-амино-3-(гидроксиимино)пропокси]луп-20(29)-ен-28-овой кислоты 42. Выход 53%, т.пл. 191-194°C. Масс-спектр (m/z): 556.4274 $[\text{M}]^+$.

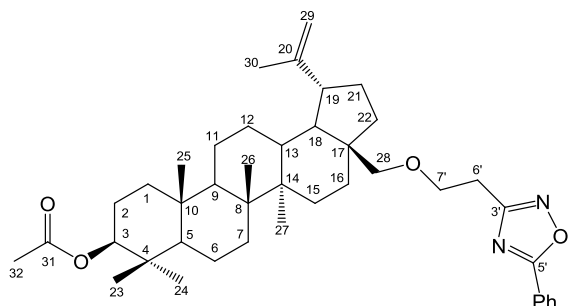


$\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено: 556.4264. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1642 (C=C), 1665 (C=N), 1716 (COOMe).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.64 (1H, д, $J=7.3$, H-5), 0.72 (3H, с, Me-24), 0.79 (3H, с, Me-25), 0.88 (3H, с, Me-26), 0.91 (3H, с, Me-23), 0.92 (3H, с, Me-27), 1.55 (1H, т, $J=11.3$, H-18), 1.65 (3H, с, Me-30), 1.81-1.92 (2H, м, H-21, 22), 2.10-2.24 (2H, м, H-13,16), 2.35 (2H, м, H-2',2'), 2.74 (1H, дд, $J_1=12.4$, $J_2=4.1$, H-3), 2.96 (1H, тд, $J_1=10.8$, $J_2=4.5$, H-19), 3.45 (1H, м, H-1'), 3.64 (3H, с, Me-31), 3.77 (1H, м, H-1'), 4.57 и 4.71 (2H, оба уш. с, H-29, 29), 5.04 (2H, уш.с, NH_2) (приведены только характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.23 (к, C-27), 15.50 (к, C-26), 15.61 (к, C-25), 15.93 (к, C-24), 17.77 (т, C-6), 18.93 (к, C-30), 20.45 (т, C-11), 22.36 (т, C-2), 25.06 (т, C-12), 27.75 (к, C-23), 29.20 (т, C-2'), 30.15 (т, C-15), 31.19 (т, C-21), 31.72 (т, C-16), 33.85 (т, C-7), 36.51 (т, C-22), 36.68 (с, C-10), 37.80 (д, C-13), 38.04 (т, C-1), 38.26 (с, C-4), 40.24 (с, C-8), 41.92 (с, C-14), 46.51 (д, C-19), 49.02 (д, C-18), 50.07 (д, C-9), 50.82 (к, C-31), 55.30 (д, C-5), 56.10 (с, C-17), 66.98 (т, C-1'), 87.03 (д, C-3), 109.13 (т, C-29), 150.12 (с, C-20), 154.06 (с, C-3'), 176.21 (с, C-28).

Синтез 1,2,4-оксадиазолов тритерпеноидов.

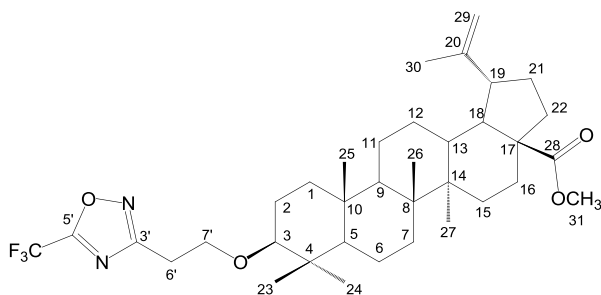
3 β -Ацетокси-28-[2-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этокси]луп-20(29)-ен **41**. К



раствору 0.1 г (0.17 ммоль) соединения **40** в 3 мл CH_2Cl_2 в атмосфере аргона прибавляли 0.021 мл (0.26 ммоль) пиридина и 0.02 мл (0.17 ммоль) бензоилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем

промывали 10%-ным раствором соляной кислоты и водой, высушивали безводным MgSO_4 и упаривали. Остаток кипятили в 3 мл бензола в течение 6 ч, затем бензол отгоняли. Полученное вещество хроматографировали на SiO_2 , элюируя хлороформом. Выделяли 0.07 г (59%) соединения **41**, т. пл. 118-120°C. Масс-спектр (m/z): 656.4654 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено: 656.4638. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1640 ($\text{C}=\text{C}$), 1733 (OAc). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.75 (1H, м, H-5), 0.81 (3H, с, Me-23), 0.82 (6H, с, Me-24, 25), 0.94 (3H, с, Me-27), 1.00 (3H, с, Me-26), 1.66 (3H, с, Me-30), 2.01 (3H, с, Me-32), 2.36 (1H, тд, $J_1=10.7$, $J_2=5.8$, H-19), 2.60 (2H, т, $J=5.4$, H-6',6'), 3.15 (1H, д, $J=9.0$, H-28), 3.57 (1H, д, $J=8.8$, H-28), 3.70 (2H, т, $J=5.5$, H-7',7'), 4.45 (1H, м, H-3), 4.56 и 4.66 (2H, оба уш. с, H-29, 29), 7.42, 7.54 и 8.02 (2H, 1H, 2H, три м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.74 (к, C-27), 15.99 (к, C-26), 16.13 (к, C-25), 16.45 (к, C-24), 18.12 (т, C-6), 19.06 (к, C-30), 20.78 (т, C-11), 21.30 (к, C-32), 23.65 (т, C-2), 25.09 (т, C-12), 27.10 (т, C-15), 27.90 (к, C-23), 29.77 (т, C-16), 30.11 (т, C-21), 31.00 (т, C-6'), 34.09 (т, C-7), 34.83 (т, C-22), 37.03 (с, C-10), 37.49 (д, C-13), 37.76 (с, C-4), 38.34 (т, C-1), 40.88 (с, C-8), 42.65 (с, C-14), 47.11 (с, C-17), 47.87 (д, C-19), 48.70 (д, C-18), 50.24 (д, C-9), 55.33 (д, C-5), 69.33 (т, C-7'), 69.75 (с, C-28), 80.87 (д, C-3), 109.82 (т, C-29), 128.42 д, 129.38 д, 129.74 с, 132.86 д (Ph) 150.20 (с, C-20), 159.05 (с, C-5'), 164.08 (с, C-3'), 171.01 (с, C-31).

Метилловый эфир 3 β -{2-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]этокси}луп-20(29)-ен-28-овой кислоты **43**. К раствору 0.073 г (0.13 ммоль)



соединения **42** в 3 мл CH_2Cl_2 в атмосфере аргона прибавляли 0.018 мл (0.13 ммоль) ангидрида трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем промывали 10%-ным раствором

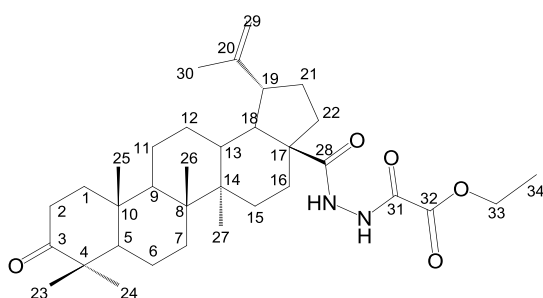
соляной кислоты и водой, высушивали безводным MgSO_4 и упаривали. Остаток

хроматографировали на SiO₂, элюент – хлороформ. Выделяли 0.07 г (85%) соединения **43**, т. пл 128-131°C. Масс-спектр (m/z): 634.3954 [M]⁺. C₃₆H₅₃F₃N₂O₄. Вычислено: 634.3952. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1643 (C=C), 1735 (COOMe). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.59 (1H, м, H-5), 0.65 (3H, с, Me-24), 0.76 (3H, с, Me-25), 0.78 (3H, с, Me-26), 0.88 (3H, с, Me-27), 0.93 (3H, с, Me-23), 1.55 (1H, т, J=11.3, H-18), 1.66 (3H, с, Me-30), 2.74 (1H, дд, J₁=11.8, J₂=4.1, H-3), 2.93-3.15 (3H, м, H-19,7',7') 3.64 (3H, с, Me-31), 3.68 и 3.99 (2H, оба м, H-8',8'), 4.58 и 4.72 (2H, оба уш. с, H-29, 29). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 14.67 (к, C-27), 15.94 (к, C-26), 16.08 (к, C-25 и C-24), 18.18 (т, C-6), 19.37 (к, C-30), 20.90 (т, C-11), 22.89 (т, C-2), 25.53 (т, C-12), 27.26 (т, C-7'), 27.73 (к, C-23), 29.66 (т, C-15), 30.61 (т, C-21), 32.17 (т, C-16), 34.30 (т, C-7), 36.97 (т, C-22), 37.13 (с, C-10), 38.25 (д, C-13), 38.49 (т, C-1), 38.76 (с, C-4), 40.70 (с, C-8), 42.38 (с, C-14), 46.97 (д, C-19), 49.48 (д, C-18), 50.53 (д, C-9), 51.24 (к, C-31), 55.75 (д, C-5), 56.55 (с, C-17), 65.49 (т, C-6'), 87.46 (д, C-3), 109.55 (т, C-29), 127.88, 128.09, 128.31 и 128.52 (CF₃), 150.60 (с, C-20), 159.25 (с, C-5'), 169.76 (с, C-3'), 176.63 (с, C-28). Спектр ЯМР ¹⁹F (δ, м.д.): 96.25 (3F, CF₃-6').

Гидразид бетулоновой кислоты 44. К раствору 1 ммоль (0.47 г) хлорангидрида бетулоновой кислоты **4** в 15 мл CH₂Cl₂ при 0°C прикапывали раствор 0.5 мл гидразин-гидрата в смеси 9 мл CH₂Cl₂ и 1 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. (контроль по ТСХ), затем промывали водой, высушивали MgSO₄, концентрировали р-р и хроматографировали на Al₂O₃, используя в качестве элюента хлороформ. Спектральные характеристики соединения **44** идентичны данным, приведенным в работе [224].

Общая методика синтеза гидразидов бетулоновой кислоты 46а-г. К раствору 2.0 ммоль (1 г) гидразида бетулоновой кислоты **44** в 10 мл сухого CH₂Cl₂ прибавляли 4 ммоль (0.3 мл) перегнанного Et₃N и 2.1 ммоль хлорангидрида соответствующей карбоновой кислоты. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем промывали 10%-ным раствором соляной кислоты и водой, высушивали безводным MgSO₄ и упаривали. Остаток хроматографировали на Al₂O₃, используя в качестве элюента CH₂Cl₂.

(17R)-N'-(Этоксикарбонил)-[3-оксолуп-20(29)-ен]-28-карбогидразид 46а.



Выход 66%, т.пл. 101-103°C, [α]_D²⁰ +23° (с 2.4).

Масс-спектр (m/z): 568.3873 [M]⁺. C₃₄H₅₂N₂O₅.

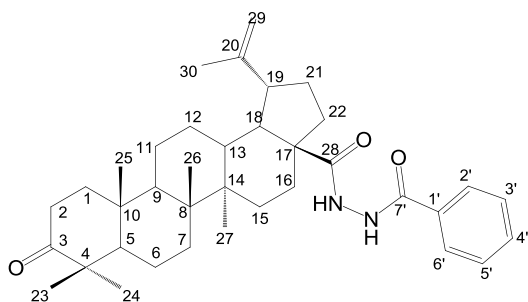
Вычислено: 568.3871. ИК-спектр (ν, см⁻¹):

1649 (CONH), 1707 (C=O), 1765 (C=O). Спектр

ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.90 (3H, с, Me-25), 0.95

(3H, с, Me-26), 0.95 (3H, с, Me-27), 0.99 (3H, с, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23), 1.19 (1H, м, H-15), 1.37 (3H, т, J=11.3, Me-34), 1.61 (1H, т, J=16.3, H-18), 1.66 (3H, с, Me-30), 1.69 (1H, м, H-12), 1.83-1.97 (3H, м, H-1,21,22), 2.08 (1H, м, H-16), 2.32-2.51 (3H, м, H-2,2,13), 3.03 (1H, тд, J₁=11.2, J₂=3.8, H-19), 4.36 (2H, к, J₁=14.3, J₂=7.2, H-33,33), 4.58 и 4.70 (2H, уш.с, H-29, 29), 8.55 (1H, д, J=8.3, CONH), 9.63 (1H, д, J=8.3, NHCO).

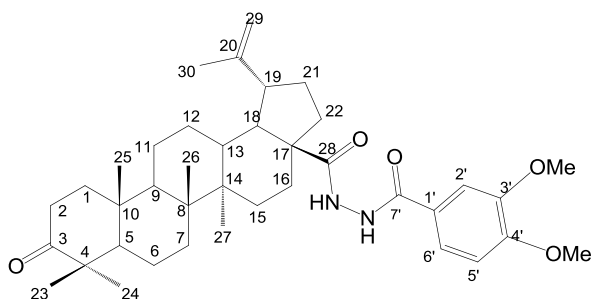
(17R)-N'-Бензоил-[3-оксолуп-20(29)-ен]-28-карбогидразид 46б. Выход 71%,



т.пл. 174-175°C, $[\alpha]_D^{20} +19^\circ$ (с 3.3). Масс-спектр (m/z): 572.3965 $[M]^+$. C₃₇H₅₂N₂O₃. Вычислено: 572.3972. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1637 и 1703 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 0.87 (3H, с, Me-25), 0.94 (3H, с, Me-26), 0.95 (3H, с, Me-27), 0.99 (3H, с, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23),

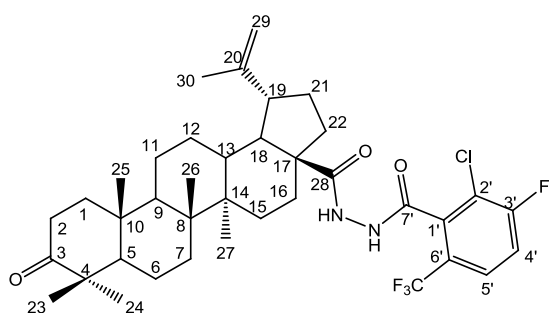
1.65 (3H, с, Me-30), 3.01 (1H, тд, J₁=11.2, J₂=3.8, H-19), 4.57 и 4.68 (2H, уш.с, H-29, 29), 7.37 (2H, м, H-3',5'), 7.48 (1H, м, H-4'), 7.82 (2H, м, H-2',6'), 8.84 (1H, д, J=8.3, CONH), 9.64 (1H, д, J=8.3, NHCO) (приведены только характеристичные сигналы протонов).

(17R)-N'-3,4-Диметоксибензоил-[3-оксолуп-20(29)-ен]-28-карбогидразид 46в.



Выход 77%, т.пл. 156-158°C, $[\alpha]_D^{20} +25^\circ$ (с 2.3). Масс-спектр (m/z): 632.4183 $[M]^+$. C₃₉H₅₆N₂O₅. Вычислено: 632.4184. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1625 (CONH), 1703 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, с, Me-25), 0.90 (3H, с, Me-26), 0.91 (3H, с, Me-27), 0.97 (3H, с, Me-24), 1.02 (3H, с, Me-23), 1.62 (3H, с, Me-30), 3.02 (1H, тд, J₁=11.1, J₂=4.0, H-19), 3.80 (3H, с, OMe), 3.87 (3H, с, OMe), 4.54 и 4.66 (2H, уш.с, H-29, 29), 6.79 (1H, д, J=8.6, H-6'), 7.49 (1H, м, H-5'), 7.54 (1H, д, J=8.3, H-2'), 9.05 (1H, д, J=8.3, CONH), 10.06 (1H, д, J=8.3, NHCO) (приведены только характеристичные сигналы протонов).

(17R)-N'-[6-Трифторметил-2-фтор-3-хлорбензоил]-[3-оксолуп-20(29)-ен]-28-карбогидразид 46г. Выход 65%, т.пл. 161-162°C, $[\alpha]_D^{20} +26^\circ$ (с 2.4). Масс-спектр (m/z):

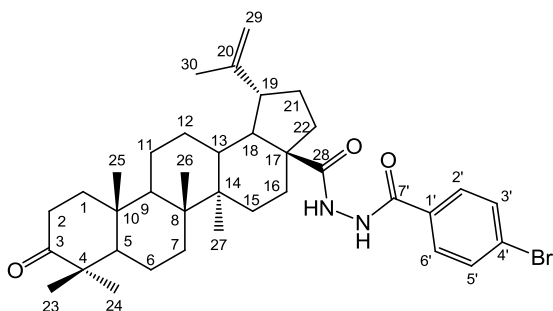


692.3359 $[M]^+$. C₃₈H₄₉ClF₄N₂O₃. Вычислено: 692.3362. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1631 (CONH), 1705 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 0.91 (3H, с, Me-25), 0.94 (3H, с, Me-26), 0.98 (3H, с, Me-27), 1.00 (3H, с, Me-24), 1.05 (3H, с, Me-23), 1.24 (1H, м, H-15), 1.64 (1H, т, J=16.3,

H-18), 1.68 (3H, с, Me-30), 1.70 (1H, м, H-12), 1.84-1.96 (3H, м, H-1,21,22), 2.15 (1H, м, H-16), 2.33-2.49 (3H, м, H-2,2,13), 3.05 (1H, тд, $J_1=10.8$, $J_2=4.4$, H-19), 4.60 и 4.73 (2H, уш.с, H-29, 29), 7.47 (1H, д, $J=8.5$, H-4'), 7.61 (1H, т, $J=8.5$, H-5'), 8.22 (1H, д, $J=7.8$, CONH), 9.24 (1H, д, $J=7.9$, NHCO). Спектр ЯМР ^{19}F (δ , м.д.): 48.84 (1F, с, F), 102.43 (3F, с, CF_3).

Общая методика получения гидразидов 46д,е, 47. К раствору 2.0 ммоль хлорангидрида **4** или **45** в смеси 8 мл сухого CH_2Cl_2 и 2 мл сухого ДМФА прибавляли 4 ммоль (0.3 мл) перегнанного третиламина и 1.1 ммоль гидразида соответствующей карбоновой кислоты. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем промывали 10%-ным раствором соляной кислоты и водой, высушивали безводным MgSO_4 и упаривали. Остаток хроматографировали на Al_2O_3 , используя в качестве элюента хлористый метилен.

(17R)-N'-4-Бромбензоил-[3-оксолуп-20(29)-ен]-28-карбогидразид 46д. Выход



86%, т.пл. 174-175°C, $[\alpha]_D^{20} +21^\circ$ (с 1.6).

Масс-спектр (m/z): 650.3162 $[\text{M}]^+$.

$\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено: 650.3166. ИК-

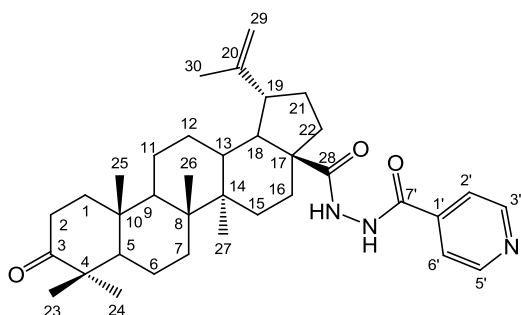
спектр (ν , cm^{-1}): 1627 (CONH), 1705 ($\text{C}=\text{O}$).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.88 (3H, с,

Me-25), 0.92 (3H, с, Me-26), 0.93 (3H, с, Me-

27), 0.99 (3H, с, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23), 1.63 (3H, с, Me-30), 2.96 (1H, тд, $J_1=11.1$, $J_2=3.7$, H-19), 4.55 и 4.64 (2H, уш.с, H-29, 29), 7.49 (2H, д, $J=8.3$, Ar), 7.72 (2H, д, $J=8.3$, Ar), 9.05 (1H, с, CONH), 10.06 (1H, уш.с, NHCO) (приведены только характеристичные сигналы протонов).

(17R)-N'-(Пиридин-4ил)-[3-оксолуп-20(29)-ен]-28-карбогидразид 46е. Выход



73%, т.пл. 137-139°C, $[\alpha]_D^{20} +26^\circ$ (с 2.5). Масс-

спектр (m/z): 573.3952 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_3$.

Вычислено: 573.3956. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1631

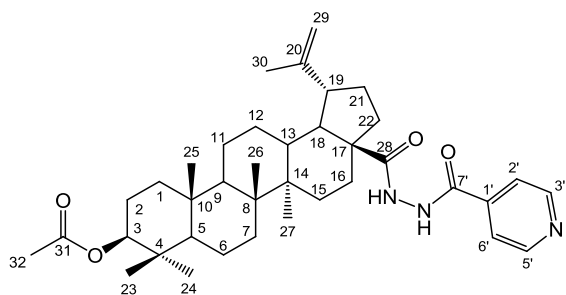
(CONH), 1701 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.,

J/Гц): 0.87 (3H, с, Me-25), 0.95 (3H, с, Me-26),

0.97 (6H, с, Me-24, 27), 1.02 (3H, с, Me-23), 1.60

(1H, т, $J=11.4$, H-18), 1.64 (3H, с, Me-30), 2.98 (1H, тд, $J_1=11.0$, $J_2=4.3$, H-19), 4.56 и 4.67 (2H, уш.с, H-29, 29), 7.61 (2H, д, $J=5.9$, H-2',6'), 8.62 (2H, д, $J=5.6$, H-3',5'), 8.64 (1H, с, CONH), 10.24 (1H, уш.с, NHCO) (приведены только характеристичные сигналы протонов).

(17R)-N'-(Пиридин-4-ил)-[3β-ацетоксилуп-20(29)-ен]-28-карбогидразид 47.

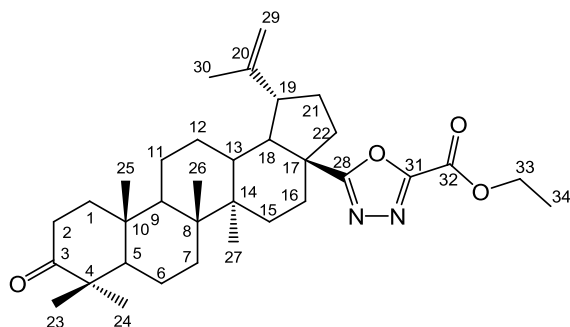


Выход 87%, т.пл. 178-179°C, $[\alpha]_D^{20} +30^\circ$ (с 1.6). Масс-спектр (m/z): 617.4196 $[M]^+$. $C_{38}H_{55}N_3O_4$. Вычислено: 617.4204. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1635 (CONH), 1703 (C=O). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.87 (3H, с, Me-25), 0.95 (3H, с, Me-26), 0.97 (6H, с, Me-24, 27), 1.02 (3H, с, Me-23), 1.60 (1H, т, J=11.4, H-18), 1.64 (3H, с, Me-30), 2.02 (3H, с, Me-32), 2.98 (1H, тд, $J_1=11.1$, $J_2=4.2$, H-19), 4.39 (1H, м, H-3), 4.56 и 4.67 (2H, уш.с, H-29, 29), 7.61 (2H, д, J=5.9, H-2',6'), 8.62 (2H, д, J=5.6, H-3',5'), 8.64 (1H, с, CONH), 10.24 (1H, уш.с, NHCO) (приведены только характеристичные сигналы протонов).

Общая методика синтеза 1,3,4-оксадиазолов 49а-е, 50. Раствор 1 ммоль ацилгидразида и 0.3 мл перегнанного $POCl_3$ в 8 мл сухого толуола кипятили в течение 2 ч до прекращения выделения HCl. Реакционную смесь промывали 3%-ным раствором аммиака, водой, высушивали безводным $MgSO_4$ и упаривали. Остаток хроматографировали на SiO_2 , используя в качестве элюента смесь CH_2Cl_2 и MeOH в соотношении 1:10.

