Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр
Российской академии наук (УФИЦ РАН)
Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук (ИНК УФИЦ РАН)

На правах рукописи

ГАЛИМШИНА ЗУЛЬФИЯ РАМИЛОВНА

ХЕМОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ С(2)-ПРОПИНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКИХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ И ИХ ТРАНСФОРМАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СUAAC-PEAKЦИИ

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

> Научный руководитель: кандидат химических наук, Спивак Анна Юльевна

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. ПОТЕНЦИАЛ С иААС-РЕАКЦИИ В
СИНТЕЗЕ БИОАКТИВНЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ И СТЕРОИДОВ11
1.1 CuAAC-реакция и области ее применения11
1.2 Трансформация стероидов с использованием CuAAC-реакции14
1.2.1 CuAAC- реакция в синтезе конъюгатов и триазолил содержащих
производных желчных кислот15
1.2.2 CuAAC- реакция в синтезе конъюгатов и триазолил содержащих
производных холестерина21
1.2.3 CuAAC- реакция в синтезе конъюгатов и триазолил содержащих
производных стероидных половых гормонов
1.3 Трансформация пентациклических тритерпеноидов с
использованием CuAAC-реакции
1.3.1 CuAAC- реакция в синтезе конъюгатов и триазолил содержащих
производных лупановых тритерпеноидов
1.3.2 CuAAC- реакция в синтезе триазолил содержащих производных
олеанановых и урсановых тритерпеноидов
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
2.1 Эффективный синтез новых С(2)-пропаргильных производных
бетулиновой и урсоловой кислот
2.2 Синтез новых С-2 (1,2,3-триазолил)-связанных аналогов сапонинов
пентациклических тритерпеноидов с использованием CuAAC56
2.3 Синтез новых С-2 (1,2,3-триазолил)-связанных конъюгатов
лупановых тритерпеноидов с азидотимидином в качестве
потенциальных анти – ВИЧ агентов64

2.4 Изучение цитотоксической активности in vitro 2α-пропинильного
производного бетулиновой кислоты 7 и его некоторых конъюгатов с
сахарами 21а-d , 22 , 23 72
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ
3.1 Синтез С(2)-пропаргильных производных бетулиновой, урсоловой
и олеаноловой кислот76
3.2 Синтез С-2 (1,2,3-триазолил)-связанных аналогов сапонинов
пентациклических тритерпеноидов
3.3 Синтез С-2 (1,2,3-триазолил)-связанных конъюгатов лупановых
тритерпеноидов с азидотимидином101
Заключение
Выводы
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ
Приложение А153

введение

Актуальность темы. В ряду природных соединений растительного происхождения, которые рассматриваются как богатейшие источники структурлидеров для открытия новых лекарственных средств, значительное место занимают пентациклические тритерпеновые кислоты лупанового, урсанового и олеанового ряда. Эти соединения образуются в результате циклизации сквалена и повсеместно присутствуют в различных частях растений - в коре, восковом покрытии листьев или кожуре плодов. Тритерпеновые кислоты обладают большим разнообразием биологической активности, которая удачно сочетается с низкой системной токсичностью. Наибольший интерес к этим соединениям вызван их противоопухолевыми, противовирусными антибактериальными и антипаразитарными свойствами. Однако, относительно низкий потенциал биологического лействия нативных тритерпеновых кислот. их плохая растворимость в водной среде и недостаточная биодоступность из желудочнокишечного тракта создают серьезные проблемы для продвижения этих соединений в клиническую практику. За счет наличия в молекулах легко функциональных групп (3-ОН, 28-СООН) природные трансформируемых пентациклические тритерпеновые кислоты имеют высокий синтетический потенциал. В связи с этим актуальны исследования, направленные на разработку эффективных подходов и новых синтетических методов для получения полусинтетических производных бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот, проявляющих высокую избирательность по отношению биомишеням, К обладающих приемлемой водорастворимостью и способностью прохождения через клеточные мембраны.

<u>Степень разработанности темы исследования.</u> В последнее десятилетие получены многочисленные производные пентациклических тритерпеноидов путем модификации функциональных групп при С-3 и С-28 атомах тритерпенового ядра, которые в ряде случаев по своему биологическому действию превзошли прототипы. Менее изучены возможности функционализации

С-2 позиции кольца А. Вместе с тем в 3-кето модифицированных тритерпеноидах С-2 атом, активированный соседней карбонильной функцией, может вовлекаться в некоторые трансформации. Известны примеры замещенных при С-2 позиции тритерпеноидов, которые проявили себя как новые кандидаты в лекарственные средства. Так, аналог олеаноловой кислоты с модифицированным кольцом А, содержащий еноновый фрагмент и С-2 нитрильную функцию (Бардоксолон метил или CDDQ-метиловый эфир), показал противоопухолевую активность наномолярных концентрациях И В настоящее время проходит стадии доклинических и клинических испытаний. Лупановые тритерпеноиды с 1,3еноновым фрагментом в кольце А, связанные при С(2)-атоме углерода с электроноакцепторными группами, проявили высокую противоопухолевую продукцию оксида активность и ингибировали азота в активированных макрофагах. Модификация C-2 позиции лупановых тритерпеноидов гидроксильной, галоидной функциями или метилиденовым фрагментом привела к значительному усилению их цитотоксической активности.