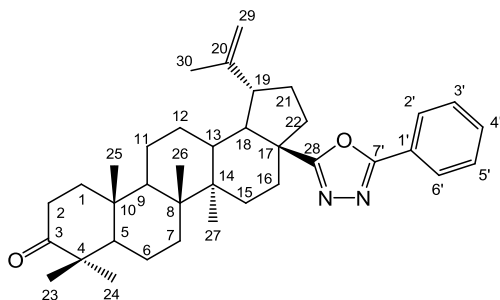
2-[(17R)-[3-Оксо-28-норлуп-20(29)-ен]-17-ил]-5-этоксикарбонил-1,3,4-

оксадиазол 49а. Выход 79%, т.пл. 123-125°C, $[\alpha]_D^{20} +20^\circ$ (с 1.9). Масс-спектр (m/z):



550.3765 $[M]^+$. $C_{34}H_{50}N_2O_4$. Вычислено: 550.3767. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1645 (C=C), 1708 (C=O), 1747 (C=O). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.83 (3H, с, Me-25), 0.88 (3H, с, Me-26), 0.94 (3H, с, Me-27), 0.97 (3H, с, Me-24), 0.99 (3H, с, Me-23), 1.45 (3H, т, J=10.9, C-34), 1.68 (3H, с, Me-30), 3.01 (1H, тд, $J_1=11.2$, $J_2=3.8$, H-19), 4.46 (2H, к, $J_1=14.2$, $J_2=7.3$, H=33,33), 4.57 и 4.73 (2H, уш.с, H-29,29) (приведены только характеристичные сигналы протонов).

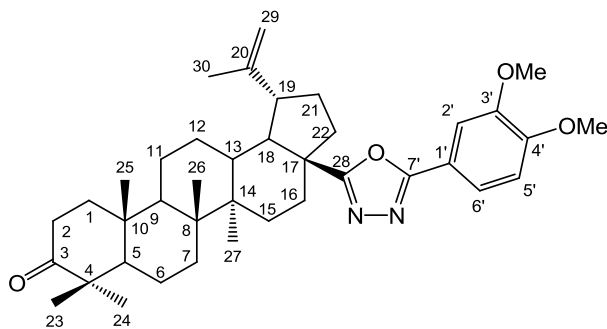
2-[(17R)-[3-Оксо-28-норлуп-20(29)-ен]-17-ил]-5-фенил-1,3,4-оксадиазол 49б.



Выход 76%, т.пл. 175-177°C, $[\alpha]_D^{20} +23^\circ$ (с 1.0). Масс-спектр (m/z): 554.3867 $[M]^+$. $C_{37}H_{50}N_2O_2$. Вычислено: 554.3859. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1641 (C=C), 1737 (C=O). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.88 (3H, с, Me-25), 0.95 (3H, с, Me-26),

0.96 (3H, с, Me-27), 1.05 (3H, с, Me-24), 1.08 (3H, с, Me-23), 1.74 (3H, с, Me-30), 3.16 (1H, тд, $J_1=11.0$, $J_2=3.8$, H-19), 4.64 и 4.79 (2H, уш.с, H-29,29), 7.44 (2H, м, H-3',5'), 7.51 (1H, м, H-4'), 8.06 (2H, м, H-2',6') (приведены только характеристичные сигналы протонов).

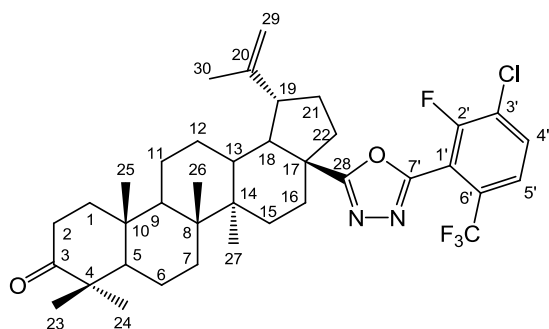
5-(3,4-Диметоксифенил)-2-{(17R)-[3-оксо-28-норлуп-20(29)-ен]-17-ил}-1,3,4-оксадиазол 49в. Выход 77%, т.пл. 186-188°C, $[\alpha]_D^{20} +26^\circ$ (с 1.9). Масс-спектр (m/z):



614.4070 $[M]^+$. $C_{39}H_{54}N_2O_4$. Вычислено: 614.4078. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1641 (C=C), 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.83 (3H, с, Me-25), 0.84 (3H, с, Me-26), 0.90 (3H, с, Me-27), 0.95 (3H, с, Me-24), 0.95 (3H, с, Me-23), 1.66 (3H, с,

Me-30), 3.03 (1H, тд, $J_1=11.2$, $J_2=4.1$, H-19), 3.85 и 3.89 (6H, с, 2OMe), 4.54 и 4.71 (2H, уш.с, H-29,29), 6.83 (1H, д, $J=4.6$, H-6'), 7.43 (1H, м, H-5'), 7.47 (1H, м, H-2') (приведены только характеристичные сигналы протонов).

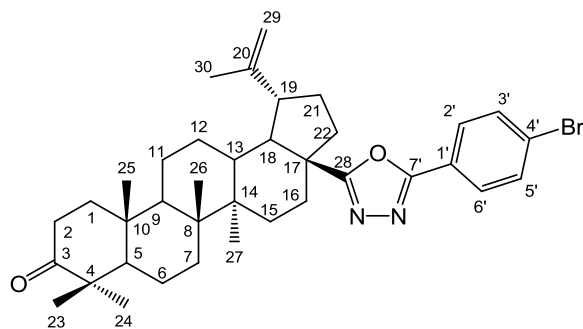
2-{(17R)-[3-Оксо-28-норлуп-20(29)-ен]-17-ил}-5-[6-(трифторметил)-2-фтор-3-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол 49г. Выход 69%, т.пл. 173-174°C, $[\alpha]_D^{20} +28^\circ$ (с 1.0).



Масс-спектр (m/z): 674.3368 $[M]^+$. $C_{38}H_{47}ClF_4N_2O_2$. Вычислено: 674.3362. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1641 (C=C), 1706 (C=O). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, с, Me-25), 0.89 (3H, с, Me-26), 0.96 (3H, с, Me-27), 0.99 (3H, с, Me-24), 1.05 (3H, с, Me-23),

1.72 (3H, с, Me-30), 3.13 (1H, тд, $J_1=11.1$, $J_2=3.9$, H-19), 4.63 и 4.77 (2H, уш.с, H-29,29), 7.47 (1H, д, $J=8.4$, H-4'), 7.62 (1H, т, $J=8.5$, H-5') (приведены только характеристичные сигналы протонов). Спектр ЯМР ^{19}F (δ , м.д.): 48.93 (1F, с, F), 102.45 (3F, с, CF₃).

5-(4-Бромфенил)-2-{(17R)-[3-оксо-28-норлуп-20(29)-ен]-17-ил}-1,3,4-оксадиазол 49д. Выход 80%, т.пл. 176-178°C, $[\alpha]_D^{20} +20^\circ$ (с 1.6). Масс-спектр (m/z):

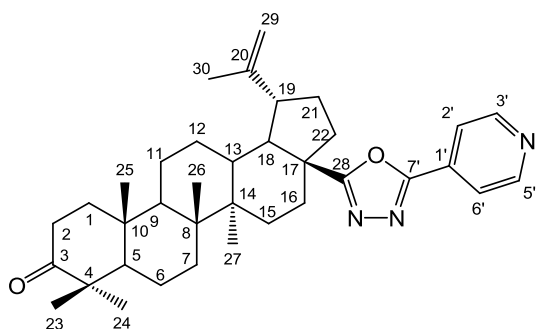


632.2962 $[M]^+$. $C_{37}H_{49}BrN_2O_2$. Вычислено: 632.2932. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1643 (C=C), 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, с, Me-25), 0.87 (3H, с, Me-26), 0.97 (3H, с, Me-27), 1.00 (3H, с, Me-24), 1.02 (3H, с, Me-23), 1.71 (3H, с, Me-30),

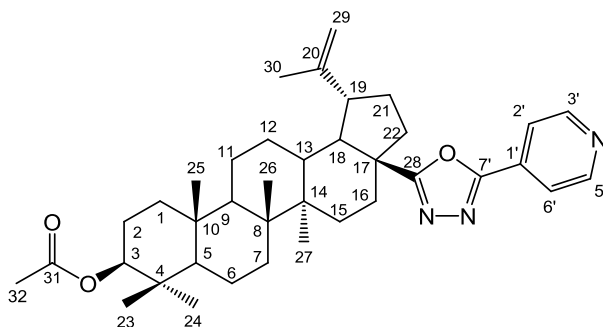
3.10 (1H, тд, $J_1=11.15$, $J_2=5.24$, H-19), 4.62 и 4.76 (2H, уш.с, H-29, 29), 7.62 (2H, д, $J=8.6$,

Ar), 7.89 (2H, д, J=8.6, Ar) (приведены только характеристичные сигналы протонов).

2-{(17R)-[3-Оксо-28-норлуп-20(29)-ен]-17-ил}-5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол 49е. Выход 78%, т.пл. 147-150°C, $[\alpha]_D^{20} +28^\circ$ (с 1.9). Масс-спектр (m/z): 555.3852 $[M]^+$. $C_{36}H_{49}N_3O_2$. Вычислено: 555.3858. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1637 (C=C), 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, с, Me-25), 0.88 (3H, с, Me-26), 0.97 (3H, с, Me-27), 1.02 (3H, с, Me-24), 1.03 (3H, с, Me-23), 1.72 (3H, с, Me-30), 3.11 (1H, тд, $J_1=11.1$, $J_2=5.2$, H-19), 4.64 и 4.77 (2H, уш.с, H-29,29), 7.91 (2H, д, J=5.0, H-2',6'), 8.80 (2H, уш.с, H-3',5') (приведены только характеристичные сигналы протонов).

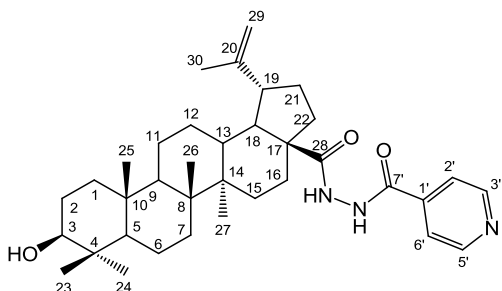


2-{(17R)-[3β-Ацетокси-28-норлуп-20(29)-ен]-17-ил}-5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол 50. Выход 79%, т.пл. 156-157°C, $[\alpha]_D^{20} +31^\circ$ (с 1.6). Масс-спектр (m/z): 599.4123 $[M]^+$. $C_{38}H_{53}N_3O_3$. Вычислено: 599.4125. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1641 (C=C), 1703 (C=O). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.61 (1H, д, J=8.9, H-5), 0.85 (3H, с, Me-25), 0.88 (3H, с, Me-26), 0.97 (3H, с, Me-27), 1.02 (3H, с, Me-24), 1.03 (3H, с, Me-23), 1.72 (3H, с, Me-30), 2.01 (3H, с, Me-32), 3.11 (1H, тд, $J_1=11.1$, $J_2=5.2$, H-19), 4.39 (1H, м, H-3), 4.64 и 4.77 (2H, уш.с, H-29,29), 7.91 (2H, д, J=5.0, H-2',6'), 8.78 (2H, уш.с, H-3',5') (приведены только характеристичные сигналы протонов).



Гидролиз соединений 47 и 50. К раствору 1 ммоль соединения **47** или **50** в смеси 10 мл метанола и 5 мл ТГФ в атмосфере аргона при 0°C прибавляли 8 ммоль (2 мл) 4М раствора NaOH, затем реакцию смесь выдерживали при комнатной температуре в течение суток и выливали на смесь льда с соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали над P_2O_5 .

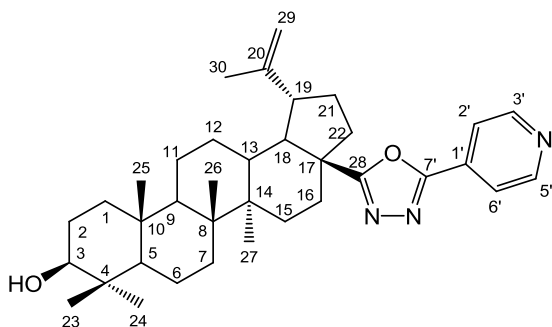
(17R)-N'-(Пиридин-4-ил)-[3β-гидрокси-луп-20(29)-ен]-28-карбогидразид 48.



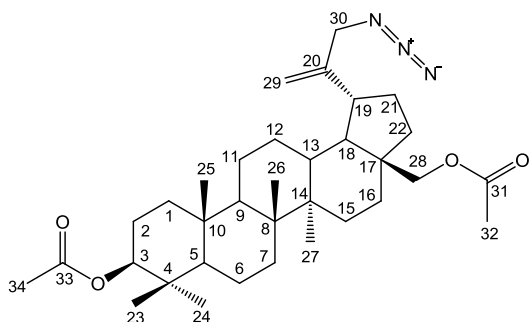
Выход 98%, т.пл. 199-201°C, $[\alpha]_D^{20} +28^\circ$ (с 3.1). Масс-спектр (m/z): 575.4185 $[M]^+$. $C_{36}H_{53}N_3O_3$. Вычислено: 575.4191. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1635 (CONH), 1703 (C=O). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.65 (1H, д, J=9.4, H-5), 0.72 (3H, с, Me-25), 0.77 (3H, с, Me-26), 0.93 (6H, с, Me-24, 27), 0.95

(3H, с, Me-23), 1.60 (1H, т, $J=11.4$, H-18), 1.64 (3H, с, Me-30), 2.98 (1H, тд, $J_1=11.0$, $J_2=4.3$, H-19), 3.12 (1H, м, H-3), 4.56 и 4.67 (2H, уш.с, H-29, 29), 7.61 (2H, д, $J=5.9$, H-2',6'), 8.62 (2H, д, $J=5.6$, H-3',5'), 8.64 (1H, с, CONH), 10.24 (1H, уш.с, NHCO) (приведены только характеристичные сигналы протонов).

2-{(17*R*)-[3 β -гидрокси-28-норлуп-20(29)-ен]-17-ил}-5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол 51. Выход 97%, т.пл. 189-191°C, $[\alpha]_D^{20} +24^\circ$ (с 2.2). Масс-спектр (m/z): 557.4074 $[M]^+$. $C_{36}H_{51}N_3O_2$. Вычислено: 557.4082. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1641 (C=C), 1703 (C=O). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.64 (1H, д, $J=9.2$, H-5), 0.73 (3H, с, Me-25), 0.78 (3H, с, Me-26), 0.94 (3H, с, Me-27), 0.95 (3H, с, Me-24), 1.00 (3H, с, Me-23), 1.72 (3H, с, Me-30), 3.11 (1H, тд, $J_1=11.1$, $J_2=5.2$, H-19), 3.14 (1H, м, H-3), 4.64 и 4.77 (2H, уш.с, H-29, 29), 7.91 (2H, д, $J=5.0$, H-2',6'), 8.78 (2H, уш.с, H-3',5') (приведены только характеристичные сигналы протонов).



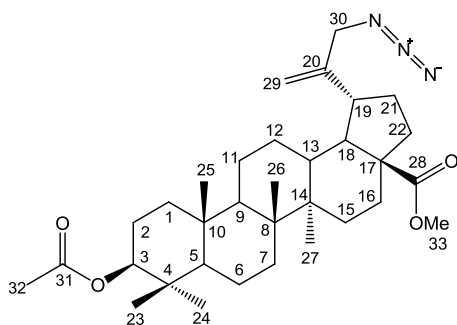
Общая методика синтеза 30-азидопроизводных 56,57. Смесь 0.6 ммоль соединения **54** или **55** и 0.08 г (1 ммоль) NaN_3 в 20 мл ацетонитрила кипятили в течение 24 ч, затем реакционную смесь выливали на смесь льда с соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды и высушивали на воздухе, растворяли в 5 мл CH_2Cl_2 и пропускали через слой Al_2O_3 , элюируя продукт хлористым метиленом (полноту выделения продукта контролировали по ТСХ, элюент – CH_2Cl_2).



3 β ,28-Диацетокси-30-азидолуп-20(29)-ен 56. Выход 91%, т. пл. 192-193°C, $[\alpha]_D^{20} +1^\circ$ (с 1.40). Масс-спектр (m/z): 567.4030 $[M]^+$. $C_{34}H_{53}N_3O_4$. Вычислено: 567.4031. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1647 (C=C), 1732 (C=O), 2098 (N_3). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.76 (1H, д, $J=9.4$, H-5), 0.81 (3H, с, Me), 0.82 (6H, с, 2Me), 0.94 (3H, с, Me), 1.00 (3H, с, Me), 2.01 (3H, с, Me-34), 2.04 (3H, с, Me-32), 2.34 (1H, м, H-19), 3.73 (2H, уш.с, H-30, 30), 3.80 (1H, д, $J=11.0$, H-28), 4.22 (1H, д, $J=11.0$, H-28), 4.44 (1H, дд, $J_1=10.6$, $J_2=6.2$, H-3), 4.94 и 4.98 (2H, уш.с, H-29,29) (приведены только характеристичные сигналы протонов). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.68 (к, C-27), 16.00

(к, C-26), 16.13 (к, C-25), 16.46 (к, C-24), 18.12 (т, C-6), 20.88 (т, C-11), 21.01 (к, C-32), 21.30 (к, C-34), 23.64 (т, C-2), 26.76 (т, C-12), 26.96 (т, C-15), 27.91 (к, C-23), 29.72 (т, C-16), 31.16 (т, C-21), 34.10 (т, C-7), 34.29 (т, C-22), 37.02 (с, C-10), 37.36 (д, C-13), 37.76 (с, C-4), 38.35 (т, C-1), 40.88 (с, C-8), 42.62 (с, C-14), 44.09 (д, C-19), 46.32 (с, C-17), 49.78 (д, C-9), 50.17 (д, C-18), 55.31 (д, C-5), 55.36 (с, C-30), 62.42 (т, C-28), 80.84 (д, C-3), 111.65 (т, C-29), 148.48 (с, C-20), 170.99 (с, C-31), 171.55 (с, C-33).

Метилловый эфир 3β-ацетокси-30-азидолуп-20(29)-ен-28-овой кислоты 57.



Выход 87%, т. пл. 167-168°C, $[\alpha]_D^{20}$ -3° (с 1.91).

Масс-спектр (m/z): 525.3809 $[M-N_2]^+$. $C_{33}H_{51}N_3O_4$.

Вычислено: 553.3874, 525.3813 $(M-N_2)^+$. ИК-спектр

(ν, см⁻¹): 1643 (C=C), 1716 (COOMe), 1732 (C=O),

2110 (N₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.76 (1H, д,

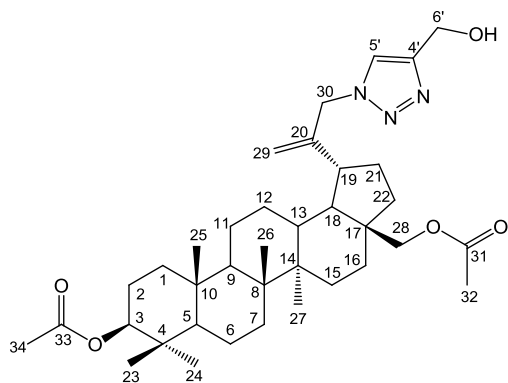
J=9.4, H-5), 0.80 (3H, с, Me-24), 0.81 (6H, с, Me-23,

25), 0.88 (3H, с, Me-26), 0.94 (3H, с, Me-27), 0.96 (1H, м, H-1), 1.03 (1H, м, H-12), 1.15 (1H, м, H-15), 1.18-1.29 (2H, м, H-9,11), 1.30-1.43 (8H, м, H-6,6,7,7,11,15,16,21), 1.44-1.50 (2H, м, H-12,22), 1.53-1.67 (4H, м, H-1,2,2,18), 1.85 (1H, дд, J₁=12.6, J₂=7.9, H-22), 1.99 (1H, м, H-16), 2.01 (3H, с, Me-32), 2.15 (1H, м, H-13), 2.24 (1H, м, H-21), 2.92 (1H, тд, J₁=11.0, J₂=4.5, H-19), 3.64 (3H, с, Me-33), 3.74 (2H, АВ-система, J_{gem}=14.2, H-30,30), 4.45 (1H, дд, J₁=10.8, J₂=5.4, H-3), 4.94 и 5.00 (2H, с, H-29,29). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 14.52 (к, C-27), 15.83 (к, C-26), 16.06 (к, C-25), 16.36 (к, C-24), 18.04 (т, C-6), 20.87 (т, C-11), 21.20 (к, C-32), 23.55 (т, C-2), 26.66 (т, C-12), 27.81 (к, C-23), 29.53 (т, C-15), 31.85 (т, C-16), 31.87 (т, C-21), 34.12 (т, C-7), 36.54 (т, C-22), 36.97 (с, C-10), 37.67 (с, C-4), 38.01 (д, C-13), 38.27 (т, C-1), 40.57 (с, C-8), 42.20 (с, C-14), 43.40 (д, C-19), 50.26 (д, C-9), 50.38 (д, C-18), 51.24 (к, Me-33), 55.28 (д, C-5), 55.38 (т, C-30), 56.43 (с, C-17), 80.78 (д, C-3), 111.25 (т, C-29), 148.89 (с, C-20), 170.88 (с, C-31), 176.30 (с, C-28).

Общая методика синтеза 3β-ацетокси-1,2,3-триазол-1-иллупанов 58а-е. К

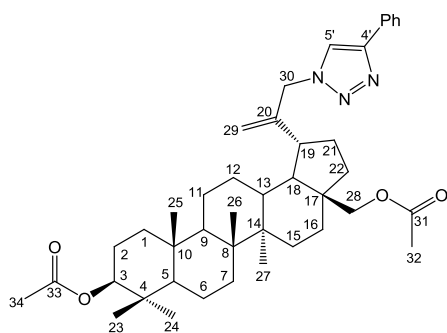
смеси 0.308 г (0.5 ммоль) азидо диацетата бетулина **56** и 0.023 г (0.092 ммоль) медного купороса в 5 мл диметилформамида прибавляли 0.5 ммоль терминального ацетилена. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли 0.023 г (0.1 ммоль) аскорбата натрия и перемешивали при 50°C 24 ч. Реакционную смесь выливали на смесь льда с соляной кислотой, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Полученное вещество хроматографировали на SiO₂, используя в качестве элюента хлороформ.

3 β ,28-Диацетокси-30-(4-гидроксиметил-1,2,3-триазол-1-ил)луп-20(29)-ен 58а.



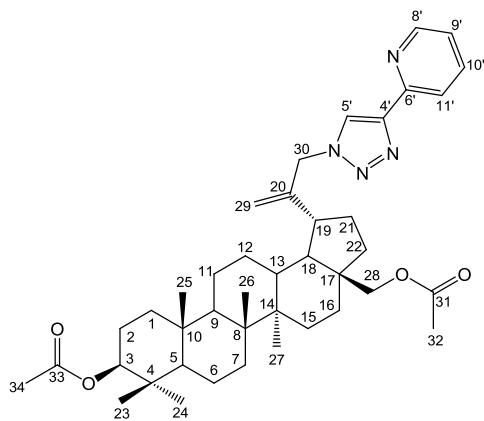
Выход 91%, т.пл. 142-144°C, $[\alpha]_D^{20} +2^\circ$ (с 0.8). Масс-спектр (m/z): 623.4299 $[M]^+$. $C_{37}H_{57}N_3O_5$. Вычислено: 623.4299. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.75 (1H, д, J=9.4, H-5), 0.80 (3H, с, Me-25), 0.81 (6H, с, Me-23, 24), 0.93 (3H, с, Me-27), 0.96 (1H, м, H-1), 0.98 (3H, с, Me-26), 1.09-1.11 (3H, м, H-12,15,22), 1.16 (1H, м, H-11), 1.20-1.29 (4H, м, H-9,15,16,21), 1.32-1.40 (4H, м, H-6,7,7,11), 1.47 (1H, м, H-6), 1.54-1.69 (6H, м, H-1,2,2,12,13,18), 1.74 (1H, м, H-22), 1.80 (1H, м, H-16), 1.94 (1H, м, H-21), 2.00 (3H, с, Me-32), 2.02 (3H, с, Me-34), 2.30 (1H, м, H-19), 3.72 (1H, д, J=11.0, H-28), 4.19 (1H, д, J=11.0, H-28), 4.43 (1H, дд, J₁=10.9, J₂=5.3, H-3), 4.60 (1H, с, H-29), 4.76 (2H, с, H-6',6'), 4.89 (2H, АВ-система, J_{сеп}=15.5, H-30,30), 4.99 (1H, с, H-29), 7.50 (1H, с, H-5').

3 β ,28-Диацетокси-30-(4-фенил-1,2,3-триазол-1-ил)луп-20(29)-ен 58б. Выход



87%, т.пл. 125-127°C, $[\alpha]_D^{20} +10^\circ$ (с 1.0). Масс-спектр (m/z): 669.4504 $[M]^+$. $C_{42}H_{59}N_3O_4$. Вычислено: 669.4500. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.75 (1H, д, J=9.4, H-5), 0.81 (6H, с, 2Me), 0.82 (3H, с, Me), 0.92 (3H, с, Me), 0.99 (3H, с, Me), 1.73 (1H, т, J=11.1, H-18), 2.02 (3H, с, Me-34), 2.03 (3H, с, Me-32), 2.36 (1H, тд, J₁=10.5, J₂=5.1, H-19), 3.73 (1H, д, J=11.0, H-28), 4.22 (1H, д, J=11.0, H-28), 4.44 (1H, дд, J₁=11.3, J₂=5.6, H-3), 4.71 (1H, с, H-29), 4.97 (2H, АВ-система, J_{сеп}=15.5, H-30,30), 5.04 (1H, с, H-29), 7.31 (1H, т, J=7.4, H-9'), 7.40 (2H, т, J=7.8, H-8', 10'), 7.72 (1H, с, H-5'), 7.81 (2H, д, J=8.7, H-7',11') (приведены только характеристичные сигналы протонов).

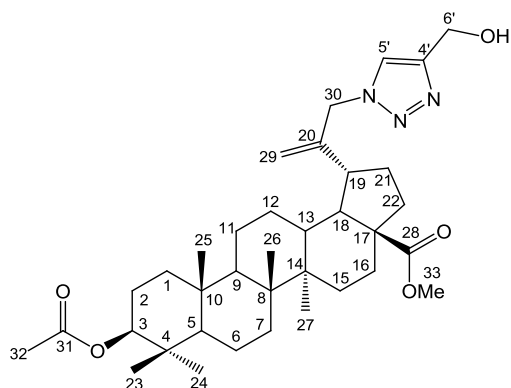
3 β ,28-Диацетокси-30-(4-пиридил-1,2,3-триазол-1-ил)луп-20(29)-ен 58в. Выход



91%, т.пл. 131-133°C, $[\alpha]_D^{20} +5^\circ$ (с 1.6). Масс-спектр (m/z): 670.4400 $[M]^+$. $C_{41}H_{58}N_4O_4$. Вычислено: 670.4453. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.73 (1H, д, J=9.9, H-5), 0.80 (3H, с, Me-24), 0.81 (6H, с, Me-23, 25), 0.92 (1H, м, H-1), 0.93 (3H, с, Me-27), 0.99 (3H, с, Me-26), 1.02-1.17 (4H, м, H-11,12,15,22), 1.20-1.25 (2H, м, H-9,16), 1.26-1.44 (6H, м, H-6,7,7,11,15,21), 1.46 (1H, м, H-6), 1.53-1.66 (5H, м, H-1,2,2,12,13), 1.71 (1H, т, J=11.2, H-18), 1.74 (1H, м, H-22), 1.80 (1H, м, H-16), 1.97 (1H,

м, Н-21), 2.01 (3Н, с, Ме-34), 2.02 (3Н, с, Ме-32), 2.37 (1Н, тд, $J_1=10.5$, $J_2=5.2$, Н-19), 3.73 (1Н, д, $J=11.1$, Н-28), 4.21 (1Н, д, $J=11.0$, Н-28), 4.44 (1Н, дд, $J_1=11.1$, $J_2=6.3$, Н-3), 4.68 (1Н, с, Н-29), 4.96 (2Н, АВ-система, $J_{gem}=15.6$, Н-30,30), 5.03 (1Н, с, Н-29), 7.20 (1Н, ддд, $J_1=7.9$, $J_2=4.8$, $J_3=1.2$, Н-9'), 7.76 (1Н, тд, $J_1=7.7$, $J_2=1.8$, Н-10'), 8.11 (1Н, с, Н-5'), 8.16 (1Н, дт, $J_1=8.0$, $J_2=1.0$, Н-11'), 8.55 (2Н, дк, $J_1=4.82$, $J_2=1.8$, $J_3=1.0$, Н-8').

Метилловый эфир 3 β -ацетокси-30-(4-гидроксиметил-1,2,3-триазол-1-ил)луп-20(29)-ен-28-овой кислоты 58г. Выход 86%, т.пл. 132-133°C, $[\alpha]_D^{20} +8^\circ$ (с 1.0). Масс-

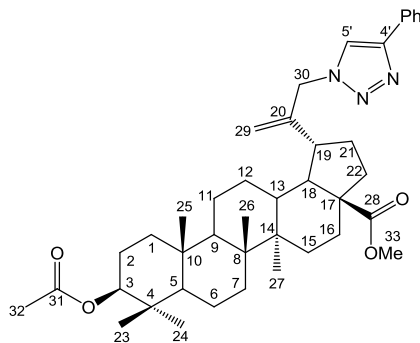


спектр (m/z): 609.4299 $[M]^+$. $C_{36}H_{55}N_3O_5$.

Вычислено: 609.4297. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.75 (1Н, д, $J=8.8$, Н-5), 0.80 (3Н, с, Ме), 0.81 (6Н, с, 2Ме), 0.86 (3Н, с, Ме), 0.92 (3Н, с, Ме), 1.66 (1Н, т, $J=11.5$, Н-18), 1.82 (1Н, дд, $J_1=12.0$, $J_2=8.1$, Н-22), 1.90 (1Н, м, Н-16), 2.01 (3Н, с, Ме-32), 2.14 (1Н, тд, $J_1=12.7$, $J_2=2.3$, Н-

13), 2.21 (1Н, м, Н-21), 2.91 (1Н, тд, $J_1=11.2$, $J_2=5.1$, Н-19), 3.63 (3Н, с, Ме-33), 4.44 (1Н, дд, $J_1=10.5$, $J_2=5.9$, Н-3), 4.58 (1Н, с, Н-29), 4.78 (2Н, с, Н-6',6'), 4.91 (2Н, АВ-система, $J_{gem}=15.7$, Н-30,30), 5.02 (1Н, с, Н-29), 7.52 (1Н, с, Н-5') (приведены только характеристичные сигналы протонов).

Метилловый эфир 3 β -ацетокси-30-(4-фенил-1,2,3-триазол-1-ил)луп-20(29)-ен-

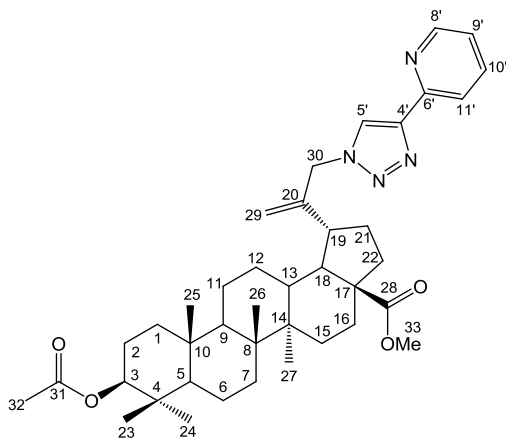


28-овой кислоты 58д. Выход 92%, т.пл. 115-117°C, $[\alpha]_D^{20} +2^\circ$ (с 1.9). Масс-спектр (m/z): 655.4338 $[M]^+$.

$C_{41}H_{57}N_3O_4$. Вычислено: 655.4344. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.75 (1Н, д, $J=8.3$, Н-5), 0.80 (3Н, с, Ме), 0.81 (6Н, с, 2Ме), 0.87 (3Н, с, Ме), 0.92 (3Н, с, Ме), 1.70 (1Н, т, $J=11.4$, Н-18), 2.01 (3Н, с, Ме-32), 2.96 (1Н, тд,

$J_1=10.8$, $J_2=4.4$, Н-19), 3.62 (3Н, с, Ме-33), 4.44 (1Н, дд, $J_1=10.0$, $J_2=5.0$, Н-3), 4.68 (1Н, с, Н-29), 4.96 (2Н, АВ-система, $J_{gem}=16.3$, Н-30,30), 5.05 (1Н, с, Н-29), 7.30 (1Н, т, $J_1=7.4$, 1Н_н), 7.40 (2Н, т, $J_1=7.2$, 2Н_м), 7.73 (1Н, с, Н-5'), 7.81 (2Н, д, $J=7.0$, 2Н_о).

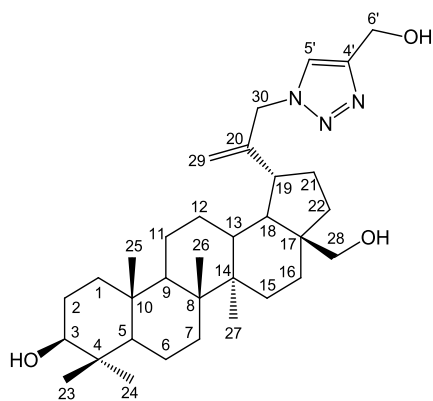
Метилловый эфир 3 β -ацетокси-30-(4-пиридил-1,2,3-триазол-1-ил)луп-20(29)-ен-28-овой кислоты 58е. Выход 87%, т.пл. 111-113°C, $[\alpha]_D^{20} -2^\circ$ (с 1.6). Масс-спектр (m/z): 656.4294 $[M]^+$. $C_{40}H_{56}N_4O_4$. Вычислено: 656.4296. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.75 (1Н, д, $J=8.9$, Н-5), 0.80 (3Н, с, Ме-24), 0.81 (6Н, с, Ме-23, 25), 0.87 (3Н, с, Ме-26), 0.92 (3Н, с, Ме-27), 0.94 (1Н, м, Н-1), 1.05 (1Н, м, Н-12), 1.13 (1Н, м, Н-15), 1.19-1.26 (2Н, м, Н-9,11), 1.27-1.36 (5Н, м, Н-6,7,7,15,16), 1.39-1.48 (5Н, м, Н-6,11,12,21,22), 1.53-



1.66 (3H, м, H-1,2,2), 1.69 (1H, т, $J=11.3$, H-18), 1.83 (1H, дд, $J_1=12.6$, $J_2=8.1$, H-22), 1.92 (1H, м, H-16), 2.02 (3H, с, Me-32), 2.16 (1H, м, H-13), 2.23 (1H, м, H-21), 2.98 (1H, тд, $J_1=11.0$, $J_2=4.6$, H-19), 3.63 (3H, с, Me-33), 4.44 (1H, дд, $J_1=10.5$, $J_2=5.1$, H-3), 4.64 (1H, с, H-29), 4.98 (2H, АВ-система, $J_{gem}=15.9$, H-30,30), 5.05 (1H, с, H-29), 7.22 (1H, ддд, $J_1=7.5$, $J_2=5.1$, $J_3=0.8$, H-9'), 7.78 (1H, тд, $J_1=7.8$, $J_2=1.6$, H-10'), 8.16 (1H, с, H-5'), 8.19 (1H, д, $J=7.8$, H-11'), 8.55 (1H, дк, $J_1=4.8$, $J_2=1.6$, $J_3=0.8$, H-8').

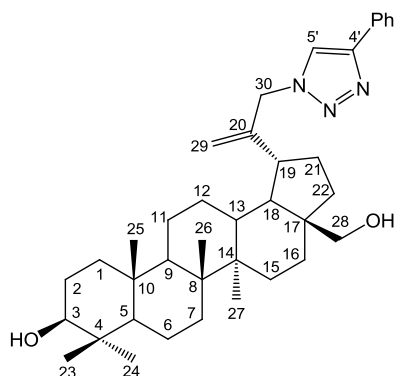
Общая методика гидролиза 1,2,3-триазол-1-иллупанов 59а-е. К раствору 0.6 ммоль триазола в смеси 10 мл метанола и 5 мл ТГФ в атмосфере аргона при 0°C прибавляли 0.8 мл 4М раствора NaOH, затем реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч и выливали на смесь льда с соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Полученное вещество хроматографировали на SiO₂, используя в качестве элюента смесь хлороформа и метанола в соотношении 20:1.

3β,28-Дигидрокси-30-(4-гидроксиметил-1,2,3-триазол-1-ил)луп-20(29)-ен 59а.



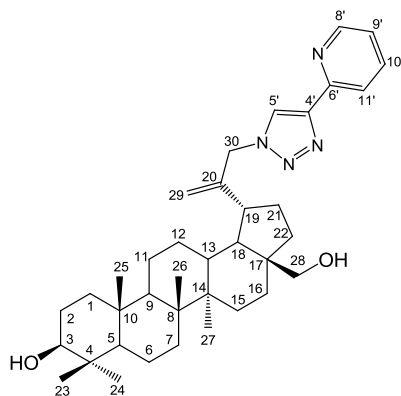
Выход 82%, т.пл. 198-200°C, $[\alpha]_D^{20} +6^\circ$ (с 1.3). Масс-спектр (m/z): 539.4232 $[M]^+$. C₃₃H₅₃N₃O₃. Вычислено: 539.4297. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.75 (1H, д, $J=8.8$, H-5), 0.81 (9H, с, Me-23,24,25), 0.87 (3H, с, Me-27), 0.96 (3H, с, Me-26), 2.31 (1H, м, H-19), 3.15 (1H, дд, $J_1=10.4$, $J_2=4.6$, H-3), 3.24 (1H, д, $J=11.1$, H-28), 3.73 (1H, д, $J=11.1$, H-28), 4.70 (1H, с, H-29), 4.75 (2H, с, H-6',6'), 4.84 (2H, АВ-система, $J_{gem}=15.7$, H-30,30), 5.04 (1H, с, H-29), 7.50 (1H, с, H-5') (приведены только характеристичные сигналы протонов).

3β,28-Дигидрокси-30-(4-фенил-1,2,3-триазол-1-ил)луп-20(29)-ен 59б. Выход 86%, т.пл. 203-205°C, $[\alpha]_D^{20} -9^\circ$ (с 1.0). Масс-спектр (m/z): 585.4293 $[M]^+$. C₃₈H₅₅N₃O₂. Вычислено: 585.4289. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.74 (1H, д, $J=9.2$, H-5), 0.81 (6H, с, 2Me), 0.82 (3H, с, Me), 0.86 (3H, с, Me), 0.97 (3H, с, Me), 1.69 (1H, т, $J=11.6$, H-18), 2.30



(1H, тд, $J_1=11.6$, $J_2=5.4$, H-19), 3.17 (1H, дд, $J_1=11.2$, $J_2=4.6$, H-3), 3.24 (1H, д, $J=11.0$, H-28), 3.73 (1H, д, $J=11.0$, H-28), 4.72 (1H, с, H-29), 4.97 (2H, АВ-система, $J_{gem}=14.9$, H-30,30), 5.04 (1H, с, H-29), 7.29 (1H, т, $J=7.6$, H-9'), 7.41 (2H, т, $J=8.1$, H-8',10'), 7.71 (1H, с, H-5'), 7.81 (2H, д, $J=8.6$, H-7',11') (приведены только характеристичные сигналы протонов).

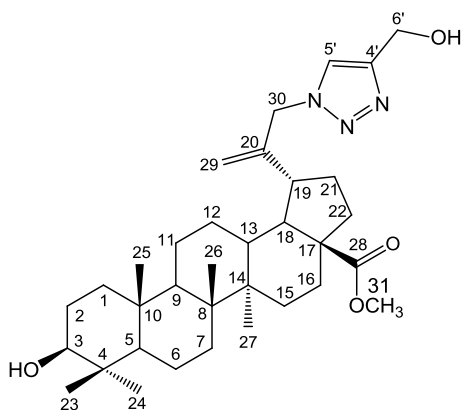
3β,28-Дигидрокси-30-(4-пиридил-1,2,3-триазол-1-ил)луп-20(29)-ен 59в.



Выход 84%, т.пл. 219-220°C, $[\alpha]_D^{20} +3^\circ$ (с 1.5). Масс-спектр (m/z): 586.4236 $[M]^+$. $C_{37}H_{54}N_4O_2$. Вычислено: 586.4242. Спектр ЯМР 1H , (δ , м.д., J/Гц): 0.66 (1H, д, $J=8.9$, H-5), 0.74 (3H, с, Me), 0.80 (3H, с, Me), 0.95 (3H, с, Me), 0.97 (3H, с, Me), 0.99 (3H, с, Me), 2.32 (1H, тд, $J_1=11.2$, $J_2=6.1$, H-19), 3.18 (1H, дд, $J_1=10.4$, $J_2=4.6$, H-3), 3.25 (1H, д, $J=11.2$, H-28), 3.75 (1H, д, $J=11.2$, H-28),

4.68 (1H, с, H-29), 4.98 (2H, АВ-система, $J_{gem}=15.4$, H-30,30), 5.03 (1H, с, H-29), 7.22 (1H, м, H-9'), 7.77 (1H, тд $J_1=8.3$, $J_2=2.1$, H-10'), 8.13 (2H, м, H-5',11'), 8.56 (1H, д, $J=4.8$, H-8') (приведены только характеристичные сигналы протонов).

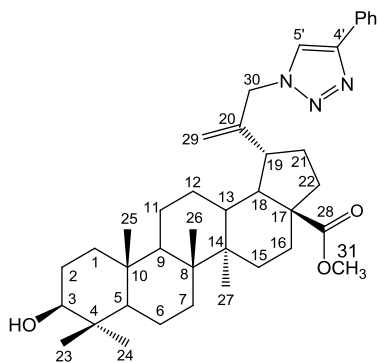
Метилловый эфир 3β-гидрокси-30-(4-гидроксиметил-1,2,3-триазол-1-ил)луп-20(29)-ен-28-овой кислоты 59г. Выход 87%, т.пл. 223-225°C, $[\alpha]_D^{20} +2^\circ$ (с 1.7). Масс-



спектр (m/z): 567.4256 $[M]^+$. $C_{34}H_{53}N_3O_4$. Вычислено: 567.4297. Спектр ЯМР 1H , (δ , м.д., J/Гц): 0.76 (1H, д, $J=9.2$, H-5), 0.81 (3H, с, Me), 0.83 (6H, с, 2Me), 0.88 (3H, с, Me), 0.96 (3H, с, Me), 1.67 (1H, т, $J=11.2$, H-18), 1.84 (1H, дд, $J_1=12.4$, $J_2=8.6$, H-22), 1.92 (1H, м, H-16), 2.14 (1H, м, H-13), 2.21 (1H, м, H-21), 2.91 (1H, тд, $J_1=11.2$, $J_2=5.1$, H-19), 3.19 (1H, дд, $J_1=11.4$, $J_2=6.2$, H-3), 3.63 (3H, с, Me-31), 4.59 (1H, с, H-29),

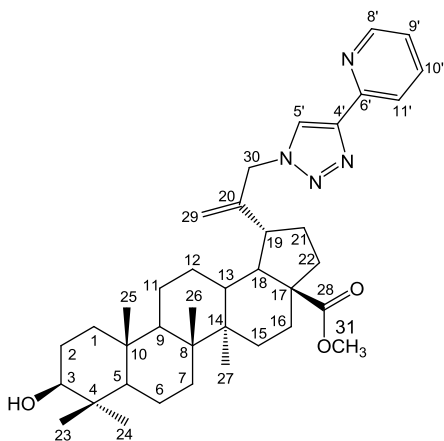
4.76 (2H, с, H-6',6'), 4.90 (2H, АВ-система, $J_{gem}=15.5$, H-30,30), 5.01 (1H, с, H-29), 7.50 (1H, с, H-5') (приведены только характеристичные сигналы протонов).

Метилловый эфир 3β-гидрокси-30-(4-фенил-1,2,3-триазол-1-ил)луп-20(29)-ен-28-овой кислоты 59д. Выход 93%, т.пл. 182-183°C, $[\alpha]_D^{20} -8^\circ$ (с 1.4). Масс-спектр (m/z): 613.4504 $[M]^+$. $C_{39}H_{55}N_3O_3$. Вычислено: 613.4500. Спектр ЯМР 1H , (δ , м.д., J/Гц): 0.65



(1H, д, $J=9.3$, H-5), 0.73 (3H, с, Me), 0.79 (3H, с, Me), 0.87 (3H, с, Me-27), 0.93 (3H, с, Me), 0.94 (3H, с, Me-26), 1.70 (1H, т, $J=11.3$, H-18), 1.83 (1H, дд, $J_1=12.3$, $J_2=8.1$, H-22), 1.93 (1H, м, H-16), 2.16 (1H, тд, $J_1=12.9$, $J_2=3.1$, H-13), 2.24 (1H, м, H-21), 2.98 (1H, тд, $J_1=10.9$, $J_2=4.4$, H-19), 3.16 (1H, дд, $J_1=11.6$, $J_2=4.7$, H-3), 3.63 (3H, с, Me-31), 4.66 (1H, с, H-29), 4.97 (2H, АВ-система, $J_{\text{свм}}=15.7$, H-30,30), 5.05 (1H, с, H-29), 7.31 (1H, т, $J_1=7.5$, H-9'), 7.40 (2H, т, $J=7.6$, H-8', 10'), 7.73 (1H, с, H-5'), 7.82 (2H, д, $J=7.5$, H-7',11') (приведены только характеристичные сигналы протонов).

Метилловый эфир 3 β -гидрокси-30-(4-пиридил-1,2,3-триазол-1-ил)луп-20(29)-ен-28-овой кислоты 59е. Выход 86%, т.пл. 196-198°C, $[\alpha]_D^{20} +10^\circ$ (с 0.5). Масс-спектр

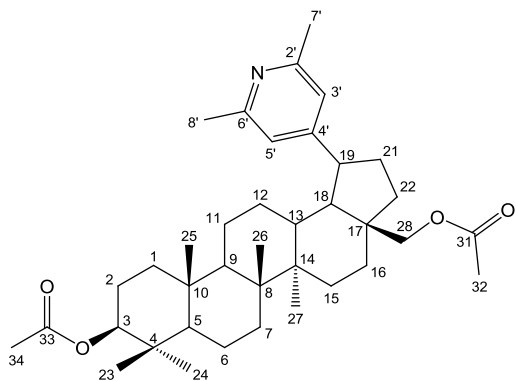


(m/z): 614.4546 $[M]^+$. $C_{38}H_{54}N_4O_3$. Вычислено: 614.4539. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.65 (1H, д, $J=9.2$, H-5), 0.73 (3H, с, Me), 0.79 (3H, с, Me), 0.87 (3H, с, Me), 0.94 (6H, с, 2 Me), 1.70 (1H, т, $J=11.4$, H-18), 1.84 (1H, дд, $J_1=12.6$, $J_2=8.2$, H-22), 1.94 (1H, м, H-16), 2.17 (1H, тд, $J_1=12.6$, $J_2=3.2$, H-13), 2.22 (1H, м, H-21), 2.98 (1H, тд, $J_1=11.1$, $J_2=4.7$, H-19), 3.15 (1H, дд, $J_1=11.3$, $J_2=4.5$, H-3), 3.63 (3H, с, Me-31), 4.61 (1H, с, H-29), 4.98 (2H, АВ-система, $J_{\text{свм}}=15.7$, H-30,30), 5.05 (1H, с, H-29), 7.24 (1H, м, H-9'), 7.79 (1H, т, $J=7.3$, H-10'), 8.18 (2H, м, H-5',11'), 8.56 (H, д, $J=4.3$, H-8') (приведены только характеристичные сигналы протонов).