Известно, что введение тройной связи в структуру тритерпеновых кислот при C(3)- или C(28)- атомах приводит к увеличению синтетического и биологического потенциала этих соединений. Вместе с тем о пентациклических тритерпеноидах, содержащих легко функционализируемые C-2 пропинильные заместители, в литературе не сообщалось.

Мы предположили, что реакции α-алкилирования пропаргилбромидом енолятов металлов, генерированных из 3-кето тритерпеноидов под действием сильных оснований (KH, KN(SiMe₃)₂, Bu^tOK, KN(SiMe₃)₂-Et₃B) откроют новые перспективы для модификации природных тритерпеновых кислот, поскольку терминальная ацетиленовая связь в C-2 пропинильном фрагменте обладает высоким потенциалом для реализации современных и широко используемых в синтетической органической химии реакций, таких как ацетилен-алленовая изомеризация, металл-катализируемые реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, внутри-молекулярная циклизация ацетиленовых кетонов или спиртов, ацетиленовое гомо- и кросс-сочетание.

<u>Цель и задачи исследования.</u> Разработка эффективного метода введения пропинильного фрагмента при С-2 позиции кольца А тритерпенового скелета и трансформация новых пропинильных производных тритерпеноидов через CuAAC-реакцию для получения новых биологически активных веществ.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Изучение реакции *α*-алкилирования пропаргилбромидом енолятов металлов, генерированных из 3-кетопроизводных тритерпеноидов под действием сильных оснований.

2. Синтез ранее неизвестных С-2 пропинильных производных лупановых, урсановых и олеановых тритерпеноидов.

3. Изучение Cu(I)-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между пропинильными производными тритерпеновых кислот и азидами моно- и дисахаридов. Синтез библиотеки триазолил-связанных аналогов тритерпеновых сапонинов.

4. Дизайн и синтез новых триазолил-связанных гибридных молекул бетулиновая кислота - азидотимидин в качестве возможных мультитаргетных анти-ВИЧ агентов.

Научная новизна работы. Разработаны хемоселективные методы синтеза С-2 моно-пропинил и С-2 бис-пропинил замещенных тритерпеноидов лупанового, урсанового и олеанового типа, основанные на α-алкилировании пропаргил бромидом енокситриэтилборатов или енолятов калия, генерированных из 3-кето тритерпеновых кислот под действием KN(SiMe₃)₂ – Еt₃В или Bu^tOK в диметоксиэтане (DME). Генерирование *in situ* енокситриэтилбората калия в DME позволило контролировать стереохимию процесса и снизило вероятность образования продуктов ацетилен-алленовой перегруппировки, ДИ-И Ацетилен-содержащие полиалкилирования. тритерпены являются универсальными блоками для синтеза новых фармакологически важных аналогов природных тритерпеновых кислот. В рамках данной диссертационной работы С-2 пропинильные производные тритерпеноидов успешно использованы в некоторых

Си-катализируемых реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинов и азидов (СиААС-реакция или "клик"-химия).

Впервые осуществлен дизайн и синтез С-2 моно- и С-2 бис-1,2,3-триазолилсвязанных аналогов сапонинов лупановых, урсановых И олеановых тритерпеноидов с использованием региоселективной CuAAC-реакции C-2 пропинильных тритерпеновых производных кислот С азидами перацетилированных сахаров. C целью оценки фармакологических В исследованиях взаимосвязи структура-цитотоксическая активность в полученных биоконъюгатах проварьированы типы тритерпенового агликона и сахарных звеньев, спейсерированных моно- или бис-триазольными фрагментами через Оили N-гликозидные связи. Для конструирования в тритерпеноидах бистриазольного линкера использована методология трехкомпонентного циклоприсоединения азида натрия и эпихлоргидрина к пропаргилгликозидам, региоселективным протекающая С раскрытием оксиранового кольца эпихлоргидрина в условиях "клик"-химии. С целью получения новых мультитаргетных антиретровирусных лекарств выполнена фармакофорная производных бетулиновой кислоты AZT (3'-азидо-3'гибридизация С дезокситимидин), первым клинически доступным нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. Комбинация двух фармакологически активных молекул в гибридные соединения осуществлена через медь-катализируемое 1,3диполярное циклоприсоединение, в котором исходными субстратами впервые послужили С-2 пропинильные производные бетулиновой кислоты и бевиримата (3-О диметилсукцинат бетулиновой кислоты, известный ингибитор созревания ВИЧ), а также С-2 ацетилен содержащие тритерпеноиды с С-3 и С-28 фармакофорными группами, усиливающими противовирусную активность.