Общая методика синтеза пиридиллупанов. Смесь 4 ммоль (0.54 г) высушенного $ZnCl_2$ и 40 ммоль (3 мл) хлористого ацетила перемешивали в атмосфере аргона 1 ч при 40°C, затем добавляли 1 ммоль тритерпеноида. Реакционную смесь выдерживали 4-5 ч при 40°C до исчезновения исходного тритерпеноида (контроль ТСХ), охлаждали до 0°C и добавляли 50 мл водного аммиака, выпавший желтый осадок отфильтровывали, промывали H_2O до нейтральной среды, высушивали на воздухе, растворяли в хлористом метиле и пропускали через слой SiO_2 (элюент – хлороформ-метанол в соотношении 20:1) и фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали методом препаративной ТСХ на пластинах с незакрепленным слоем SiO_2 (элюент -

смесь хлороформа и ацетонитрила в соотношении 15:1). Продукты с силикагеля элюировали смесью хлороформа и метанола в соотношении 1:1.

3 β ,28-Диацетокси-19-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-20,29,30-тринорлупан 61.



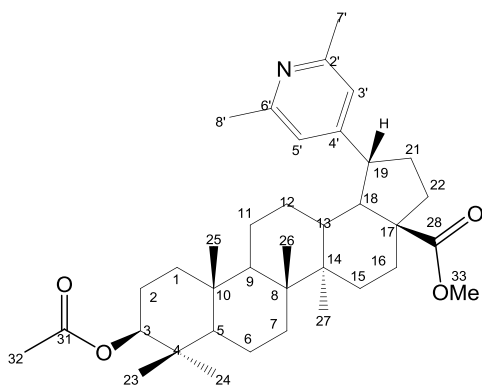
Выход %, т.пл. 124-126°C (этанол), $[\alpha]_D^{20} +2^\circ$ (с 0.78). Масс-спектр (m/z): 591.4273 $[M]^+$. $C_{38}H_{57}NO_4$. Вычислено: 591.4290. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1736 (C=O). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.70 (1H, д, J=9.7, H-5), 0.76 (3H, с, Me-25), 0.77 (3H, с, Me-24), 0.78 (с, 3H, Me-23), 0.85 (1H, м, H-1), 0.90 (3H, с, Me-27), 0.92 (2H, м, H-12,12), 0.97 (3H, с, Me-26), 1.01-1.11 (2H, м, H-11,16), 1.13-1.21 (2H, м, H-9,11), 1.25-1.37 (4H, м, H-7,7,15,22), 1.38-1.44 (3H, м, H-6,6,21), 1.49-1.56 (3H, м, H-1,2,2), 1.62-1.71 (2H, м, H-13,16), 1.81-1.91 (3H, м, H-15,18,22), 1.98 (3H, с, Me-34), 2.05 (3H, с, Me-32), 2.22 (1H, м, H-21), 2.45 (6H, с, Me-7',8'), 2.68 (1H, тд, J₁=11.2, J₂=5.8, H-19), 3.88 (1H, д, J=11.0, H-28), 4.25 (1H, д, J=10.7, H-28), 4.40 (1H, дд, J₁=12.2, J₂=3.8, H-3), 6.73 (2H, с, H-3',5'). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.51 (к, C-27), 15.81 (к, C-26), 15.90 (к, C-25), 16.31 (к, C-24), 17.98 (т, C-6), 20.53 (т, C-11), 20.87 (к, C-32), 21.11 (к, C-34), 23.48 (т, C-2), 24.16 (к, C-7',8'), 26.79 (т, C-16), 27.05 (т, C-12), 27.77 (к, C-23), 29.59 (т, C-15), 33.71 (т, C-21), 33.94 (т, C-7), 34.65 (т, C-22), 36.84 (с, C-10), 37.25 (д, C-13), 37.62 (с, C-4), 38.16 (т, C-1), 40.64 (с, C-8), 42.38 (с, C-14), 45.64 (д, C-19), 46.59 (с, C-17), 49.79 (д, C-9), 53.31 (д, C-18), 55.16 (д, C-5), 62.49 (т, C-28), 80.64 (д, C-3), 119.23 (д, C-3',5'), 157.28 (с, C-2',6'), 158.47 (с, C-4'), 170.78 (с, C-33), 171.41 (с, C-31).

3 β -Ацетокси-19 β ,28-эпокси-18 α H-олеанан (3 β -О-ацетилаллобетулин) 62.

Выход 31%, т.пл. 284-286°C (ацетонитрил) (ср. [131]: т.пл. 285-287°C), данные спектров ЯМР 1H и ^{13}C идентичны данным, приведенным в работе [131].

При введении в реакцию бетулина **1** получено соединение **61**, выход 24%, спектральные характеристики идентичны спектральным данным соединения **61**, полученного при взаимодействии диацетата бетулина **49** с хлористым ацетилом.

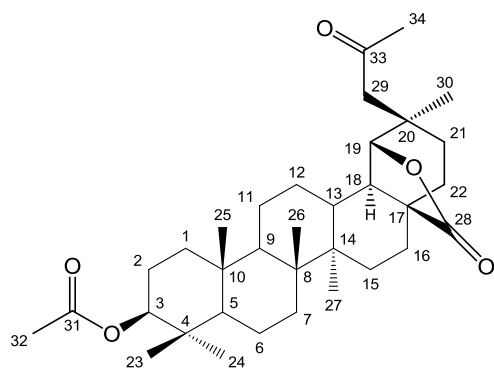
Метилловый эфир 3 β -ацетокси-19-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-20,29,30-тринорлупан-28-овой кислоты 63. Выход 29%, т.пл. 138-140°C (ацетонитрил), $[\alpha]_D^{20} +8^\circ$ (с 0.86). Масс-спектр (m/z): 577.8476 $[M]^+$. $C_{37}H_{55}NO_4$. Вычислено: 577.8490. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1734 (C=O). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.70 (1H, д, J=9.6, H-5), 0.77 (3H, с, Me-25), 0.78 (3H, с, Me-24), 0.80 (с, 3H, Me-23), 0.85 (1H, м, H-1), 0.91 (3H, с, Me-27), 0.97 (3H, с, Me-26), 1.85 (1H, т, J=11.8, H-18), 2.02 (3H, с, Me-32), 2.45 (6H, с, Me-



7',8'), 3.35 (1H, тд, $J_1=11.1$, $J_2=5.6$, H-19), 3.69 (3H, с, Me-33), 4.47 (1H, дд, $J_1=11.0$, $J_2=4.8$, H-3), 6.81 (2H, с, H-3',5') (приведены характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.61 (к, C-27), 15.91 (к, C-26), 16.00 (к, C-25), 16.44 (к, C-24), 18.08 (т, C-6), 20.83 (т, C-11), 21.21 (к, C-32), 23.58 (т, C-2), 24.20 (к, C-7',8'), 26.89 (т, C-12), 27.87 (к, C-23), 29.43 (т, C-16), 29.70 (т, C-15), 33.84 (т, C-21), 34.04 (т, C-7), 34.75 (т, C-22), 36.94 (с, C-10), 37.35 (д, C-13), 37.72 (т, C-1), 38.26 (с, C-4), 40.57 (с, C-8), 42.30 (с, C-14), 45.54 (д, C-19), 48.92 (д, C-9), 51.43 (к, C-33), 54.41 (д, C-5), 55.26 (д, C-18), 56.81 (с, C-17), 80.75 (д, C-3), 119.30 (д, C-3',5'), 157.38 (с, C-2',6'), 158.57 (с, C-4'), 176.23 (с, C-28), 180.12 (с, C-31).

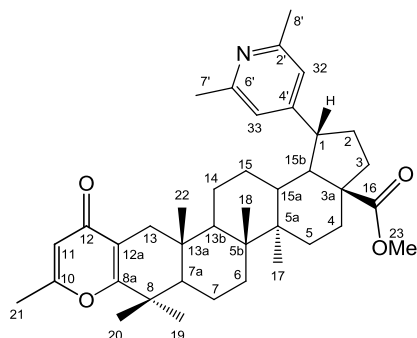
3 β -Ацетокси-28-оксо-19 β ,28-эпокси-18 α H-олеанан (3 β -ацетокси-28-оксоаллобетулин) 64. Выход 32%, спектральные характеристики соединения 64 идентичны спектральным данным, приведенным в работе [225].

3 β -Ацетокси-28-оксо-29-ацетил-19 β ,28-эпокси-18 α H-олеанан (3 β -Ацетокси-29-ацетил-28-оксоаллобетулин) 65. Выход 15%,



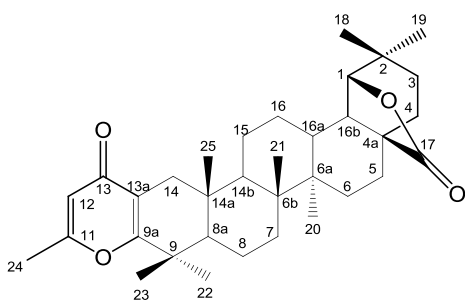
т.пл. 216-218°C (этанол), $[\alpha]_D^{20} +12^\circ$ (с 0.86). Масс-спектр (m/z): 538.7624 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_5$. Вычислено: 538.7632. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1738 (C=O), 1766 (C=O лактон). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.76 (1H, д, $J=10.6$, H-5), 0.81 (3H, с, Me-25), 0.82 (с, 3H, Me-27), 0.84 (6H, с, Me-23,24), 0.88 (3H, с, Me-26), 1.08 (3H, с, Me-30), 1.77 (1H, д, $J=11.2$, H-18), 2.02 (3H, с, Me-32), 2.09 (3H, с, Me-34), 2.56 (2H, АВ-система, $J=17.3$, H-29,29), 4.39 (1H, с, H-19), 4.45 (1H, дд, $J_1=10.9$, $J_2=5.0$, H-3) (приведены характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 13.55 (к, C-27), 15.40 (к, C-26), 16.36 (к, C-25), 16.50 (к, C-24), 17.92 (т, C-6), 20.49 (к, C-34), 20.75 (т, C-11), 21.22 (к, C-32), 23.53 (т, C-2), 25.39 (т, C-22), 26.38 (т, C-16), 27.74 (т, C-12), 27.78 (к, C-23), 31.40 (т, C-15), 32.60 (т, C-21), 31.78 (к, C-30), 33.54 (т, C-7), 35.84 (с, C-20), 35.99 (д, C-13), 37.06 (с, C-10), 37.68 (т, C-1), 38.50 (с, C-4), 39.81 (с, C-14), 40.46 (с, C-8), 42.96 (д, C-18), 45.99 (с, C-17), 51.06 (д, C-9), 52.45 (т, C-29), 55.48 (д, C-5), 80.71 (д, C-3), 82.96 (д, C-19), 170.95 (с, C-28), 179.68 (с, C-31), 207.39 (с, C-33).

(1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,13*aR*)-1-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-3*a*-(метоксикарбонил)-5*a*,5*b*,8,8,10,13*a*-гексаметил-1,2,3,3*a*,4,5,5*a*,6,7,7*a*,8,13,13*a*,13*b*,14,15,15*a*,15*b*-октадекагидроциклопента[7,8]фенантро[1,2-*g*]хромен-12(5*bH*)-он (6'-метил-19-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-4'-оксопиран[2,3-*b*]-20,29,30-тринорлуп-2(3)-ен) 66. Выход



22%, т.пл. 154-156°C (этанол), $[\alpha]_D^{20} +4^\circ$ (с 1.05). Масс-спектр (m/z): 599.8474 $[M]^+$. $C_{39}H_{53}NO_4$. Вычислено: 599.8480. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1610 (C=C), 1624 (C=C), 1668 (C=O пирон), 1732 (C=O). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.53 (1H, м, H-15), 0.73 (3H, с, Me-22), 0.91 (3H, с, Me-17), 0.92 (3H, с, Me-18), 1.11 (3H, с, Me-20), 1.14-1.25 (5H, м, H-4,4,7*a*,14,15), 1.18 (3H, с, Me-19), 1.29 (1H, м, H-13*b*), 1.36-1.52 (7H, м, H-2,2,5,6,7,7,14), 1.58 (1H, д, J=16.6, H-13), 1.66 (1H, м, H-3), 1.84 (1H, т, J=11.2, H-15*b*), 1.96 (1H, дд, J₁=12.9, J₂=8.8, H-3), 2.12-2.33 (3H, м, H-5,6,15*a*), 2.19 (3H, с, Me-21), 2.47 (6H, с, Me-7',8'), 2.68 (1H, д, J=16.7, H-13), 3.33 (1H, тд, J₁=10.7, J₂=4.5, H-1), 3.68 (3H, с, Me-23), 5.99 (1H, с, H-11), 6.78 (2H, с, H-3',5'). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.55 (к, C-17), 15.46 (к, C-18), 15.75 (к, C-22), 19.21 (т, C-7), 19.57 (к, C-21), 20.54 (к, C-19), 21.25 (т, C-14), 24.20 (к, C-7',8'), 27.00 (т, C-15), 28.61 (к, C-20), 29.51 (т, C-4), 31.92 (т, C-5), 33.21 (т, C-2), 34.28 (т, C-6), 35.54 (с, C-13*a*), 36.60 (т, C-13), 37.13 (т, C-3), 37.64 (с, C-8), 38.32 (д, C-15*a*), 40.40 (с, C-5*b*), 42.19 (с, C-5*a*), 45.08 (д, C-1), 48.76 (д, C-13*b*), 51.30 (к, C-23), 52.52 (д, C-5*a*), 54.29 (д, C-15*b*), 56.70 (с, C-3*a*), 112.05 (д, C-11), 118.25 (с, C-12*a*), 119.25 (д, C-3',5'), 157.26 (с, C-2',6'), 158.88 (с, C-4'), 164.29 (с, C-10), 167.69 (с, C-8*a*), 176.33 (с, C-16), 180.15 (с, C-12).

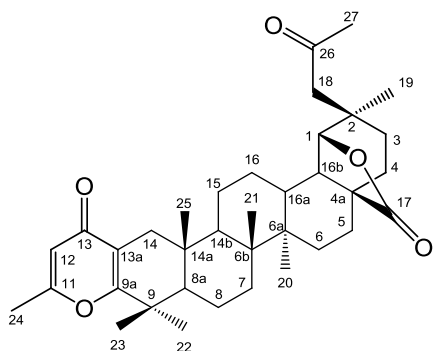
(6*aR*,6*bR*,14*aR*)-2,2,6*a*,6*b*,9,9,11,14*a*-Октаметил-1,3,4,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,14,14*a*,14*b*,15,16,16*a*,16*b*-октадекагидро-1,4*a*-(эпоксиметано)хризено[1,2-*g*]хромен-



13,17(2*H*)-дион (6'-метил-4'-оксопиран[2,3-*b*]-28-оксо-19*β*,28-эпокси-18*α*H-олеан-2(3)-ен) 67. Выход 34%, т.пл. 201-203°C (ацетонитрил), $[\alpha]_D^{20} +3^\circ$ (с 0.83). Масс-спектр (m/z): 520.3545 $[M]^+$. $C_{34}H_{48}O_4$. Вычислено: 520.3547. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1605 (C=C), 1630 (C=C), 1672 (C=O пирон), 1764 (C=O лактон). УФ-спектр (λ_{max} , нм, lgε): 255 (4.02). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J/Гц): 0.79 (3H, с, Me-25), 0.85 (3H, с, Me-20), 0.92 (с, 3H, Me-21), 0.94 (3H, с, Me-18), 0.98 (1H, дд, J₁=12.9, J₂=4.1, H-5), 1.01 (3H, с, Me-19), 1.13 (3H, с, Me-22), 1.20 (3H, с, Me-23), 1.22 (2H, м, H-8*a*,16), 1.26-1.40 (6H, м, H-3,4,7,15,16,16*a*), 1.42-1.53 (7H, м, H-3,6,6,7,8,8,14*b*),

1.65 (1H, м, H-5), 1.72 (1H, д, J=16.4, H-14), 1.76 (1H, м, H-15), 1.80 (1H, д, J=11.1, H-16b), 1.84 (1H, дт, J₁=13.5, J₂=3.2, H-4), 2.22 (3H, с, Me-24), 2.81 (1H, д, J=16.4, H-14), 3.93 (1H, с, H-1), 6.03 (1H, с, H-12). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 13.50 (к, C-20), 15.15 (к, C-21), 16.20 (к, C-25), 19.07 (т, C-8), 19.64 (к, C-24), 20.50 (к, C-22), 21.31 (т, C-15), 23.86 (к, C-18), 25.39 (т, C-4), 26.22 (т, C-5), 27.75 (т, C-16), 28.60 (к, C-23), 28.65 (к, C-19), 31.81 (т, C-6), 32.22 (т, C-3), 32.57 (т, C-7), 33.45 (с, C-2), 35.72 (с, C-14a), 36.05 (д, C-16a), 36.86 (т, C-14), 37.72 (с, C-9), 39.83 (с, C-6a), 40.30 (с, C-6b), 46.03 (с, C-4a), 46.51 (д, C-16b), 49.59 (д, C-14b), 52.63 (д, C-8a), 85.89 (д, C-1), 112.08 (д, C-12), 118.16 (с, C-13a), 164.51 (с, C-11), 167.97 (с, C-9a), 179.77 (с, C-17), 180.35 (с, C-13).

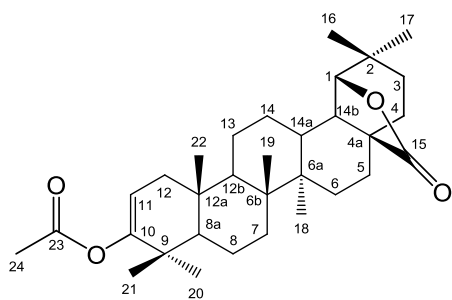
(6aR,6bR,14aR)-2,6a,6b,9,9,11,14a-Гептаметил-2-(2-оксопропил)-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,14,14a,14b,15,16,16a,16b-октадекагидро-1,4a-(эпоксиметано)хризено[1,2-g]хромен-13,17(2H)-дион (29-ацетил-6-метил-4-оксопиран[2,3-b]-28-оксо-19β,28-эпокси-18αH-олеан-2(3)-ен) 68. Выход 9%, т.пл. 176-



179°C (ацетонитрил), $[\alpha]_D^{20} +12^\circ$ (с, 0.75). Масс-спектр (m/z): 562.7856 [M]⁺. C₃₆H₅₀NO₅. Вычислено: 562.7890. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1636 (C=C), 1673 (C=O пирон), 1734 (C=O), 1771 (C=O лактон). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.78 (3H, с, Me-25), 0.83 (3H, с, Me-20), 0.91 (с, 3H, Me-21), 1.08 (3H, с, Me-19), 1.12 (3H, с, Me-22), 1.19 (3H, с, Me-23), 1.78 (1H, д, J=11.2, H-16b), 2.09 (3H, с, Me-27), 2.21 (3H, с, Me-24), 2.52 (2H,

AB-система, J=16.8, H-18,18), 2.79 (1H, д, J=15.9, H-14), 4.39 (1H, с, H-1), 6.03 (1H, с, H-12) (приведены характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 13.43 (к, C-20), 15.09 (к, C-21), 16.14 (к, C-25), 19.03 (т, C-8), 19.24 (к, C-24), 20.47 (к, C-22,27), 21.27 (т, C-15), 25.35 (т, C-4), 26.18 (т, C-5), 27.70 (т, C-16), 28.55 (к, C-23), 28.61 (к, C-19), 31.77 (т, C-6), 32.20 (т, C-3), 32.54 (т, C-7), 33.40 (с, C-2), 35.68 (с, C-14a), 36.01 (д, C-16a), 36.82 (т, C-14), 37.70 (с, C-9), 39.80 (с, C-6a), 40.27 (с, C-6b), 45.97 (с, C-4a), 46.48 (д, C-16b), 49.56 (д, C-14b), 52.08 (т, C-18), 52.62 (д, C-8a), 85.82 (д, C-1), 111.99 (д, C-12), 118.12 (с, C-13a), 164.60 (с, C-11), 168.10 (с, C-9a), 179.65 (с, C-17), 180.37 (с, C-13), 208.21 (с, C-26).

(6aR,6bR,12aR)-10-(О-ацетил)-2,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-15-оксо-2,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14,14a,14b-октадекагидро-1H-1,4a-(эпоксиметано)пицен-15-он (3β-ацетокси-28-оксо-19β,28-эпокси-18αH-олеан-2(3)-ен) 69. Выход 12%, т.пл. 184-187°C (этанол), $[\alpha]_D^{20} +10^\circ$ (с, 0.78). Масс-спектр (m/z): 496.7234 [M]⁺. C₃₂H₄₈O₄. Вычислено: 496.7286. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1717 (C=C), 1772



(C=O лактон). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.86 (3H, с, Me-22), 0.90 (3H, с, Me-18), 0.95 (6H, с, Me-16, 19), 1.00 (3H, с, Me-17), 1.09 (3H, с, Me-20), 1.17 (3H, с, Me-21), 1.85 (1H, м, H-4), 2.12 (3H, с, Me-24), 3.96 (1H, с, H-1), 5.15 (1H, дд, $J_1=11.2$, $J_2=2.7$, H-11) (приведены характеристичные сигналы). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 13.47 (к, C-22), 15.13 (к, C-18), 16.53 (к, C-19), 19.09 (т, C-8), 19.30 (к, C-24), 20.97 (к, C-20), 21.23 (т, C-13), 23.85 (к, C-16), 25.43 (т, C-4), 26.42 (т, C-5), 27.64 (к, C-21), 27.78 (т, C-14), 28.65 (к, C-17), 31.86 (т, C-6), 32.24 (т, C-3), 32.74 (т, C-7), 33.46 (с, C-2), 36.04 (д, C-14a), 36.42 (с, C-12a), 37.54 (с, C-9), 39.80 (с, C-6a), 40.23 (с, C-6b), 40.85 (т, C-12), 46.01 (с, C-4a), 46.59 (д, C-14b), 49.64 (д, C-12b), 52.78 (д, C-8a), 85.85 (д, C-1), 111.76 (д, C-11), 152.14 (с, C-10), 169.66 (с, C-23), 179.69 (с, C-15).

Выводы

1. Осуществлен синтез новых амидов бетулоновой кислоты, содержащих фрагменты различных аминов, в том числе α -аланина и его метилового эфира, а также аминов спин-меченых соединений. Предложены и апробированы условия селективного восстановления спин-меченых амидов бетулоновой кислоты до соответствующих гидроксиламинов.
2. Осуществлена реакция цианэтилирования тритерпеноидов лупанового ряда. Получены данные по влиянию структуры тритерпеноида на состав и выход продуктов реакции. Синтезированы производные лупановых тритерпеноидов, содержащие 1,2,4-(оксадиазол-3-ил)этоксильный или (тетразол-5-ил)этоксильный заместители в положениях C-3 и C-28.
3. Разработан удобный подход к синтезу гетероциклических производных бетулоновой и бетулиновой кислот, содержащих 1,3,4-оксадиазольный заместитель в положении C-17.
4. Предложен способ региоселективного синтеза 30-[4-арил(алкил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]луп-20(29)-енов, основанный на катализируемой солями меди(I) реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 30-азидолуп-20(29)-енов к терминальным алкинам.
5. Показано, что ацилирование луп-20(29)-енов в присутствии кислоты Льюиса и последующая обработка полученных пирилиевых солей аммиаком представляет рациональный способ синтеза 19-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-20,29,30-тринорлупанов. Установлено параллельное протекание реакции ацилирования по кольцу А метилового эфира бетулоновой кислоты с образованием соединений, обладающих фенантро[1,2-*g*]хромоеновой и хризено[1,2-*g*]хромоеновой структурами.
6. На базе медицинского факультета НГУ осуществлено первичное тестирование *in vitro* 43 новых производных тритерпеноидов лупанового ряда и выявлены перспективные для дальнейшего изучения ингибиторы роста опухолевых клеток человека. В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН в результате экспериментов *in vivo* выявлены амиды бетулоновой кислоты с комплексной биологической активностью (противовоспалительной, гепатопротекторной и антиоксидантной), которые могут быть перспективны для коррекции нарушений, вызванных токсическими, метаболическими, воспалительными и другими патогенными факторами.