<u>Теоретическая и практическая значимость</u>. Разработаны селективные методы синтеза пентациклических тритерпеноидов лупанового, урсанового и олеанового семейства с легко функционализируемым ацетиленовым фрагментом. Полученные соединения могут быть использованы в лабораторной практике в качестве ключевых полупродуктов, доступных для дальнейших трансформаций в

направленном синтезе новых потенциально фармакологически важных тритерпеноидов. Разработан новый подход для молекулярной гибридизации лупановых тритерпеноидов с азидотимидином (AZT). Новые гибридные молекулы «бетулиновая кислота – азидотимидин» представляют интерес для фармакологических исследований в качестве возможных анти-ВИЧ агентов.

В результате исследования *in vitro* цитотоксической активности полученных соединений в Национальном институте рака США (NCI) в отношении стандартной панели из 60 линий опухолевых клеток человека найден высокоактивный цитостатик – С-2 пропаргильное производное бетулиновой кислоты (7). Этот терпеноид проявил избирательное цитотоксическое действие в отношении субпанели клеточных линий рака толстой кишки и рака почек с величиной GI₅₀ 1.5 – 2.0 µM.

<u>Методология и методы исследования</u>. Для синтеза новых биологически активных веществ использована широко востребованная в органическом синтезе Cu(I)-катализируемая реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения между органическими азидами и алкинами. При установлении строения органических соединений использованы современные физико-химические методы анализа: одномерная (¹H и ¹³C), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерная (HSQC, HMBC) спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия (Maldi TOF/TOF). Цитотоксическая активность исследовалась по стандартной методике в Национальном институте рака США (NCI) на панели, состоящей из 60 линий опухолевых клеток человека.

Положения выносимые на защиту. Хемоселективные методы синтеза C-2 моно- и C-2 бис-пропинил замещенных тритерпеноидов лупанового, урсанового и олеанового типа, основанные на α-алкилировании пропаргил бромидом енокситриэтилборатов калия или енолятов калия, генерированных под действием KN(SiMe₃)₂ – Et₃B или Bu^tOK.

Синтез новых С-2 триазолил-связанных аналогов сапонинов пентациклических тритерпеноидов с использованием региоселективной Cu^I-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (CuAAC- реакция)

азидов перацетилированных сахаров и С-2 пропинильных производных тритерпеновых кислот.

Синтез новых С-2 (1,2,3-триазолил)-связанных конъюгатов лупановых тритерпеноидов с азидотимидином с использованием CuAAC-реакции.

<u>Степень достоверности результатов.</u> Высокая достоверность полученных результатов достигнута в результате применения для идентификации продуктов реакций и исходных веществ одномерной (¹H и ¹³C), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР, масс-спектроскопии, ИК-спектроскопии.

Апробация результатов. Результаты работы IX доложены на международной конференции молодых ученых по химии «Mendeleev- 2015» (Санкт-Петербург, 2015), Всероссийской молодежной конференции «Достижения 2015), молодых ученых: химические науки» (Уфа, XIX Молодёжной конференции-школе по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), Х Всероссийской научной конференции и школе молодых ученых «Химия и технология растительных веществ» (Казань, 2017), Научной конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2018), XXVIII Российской молодежной научной конференции с международным участием (Екатеринбург, 2018).

<u>Публикации.</u> По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в международных журналах, включенных в список ВАК и индексируемых в системах Scopus и Web of Science, а также 6 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

<u>Личный вклад автора</u> состоял в проведении синтезов исходных и целевых соединений, анализе строения продуктов реакций, интерпретации экспериментальных данных, подготовке материалов к публикации, апробации полученных результатов на конференциях.

<u>Обьем и структура диссертации</u>. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, трех глав обсуждения результатов, экспериментальной части, списка цитируемой литературы, выводов и приложения. Объём

диссертации составляет 170 страниц, включая 32 рисунка, 24 схемы, 3 таблицы и 165 ссылок на литературу.

Благодарность. Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю к.х.н. с.н.с. Спивак Анне Юльевне за помощь при выборе направления, постановке цели и задач, интерпретации полученных результатов, за поддержку на всех этапах научной работы и при подготовке диссертации. Также автор благодарна коллегам Недопёкиной Дарье Александровне и Губайдуллину Ринату Равильевичу за совместную работу ПО теме диссертации, за конструктивную критику в ходе выполнения задач, неоценимую помощь в получении новых экспериментальных навыков и ценные консультации при обсуждении результатов. Автор благодарна всему коллективу лаборатории органического синтеза ИНК УФИЦ РАН за плодотворное сотрудничество, помощь и поддержку.