Список литературы

-
- [1] Hayek E. W. H., Jordis U., Moche W., Sauter F. A bicentennial of betulin // *Phytochemistry*. – 1989. – V. 28. – P. 2229-2242.
- [2] Manez S., Recio M.C., Giner R.M., Rios J-L. Effect of selected triterpenoids on chronic dermal inflammation // *Eur. J. Pharmacol.* – 1997. – V. 334. – P.103-105.
- [3] Gong Y., Rajb K. M., Luscombe C. A., Gadawska I., Tama T., Chua J., Gibson D., Carlsson R., Sacks S. L. The synergistic effects of betulin with acyclovir against herpes simplex viruses // *Antiviral Res.* – 2004. – V. 64. – P. 127–130.
- [4] Pyo J. S., Roh S. H., Kim D. K., Lee J. G., Lee Y. Y., Hong S. S., Kwon S. W., Park J. H. Anti-cancer effect of betulin on a human lung cancer cell line: a pharmacoproteomic approach using 2D SDS PAGE coupled with nano-HPLC tandem mass spectrometry // *Planta Med.* – 2009. – V. 75. – P. 127–131.
- [5] Mullauer F. B., Kessler J. H., Medema J. P. Betulinic acid, a natural compound with potent anticancer effects // *Anti-Cancer Drugs*. – 2010. – V. 21. – P. 215-227.
- [6] Shanmugam M. K., Nguyen A. H., Kumar A. P., Tan B.K.H., Sethi G. Targeted inhibition of tumor proliferation, survival, and metastasis by pentacyclic triterpenoids: Potential role in prevention and therapy of cancer // *Cancer Letters*. – 2012. – V. 320. – № 2. – P. 158-170.
- [7] Debnath B., Xu Sh., Neamati N. Small Molecule Inhibitors of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (Stat3) Protein // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55. – P. 6645-6668.
- [8] Chaturvedi P. K., Bhui K., Shukla Y. Lupeol: connotations for chemoprevention // *Cancer Lett.* – 2008. – V. 263. – P. 1-13.
- [9] Толстиков Г. А., Флехтер О.Б., Шульц Э. Э., Балтина Л. А., Толстиков А. Г. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность // *Химия в интересах устойчивого развития*. – 2005. – Т. 13 – С. 1-30.
- [10] Толстикова Т. Г., Сорокина И. В., Толстиков Г. А., Толстиков А. Г., Флехтер О. Б. Терпеноиды ряда лупана – биологическая активность и фармакологические перспективы. II. Полусинтетические производные лупана // *Биоорганическая химия*. – 2006. – Т. 32. – № 3. – С. 291-307.
- [11] Yogeeswari P., Sriram D. Betulinic acid and its derivatives: a review on their biological properties // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – V. 12. – № 6. – P. 657-666.
- [12] Krasutsky P.A. Birch bark research and development // *Nat. Prod. Rep.* – 2006. – V. 23. – P. 919-942.

-
- [13] Kuo R.-Y., Qian K., Morris-Natschke S. L., Lee K.-H. Plant-derived triterpenoids and analogues as antitumor and anti-HIV agents // *Nat. Prod. Rep.* – 2009. – V. 26. – P. 1321-1344.
- [14] Gauthier C., Legault J., Pichette A. Recent progress in the synthesis of naturally occurring triterpenoid saponins // *Mini-Rev. Org. Chem.* – 2009. – V. 6. – P. 321-344.
- [15] Одинокова Л. Э., Ошиток Г. И., Денисенко В. А., Ануфриев В. Ф. Толкач А. М., Уварова Н. И. Гликозилирование бетулина и его ацетатов в присутствии карбоната кадмия // *Химия природных соединений.* – 1984. – № 2. – С. 182-187.
- [16] Kommera H., Kaluderović G. N., Bette M., Kalbitz J., Fuchs P., Fulda S., Mier W., Paschke R. *In vitro* anticancer studies of α - and β -D-glucopyranose betulin anomers // *Chem.-Biol. Interact.* – 2010. – V. 185. – P. 128-136.
- [17] Gauthier C., Legault J., Lebrun M., Durour P., Pichette A. Glycosidation of lupine-type triterpenoids as potent *in vitro* cytotoxic agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. – № 19. – P. 6713-6725.
- [18] Thibeault D., Gauthier Ch., Legault J., Bouchard J., Dufour Ph., Pichette A. Synthesis and structure–activity relationship study of cytotoxic germanicane- and lupane-type 3 β -O-monodesmosidic saponins starting from betulin // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – V. 15. – P. 6144-6157.
- [19] Gauthier Ch., Legault J., Lavoie S., Rondeau S., Tremblay S., Pichette A. Synthesis of two natural betulinic acid saponins containing α -l-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -l-arabinopyranose and their analogues // *Tetrahedron.* – 2008. – V. 64. – P. 7386-7399.
- [20] Gauthier Ch., Legault J., Piochon M., Lavoie S., Tremblay S., Pichette A. Synthesis, cytotoxicity, and haemolytic activity of chacotrioxide lupane-type neosaponins and their germanicane-type rearrangement products // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – № 8. – P. 2310-2314.
- [21] Zhao G., Weidong Yan. Synthesis of betulin-3-yl- β -D-glucopyranoside // *J. Carbohydr. Chem.* – 2009. – V. 28. – P. 234-243.
- [22] Cmoch P., Pakulski Z., Swaczynova J., Strnad M. Synthesis of lupane-type saponins bearing mannosyl and 3,6-branched trimannosyl residues and their evaluation as anticancer agents // *Carbohydrate Res.* – 2008. – V. 343. – P. 995-1003.
- [23] Gauthier Ch., Legault J., Lavoie S., Rondeau S., Tremblay S., Pichette A. Synthesis and cytotoxicity of bidesmosidic betulin and betulinic acid saponins // *J. Nat. Prod.* – 2009. – V. 72. – P. 72-81.

-
- [24] Li Y., Sun J., Yu B. Efficient synthesis of lupane-type saponins via gold(I)-catalyzed alkynylbenzoates as donors // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – № 20. – P. 5508-5511.
- [25] Gauthier Ch., Legault J., Girard-Lalancette K., Mshvildadze V., Pichette A. Haemolytic activity, cytotoxicity and membrane cell permeabilization of semi-synthetic and natural lupane- and oleanane-type saponins // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – P. 2002-2008.
- [26] Thibeault D., Gauthier C., Legault J., Bouchard J., Gagné L., Pichette A. Synthesis and cytotoxicity of lupane-type triterpenoid glyceryl esters // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22. – P. 4735-4739.
- [27] Gauthier C., Legault J., Rondeau S., Pichette A. Synthesis of betulinic acid acyl glucuronide for application in anticancer prodrug monotherapy // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – P. 988-991.
- [28] Kommera H., Kaluperovic G.N., Kalbitz J., Paschke R. Synthesis and anticancer activity of novel betulinic acid and betulin derivatives // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2010. – V. 343. – P. 449-457.
- [29] Hashimoto F., Kashiwada Y., Cosentino L.M., Chen Ch.-H., Garrett P.E., Lee K.-H. Anti-AIDS agents-XXVII. Synthesis and anti-HIV activity of betulinic acid and dihydrobetulinic acid derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 1997. – V. 5. – № 12. – P. 2133-2143.
- [30] Казеннова Е. В., Васильев А. В., Бобкова М. Р. Прогноз эффективности применения препарата Бевиримат для лечения ВИЧ-инфекции в России // *Вопросы вирусологии.* – 2010. – Т. 55. – № 3. – С. 37-41.
- [31] Nakagawa-Goto K., Yamada K., Taniguchi M., Tokuda H., Lee K.-H. Cancer preventive agents 9. Betulinic acid derivatives as potent cancer chemopreventive agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – P. 3378-3381.
- [32] Tanachatchairatana T., Bremner J. B., Chokchaisiri R., Suksamrarn A. Antimycobacterial activity of cinnamate-based esters of the triterpenes betulinic, oleanolic and ursolic acids // *Chem. Pharm. Bull.* – 2008. – V. 56. – P. 194-198.
- [33] Kvasnica M., Sarek J., Klinotova E., Dzubak P., Hajduch M. Synthesis of phthalates of betulinic acid and betulin with cytotoxic activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V. 13. – P. 3447-3454.
- [34] Reddy K. P., Singh A. B., Puri A., Srivastava A. K., Narender T. Synthesis of novel triterpenoid (lupeol) derivatives and their in vivo antihyperglycemic and antidiabetic activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – P. 4463-4466.

-
- [35] Liua J.-H., Tanga J., Zhua Z.-F., Chena L. Design, synthesis, and anti-tumor activity of novel betulinic acid derivatives // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2014. – V. 16. – P. 34-42.
- [36] Kommera H., Kalud-erovic G. N., Dittrich S., Kalbitz J., Dräger B., Mueller T., Paschke R. Carbamate derivatives of betulinic acid and betulin with selective cytotoxic activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20 – P. 3409-3412.
- [37] Abdel Bar F. M., Khanfar M. A., Elnagar A. Y., Liu H., Zaghloul A. M., Badria F. A., Sylvester P. W., Ahmad K. F., Raisch K. P., Sayed Kh. A. El. Rational design and semisynthesis of betulinic acid analogues as potent topoisomerase inhibitors // *J. Nat. Prod.* – 2009. – V. 72. – P. 1643-1650.
- [38] Santos R.C., Salvador J.A.R., Marin S., Cascante M. Novel semisynthetic derivatives of betulin and betulinic acid with cytotoxic activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – P. 6241-6250.
- [39] Santos R. C., Salvador J. A. R., Marín S., Cascante M., Moreira J. N., Dinis T. C. P. Synthesis and structure–activity relationship study of novel cytotoxic carbamate and N-acylheterocyclic bearing derivatives of betulin and betulinic acid // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – P. 4385-4396.
- [40] Santos R. C., Salvador J. A. R., Cortés R., Pachón G., Marín S., Cascante M. New betulinic acid derivatives induce potent and selective antiproliferative activity through cell cycle arrest at the S phase and caspase dependent apoptosis in human cancer cells // *Biochimie.* – 2011. – V. 93. – P. 1065-1075.
- [41] Goff R. D., Thorson J. S. Enhancing the divergent activities of betulinic acid via neoglycosylation // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – P. 461-464.
- [42] Bureeva S., Andia-Pravdivy J., Symona 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. – V. 15. – P. 3489-3498.
- [43] Majeed R., Sangwan P. L., Chinthakindi P. K., Khan I., Dangroo N. A., Thota N., Hamid A., Sharma P. R., Saxena A. K., Koul S. Synthesis of 3-O-propargylated betulinic acid and its 1,2,3-triazoles as potential apoptotic agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 63. – P. 782-792.
- [44] Csuk R., Nitsche Ch., Sczepek R., Schwarz S., Siewert B. Synthesis of antitumor-active betulinic acid-derived hydroxypropargylamines by copper-catalyzed mannich reactions // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2013. – V. 346. – P. 232-246.

-
- [45] Genet C., Schmidt C., Strehle A., Schoonjans K., Auwerx J., Saladin R., Wagner A. Redefining the TGR5 triterpenoid binding pocket at the C-3 position // *Chem. Med. Chem.* – 2010. – V. 5. – P. 1983-1988.
- [46] Genet C., Strehle A., Schmidt C., Boudjelal G., Lobstein A., Schoonjans K., Souchet M., Auwerx J., Saladin R., Wagner A. Structure-activity relationship study of betulinic acid, a novel and selective TGR5 agonist, and its synthetic derivatives: potential impact in diabetes. // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53. – P. 178-190.
- [47] Kommera H., Kaluderovic G. N., Kalbitz J., Dräger B., Paschke R. Small structural changes of pentacyclic lupine type triterpenoid derivatives lead to significant difference in their anticancer properties // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45. – P. 3346-3353.
- [48] Willmann M., Wacheck V., Buckley J., Nagy K., Thalhammer J., Paschke R., Triche T., Jansen B., Selzer E. Characterization of NVX-207, a novel betulinic acid-derived anti-cancer compound // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2009. – V. 39. – P. 384-394.
- [49] Казакова О. Б., Гиниятуллина Г. В., Толстиков Г. А., Катаев В. Е., Мусин Р. З. Синтез и модификация тритерпеноидов с двумя лупановыми каркасами // *Биоорган. Химия.* – 2009. – Т. 35. – № 5. – С. 714-720.
- [50] Govdi A. I., Vasilevsky S. F., Sokolova N. V., Sorokina I. V., Tolstikova T. G., Nenajdenko V. G. Betulonic acid-peptide conjugates: synthesis and evaluation of anti-inflammatory activity // *Mend. Commun.* – 2013. – V. 23. – P. 260-261.
- [51] Bori I. D., Hung H.-Y., Qian K., Chen Ch.-H., Morris-Natschke S. L., Lee K.-H. Anti-AIDS agents 88. Anti-HIV conjugates of betulin and betulinic acid with AZT prepared via click chemistry // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – P. 1987-1989.
- [52] Xiong J., Kashiwada Y., Chen C.-H., Qian K., Morris-Natschke S. L., Lee K.-H., Takaishi Y. Conjugates of betulin derivatives with AZT as potent anti-HIV agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – P. 6451-6469.
- [53] Horwedel C., Tsogoeva S. B., Wei Sh., Efferth T. Cytotoxicity of Artesunic Acid Homo- and Heterodimer Molecules toward Sensitive and Multidrug-Resistant CCRF-CEM Leukemia Cells // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53. – P. 4842-4848.
- [54] Yang Sh., Liang N., Li H., Xue W., Hu D., Jin L., Zhao Q., Yang S. Design, synthesis and biological evaluation of novel betulinic acid derivatives // *Chem. Central J.* – 2012. – V. 6. – P. 141-150.
- [55] Biedermann D., Eigenerova B., Hajdich M., Sarek J. Synthesis and evaluation of biological activity of the quaternary ammonium salts of lupane-, oleanane-, and ursane-type acids // *Synthesis.* – 2010. – P. 3839-3848.

-
- [56] Holy J., Kolomitsyna O., Krasutsky D., Oliveira P. J., Perkins E., Krasutsky P. A. Dimethylaminopyridine derivatives of lupane triterpenoids are potent disruptors of mitochondrial structure and function // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – P. 6080-6088.
- [57] Suresh Ch., Zhao H., Gumbs A., Chetty Ch. S., Bose H. S. New ionic derivatives of betulinic acid as highly potent anti-cancer agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22. – P. 1734-1738.
- [58] Orrenius S. Reactive oxygen species in mitochondria-mediated cell death // *Drug Metab. Rev.* – 2007. – V. 39. – P. 443-455.
- [59] Dorr C. R., Yemets S., Kolomitsyna O., Krasutsky P., Mansky L. M. Triterpene derivatives that inhibit human immunodeficiency virus type 1 replication // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – P. 542-545.
- [60] Csuk R., Barthel A., Kluge R., Ströhl D., Kommera H., Paschke R. Synthesis and biological evaluation of antitumour-active betulin derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – P. 1344-1355.
- [61] Csuk R., Barthel A., Schwarz S., Kommera H., Paschke R. Synthesis and biological evaluation of antitumor-active c-butyrolactone substituted betulin derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – P. 2549-2558.
- [62] Csuk R., Barthel A., Kluge R., Ströhl D. Synthesis, cytotoxicity and liposome preparation of 28-acetylenic betulin derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – P. 7252-7259.
- [63] Csuk R., Barthel A., Szepek R., Siewert B., Schwarz S. Synthesis, encapsulation and antitumor activity of new betulin derivatives // *Arch. Pharm. Life Sci.* – 2011. – № 1 – P. 37-49.
- [64] Csuk R., Szepek R., Siewert B., Nitsche C. Cytotoxic betulin-derived hydroxypropargylamines trigger apoptosis // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21. – P. 425-435.
- [65] Одинокое В.Н., Шакурова Э. Р., Халилов Л. М., Джемелев У. М. Первые примеры гидроксциклопропанирования в ряду лупановых тритерпеноидов // *ЖОрХ.* – 2009. – Т. 45. – С. 1479-1482.
- [66] Казакова О. Б., Гиниятуллина Г. В., Толстиков Г. А., Медведева Н. И., Уткина Т. М., Карташова О. Л. Синтез, модификация и антимикробная активность N-метилпиперазиниламидов тритерпеновых кислот // *Биоорганическая химия.* – 2010. – Т. 36. – С. 416-422.

-
- [67] Покровский А.Г., Плясунова О.А., Ильичева Т.Н., Борисова О.А., Федюк Н.В., Петренко Н.И., Петухова В.З., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтез производных растительных тритерпенов и исследование их противовирусной и иммуностимулирующей активности // Химия в интересах устойчивого развития. – 2001. – Т. 9. – С. 485-491.
- [68] Толстиков Г.А., Петренко Н.И., Еланцева Н.В., Шульц Э.Э., Плясунова О.А., Ильичева Т.Н., Борисова О.А., Проняева Т.Р., Покровский А.Г. N`-{N-[3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-9-аминононаноил}-3-амино-3-фенил-пропионовая кислота, обладающая иммуностимулирующей и противовирусной активностью // Пат. РФ 2211843 от 25.01.2002 г.
- [69] Saxena B. B., Zhu L., Hao M., Kisilis E., Katdare M., Oktem O., Bomshteyn A., Rathnam P. Boc-lysinated-betulinic acid: A potent, anti-prostate cancer agent // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – V. 14. – P. 6349-6358.
- [70] Шинтяпина А.Б., Шульц Э.Э., Петренко Н.И., Узенкова Н.В., Толстиков Г.А., Пронкина Н.В., Кожевников В.С., Покровский А.Г. Влияние азотсодержащих производных растительных тритерпенов – бетулина и глицирретовой кислоты на рост опухолевых клеток МТ-4, МОЛТ-4, СЕМ и НЕР G2 // Биоорганическая химия. – 2007. – Т. 33. – № 6. – С. 624-626.
- [71] Курбатов Е. С., Коструб В. В., Казей В. И., Карапетян Р. Н., Курбатов С. В. Синтез пиперазида бетулоновой кислоты и его нитрогетарильных производных // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47. – № 11. – С. 1247-1248.
- [72] Saxena B. B., Rathnam P. Betulinol derivatives as anti-cancer agents // Pat. US 8088757 B2 20120103. – 2012.
- [73] Жукова Н.А., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Семенов Д.Е. Морфологические изменения печени животных с перевитой карциномой легких Lewis при коррекции бетулоновой кислотой и её производными // Бюлл. СО РАМН. – 2008. – № 6. – С.113-118.
- [74] Жукова Н.А., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Семенов Д.Е. Структура печени мышей с перевитой карциномой легких Льюис при полихиомиотерапии и коррекции бетулоновой кислотой и её производными // Бюлл. Эксп. Биол. и Мед. – 2010. – Т. 150. – № 7. – С. 108-112.
- [75] Innocente A. M., Silva G. N., Cruz L. N., Moraes M. S., Nakabashi M., Sonnet P., Gosmann G., Garcia C. R., Gnoatto S. C. Synthesis and antiplasmodial activity of

-
- betulinic acid and ursolic acid analogues // *Molecules*. – 2012. – V. 17. – P. 12003-12014.
- [76] Vasilevsky S. F., Govdi A. I., Shults E. E., Shakirov M. M., Sorokina I. V., Tolstikova T. G., Baev D. S., Tolstikov G. A., Alabugin I. V. Efficient synthesis of the first betulonic acid–acetylene hybrids and their hepatoprotective and anti-inflammatory activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – P. 5164-5169.
- [77] Vasilevsky S. F., Govdi A. I., Sorokina I. V., Tolstikova T. G., Baev D. S., Tolstikov G. A., Mamatuyk V. I., Alabugin I. V. Rapid access to new bioconjugates of betulonic acid via click chemistry // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – P. 62-65.
- [78] Говди А. И., Василевский С. Ф., Ненайденко В. Г., Соколова Н. В., Толстиков Г. А. Синтез 1,2,3-триазольных конъюгатов бетулоновой кислоты с пептидами на основе 1,3-циклоприсоединения // *Изв. РАН. Сер. хим.* – 2011. – № 11. – С. 2354-2358.
- [79] Lai W., Huang L., Ho P., Li Z., Montefiori D., Chen C.-H. Betulinic acid derivatives that target gp120 and inhibit multiple genetic subtypes of human immunodeficiency virus type 1 // *Antimicrob. Agents Chemotherapy*. – 2008. – V. 52. – № 1. – P. 128-136.
- [80] Dang Z., Lai W., Qian K., Ho P., Lee K.-H., Chen C.-H., Huang L. Betulinic acid derivatives as human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) Inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52. – P. 7887-7891.
- [81] Dang Z., Qian K., Ho P., Zhu L., Lee K.-H., Huang L., Chen C.-H. Synthesis of betulinic acid derivatives as entry inhibitors against HIV-1 and bevirimat-resistant HIV-1 variants // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22. – P. 5190-5194.
- [82] Huang L., Ho P., Lee K.-H., Chen C.-H. Synthesis and anti-HIV activity of bi-functional betulinic acid derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. – P. 2279-2289.
- [83] Qian K., Yu D., Chen Ch.-H., Huang L., Morris-Natschke S. L., Nitz T. J., Salzwedel K., Reddick M., Allaway G. P., Lee K.-H. Anti-AIDS agents. 78. Design, synthesis, metabolic stability assessment, and antiviral evaluation of novel betulinic acid derivatives as potent anti-human immunodeficiency virus (HIV) agents // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52. – P. 3248-3258.
- [84] Qian K., Bori I. D., Chen Ch.-H., Huang L., Lee K.-H. Anti-AIDS Agents 90. Novel C-28 Modified Bevirimat Analogues as Potent HIV Maturation Inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55. – P. 8128-8136.

-
- [85] Dang Z., Ho P., Zhu L., K. Qian, Lee K.-H., Huang L., Chen Ch.-H. New Betulinic Acid Derivatives for Bevirimat-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type-1 // J. Med. Chem. – 2013. – V. 56. – P. 2029-2037.
- [86] Coric P., Turcaud S., Souquet F., Briant L., Gay B., Royer J., Chazal N., Bouaziz S. Synthesis and biological evaluation of a new derivative of bevirimat that targets the Gag CA-SP1 cleavage site // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – V. 62. – P. 453-465.
- [87] Комиссарова Н.Г., Беленкова Н.Г., Шитикова О.В., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. Циклопропанирование бетулина и его диацетата дигалогенкарбенами // ЖОрХ. – 2004. – Т. 40. – № 10. – С. 1511-1516.
- [88] Сымон А. В., Веселова Н. Н., Каплун А. П., Власенкова Я. К., Федорова Г. А., Лютик А. И., Герасимова Г. К., Швеи В. И. Синтез циклопропановых производных бетулиновой и бетулоновой кислот и их противоопухолевая активность // Биоорганическая химия. – 2005. – Т. 31. – С. 320-325.
- [89] Biedermann D., Urban M., Budesinsky M., Kvasnica M., Sarek J. Study of addition of difluorocarbene on double bond of triterpenes // J. Fluor. Chem. – 2013. – V. 148. – P. 30-55.
- [90] Reddy P.A., Bandi P.R., Vedula M.S., Kura R.R., Mamnoor P.K., Kasireddy B.R., Mogili N., Mukkera V., Lanka V. S., Ravi M.R. Novel betulinic acid derivatives as hiv inhibitors // Pat. WO 2013160810 A2 20131031; PCT Int. Appl. – 2013.
- [91] Mukherjee R., Jaggi M., Siddiqui M. J. A., Srivastava S. K., Rajendran P., Vardhan A., Burman A. C. Synthesis and cytotoxic activity of 3-O-acyl/3-hydrazine /2-bromo/20,29-dibromo betulinic acid derivatives // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – V. 14. – P. 4087-4091.
- [92] Yemets S. V., Shubina T. E., Krasutsky P. A. Electrophilic monoiodination of terminal alkenes // Org. Biomol. Chem. – 2013. – V. 11. – P. 2891-2897.
- [93] Yung Kim J., Koo H.-M., Kim D. S. H. L. Development of C-20 modified betulinic acid derivatives as antitumor agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2001. – V. 11. – P. 2405-2408.
- [94] Узенкова Н.В., Петренко Н.И., Шакиров М.М., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтез 30-аминопроизводных лупановых тритерпеноидов // Химия природных соединений. – 2005. – № 6. – С. 571-577.
- [95] Глушков В. А., Жигулева М. А., Майорова О. А., Горбунов А. А. N-Гетероциклические карбены V. Синтез солей имидазолия ряда лупана // ЖОрХ. – 2012. – Т. 48. – № 5. – С. 701-706.