Автор выражает благодарность руководителю центра спектральных исследований д.х.н. профессору Халилову Л. М., а так же сотрудникам группы ЯМР: к.х.н., н.с. Тулябаеву А. Р. и м.н.с. Мозговому О. С. за запись спектров ЯМР; сотруднику масс-спектрометрии Яныбину В. М. за запись масс-спектров высокого разрешения. Автор выражает признательность д.х.н., проф. РАН Рамазанову И.Р. за проведение квантово-химических расчетов.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. ПОТЕНЦИАЛ СиААС-РЕАКЦИИ В СИНТЕЗЕ БИОАКТИВНЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ И СТЕРОИДОВ

1.1 CuAAC-реакция и области ее применения

Открытая Хьюсгеном в начале 1960-х годов реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения между органическими азидами и алкинами была мало востребована в синтетической химии. Взаимодействие между алкинами и азидами в условиях этой реакции протекало в течение длительного времени при высоких температурах и давало трудноразделимые смеси региоизомерных 1,4- и 1,5дизамещенных 1,2,3-триазолов [1, 2]. Однако в последнее десятилетие реакция оказалась в фокусе научного интереса химиков-синтетиков благодаря ее ключевому улучшению катализом солями Cu(I). Проведение реакции с использованием медьсодержащих катализаторов сделали ее популярной из-за быстроты и надежности получения целевых веществ, простоты в синтетическом высокой региоселективности. Революционная оформлении и идея была независимо предложена группами Шарплесса и Мельдаля в 2002 году [3-6]. В катализируемое современной Cu(I)литературе азил-алкиновое циклоприсоединение известно под аббревиатурой CuAAC (Cu-catalyzed azidealkyne cycloaddition) или как "клик" реакция. Органические азиды и алкины разного строения, как правило, устойчивы в условиях реакции. Синтез триазолов можно проводить в различных органических, водных и биологических средах. В то время как Cu(I) катализируемые реакции циклоприсоединения дают преимущественно 1,4-региоизомеры [7], взаимодействие между алкинами и азидами, катализируемое рутением, позволяет получать исключительно 1,5региоизомеры [8]. Катализ коренным образом меняет механизм реакции. Если 1,3-диполярное циклоприсоединение органического термическое азида к терминальному алкину по Хьюсгену является синхронным одностадийным процессом, то Cu(I)- катализируемая реакция протекает поэтапно с участием меди

на промежуточных стадиях. На начальном этапе медь образует ацетиленид через координацию с алкином. На следующем этапе азид связывается с ацетиленидом меди с образованием нетрадиционного металлического цикла меди (III). Расчет энергии показал значительно более низкий энергетический барьер для стадии, определяющей высокую скорость реакции, в сравнении с некатализируемым вариантом. Промежуточный комплекс меди подвергается кольцевому "сжатию" образуя медьсодержащий триазольный цикл, который при протонолизе дает желаемый 1,2,3-триазол (Рисунок 1) [7].



Рисунок 1 – Предполагаемый механизм медь катализируемой реакции между азидами и алкинами (CuAAC)

Аналогичная реакция RuAAC не включает в качестве промежуточного соединения ацетилинид рутения подобного ацетилиниду меди. Поэтому эта реакция применима как к терминальным, так и к дизамещенным алкинам. На первом этапе наблюдается вытеснение лигандов с образованием активированного комплекса. За этим следует окислительное присоединение между концевым более электроотрицательным, атомом азота азида И менее стерически образованием требовательным углеродом алкина с рутеноцикла. Затем рутеноцикл восстановительному подвергается элиминированию с

высвобождением производного 1,2,3-триазола, который восстанавливает активный комплекс для следующего каталитического цикла (Рисунок 2) [8].



Рисунок 2 – Предполагаемый механизм рутений катализируемого азидалкинового циклоприсоединения (RuAAC)

В реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения Cu(I) используется либо в виде металла, либо в форме соли (ионной или комплексной). Среди медных галогенидных катализаторов наиболее активно используется йодид меди (CuI). Есть факты, которые свидетельствуют о катализе бромидом меди. Медь (медная стружка или порошок) в сочетании с солями Cu (II) и другими комплексами металлов или ионными жидкостями также используется в качестве эффективной каталитической системы. Большинство реакций протекают гладко при комнатной температуре. Тем не менее, некоторые реакции требуют традиционного нагрева или протекают при применении нетрадиционных источников энергии, таких как микроволновое облучение и/или обработка ультразвуком. CuAAC-реакция успешно проходит в различных органических растворителях, в таких как диметилформамид. Часто в качестве среды используют воду. Использование систем сорастворителей (t-BuOH-H₂O, Et₃N-H₂O, ионная жидкость [bmim][BF₄]-H₂O, полиэтиленгликоль-400 (PEG-400)-H₂O, 1,4-диоксан-H₂O, тетрагидрофуранизопропанол, C₂H₅OH-H₂O) также способствует эффективному проведению реакций [5].

Реакция CuAAC широко используется в органическом синтезе [6, 9, 10], в синтезе полимеров, в материаловедении [11-13] и при разработке лекарств [14-16]. "Клик химия" как синтетическая стратегия связывания двух фармакофоров триазольным кольцом широко используется в медицинской химии для создания биологически активных молекул, которые могут воздействовать на несколько молекулярных мишеней одновременно [17-19].

1,2,3-Триазольный фрагмент является привлекательным фармакофором и связующим звеном, так как он устойчив к метаболической деградации, увеличивает растворимость в водной среде, а также может оказать благоприятное влияние на связывание конъюгатов с биомолекулярной мишенью из-за его относительно плоской структуры и высокого дипольного момента. Замещенные 1,2,3-триазолы не существуют в природе. Однако, синтетические молекулы, содержащие фрагменты 1,2,3-триазола, часто проявляют различную биологическую активность - антибактериальную, гербицидную, фунгицидную, и анти-ВИЧ активность [20]. В последние годы СиААС-реакция получила распространение в синтезе биологически активных стероидов и тритерпеноидов [21-23].