-
- [96] Chi W. F., Jin L., Piao F.-Y., Han R.-B. Synthesis of betulin derivatives containing triazole fragments // *Химия природных соединений*. – 2013. – № 2. – С. 227-229.
- [97] Mar A. A., Szotek E. L., Koohang A., Flavin W. P., Eiznhamer D. A, Flavin M. T., Xu Z.-Q. Synthesis, proapoptotic screening, and structure–activity relationships of novel aza-lupane triterpenoids // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20. – P. 5389-5393.
- [98] Ashavina O.Y., Kabalnova N.N., Flekhter O.B., Spirikhin L.V., Galin F.Z., Baltina L.A., Starikova Z.A., Antipin M.Y., Tolstikov G.A. Oxidation of betulin and its acetates with dimethyldioxirane // *Mendeleev Commun.* – 2004. – P. 221-222.
- [99] Gutiérrez-Nicolás F., Gordillo-Román B., Oberti J. C., Estévez-Braun A., Ravelo Á. G., Joseph-Nathan P. Synthesis and anti-HIV activity of lupane and olean-18-ene derivatives. absolute configuration of 19,20-Epoxyilupanes by VCD // *J. Nat. Prod.* – 2012. – V. 75. – P. 669-676.
- [100] Pramanick S., Mandal S., Mukhopadhyay S., Jha S. Allylic Hydroxylation Through Acid Catalysed Epoxy Ring Opening of Betulinic Acid Derivatives // *Synth. Comm.* – 2005. – V. 35. – P. 2143-2148.
- [101] Biedermann D., Sarek J., Klinot J., Hajduch M., Dzubak P. Fluorination of betulinines and other triterpenoids with DAST // *Synthesis*. – 2005. – P. 1157-1163.
- [102] Kvasnica M., Rudovska I., Cisarova I., Sarek J. Reaction of lupane and oleanane triterpenoids with Lawesson's reagent // *Tetrahedron*. – 2008. – V. 34. – P. 3736-3743.
- [103] Рыбина А. В., Шепелевич И. С., Талипов Р. Ф., Галин Ф. З., Спирихин Л. В. Трансформация диацетата бетулина по реакции Принса // *Биоорганическая химия*. – 2008. – Т. 34. – С. 536-539.
- [104] Baratto L. C., Porsani M. V., Pimentel I. C., Pereira Netto A. B., Paschke R., Oliveira B. H. Preparation of betulinic acid derivatives by chemical and biotransformation methods and determination of cytotoxicity against selected cancer cell lines // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 68. – P. 121-131.
- [105] Kazakova O. B., Medvedeva N. I., Tolstikov G. A., Kukovinets O. S., Yamansarov E. Y., Spirikhin L. V., Gubaidullin A. T. Synthesis of terminal acetylenes using POCl_3 in pyridine as applied to natural triterpenoids // *Mendeleev Commun.* – 2010. – V. 20. – P. 234-236.
- [106] Mukherjee R., Jaggi M., Siddiqui M. J. A, Srivastava S. K, Rajendran P., Vardhan A., Burman A. C. Synthesis and cytotoxic activity of 3-O-acyl/3-hydrazine /2-bromo/20,29-dibromo betulinic acid derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V. 14. – P. 4088-4090.

-
- [107] Shim S. H., Ryu J., Kim J. S., Kang S. S., Xu Y., Jung S. H., Lee Y. S., Lee S., Shin K. H. New Lanostane-type triterpenoids from *Ganoderma applanatum* // J. Nat. Prod. – 2004. – V. 67. – P 1100-1105.
- [108] You Y.-J., Kim Y., Nam N.-H., Ahn B.-Z. Synthesis and cytotoxic activity of a-ring modified betulinic acid derivatives // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – V. 13. – P. 3137-3140.
- [109] Honda T., Liby K. T., Su X., Sundararajan Ch., Honda Y., Suh N., Risingsong R., Williams Ch. R., Royce D. B., Sporn M. B., Gribble G. W. Design, synthesis, and anti-inflammatory activity both in vitro and in vivo of new betulinic acid analogues having an enone functionality in ring A // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – V. 16. – P. 6306-6309.
- [110] Chintharlapalli S., Papineni S., Liu Sh., Jutooru I., Chadalapaka G., Cho S.-d., Murthy R. S., You Y., Safe S. 2-Cyano-lup-1-en-3-oxo-20-oic acid, a cyano derivative of betulinic acid, activates peroxisome proliferator-activated receptor γ in colon and pancreatic cancer cells // Carcinogenesis. – 2007. – V. 28. – № 11. – P. 2337-2346.
- [111] Urban M., Sarek J., Tislerova I., Dzubak P., Hajduch M. Influence of esterification and modification of A-ring in a group of lupane acids on their cytotoxicity // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – V. 13. – P. 5527-5535.
- [112] Koohang A., Majewski N. D., Szotek E. L., Mar A. A., Eiznhamer D. A., Flavin M. T., Xu Z.-Q. Synthesis and cytotoxicity of 2-cyano-28-hydroxy-lup-1-en-3-ones // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 19. – P. 2168-2171.
- [113] Liby K., Honda T., Williams C. R., Risingsong R., Royce D. B., Suh N., Dinkova-Kostova A. T., Stephenson K. K., Talalay P., Sundararajan C., Gribble G. W., Sporn M. B. Novel semisynthetic analogues of betulinic acid with diverse cytoprotective, antiproliferative, and proapoptotic activities // Mol. Cancer Ther. – 2007. – V. 6. – № 7. – P. 2113-2119.
- [114] Csuk R., Stark S., Nitsche Ch., Barthel A., Siewert B. Alkylidene branched lupane derivatives: synthesis and antitumor activity // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – V. 53. – P. 337-345.
- [115] Курбатов Е. С., Коструб В. В., Курбатов С. В. Синтез производных бетулонового альдегида // Химия растительного сырья. – 2011. – №3. – С. 81-83.
- [116] Pettit G. R., Melody N., Hempenstall F., Chapuis J.-Ch., Groy T. L., Williams L. Antineoplastic Agents. 595. Structural modifications of betulin and the X-ray crystal

structure of an unusual betulin amine dimer 1 // J. Nat. Prod. – 2014. – V. 77. – P. 863-872.

- [117] Спивак А. Ю., Шакурова Э. Р., Недопекина Д. А., Халитова Р. Р., Халилов Л. М., Одинокоев В. Н., Бельский Ю. П., Иванова А. Н., Бельская Н. В., Данилец М. Г., Лигачева А. А. Синтез новых производных лупановых тритерпеноидов с аллильными заместителями в кольце А и изучение *in vitro* их противовоспалительных и цитотоксических свойств // Изв. РАН, сер. хим. – 2011. – № 4. – С. 680-687.
- [118] Spivak A. Yu., Shakurova E. R., Nedopekina D. A., Khursan S. L., Ovchinnikov M. Yu., Khalilov L. M., Odinokov V. N. The first synthesis of spirocyclopentyl derivatives of lupane triterpenoids by radical nitrocyclization of C-2-diallyl substituted betulonates // Tetrahedron Lett. – 2012. – V. 53. – P. 217-221.
- [119] Спивак А. Ю., Недопекина Д. А., Шакурова Э. Р., Халитова Р. Р., Габайдуллин Р. Р., Одинокоев В. Н., Джемилев У. М., Бельский Ю. П., Бельская Н. В., Станкевич Е. В., Короткая Е. В., Хазинов В. А., Недопекина Д. А., Шакурова Э. Р., Халитова Р. Р., Габайдуллин Р. Р., Одинокоев В. Н., Джемилев У. М., Бельский Ю. П., Бельская Н. В., Станкевич Е. В., Короткая Е. В., Хазинов В. А. Синтез лупановых тритерпеноидов с трифенилфосфониевыми фрагментами и изучение их противоопухолевой активности // Изв. РАН, сер. хим. – 2013. – № 1. – С. 189-199.
- [120] Swidorski J., Meanwell N. A., Regueiro-Ren A., Sit S.-Y., Chen J., Chen Y. C-3 cycloalkenyl triterpenoids with hiv maturation inhibitory activity // Pat. W2013123019 A1 20130822. – 2013.
- [121] Urban M., Sarek J., Kvasnica M., Tislerova I., Hajduch M. Triterpenoid pyrazines and benzopyrazines with cytotoxic activity // J. Nat. Prod. – 2007. – V. 70. – P. 526-532.
- [122] Šarek J., Klinot J., Džubák P., Klinotová E., Nosková V., Křeček V., Kořínková G., Thomson J. O., Janošťáková A., Wang Sh., Parsons S., Fischer P. M., Zhelev N. Z., Hajdúch. New lupane derived compounds with pro-apoptotic activity in cancer cells: synthesis and structure-activity relationships // J. Med. Chem. – 2003. – V. 46. – P. 5402-5415.
- [123] Sarek J., Kvasnica M., Urban M., Klinot J., Hajduch M. Correlation of cytotoxic activity of betulinines and their hydroxy analogues // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – V. 15. – P. 4196-4200.

-
- [124] Urban M., Klinot J., Tislerova I., Biedermann D., Hajduch M., Cisarova I., Sarek J. Reactions of activated lupane oxo-compounds with diazomethane: an approach to new derivatives of cytotoxic triterpenes // *Synthesis*. – 2006. – P. 3979-3986.
- [125] Suokas E., Hase, T. Triterpenes. A novel acid catalysed double bond migration in 3 β ,28-diacetoxy-lup-20(30)-ene (betulin diacetate) // *Acta Chem. Scand, Ser B*. 1975. – V. 29. – P. 139-140.
- [126] Денисенко М. В., Одиноква Л. Е., Денисенко В. А., Уварова Н. И. Ретроальдольная реакция производных 28-гидрокси-18,19-секолупан-18,19-диона или окисление тетраоксидовращения производных 28-гидрокси-18-лупена – пути синтеза производных 28-нор-18,19-секолупан-18,19-диона // *ЖОрХ*. – 1991. – Т. 27. – С. 2174-2181.
- [127] Gao D., Han N., Johns B., Jin Zh., Ning F., Tang J., Wu Y., Yang H., Carbonyl derivatives of betulin // WO 2013020245 A1 20130214. PCT Int. Appl – 2013.
- [128] Han N., Johns B. A., Tang J. Propenoate derivatives of betulin // Pat. WO 2013090683 A1 20130620. – 2013.
- [129] Cai Sh., Johns B. A., Spaltenstein A. Pharmaceutical compositions // Pat. WO 2014093941 A1 20140619. – 2014.
- [130] Dehaen W., Mashentseva A. A., Seitembetov T. S. Allobetulin and its derivatives: synthesis and biological activity // *Molecules*. – 2011. – V. 16. – P. 2443-2466.
- [131] Salvador J. A. R., Pinto R. M. A., Santos R. C., Le Roux Ch., Beja A. M., Paix 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 lupines // *Org. Biomol. Chem*. – 2009. – V. 7 – P. 508-517.
- [132] Thibeault D., Legault J., Bouchard J., Pichette A. Useful approach to access germanicanes from betulin // *Tetrahedron Lett*. – 2007. – V. 48 – P. 8416-8419.
- [133] Thibeault D., Gauthier Ch., Legault J., Bouchard J., Dufour P., Pichette A. Synthesis and structure–activity relationship study of cytotoxic germanicane- and lupane-type 3 β -O-monodesmosidic saponins starting from betulin // *Bioorg. Med. Chem*. – 2007. – V. 15. – P. 6144-6157.
- [134] Thibeault D., Legault J., Gauthier Ch., Lavoie S., Bouchard J., Pichette A. Acid-Catalyzed E-Ring Expansion and Isomerization of 3-Acetylbetulin: Synthesis of Cytotoxic Anhydrobetulin Saponins // *Synthetic Commun*. – 2010. – V. 40. – P. 213-221.

-
- [135] Коровин А. В., Ткачев А. В. Синтез тритерпеновых конденсированных хиноксалинов из урсоловой кислоты и бетулина // Изв. РАН, сер. хим. – 2001. – Т. 50. – № 2. – С. 292-297.
- [136] Haavikko R., Nasereddin A., Sacerdoti-Sierra N., Kopelyanskiy D., Alakurtti S., Tikka M., Jaffe Ch. L., Yli-Kauhaluoma J. Heterocycle-fused lupane triterpenoids inhibit *Leishmania donovani* amastigotes // Med. Chem. Comm. – 2014. – V. 5. – P. 445-451.
- [137] Kumar V., Rani N., Aggarwal P., Sanna V. K., Singh A. T., Jaggi M., Joshi N., Sharma P. K., Irchhaiya R., Burman A. C. Synthesis and cytotoxic activity of heterocyclic ring-substituted betulinic acid derivatives // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – V. 18. – P. 5058-5062.
- [138] Urban M., Vlk M., Dzubak P., Hajdуч M., Sarek J. Cytotoxic heterocyclic triterpenoids derived from betulin and betulinic acid // Bioorg. Med. Chem. – 2012. – V. 20. – P. 3666-3674.
- [139] Xu J., Li Zh., Luo J., Yang F., Liu T., Liu M., Qiu W-W., Tang J. Synthesis and biological evaluation of heterocyclic ring-fused betulinic acid derivatives as novel inhibitors of osteoclast differentiation and bone resorption. // J. Med. Chem. – 2012. – V. 55. – P. 3122-3134.
- [140] Орлов А. В., Хазипова Г. Р., Комисарова Н. Г., Шитикова О. В., Спирихин Л. В., Юнусов М. С. Синтез 2,3-аннелированных с пирролом производных бетулина по реакции Трофимова // Химия природных соединений. – 2010. – № 6. – С. 771-774.
- [141] Галайко Н.В., Назаров А.В., Толмачева И.А., Слепухин П.А., Вихарев Ю.Б., Майорова О.А., Гришко В.В. Синтез тритерпеновых А-конденсированных азолов // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – № 1. – С. 72-83.
- [142] Толмачева И. А., Назаров А. В., Майорова О. А., Гришко В. В. Синтез лупановых и 19 β ,28-эпокси-18 α -олеанановых 2,3-секо-производных на основе бетулина // Химия природных соединений. – 2008. – № 5. – С. 491-494.
- [143] Ngoc T. D., Moons N., Kim Y., Borggraeve W. D., Mashentseva A., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., Dehaen W. Synthesis of triterpenoid triazine derivatives from allobetulone and betulonic acid with biological activities // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – V. 22. – P. 3292-3300.
- [144] Chen J., Chen Y., Liu Zh., Meanwell N. A., Regueiro-Ren A., Sin N., Sit S.-Y., Swidorski J., Lee B. Venables C-17 and C-3 modified triterpenoids with hiv maturation inhibitory activity // Pat. WO 2012106190 A1 20120809. PCT Int. Appl – 2012.

-
- [145] Петренко Н.И., Еланцева Н.В., Петухова В.З., Шакиров М.М., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтез производных бетулоновой кислоты, содержащих аминокислотные фрагменты // Химия природных соединений. – 2002. – № 4. – С. 276-283.
- [146] Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Жукова И.А. Петренко И.И., Шульц Э.Э., Грек О.Р., Позднякова С.В., Толстиков Г.А. Бетулоновая кислота и ее производные – новая группа агентов, снижающих побочное действие цитостатиков // Доклады Академии Наук. – 2004. – Т. 399. – С. 274-277.
- [147] Li Y., Matsuda H., Yoshikawa M. Effects of oleanolic acid glycosides on gastrointestinal transit and ileus in mice // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1999. – V. 9. – P. 1201-1204.
- [148] Liu Y.-Q., Tian X., Yang L., Zhan Z.-C. First synthesis of novel spin-labeled derivatives of camptothecin as potential antineoplastic agents // Eur. J Med. Chem. – 2008. – V. 43. – P. 2610-2614.
- [149] Trnka J., Blaikie F. H., Smith R. A. J., Murphy M. P. A mitochondria-targeted nitroxide is reduced to its hydroxylamine by ubiquinol in mitochondria // Free Radical Biology and Medicine. – 2008. – V. – 44. – P. 1406-1419.
- [150] Durand G., Choteau F., Prosak R. A., Rockenbauer A., Villamena F. A., Pucci B. Synthesis, physical-chemical and biological properties of amphiphilic amino acid conjugates of nitroxides // New J. Chem. – 2010. – V. 34. – P. 1909-1920.
- [151] Zhelev Z., Bakalova R., Aoki I., Matsumoto K., Gadjeva V., Anzai K., Kanno I. Nitroxyl radicals as low toxic spin-labels for non-invasive magnetic resonance imaging of blood-brain barrier permeability for conventional therapeutics // Chem. Commun. – 2009. – № 1. – P. 53-55.
- [152] Ricci A., Marinello J., Bortolus M., Sánchez A., Grandas A., Pedroso E., Pommier Y., Capranico G., Maniero A. L., Zagotto G. Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Study of Spin-Labeled Camptothecin Derivatives: A Different Look of the Ternary Complex // J. Med. Chem. – 2011. – V. 54. – № 4. – P. 1003-1009.
- [153] Liu Y., Qian K., Wang C.-Y., Chen C.-H., Yang X., Lee K.-H. Synthesis and biological evaluation of novel spin labeled 18 β -glycyrrhetic acid derivatives // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – V. 22. – № 24. – P. 7530-7533.
- [154] Резников В.А., Вишнинецкая Л.А., Володарский Л.Б. Реакции металлизированного 1-гидрокси-2,2,4,5,5-пентаметил-3-имидазолина с электрофильными реагентами // Известия РАН. Сер. хим. – 1993. – Т. 9. – С. 1612-1615.

-
- [155] Patra A., Chaudhuri S.K., Panda S.K. Betulin-3-caffeate from quercus suber. ^{13}C -NMR spectra of some lupenes // J. Nat. Prod. – 1988. – V. 51. – №2. – P. 217-220.
- [156] Hall P.L., Gilchrist J.H., Harrison A.T., Fuller D.J., Collum D.B. Mixed Aggregation of Lithium Enolates and Lithium Halides with Lithium 2,2,6,6-Tetramethylpiperidide (LiTMP) // J. Am. Chem. Soc. – 1991. – V. 113. – P. 9575-9585.
- [157] Антимонов А.Н., Узенкова Н.В., Петренко Н.И., Шакиров М.М., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтез амидов бетулоновой кислоты // Химия природных соединений. – 2008. – № 3. – С. 259-264.
- [158] Антимонов А. Н., Петренко Н. И., Шульц Э. Э., Полиенко Ю. Ф., Шакиров М. М., Иртегова И. Г., Покровский М. А., Шерман К. М., Григорьев И. А., Покровский А. Г., Толстиков Г. А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXX. Синтез и цитотоксическая активность амидов бетулоновой кислоты, содержащих фрагменты нитроксильных радикалов // Биоорганическая химия. – 2013. – Т. 39. – № 2. – С. 206-211.
- [159] Mar A. A., Koohang A., Majewski N. D., Szotek E. L., Eiznhamer D. A., Flavin M. T., Xu Z. Q. Synthesis and cytotoxicity of 28-carboxymethoxy lupane triterpenoids. Preference of 28-O-acylation over 28-O-alkylation of betulin by ethyl bromoacetate // Chinese Chem. Lett. – 2009. – V. 20. – P. 1141-1144.
- [160] Петренко Н.И., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов VI. Цианэтилирование бетулина и 3-ацетилбетулина // Химия природных соединений (спец. выпуск). – 1999. – С. 22-23.
- [161] Терентьев А.П., Кост А.Н. Реакция цианэтилирования. М: Госхимиздат. 1952. – С. 47.
- [162] Wenkert E., Baddeley G. V., Burfitt I. R., Moreno I. N. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally-occurring substances // OMR. – 1978. – Т. 11. – № 7. – С. 337-343.
- [163] Казакова О. Б., Гиниятуллина Г. В., Толстиков Г. А., Байкова И. П., Запрутко Л., Апрышко Г. Н. Синтез и противоопухолевая активность аминопропоксипроизводных бетулина, эритродиола и уваола // Биоорганическая химия. – 2011. – Т. 37. – № 3. – С. 414-424.
- [164] Гиниятуллина Г. В., Казакова О. Б., Медведева Н. И., Сорокина И. В., Жукова Н. А., Толстикова Т. Г., Толстиков Г. А. Синтез аминопропиламинопроизводных бетулиновой и олеаноловой кислот // Биоорганическая химия. – 2013. – Т. 39. – № 3. – С. 369-377.