1.2 Трансформация стероидов с использованием СиААС-реакции

Стероиды - это класс органических соединений, который включает половые гормоны (эстрагены, андрогены, гестагены, прогестероны и кортикоиды), диетические липиды (холестерин) и желчные кислоты. Сотни различных стероидов найдены в растениях, животных и грибах. Стероиды имеют две основные биологические функции:(i) сигнальные молекулы, которые активируют

рецепторы стероидных гормонов, и (ii) компоненты клеточных мембран (холестерин), которые изменяют текучесть мембран. Научная и клиническая значимость этих природных соединений во многом связана с их высокой биологической активностью и участием в важнейших процессах, протекающих в живых организмах, таких как водно-солевой баланс, обмен веществ, деятельность иммунной системы и репродуктивный цикл. Большинство разрабатываемых сегодня фармацевтических препаратов на основе стероидов представляют собой полусинтетические соединения, которые были получены путем химического связывания стероидного ядра с различными биологически активными веществами фармакофорными группами. Среди многочисленных или методов, использующихся в синтезе стероидов и их конъюгатов, широко востребована Cu(I) - катализируемая реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения между алкинами и азидами [24-27].

1.2.1 CuAAC- реакция в синтезе конъюгатов и триазолил содержащих производных желчных кислот

Возможности СиААС-реакции успешно реализованы в синтезе триазолил связанных конъюгатов желчных кислот [22, 25, 28-46]. Желчные кислоты (холевая, хенодезоксихолевая, дезоксихолевая, литохолевая кислоты) представляют собой класс стероидов, которые привлекают значительное внимание исследователей из-за их роли в биологических процессах, таких как растворение жиров, регулирование обмена веществ, участие в воспалительных процессах и в злокачественной пролиферации клеток. Желчные кислоты широко используют в качестве строительных блоков при создании новых биоматериалов и носителей для доставки лекарств. Наличие гидроксильных групп при С-3, С-7, С-12 и С-24 атомах стероидного ядра с разной реакционной способностью и возможностью дифференцированной модификации позволяет проводить разнообразные химические трансформации желчных кислот, включая реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между алкинами и азидами.

Одним из наиболее ранних примеров синтеза триазолил-содержащих гибридных молекул на основе желчных кислот является получение конъюгатов холевой и дезоксихолевой кислот с флуконазолом 9-12, в которых фрагмент желчной кислоты использован как «носитель» лекарственного средства, а остаток флуконазола действует как ингибитор ферментов 14-α-деметилазы в клетке гриба. Для синтеза конъюгатов 9-12 желчные кислоты трансформировали в азиды 5-8 через соответственные мезилаты 1-4 (схема 1).



Схема 1 – Синтез конъюгатов флуконазола с холевой и дезоксихолевой кислотой **Реагенты и условия:** а) AlCl₃, CH₂Cl₂, хлорацетилхлорид, 25°C, 7 ч, 55%; b) 1,2,4триазол, NaHCO₃, толуол, кипячение, 4 ч, 55%; c) цинк (порошок), пропаргилбромид, ДМФА/ТГФ, 25°C, 5 ч, 95%, d) NaN₃, ДМФА, 60°C, 3 ч, 93-94%; e) CuSO₄·5H₂O (5 моль%), аскорбат натрия (40 моль%), ДМФА/H₂O (9:1), MW, 5мин, 90-95%.

В качестве ацетиленового компонента использовали пропаргильное производное флуконазола 15, полученного из соответствующего кетона 14 с использованием пропаргилбромида и порошка цинка. В свою очередь, соединение 14 было синтезировано из 1,3-дифторбензола 13 ацилированием по Фриделю-Крафтсу и последующей конденсацией с 1,2,4-триазолом в присутствии NaHCO₃.

Конъюгаты **9-12**, полученные реакцией CuAAC с использованием микроволнового облучения, показали хорошую противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*, *Sporothrix schenckii* и *Candida parapsilosis* (MIC в диапазоне 3.12 до 6.25 мкг/мл) [29].

В работе [30] был осуществлен синтез и изучена антибактериальная и антифунгальная активность 1,2,3-триазолил связанных конъюгатов холевой и дезоксихолевой кислот с β-лактамным антибиотиком. Новые соединения **20-27** были получены с высокими выходами через "клик"-реакцию азидов β-лактамов **28, 29** и терминальных алкинов желчных кислот **16-19**. В испытаниях *in vitro* конъюгаты **20-27** показали хорошую антифунгальную активность в отношении *C*. *albicans и B. poitrassii* (схема 2).



Схема 2 – Синтез конъюгатов β- лактамного антибиотика с холевой и дезоксихолевой кислотами **20-27**

Реагенты и условия: *а.* CuSO₄·5H₂O, аскорбат натрия, ДМФА/H₂O (7:3), MW, 5 мин, 95-97%.