-
- [165] Машковский М. Д. Лекарственные средства. Москва. – 2005.
- [166] Malik M. A., Wani M. Y., Al-Thabaiti Sh. A., Shiekh R. A. Tetrazoles as carboxylic acid isosteres: chemistry and biology // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2014. – V. 78. – P. 15-37.
- [167] Колдобский Г.И., Островский В.А. Тетразолы // *Успехи химии.* – 1994. – Т. 10. – С. 847-865.
- [168] Cobb A. J. A., Shaw D. M., Longbottom D. A., Gold J. B., Ley S. V. Organocatalysis with proline derivatives: improved catalysts for the asymmetric Mannich, nitro-Michael and aldol reactions // *Organic and Biomolecular Chemistry.* – 2005. – V. 3. – P. 84-96.
- [169] Butler R. N., Garvin V. C. A study of annular tautomerism, interannular conjugation, and methylation reactions of ortho-substituted-5-aryltetrazoles using carbon-13 and hydrogen-1 n.m.r. Spectroscopy // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: Org. and Bio-Org. Chem. (1972-1999).* – 1981. – P. 390-393.
- [170] Chermahini A. N., Teimouri A., Momenbeik F., Zarei A., Dalirnasab Z., Ghaedi A., Roosta M. Clay-catalyzed synthesis of 5-substituent 1-H-tetrazoles // *J. Heterocyclic Chem.* – 2010. – V. 47. – № 4. – P. 913-922.
- [171] Lenda F., Guenoun F., Tazi B., Ben larbi N., Allouchi H., Martinez J., Lamaty F. Synthesis of New Tetrazole-Substituted Pyroaminoadipic and Pipecolic Acid Derivatives // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – № 2 – P. 326-333.
- [172] Wofford D. S., Forkey D. M., Russell J. G. ¹⁵N NMR spectroscopy: prototropic tautomerism of azoles // *J. Org. Chem.* – 1982. – V. 47. – № 26. – P. 5132-5137.
- [173] Diana G.D., Volkots D.L., Nitz T.J., Bailey T.R., Long M.A., Vescio N., Aldous S., Pevear D.C., Dutko F.J. Oxadiazoles as ester bioisosteric replacements in compounds related to disoxaril. antirhinovirus activity // *J. Med. Chem.* – 1994. – V. 37. – № 15. – P. 2421-2436.
- [174] Borzilleri R.M., Zheng X., Qian L., Ellis C., Cai Z.-W., Wautlet B.S., Mortillo S., Jeyaseelan Sr. R., Kukral D.W., Fura A., Kamath A., Vyas V., Tokarski J.S., Barrish J.C., Hunt J.T., Lombardo L.J., Fagnoli J., Bhide R.S. Design, synthesis, and evaluation of orally active 4-(2,4-difluoro-5-(methoxycarbamoyl)phenylamino)-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazines as dual vascular endothelial growth factor receptor-2 and fibroblast growth factor receptor-1 inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2005. – V. 48. – № 12. – P. 3991-4008.
- [175] Vu Ch. B., Corpuz E. G., Merry T. J., Pradeepan S. G., Bartlett C., Bohacek R. S., Botfield M. C., Eyermann Ch. J., Lynch B. A., MacNeil I. A., Ram M. K., van

-
- Schravendijk M. R., Violette Sh., Sawyer T. K. Discovery of potent and selective SH2 inhibitors of the tyrosine kinase ZAP-70 // *J. Med. Chem.* – 1999. – V. 42. – № 20. – P. 4088-4098.
- [176] Поплавская И.А., Курмангалиева Р.Г. Химия амидоксимов. Алма-Ата. – СССР. – 1988. – С. 7.
- [177] Антимонова А.Н., Узенкова Н.В., Петренко Н.И., Шакиров М.М., Шульц Э.Э., Толстиков Г. А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXIV. Синтез цианэтильных производных тритерпеноидов лупанового ряда и 1,2,4-оксадиазолов на их основе // *ЖОрХ.* – 2011. – Т. 47. – № 4. – С. 586-596.
- [178] Антимонова А.Н., Петренко Н.И., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А.. Химическая модификация производных бетулина: Синтез теразольных производных тритерпеноидов. Тезисы докладов XIII Молодежной школы-конференции “Актуальные проблемы органической химии”. Новосибирск. – 12–19 сентября. – 2010. – С. 85.
- [179] Husain A., Ajmal M. Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivates and their biological properties // *Acta Pharm.* – 2009. – V. 59. – P. 223
- [180] Macaev F., Rusu G., Pogrebnoi S., Gudima A., Stingaci E., Vlad L., Shvets N., Kandemirli F., Dimoglo A., Reynolds R. Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and the study of their structure–anti-mycobacterial activities // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V. 13. – № 16. – P. 4842-4850.
- [181] Rane R. A., Bangalore P., Borhade S. D., Khandare P. K. Synthesis and evaluation of novel 4-nitropyrrole-based 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial and anti-tubercular agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 70. – P. 49-58.
- [182] Lee L., Robb L.M., Lee M., Davis R., Mackay H., Chavda S., Babu B., O’Brien E.L., Risinger A.L., Mooberry S.L., Lee M. Design, synthesis, and biological evaluations of 2,5-diaryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoline analogs of combretastatin-A4 // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53. – P. 325-334.
- [183] Kamal A., Srikanth Y.V.V., Shaik Th.B., Khan M.N.A., Ashraf Md., Reddy M. K., Kumar K.A., Kalivendi Sh.V. 2-Anilinicotinyl linked 1,3,4-oxadiazole derivatives: Synthesis, antitumour activity and inhibition of tubulin polymerization // *Med. Chem. Commun.* – 2011. – V. 2. – № 9. – P. 819-823.
- [184] Sriram D., Banerjee D., Yogeewari P. Efavirenz Mannich bases: Synthesis, anti-HIV and antitubercular activities // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2009. – V. 24. – P. 1-5.

-
- [185] Warmus J.S., Flamme C., Zhang L.Y., Barrett S., Bridges A., Chen H., Gowan R., Kaufman M., Sebolt-Leopold J., Leopold W., Merriman R., Ohren J., Pavlovsky A., Przybranowski S., Tecle H., Valik H., Whitehead C., Zhang E. 2-Alkylamino- and alkoxy-substituted 2-amino-1,3,4-oxadiazoles-O-Alkyl benzohydroxamate esters replacements retain the desired inhibition and selectivity against MEK (MAP ERK kinase) // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – V. 18. – P. 6171-6174.
- [186] Feng L. Lupane triterpenoid derivatives and pharmaceutical use thereof // *Pat. WO 2013117137 A1 20130815; PCT Int Appl.* – 2013.
- [187] Bondock S., Adel S., Etman H. A., Badria F. A. Synthesis and antitumor evaluation of some new 1,3,4-oxadiazole-based heterocycles // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 48. – P. 192-199.
- [188] Siddiqui S., Hafeez F., Begum S., Siddiqui B.S. Oleanderol, a new penta-cyclic triterpene from the leaves of *Nerium Oleander* // *J. Nat. Prod.* – 1988. – V. 51. – P. 229-233.
- [189] Антимонова А.Н., Петренко Н.И., Шакиров М.М., Покровский М.А., Покровский А.Г., Шульц Э.Э. Синтез и цитотоксическая активность тритерпеноидов лупанового ряда, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазолов // *Химия природных соединений.* – 2014. – № 6 – С. 883-889.
- [190] Khan M. F., Maurya C. K., Dev K., Deepti Arha, Raib A. K., Tamrakar A. K., Maurya R. Design and synthesis of lupeol analogues and their glucose uptake stimulatory effect in L6 skeletal muscle cells // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – P. 2674-2679.
- [191] Цепяева О. В., Миронов В. Ф., Хайрутдинов Б. И., Зуев Ю. Ф. Взаимодействие 30-бром-3,28-диацетоксилуп-20(29)-ена с трифенилфосфином // *ЖОрХ.* – 2014. – Т. 50. – № 6. – С. 933-934.
- [192] Genin M. J., Allwine D. A., Anderson D. J., Barbachyn M. R., Emmert D. E., Garmon S. A., Graber D. R., Grega K. C., Hester J. B., Hutchinson D. K., Morris J., Reischer R. D., Stper D., Yagi B. H. Substituent effects on the antibacterial activity of nitrogen-carbon-linked (azolyphenyl)oxazolidinones with expanded activity against the fastidious gram-negative organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* // *J. Med. Chem.* – 2000. – V. 43. – P. 953-970.
- [193] Banday A. H., Shameem A. S., Gupta B. D., Kumar H. M. S. D-ring substituted 1,2,3-triazolyl 20-keto pregnenanes as potential anticancer agents: Synthesis and biological evaluation // *Steroids.* – 2010. – V. 75. – P. 801-804.

-
- [194] Whiting M., Tripp J. C., Lin Y.-C., Lindstrom W., Olson A. J., Elder J. H., Sharpless K. B., Fokin V. V. Rapid discovery and structure – activity profiling of novel inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 protease enabled by the copper(I)-catalyzed synthesis of 1,2,3-triazoles and their further functionalization // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49. – P. 7697-7710.
- [195] Arioli F., Borrelli S., Colombo F., Falchi F., Filippi I., Crespan E., Naldini A., Scalia G., Silvani A., Maga G., Carraro F., Botta M., Passarella D. N-[2-Methyl-5-(triazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amine as a scaffold for the synthesis of inhibitors of Bcr-Abl // *Chem. Med. Chem.* – 2001. – V. 6. – P. 2009-2018.
- [196] Fletcher J. T., Keeney M. E., Walz S. E. 1-Allyl- and 1-benzyl-3-methyl-1,2,3-triazolium salts via tandem click transformations // *Synthesis*. – 2010. – V. 19. – P. 3339-3345.
- [197] Tasic A. O., Mattay J. New Photochromic dithienylethenes through a click chemistry approach // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – № 2. – P. 371-376.
- [198] Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B. A Stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41. – P. 2596-2599.
- [199] Zhang L., Chen X., Xue P., Sun H. H. Y., Williams I. D., Sharpless K. B., Fokin V. V., Jia G. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – P. 15998-15999.
- [200] Mohamed I.E., Choudhary M.I., Ali S., Anjum S., Atta-ur-Rahman. 20(29)-Lupene-3 β ,28 β -diacetate // *Acta Crystallogr., Sect.E: Struct.Rep.Online*. – 2006. – V. 62. – P. o1352-o1354.
- [201] Macias F. A., Simonet A. M., Esteban D. Potential allelopathic lupane triterpenes from bioactive fractions of *melilotus messanensis* // *Phytochem.* – 1994. – V. 36. – P. 1369-1379.
- [202] Bock V.D., Hiemstra H., van Maarseveen J.H. CuI-Catalyzed alkyne–azide “Click” cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – № 1. – P. 51-68.
- [203] Антимоновa А. Н., Петренко Н. И., Шакиров М. М., Рыбалова Т. В., Фролова Т.С., Шульц Э. Э., Кукина Т. П., Сеницына О. И., Толстиков Г. А. Синтез и исследование мутагенных свойств тритерпеноидов лупанового ряда, содержащих фрагменты 1,2,3-триазолов в положении С-30 // *Химия природных соединений*. – 2013. – № 4. – С. 564-570.

-
- [204] Селимов Ф.А., Джемилев У.М., Пташко О.А. Металлокомплексный катализ в синтезе пирилиевых оснований. – 2003. – Москва. – С. 303.
- [205] Peesapati V., Bathini S., Study of Friedel-Crafts acylation and Baeyer-Villiger oxidation reactions on benzocycloheptanones and 1-tetralones in acid media // Indian Chem. Soc. – 2009. – V. 86. – P. 544-546.
- [206] Tolmacheva I. A., Shelepen'kina L. N., Shashkov A. S., Grishko V. V., Glushkov V. A., Tolstikov A. G. Reaction of 3-acetoxy-(2,3),(19 β ,28)-diepoxyoleanane with cyclic and linear amines // Chem. Nat. Comp. – 2007. – V. 43. – P. 153-158.
- [207] Антимонов А. Н., Петренко Н. И., Шакиров М. М., Шульц Э.Э. Синтез 19-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-20,29,30-тринорлупанов // Химия природных соединений. – 2014. – № 4. – С. 268-273.
- [208] Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // J. Immunol. Methods. – 1983. – V. 65. – № 1. – P. 55-63.
- [209] Wilson J. K., Sargent J. M., Elgie A. W., Hill J. G., Taylor C. G. A feasibility study of the MTT assay for chemosensitivity testing in ovarian malignancy // Br. J. Cancer. – 1990. – V. 62 – № 2. – P. 189-194.
- [210] Wan H., Williams R., Doherty P., Williams D. F. A study of the reproducibility of the MTT test // J. Mater. Sci., Mater. Med. – 1994. – V. 5. – № 3. – P. 154-159.
- [211] Ouyanga X., Piatnitskia E. L., Pattaroponga V., Chena X., Hea H.-Y., Kiselyova A. S., Velankara A., Kawakamia J., Labellea M., Smith L., Lohmana J., Leea S. P., Malikzayb A., Flemingb J., Gerlakb J., Wangb Y., Roslerb R.L., Zhoub K., Mitelmanb S., Camarac M., Surguladzec D., Doodyb J. F., Tumab M. C. Oxadiazole derivatives as a novel class of antimitotic agents: Synthesis, inhibition of tubulin polymerization, and activity in tumor cell lines // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – V. 16. – P. 1191-1196.
- [212] Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. М.: Медицина. – 1970. – С. 342.
- [213] Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина. – 2005. – С. 832.
- [214] Жукова Н.А., Семенов Д.Е., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Позднякова С.В., Грек О. Р. Влияние бегулоновой кислоты и [3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-3-аминопропионовой кислоты на морфологию печени мышей слимфосаркомой RLS после полихимиотерапии // Бюлл. Эксп. Биол. и Мед. – 2005. – Т. 14. – № 9. – С. 348-351.

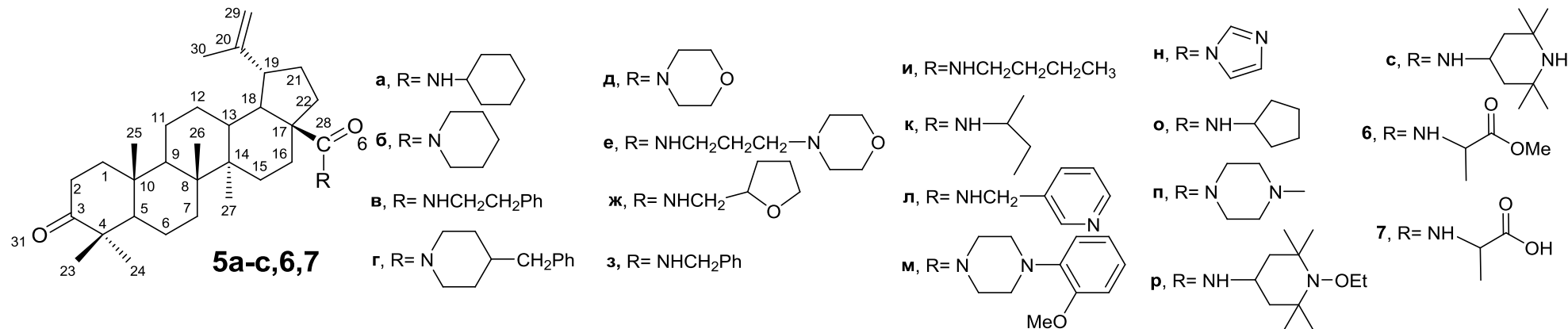
-
- [215] Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Жукова Н.А., Петренко Н.И., Узенкова Н.В., Шульц Э.Э., Попова Н.А. Оценка противоопухолевого и антиметастатического эффектов амидов бетулоновой кислоты на мышах с перевиваемой карциномой Льюис // Бюлл. Эксп. Биол. и Мед. – 2006. – Т. 15 – № 1. – С. 69-72.
- [216] Убашеев И.О. Природные лекарственные средства при повреждениях органов и тканей. Улан-Удэ. – 1998. – С. 58-59.
- [217] Сорокина И.В., Баев Д.С., Жукова Н.А., Толстикова Т.Г., Антимонов А.Н., Петренко Н.И., Шульц Э.Э., Григорьев И.А. Нитроксильные производные бетулоновой кислоты с гепатопротекторной активностью // Биоорганическая химия. – 2013. – Т. 39. – № 6. – С. 749–752.
- [218] Sorokina I.V., Bessergeneva E.P., Zhukova N.A., Baev D.S., Tolstikova T.G., Antimonova A.N., Petrenko N.I., Shults E.E., Grigor'ev I.A. Nitroxide derivative of betulonic acid with hepatoprotective activity. – 4th Annual Russian-Korea Conference on "Current issues of natural products chemistry and biotechnology" 18-21 September, 2012, Novosibirsk, Russia. – P. 151.
- [219] Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Жукова Н.А., Баев Д.С., Толстиков Г.А., Антимонов А.Н., Петренко Н.И., Шульц Э.Э., Николин В.П., Попова Н.А. Средство для коррекции цитостатической полихимиотерапии с противовоспалительной активностью // Пат. 2425680. РФ Заявка № 2010 120157/15. Приоритет от 19.05.2010 г. Оpubл. БИ № 22 10.08.2011 г.
- [220] Sheldrick G.M. SHELX-97 release 97-2. Univ. Göttingen, Germany. – 1998.
- [221] Duling D.R. Simulation of multiple isotropic spin-trap EPR spectra // J. Magnetic Resonance. Series B. – 1994. – V. 104. – P. 105-110.
- [222] Akihisa T., Takamine Y., Yoshizumi K., Tokuda H., Kimura Y., Ukiya M., Nakahara T., Yokochi T., Ichiishi E., Nishino H. Microbial transformations of two lupane-type triterpenes and anti-tumor-promoting effects of the transformation products // J. Nat. Prod. – 2002. – V. 65. – P. 278-282.
- [223] Флехтер О.Б., Бореко Е.И., Нигматулина Л.Р., Павлова Н.И., Медведева Н.И., Николаева С.Н., Третьякова Е.В., Савинова О.В., Балтина Л.А., Караурина Л.Т., Галин Ф.З., Зарудий Ф.С., Толстиков Г.А. Синтез и фармакологическая активность ацилированных оксимов бетулоновой кислоты и 28-оксо-аллобетулина // Хим.-Фарм. Журн. – 2004. – Т. 38. – С. 31-34.
- [224] Флехтер О. Б., Бореко Е. И., Нигматуллина Л. Р., Павлова Н. И., Николаева С. Н., Савинова О. В., Еремин В. Ф., Балтина Л. А., Галин Ф.З., Толстиков Г.А. Синтез и

противовирусная активность гидразидов и замещенных бензальгидразидов бетулиновой кислоты и ее производных // Биоорг. Химия. – 2003. – Т. 29. – № 3. – С. 326-332.

- [225] 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. – V. 23. – P. 3957-3966.

Приложение 1

Данные спектров ЯМР ^{13}C амидов **5а-о, 6, 7** (δ , м.д.)



АТОМ	5а	5б	5в	5г	5д	5е	5ж	5з	5и	5к	5л	5м	5н	5о	6	7
C-1	39.46 т	39.47	39.43	39.42	39.43	39.44	39.38	39.40	39.38	39.47	39.38	39.44	39.36	39.49	39.15	39.38
C-2	33.93 т	33.92	33.95	33.85	33.88	33.91	33.89	33.86	33.83	33.92	33.86	33.88	33.80	34.00	33.66	33.86
C-3	217.74 д	217.76	217.98	217.56	217.70	217.61	217.98	217.75	217.63	217.67	217.85	217.67	217.51	217.77	217.51	218.86
C-4	47.10 с	47.08	47.12	47.01	47.05	47.07	47.06	47.03	46.99	47.08	47.02	47.05	47.01	47.17	46.83	47.11
C-5	54.85 д	54.90	54.81	54.85	54.85	54.86	54.71	54.75	54.76	54.85	54.72	54.87	54.69	54.86	54.49	54.71
C-6	19.46 т	19.46	19.44	19.42	19.47	19.47	19.40	19.43	19.40	19.46	19.39	19.42	19.30	19.47	19.15	19.40
C-7	33.57 т	33.51	33.47	33.46	33.48	33.57	33.47	33.38 ^а	33.48	33.57	33.28 ^а	33.49	33.27	33.54 ^а	33.07	33.38 33.42
C-8	40.56 с	40.41	40.47	40.37	40.39	40.54	40.41 40.43	40.46	40.45	40.56	40.44	40.41	40.33	40.56	40.21	40.47
C-9	49.83 д	50.05	49.78	50.01	49.97	49.85	49.73 49.75	49.78	49.77	49.86	49.74	50.01	49.74	49.84	49.49	49.72
C-10	36.74 с	36.74	36.71	36.69	36.70	36.74	36.65	36.66	36.65	36.74	36.65	36.71	36.63	36.76	36.42	36.66
C-11	21.32 т	21.52	21.23	21.47	21.44	21.31	21.21 21.24	21.25	21.24	21.32	21.23	20.77	21.23	21.31	20.96	21.22

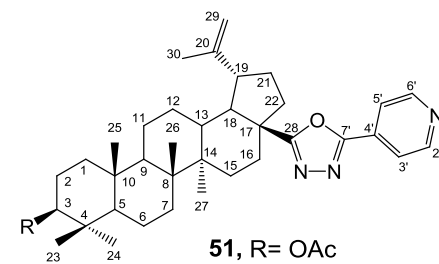
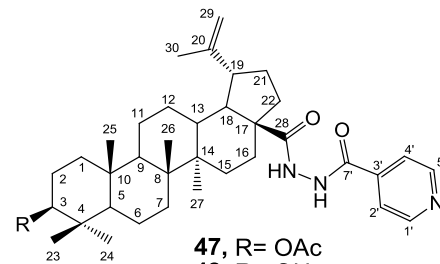
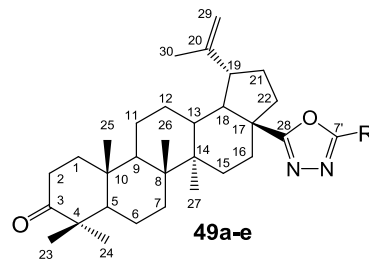
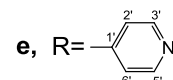
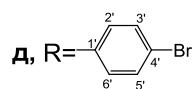
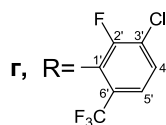
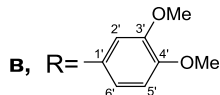
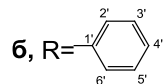
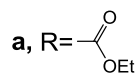
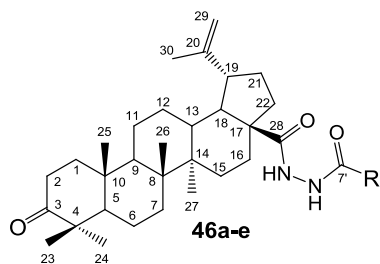
Атом	5а	5б	5в	5г	5д	5е	5ж	5з	5и	5к	5л	5м	5н	5о	6	7
C-12	25.48 т	25.52	25.39	25.47	25.43	25.46	25.36 25.38	25.44	25.41	25.50	25.40	25.48	25.20	25.47	25.12	25.38
C-13	37.69 д	36.80	37.53	36.75	36.75	37.51	37.50 37.53	37.48	37.50	37.58	37.47	36.77	36.76	37.65	37.18 37.28	37.54 37.59
C-14	42.33 с	41.74	42.30	42.75	41.71	42.32	42.28 42.37	42.28	42.25	42.34	42.25	41.73	41.89	42.35	41.99 42.06	42.26 42.32
C-15	29.19 т	29.66	29.15	29.61	29.54	29.25	29.11 29.17	29.17	29.15	29.48	29.15	29.58	29.42	29.19	28.78 28.88	29.08 29.13
C-16	33.57т	33.51	33.47	33.46	33.48	33.57	33.40	33.49 ^а	33.48	33.57	33.44 ^а	33.49	32.82	33.68 ^а	33.13 33.19	33.26 33.32
C-17	55.22 с	54.44	55.42	54.40	54.24	55.29	55.37 55.47	55.35	55.27	55.27	55.37	54.36	57.37	55.19	55.05	55.39
C-18	49.96 д	52.59	49.78	52.52	52.36	49.97	49.71 49.87	49.92	49.90	50.00	49.87	52.47	51.13	49.93	49.44 49.55	49.66 49.78
C-19	46.67 д	45.49	46.49	45.44	45.37	46.44	46.40 46.49	46.35	46.42	46.53	46.30	45.42	44.93	46.64	46.13	46.38
C-20	150.76 с	151.24	150.64	151.11	150.84	150.71	150.67	150.62	150.67	150.76	150.46	150.99	149.40	150.84	150.30 150.36	150.37 150.43
C-21	30.75 т	31.22	30.60	31.18	31.06	30.72	30.58 30.62	30.64	30.64	30.74	30.60	31.13	30.37	30.75	30.26 30.32	30.49 30.55
C-22	38.27 т	35.72	38.12	35.68	35.60	38.22	38.16 38.20	38.13	38.17	38.28	38.04	35.75	36.63	38.16	37.58 37.90	37.85 38.17
C-23	26.44 к	26.42	26.40	26.40	26.39	26.44	26.36	26.41	26.39	26.45	26.40	26.40	26.30	26.44	26.13	26.41
C-24	20.81 к	20.79	20.83	20.75	20.77	20.81	20.76	20.77	20.72	20.80	20.74	21.48	20.72	20.86	20.53	20.78
C-25	15.80 ^а к	15.76 ^а	15.78 ^а	15.72	15.73 ^а	15.71	15.72 15.74	15.70	15.66	15.75	15.70 ^б	15.73	15.71	15.76 ^б	15.48	15.71
C-26	15.74 ^а к	15.71 ^а	15.74 ^а	15.66	15.67 ^а	15.86	15.61 15.69	15.70	15.66	15.75	15.58 ^б	15.73	15.48	15.79 ^б	15.28 15.39	15.51 15.59
C-27	14.38 к	14.39	14.32	14.35	14.35	14.35	14.30 14.31	14.31	14.28	14.36	14.28	14.38	14.33	14.41	14.04 14.09	14.30 14.33
C-28	174.90 т	172.97	175.88	172.98	173.39	175.95	175.94 175.97	175.70	175.69	175.07	176.13	173.25	172.61	175.5	175.28 175.49	176.21 176.51

Атом	5а	5б	5в	5г	5д	5е	5ж	5з	5и	5к	5л	5м	5н	5о	6	7
C-29	109.09 т	108.79	109.21	108.81	109.03	109.10	109.13	109.12	108.99	109.06	109.18	108.93	109.93	109.16	108.88 108.97	109.24 109.32
C-30	19.33 к	19.51	19.26	19.48	19.49	19.30	19.22	19.28	19.25	19.35	19.26	19.49	19.15	19.35	18.98 19.03	19.22 19.25
C-1'	47.52 д		35.66	44.45 ^а				42.96	38.63	20.15 20.45				39.49	47.34	47.70 47.60
C-2'	32.76 ^б т	32.25	40.11	32.05 ^б	66.71	66.63	77.77 77.90		31.67	45.80 45.82		32.30	137.24	32.73 ^в	173.40 173.42	176.81 176.85
C-3'	24.73 ^в т	26.02		38.16	32.14	53.68	28.22 28.29		19.87	29.16 29.24		50.75		23.59 ^г	17.51 17.83	17.49 17.83
C-4'	25.48 т	24.56		32.36 ^б			25.63 25.69		13.49	10.31			129.56	23.62 ^г	51.87 51.91	
C-5'	24.80 ^в т	26.02		44.85 ^а	32.14	53.68	67.84 67.89					50.75	117.32	33.09 ^в		
C-6'	33.08 ^б т	32.25		42.75	66.71	66.63	42.25					32.30				
C-7'						57.78					40.44					
C-8'						25.03										
C-9'						38.80										
C-7''												55.19				
Ar			126.28	125.72				126.94			123.26	111.28				
			128.43	127.98				127.40			134.93	118.08				
			128.51	128.78				128.30			135.44	120.82				
			138.92	139.76				139.05			148.18	123.14				
											148.72	140.53				
												152.05				

^{а,б,в,г} Величины химических сдвигов, отмеченные одинаковыми буквами, возможно, следует поменять местами в пределах одного столбца.