Эти авторы [31] сообщили также о конъюгации желчных кислот **30-33** с бис-β-лактамными антибиотиками – диастереомерными соединениями **34, 39** через 1,2,3 – триазольный линкер с целью синтеза серии димеров желчной кислоты **35-43** (схема 3). Полученные димеры **35-43** показали высокую противогрибковую и антибактериальную активность против всех протестированных штаммов.



Схема 3 – Синтез димеров **35-43** β-лактамных антибиотиков с холевой и дезоксихолевой кислотами

Реагенты и условия: a) CuSO₄·5H₂O, аскорбат натрия, ДМФА/H₂O (7:3), MW, 5 мин, 92-95%.

Особенности строения желчных кислот и их специфическая фациальная амфифильность делают эту группу стероидов очень интересным материалом для синтеза макроциклических молекул, пинцерных, три- и тетраподальных лигандов [32-42]. Желчные кислоты активно используются для создания молекулярных пакетов, молекулярных зонтиков и искусственных анионных рецепторов. Эти супрамолекулярные соединения применяют также в качестве средств доставки биологически активных молекул к выявленным мишеням или в качестве "Клик"-реакция представляет органогелаторов. собой наиболее ОДНУ ИЗ перспективных методологий для конструирования сложных молекул на основе желчных кислот. В работе [37] описан синтез новых водорастворимых триазолсодержащих производных желчных кислот триподальной архитектуры на основе оксида трифенилфосфина. Исходными соединениями для получения

целевых конъюгатов послужили азиды метиловых эфиров дезоксихолевой и холевой кислот 46-49, которые, в свою очередь, были получены из мезилатов 44 и 45 в условиях, представленных на схеме 4. Нуклеофильное взаимодействие соединений 44 и 45 с NaN₃ в ДМФА привело к образованию с хорошим выходом 3β -азидных производных 48 и 49 соответственно. С другой стороны, 3α -азидные производные 46 и 47 были получены из соответствующих эфиров дезоксихолевой и холевой кислот реакцией Мицунобу с последующим взаимодействием промежуточных мезилатов с NaN₃.



Схема 4 – Синтез 3-азидопроизводных метиловых эфиров желчных кислот

Для синтеза триподальных лигандов **54-57** эфиры желчных кислот **46-49** были предварительно трансформированы в соответствующие производные азидокислот **50-53** и связаны с центральным фосфиноксидным ядром с использованием CuAAC – реакции (схема 5).

Для усиления водорастворимости были синтезированы натриевые соли тауринсодержащих конъюгатов **58-61** путем связывания соответствующих конъюгатов **54-57** с таурином в присутствии EEDQ (N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин) в ДМФА при 90°С с последующей обработкой продуктов реакции катионной смолой Dowex-Na в метаноле (схема 5).



Схема 5 – Синтез тауринсодержащих триподальных лигандов 58-61

Димеры желчных кислот, содержащие 1,2,3-триазольный фрагмент могут быть применены в супрамолекулярной химии и фармакологии как средства доставки лекарственных средств. В работах [34, 36, 45, 46] синтезированы новые стероидные димеры и олигомеры с различным количеством фрагментов желчной кислоты, связанных 1,2,3-триазольным кольцом (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Амфифильные лиганды на основе холевой кислоты

Полученные соединения проявили обратные мицеллярные характеристики в неполярных растворителях. Димеры на основе холевой кислоты были способны инкапсулировать большее количество гидрофильного соединения, чем димеры на основе дезоксихолата. Кроме того, димерные соединения инкапсулировали гидрофильные красители в неполярном растворителе, что может быть связано с

образованием дополнительной водородной связи из-за наличия 1,2,3триазольного кольца.

Таким образом, желчные кислоты широко востребованы в разнообразных химических трансформациях. Особый интерес вызывает свойство желчных кислот образовывать димеры и олигомеры. Катализируемая медью реакция 1,3 – диполярного циклоприсоединения открыла возможность проводить простой синтез сложных стероидных молекул. Молекулы желчных кислот могут вступать в агрегации, предположительно за счет образования водородных связей между триазольными кольцами, а некоторые димеры и олигомеры имеют способность образовывать мицеллы с гидрофильной полостью, тем самым увеличивая растворимость неполярных соединений.

1.2.2 CuAAC- реакция в синтезе конъюгатов и триазолил содержащих производных холестерина

Холестерин (холест-5-ен-3-ол), относится к наиболее важным структурным компонентам клеточных мембран. Полярная 3-гидроксигруппа в кольце А холестерина является активным центром для взаимодействия через водородные связи с множеством биологических молекул (например, с фосфолипидами в мембранах), а ее сочетание с гидрофобным углеводородным скелетом придает молекуле амфифильные свойства. Холестерин выполняет жизненно важную роль в живых организмах и является предшественником биосинтеза многих стероидов, таких как желчные кислоты, витамин D и некоторые стероидные гормоны. Холестерин оказывает большое влияние текучесть на мембран И ИХ проницаемость, взаимодействуя как с гидрофильными головными группами, так и с гидрофобными хвостами фосфолипидов. [26, 47, 48]. В последнее время этот доступный стероид используется во многих химических и ферментативных реакциях, которые приводят к продуктам, имеющим большое практическое значение (доставка лекарств, создание жидких кристаллов и гелаторов, разработка новейших антимикробных противоопухолевых, ИЛИ антиоксидантных

препаратов). Химические превращения холестерина варьируются от простых, таких как манипуляции с функциональными группами, до более сложных, таких как активация С-Н связей или образование С-С связей с использованием металлоорганических реагентов. CuAAC –методология широко востребована в этих трансформациях.

Углеводные рецепторы на поверхности печени представляют собой привлекательные мишени рецептор-опосредованной ДЛЯ доставки наноструктурированных терапевтических средств. В работе [49] С катализируемой Cu(I)1,3-диполярного использованием реакции циклоприсоединения между алкинами и азидами были синтезированы и затем включены в липосомы два неогликоконъюгата на основе холестерина и азидов Dгалактозы или N-ацетилглюкозамина (схема 6).



Схема 6 – Синтез неогликоконъюгатов на основе холестерина, полученных из Dгалактозы **64а** и N-ацетилглюкозамина **64b**

Ключевым интермедиатом в синтезе целевых соединений **64a** и **64b** послужил конъюгат холестерина с 3,4,5-трис(пропаргилокси) бензойной кислотой **62**, который был вовлечен в CuAAC-реакцию с перацетилированными D-галактозой или N-ацетилглюкозамином. Омыление промежуточных конъюгатов **63a** и **63b** под действием MeONa в метаноле дало целевые соединения с высоким

выходом. Исследования биораспределения галактолизированных липосом *in vivo* показали их высокое поглощение печенью, селезенкой и почками и отсутствие значительного скопления в других органах. Было продемонстрировано, что липосомы с галактозой на поверхности, преимущественно нацеленные на клетки печени, можно рассматривать как перспективную систему доставки лекарств для лечения заболеваний печени.

В последние годы в биомедицине появилась новая бурно развивающаяся область науки тераностика (акроним двух слов "терапия" и "диагностика"). Тераностические технологии нацелены на использование лекарственных агентов мультифункциональной структуры, комбинированной из действующих таргетных химиотерапевтических агентов и визуализирующих соединений. Тераностика развивается в разных областях медицины, но особенно эта область исследований востребована для лечения онкологических заболеваний. С целью разработки системы доставки лекарств для потенциального тераностического применения СиААС-реакция была использована в синтезе флуоресцентной макроструктуры, содержащей сесквитерпеновый лактон трилоболид, холестерин И (4,4-дифтор-4-бора-За,4а-диаза-sфотолюминесцентный BODIPY краситель индацен) [50]. Синтез соединения 65 был проведен по многостадийной схеме с использованием "клик"-реакции пропаргилхолестерина с флуоресцентным строительным блоком, содержащим известный флуоресцентный краситель ВОDІРҮ. В качестве базовых соединений были использованы предварительно синтезированные 3-О-пропаргильное производное холестерина, 8-Oазидовалериат трилоболида И **BODIPY-**борная кислота (Рисунок 4). Флуоресцентный холестериновый конъюгат 65, успешно включённый в состав липосом, улучшил локализацию лекарства в раковых клетках U-2 и HeLa. Исследование структуры внутриклеточного переноса липосом выявило две популяции: одна популяция была локализована на клеточной мембране, а другая внутри клетки. Последняя популяция вызывала гибель раковых клеток. Новый липосомальный холестериновый конъюгат 65 не только сохранил биологические свойства индивидуального трилоболида, но также повысил его биодоступность.

Таким образом, полученная гибридная макромолекула продемонстрировала хороший потенциал для ее использования в качестве лекарственного агента и флуоресцентного зонда.



Рисунок 4 – Химическая структура основных соединений, используемых в синтезе конъюгата **65**

В работе [51] 3-О пропаргильное производное холестерина было также успешно использовано в синтезе серии флуорогенных красителей, востребованных в флуоресцентном молекулярном имиджинге (схема 7).



Схема 7 – Синтез ВОDIPY-триазол-холестеринового флуоресцентного красителя **68**

Наиболее интересной флуросцентной молекулой в этом ряду был конъюгат холестерина с азидом BODIPY **68**, который по сравнению с BODIPY показал красное смещение длины волн поглощения и излучения. Конъюгат **68** преимущественно накапливался во внутриклеточных мембранах по сравнению с

плазматической мембраной клеток HeLa. В дальнейшем конъюгат **68** может быть использован в визуализации перемещения холестерина в клетках живых организмов [51].