Приложение 2.

Данные спектров ЯМР ^{13}C гидразидов 46а-е, 47, 48 и 1,3,4-оксадиазолов 49а-е, 50, 51 (δ , м.д.)



АТОМ	46а	46б	46в	46г	46д	46е	47	48	49а	49б	49в	49г	49д	49е	50	51
C-1	39.59	39.47	39.50	39.64	39.52	39.47	38.22	39.55	39.59	37.99	39.56	39.67	39.48	39.43	38.16	39.01
C-2	34.09	33.98	33.99	34.12	34.08	34.23	23.56	27.15	34.09	34.12	33.79	34.12	34.00	34.23	23.48	27.08
C-3	218.12	218.02	217.83	218.15	218.09	218.15	80.72	79.02	215.67	215.58	215.66	217.74	217.92	218.12	80.65	78.55
C-4	47.29	47.18	47.20	47.33	47.16	47.45	37.96	38.43	47.29	47.36	47.08	47.33	47.19	47.45	37.57	38.57
C-5	54.93	54.81	54.83	55.02	54.89	54.53	54.98	54.93	54.93	52.78	55.00	55.03	54.84	54.63	55.14	55.00
C-6	19.55	19.47	19.54	19.62	19.44	19.48	18.02	18.54	19.55	19.30	19.55	19.62	19.43	19.45	17.96	18.02
C-7	33.56	33.43	33.40	33.59	33.52	33.65	33.89	33.78	33.56	33.46	33.68	33.59	33.51	33.65	33.91	33.92
C-8	40.63	40.53	40.53	40.69	40.59	40.85	40.76	40.53	40.63	40.63	40.71	40.69	40.56	40.85	40.70	40.61
C-9	49.88	49.77	49.79	49.94	49.82	49.50	49.00	49.42	49.88	49.03	49.74	49.91	49.60	49.50	48.51	49.02

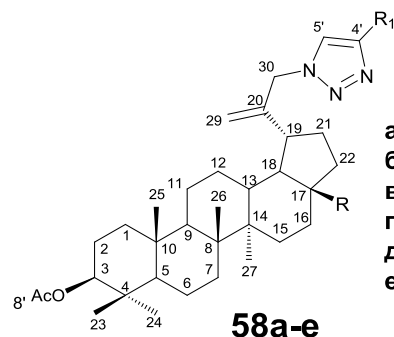
Атом	46a	46б	46в	46г	46д	46е	47	48	49a	49б	49в	49г	49д	49е	50	51
C-10	36.85	36.75	36.80	36.92	36.69	36.66	36.75	36.89	36.85	36.46	36.87	36.96	36.76	36.66	36.84	37.00
C-11	21.34	21.27	21.31	21.39	21.35	20.67	20.67	21.00	21.34	21.31	21.29	21.39	21.06	20.86	20.63	20.55
C-12	25.49	25.41	25.44	25.60	25.51	25.23	25.56	25.02	25.49	25.32	25.24	25.62	25.11	25.23	25.23	24.89
C-13	37.78	37.66	37.59	37.88	37.68	37.71	37.66	37.59	37.78	38.06	37.68	37.82	37.82	37.71	37.33	37.45
C-14	42.40	42.33	42.37	42.49	42.40	42.63	42.37	42.37	42.48	42.33	42.56	42.48	42.50	42.63	42.45	42.38
C-15	29.37	29.30	29.38	30.72	29.32	28.85	28.23	28.03	29.37	28.88	28.84	30.72	28.71	28.85	28.10	27.84
C-16	32.81	32.84	32.76	29.48	32.56	32.74	32.75	32.69	32.60	32.76	32.76	29.45	32.60	32.74	32.56	32.95
C-17	55.28	55.07	55.19	55.42	55.11	50.32	55.41	55.53	55.02	50.43	50.17	55.42	50.31	50.32	50.12	50.23
C-18	50.19	50.11	50.12	50.32	50.15	49.77	50.13	50.18	50.19	49.78	49.94	50.32	49.72	49.77	50.06	50.07
C-19	46.51	46.53	46.61	46.56	46.53	46.52	46.70	46.66	46.51	48.87	46.67	46.75	46.66	46.52	46.89	46.97
C-20	150.16	150.23	150.25	150.32	150.33	149.86	150.23	150.27	148.86	149.80	150.82	150.32	149.54	149.86	150.20	150.16
C-21	30.55	31.58	30.59	33.03	31.58	30.12	30.15	30.36	30.55	30.20	30.12	33.03	30.03	30.12	30.12	30.57
C-22	38.01	38.21	38.49	38.08	38.27	37.74	38.21	38.15	38.01	37.89	37.90	38.03	37.80	37.74	37.86	38.56
C-23	26.53	26.47	26.54	26.62	26.37	26.42	27.49	27.26	26.53	27.88	26.51	26.62	26.40	26.42	27.73	27.74
C-24	20.98	20.88	20.95	20.99	20.90	20.85	16.73	16.89	20.98	19.53	21.00	20.99	20.90	20.85	16.29	15.16
C-25	15.89	15.89	15.79 ^a	15.52	15.88	15.73	15.51 ^a	15.12 ^a	15.89	15.80 ^a	15.87 ^a	15.52	15.76	15.73	15.79	15.85
C-26	15.89	15.89	15.85 ^a	15.93	15.88	15.77	15.84 ^a	15.23 ^a	15.89	15.23 ^a	15.93 ^a	15.93	15.76	15.77	15.95	15.73
C-27	14.51	14.39	14.42	14.59	14.39	14.66	14.39	14.37	14.51	14.77	14.75	14.51	14.60	14.66	14.53	14.52
C-28	173.61	174.47	175.91	174.04	174.56	169.02	174.54	174.86	171.98	165.38	168.71	167.94	169.92	169.02	169.43	167.96
C-29	109.76	109.56	109.96	109.69	109.23	109.85	109.38	109.42	110.76	110.19	110.48	109.65	110.14	109.85	109.48	109.41
C-30	19.33	19.23	19.23	19.47	19.88	19.62	19.25	19.63	19.33	19.38	19.46	19.47	19.24	19.62	19.45	19.65

Атом	46a	46б	46в	46г	46д	46е	47	48	49a	49б	49в	49г	49д	49е	50	51
C-31	152.58						170.79		154.20						170.69	
C-32	158.62						21.33		156.19						21.08	
C-33	63.50								62.84							
C-34	13.94								14.18							
C-1'		121.33	123.68	122.76 122.90	121.15					130.29	116.83	122.71 121.85	122.91			
C-2'		128.44	110.03 ^б	154.54 156.21	129.46	151.13	151.03	149.76		128.39	109.53	154.51 156.18	128.10	149.62	150.08	149.90
C-3'		127.15	148.64	125.95 126.07	131.02	119.45	119.86	120.74		126.79	149.20 ^б	125.91 126.04	132.20	121.04	119.47	119.63
C-4'		132.02	152.10	132.00	124.65	131.78	131.65	131.23		131.42	149.42 ^б	131.80	125.96	130.83	130.98	131.12
C-5'		127.15	110.14 ^б	122.61	131.02	119.45	119.86	120.74		126.79	110.92	122.45	132.20	121.04	119.47	119.63
C-6'		128.44	120.94	121.44 123.26	129.46	151.13	151.03	149.76		128.39	119.90	121.40 123.22	128.10	149.62	150.08	149.90
C-7'		164.40	164.62	158.28	164.64	164.27	163.26	163.12		163.99	163.62	154.03	163.22	162.89	161.24	161.78
OMe			55.77								55.67					
OMe			55.80								55.76					
CF ₃				127.88 128.09 128.31 128.52								127.80 128.01 128.23 128.44				

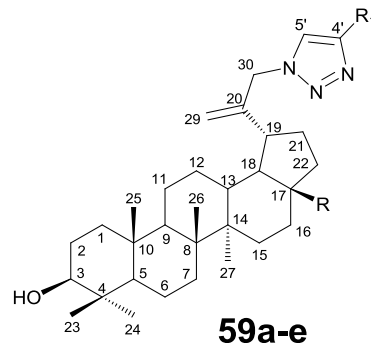
^{а,б} Величины химических сдвигов, отмеченные одинаковыми буквами, возможно, следует поменять местами в пределах одного столбца.

Приложение 3

Данные спектров ЯМР ^{13}C 1,2,3-триазолов 58а-е, 59а-е



а, R= CH₂OAc, R₁= CH₂OH
б, R= CH₂OAc, R₁= Ph
в, R= CH₂OAc, R₁= pyridin-2-yl
г, R= COOMe, R₁= CH₂OH
д, R= COOMe, R₁= Ph
е, R= COOMe, R₁= pyridin-2-yl



а, R= CH₂OH, R₁= CH₂OH
б, R= CH₂OH, R₁= Ph
в, R= CH₂OH, R₁= pyridin-2-yl
г, R=COOMe, R₁= CH₂OH
д, R=COOMe, R₁= Ph
е, R=COOMe, R₁= pyridin-2-yl

Атом углерода	58а	58б	58в	58г	58д	58е	59а	59б	59в	59г	59д	59е
C-1	38.33 т	38.32	38.21	38.25	38.34	38.24	38.33	38.36	38.22	38.54	38.60	38.58
C-2	23.61 т	23.62	23.52	23.53	23.63	23.55	27.61	27.54	27.85	27.32	27.26	27.27
C-3	80.80 д	80.81	80.70	80.73	80.82	80.75	78.80	78.81	78.79	78.83	78.80	78.81
C-4	37.73 с	37.74	37.63	37.65	37.73	37.66	38.63	38.75	38.76	38.74	38.73	38.73
C-5	55.28 д	55.28	55.17	55.24	55.34	55.25	55.19	55.24	55.21	55.21	55.18	55.18
C-6	18.08 т	18.08	17.98	18.00	18.10	18.02	18.10	18.15	18.09	18.09	18.14	18.14
C-7	34.05 т	34.05	33.95	34.08	34.18	34.09	34.15	34.09	34.17	34.16	34.18	34.18
C-8	40.84 с	40.84	40.74	40.52	40.63	40.54	40.49	40.55	40.58	40.54	40.54	40.53
C-9	50.11 д	50.12	50.01	50.20	50.31	50.21	50.32	50.45	50.53	50.43	50.47	50.31
C-10	36.99 с	36.98	36.88	36.95	37.04	36.96	37.04	37.48	37.00	36.96	37.05	37.05
C-11	20.81 т	20.83	20.70	20.81	20.93	20.81	20.82	20.83	20.82	20.79	20.84	20.81
C-12	26.90 т	26.85	26.69	26.74	26.86	26.73	26.80	26.85	26.80	26.79	26.78	26.75
C-13	37.33 д	37.34	37.25	37.98	38.11	38.02	37.12	37.10	37.08	37.14	38.07	38.05
C-14	42.61 с	42.63	42.53	42.18	42.30	42.21	42.36	42.30	42.28	42.34	42.23	42.23
C-15	26.80 т	26.92	26.82	26.74	26.86	29.47	26.59	26.49	26.56	26.66	29.49	29.48
C-16	29.72 т	29.74	29.63	29.44	29.55	31.71	29.63	29.74	29.75	29.74	31.75	31.69
C-17	46.29 с	46.30	46.18	56.47	56.43	56.33	46.09	46.10	46.08	56.36	56.36	56.33
C-18	49.94 д	49.96	49.91	50.47	50.56	50.54	49.95	49.94	49.89	50.49	50.33	50.54

Атом углерода	58a	58б	58в	58г	58д	58е	59a	59б	59в	59г	59д	59е
C-19	43.74 д	43.79	43.88	43.16	43.37	43.42	43.75	43.79	43.87	42.17	46.43	43.47
C-20	148.97 с	149.14	148.73	149.29	147.88	149.16	148.87	149.00	148.99	149.19	149.46	149.15
C-21	31.19 т	31.28	31.07	31.77	31.88	31.82	30.72	31.04	31.18	31.76	31.82	31.85
C-22	34.26 т	34.30	34.21	36.39	36.50	36.46	34.27	34.35	34.33	36.42	36.45	36.49
C-23	27.88 к	27.88	27.79	27.79	27.88	27.80	27.84	27.87	27.90	27.86	27.85	27.85
C-24	16.09 к	16.10	16.34	16.35	16.44	16.36	15.66	15.54	15.68	15.91	15.98	15.99
C-25	16.43 к	16.44	15.99	16.04	16.12	16.04	16.09	16.10	16.09	15.82	15.81	15.81
C-26	15.96 к	15.97	15.87	15.79	15.89	15.81	15.94	15.99	15.98	15.29	15.24	15.26
C-27	14.66 к	14.69	14.57	14.51	14.62	14.52	14.66	14.56	14.68	14.56	14.58	14.58
C-28	62.33 т	62.36	62.26	176.15	176.22	176.15	62.28	62.36	62.23	176.17	176.16	176.16
C-29	111.95 т	112.15	112.12	111.52	111.84	111.76	111.65	112.19	112.05	111.64	111.71	111.62
C-30	54.45 с	54.65	54.41	54.46	54.60	54.39	54.41	54.47	55.36	54.42	54.38	54.35
C-31	170.97 с	170.98	170.84	170.91	170.94	170.88						
C-32	20.96 к	20.97	21.16	21.19	21.27	21.20						
C-33	171.45 с	171.44	171.31									
C-34	21.27 к	21.29	20.85									
OCH ₃				51.29	51.35	51.28				51.34	51.29	51.31
C-4'	147.99 с	148.00	148.45	147.70	149.53	149.16	148.36	148.07	148.38	149.34	147.83	148.33
C-5'	122.07 д	119.91	122.37	122.08	120.01	122.57	122.15	119.96	122.42	122.06	119.93	122.67
CH ₂ OH	56.49 т			56.32			56.21			56.12		
Ar												
C-6'		130.54	150.10		130.59	150.02		130.56	150.01		130.53	149.83
C-7'		125.69	–		125.70	–		124.97	–		125.63	–
C-8'		128.79	149.21		128.77	148.98		128.59	149.86		128.69	148.95
C-9'		128.14	122.74		128.10	122.78		128.10	122.78		128.02	122.88
C-10'		128.79	136.81		128.77	137.03		128.59	137.20		128.69	137.19
C-11'		125.69	120.13		125.70	120.24		124.97	120.16		125.63	120.30

Приложение 4

Экспериментальная биологическая часть

Цитотоксическая активность

Культуры клеток. Для определения цитотоксичности исследуемых соединений использовали линии опухолевых клеток человека МТ-4, СЕМ-13 (клетки Т-клеточных лейкозов человека) и U-937 (клетки моноцитов человека). Клетки культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% сыворотки крови эмбрионов крупного рогатого скота, 2 ммоль/л *L*-глутамина, 80 мкг/мл гентамицина и 30 мг/мл линкомицина, при температуре 37°C в атмосфере 5%-ного CO₂ в инкубаторе. Исследуемые вещества растворяли в ДМСО и добавляли к клеточной культуре в необходимых концентрациях. Использовали по 3 лунки на каждую концентрацию: 0.1, 1, 10 и 100 мкг/мл. Клетки, инкубируемые без добавления исследуемых соединений, использовались в качестве контроля. Клетки культивировали 72 часа. Водный раствор МТТ-реагента [3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид] (5 мг/мл) профильтровывали через 0.22 мкм фильтр («Flow laboratories», Англия) и добавляли в каждую исследуемую культуру в соотношении 1:10 к ее объему, смесь инкубировали 3 – 4 часа при температуре 37°C в CO₂ инкубаторе. По окончании инкубации супернатант осторожно удаляли, затем в каждую анализируемую лунку добавляли по 100 мкл ДМСО. Осадок ресуспендировали и 30 мин инкубировали в темноте при комнатной температуре до полного растворения кристаллов формазана.

Оптическую плотность (OD) образцов измеряли на мультилуночном спектрофотометре BioRad 680 (США) при длине волны равной 490 нм. Процент ингибирования роста клеток определяли по формуле $100 - (\text{среднее значение OD в опыте} / \text{среднее значение OD в контроле}) \times 100$. Полученное значение для контрольного триплета (первые три лунки без добавления соединений, параллельных для каждого исследуемого экспериментального агента) принималось за 100%. Рассчитывали среднее значение и ошибку среднего для каждой концентрации анализируемого соединения. По результатам строили диаграмму зависимости жизнеспособности клеток (%) от концентрации исследуемого цитотоксического вещества, определяли дозу, на 50% ингибирующую жизнеспособность клеток (CCID₅₀), а также стандартную ошибку (SE) показателя (CCID₅₀). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel-2007, STATISTICA 6.0, GraphPad Prism 5.0. Результаты представлены как среднее значение \pm отклонение от среднего. Для оценки

достоверности различий (p) использовали t -критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты экспериментов представлены в виде среднего значения данных, полученных из 3-х независимых повторов экспериментов.

Исследование токсичности

Исследование проводили в острых опытах на беспородных мышах обоего пола массой 18-25 г. Соединения **6,7** вводили в виде водно-твинового раствора по 0,2 мл на 10 г массы тела в дозах 500, 1000 и 5000 мг/кг. На каждую дозу брали по 6 мышей. Контрольным животным вводили аналогичным образом водно-твиновую взвесь. Наблюдения за состоянием и выживаемостью мышей проводили в течение 14 дней. Установлено, что во всем диапазоне доз соединений **6,7** не вызывает гибели животных, клинические симптомы интоксикации отсутствуют. Половой чувствительности к агенту не выявлено. Согласно общепринятой классификации соединения **6,7** признано малотоксичными.

Исследование противовоспалительной активности соединений на модели гистаминового воспаления.

Эксперименты проводили на беспородных мышах самцах массой 25-30 г. Животных делили на группы по 8 особей. Соединение **7** вводили внутривентрально в виде взвеси в дистиллированной воде с добавлением эмульгатора Tween-80 в дозе 100 мг/кг (в объеме 0,2 мл на 10 г массы животного). Отдельной группе мышей аналогично вводили структурный аналог бетулоновую кислоту **3** в дозе 100 мг/кг, а также эталонный противовоспалительный препарат индометацин в эффективной дозе 20 мг/кг. Контрольные животные получали эквивалентное количество водно-твиновой эмульсии. Через 1 час после введения агентов всем мышам субпланарно в заднюю лапу введен 0,5% водный раствор гистамина по 0,05 мл/мышь. Через 5 часов после введения флогогена мышей умерщвляли путем цервикальной дислокации позвоночника, отсекали обе задние лапы, определяли массу каждой. Противовоспалительный эффект оценивали по величине индекса воспаления, который определяли как отношение разности масс воспаленной и здоровой лап к массе здоровой, выраженное в процентах. Результаты обрабатывали статистически с помощью пакета программ «STATISTIKA 6». Различия считали достоверными с вероятностью $p < 0.05$.

Исследование противовоспалительной активности на модели каррагенинового воспаления

Эксперименты проводили на беспородных мышах самцах массой 25-30 г. Животных делили на группы по 8 особей. Соединение **7** вводили внутривентрально в виде взвеси в дистиллированной воде с добавлением эмульгатора Tween-80 в дозе 50 мг/кг (в объеме 0,2 мл на 10 г массы животного). Отдельной группе мышей аналогично вводили структурный аналог бегулоновую кислоту **3** в дозе 50 мг/кг, а также эталонный противовоспалительный препарат индометацин в эффективной дозе 20 мг/кг. Контрольные животные получали эквивалентное количество водно-твиновой эмульсии. Через 1 час после введения агентов всем мышам субпланарно в заднюю лапу введен 1,5% водная взвесь каррагенина с твином по 0,05 мл/мышь. Через 5 часов после введения флогогена мышей умерщвляли путем цервикальной дислокации позвоночника, отсекали обе задние лапы, определяли массу каждой. Противовоспалительный эффект оценивали по величине индекса воспаления, который определяли как отношение разности масс воспаленной и здоровой лап к массе здоровой, выраженное в процентах. Результаты обрабатывали статистически с помощью пакета программ «STATISTIKA 6». Различия считали достоверными с вероятностью $p < 0,05$.

Исследование гепатопротекторной активности

Холестатический гепатит моделировали на самках беспородных мышей с массой тела 25-30 г путем внутрибрюшинного введения α -нафтилизотиоцианата (“Aldrich”) в дозе 200 мг/кг. За 1 час до воспроизведения гепатита тем же способом вводили агенты **6-10** в дозе 50 мг/кг в виде водно-твиновой взвеси, контрольным животным - водно-твиновую взвесь в эквивалентном объеме. Референсной группе вводили внутрибрюшинно α -липоевую кислоту (“Fisher Chemical”) в эффективной дозе 20 мг/кг. В каждой группе было по 10 мышей. Через сутки животных забивали, отделяли сыворотку крови и определяли в ней активность общего билирубина и щелочной фосфатазы, используя стандартные наборы реактивов («Ольвекс диагностикум»).

Токсический гепатит вызывали у беспородных мышей самок массой тела 25-30 г путем внутривентрального введения 25% раствора CCl_4 в подсолнечном масле. За 1 час до введения гепатотоксина тем же способом вводили агенты в дозе 50 мг/кг в виде водно-твиновой взвеси, контрольным животным — водно-твиновую взвесь в эквивалентном объеме. Референсным группам вводили бегулоновую кислоту и

флавоноид дигидрокверцетин, обладающий антиоксидантными и гепатопротекторными свойствами, в дозах соответственно 50 и 100 мг/кг. В каждой группе было по 10 особей. Через сутки в сыворотке крови мышей определяли активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, используя стандартные наборы реактивов («Ольвекс диагностикум»).

Противоопухолевое действие определяли на мышках самках линии C57BL/6 с перевитой карциномой легких Льюис. Суспензию опухолевых клеток вводили в мышцу бедра в объеме 2×10^6 клеток в 0,1 мл физиологического раствора. Нитроксильное производное **8** и бетулоновую кислоту вводили внутрижелудочно в дозе 50 мг/кг в течение 8 дней, начиная с третьего дня после перевивки опухоли (суммарная доза 160 мг/кг). Контролем являлась группа животных с опухолью, получавшая внутрижелудочно водно-твиновую смесь. Динамику роста опухолевых трансплантатов определяли через сутки после отмены исследуемых соединений (с 11 по 22 день после перевивки) путем измерения размеров опухолевого узла штангенциркулем в трех взаимно перпендикулярных направлениях. О состоянии животных судили по выживаемости в течение опыта.

Результаты экспериментов обрабатывали статистически с помощью пакета программ «STATISTICA 8».