В 2015 году в статье [52], был описан синтез и исследованы антимикробная и цитотоксическая активность группы соединений, полученных конъюгацией хлорохинолина и глюкозы с пропаргилзамещенными халконом, азидов теофиллином и холестерином через CuAAC-реакцию. Результаты антимикробной оценки показали, что среди десяти синтезированных соединений неогликоконьъюгат с холестерином 69 (Рисунок 5) проявил наибольшую антибактериальную активность В отношении штамма грамотрицательных бактерий E.coli и грамположительного бактериального штамма S. aureus, а также умеренную противогрибковую активность в отношении A. flavus и C. albicans. Кроме того, конъюгат глюкозы И холестерина **69** проявил высокую цитотоксическую активность in vitro против линии клеток РСЗ рака предстательной железы. В продолжении этих исследований два производных холестерина (3β-азидохолест-5-ен) и (3β) -3- (проп-2-ин-1-илокси) - холест-5-ен были использованы в качестве исходных веществ в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения для получения трехкомпонентных конъюгатов 70 и 71, содержащих фрагменты холестерина, 1,2,3-триазола, халкона и моно- и дисахаридов [53] (Рисунок 5). Конъюгат халкон-триазол-холестерин 70 проявил себя в этом исследовании как наиболее перспективный антимикробный агент. Это соединение было активно, против E. coli, S. aureus и C. albicans. Конъюгат холестерин-триазол-лактоза 71 продемонстрировал цитотоксический эффект in *vitro* против линии клеток PC3 рака предстательной железы и показал активность, близкую к активности доксорубицина. Интересно, что конъюгация холестерина с ферроценил замещенным халконом привела к полной потери антибактериальной активности соединения 72 [54].



Рисунок 5 – Химическая структура триазолил-содержащих производных холестерина, проявивших биологическую активность

Молекула холестерина, имеющая жесткую алифатическую структуру в сочетании с восемью хиральными центрами, идеально подходит для создания жидких кристаллов холестериков. Жидкие кристаллические системы – это кристаллические мезофазы, для которых характерны типичные свойства жидкости, например текучесть, и типичные свойства кристаллов, например, анизотропия оптические, электрические и магнитные свойства. Для жидких кристаллов характерно определенное расположение молекул в одном или нескольких пространственных направлениях. В зависимости от характера упаковки молекулярных слоев и их симметрии жидкие кристаллы подразделяют на группы: смектики, нематики и холестерики. Авторами работы [55] предложен эффективный путь синтеза холестерика **73** (схема 8).



Схема 8 – Конъюгат 73, содержащий холестериновый, триазольный и бифениленовый звенья

Жидкий кристалл получали путем катализируемой Cu(I) реакции азидалкинового циклоприсоединения азида холестерина **74**, содержащего полиалкановую цепь, с ароматическим звеном **75**, состоящим из двух фенильных колец. Жидкокристаллические фазы новых соединений исследовали с помощью поляризационной оптической микроскопии (ПОМ), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и порошковой рентгенографии.

Сhampagne и его коллеги сообщили о синтезе синтетического жидкокристаллического димера **76** и двух его аналогов мономеров **77а,b** на основе мезогенов холестерина [56]. Синтез основывался на CuAAC-реакции холестерилазида **78** с ди-О-пропаргильным производным тетраэтиленгликоля **79** и О-монопропаргилированным тетраэтиленгликолем **80** (схема 9).



Схема 9 – Синтез синтетического жидкокристаллического димера **76** и двух его аналогов мономеров **77а,b**

Детальные экспериментальные исследования показали, что полученные мономеры и димеры демонстрируют одинаковый тип жидкокристаллических фаз, но температуры их фазового перехода зависят от присутствующих функциональных групп.

Серия гликостероидов, содержащих гликозидные фрагменты и фрагмент холестерина или диосгенина были синтезированы сочетанием пропаргильных производных D-глюкозы, D-галактозы или L- рамнозы с азидным производным холестерина **81** или диосгенина **82** через CuAAC- реакцию (схема 10). Была проведена оценка влияния сахарного фрагмента и гетероатомного линкера на

жидко-кристаллические свойства гликостероидов. Все полученные гликостероиды независимо от их структуры проявили жидко-кристаллические свойства с высокой фазовой стабильностью [57].



Схема 10 – Синтез гликостероидов с жидко-кристаллическими свойствами на основе азидов холестерина **81** и диосгенина **82**

В последние годы стероиды нашли широкое применение для разработки поколения [58]. нового стероидных низкомолекулярных гелаторов Супрамолекулярные гели представляют собой молекулы с низкой молекулярной массой, удерживаемые вместе нековалентными взаимодействиями, такими как водородная связь, координация металла, взаимодействие Ван-дер-Ваальса и стэкинг-взаимодействия. Стероидные низкомолекулярные гелеобразователи обычно синтезируют путем сборки различных строительных блоков, таких как производные стероидов, линкерный блок и часто ароматическая платформа, вокруг которой стероидные блоки соединены через линкеры [58].

В 1987 году Weiss and Lin [59] сообщили об одном из первых примеров получения органогеля на основе конъюгата антрахинона с холестерином. Как было обнаружено, коньюгат превращался в гель при низких концентрациях гелеобразователя (<2 мас.%) в различных органических растворителях. Впоследствии была получена большая серия стероидных гелаторов, в которых стероидный и ароматический фрагменты были связаны различными линкерами [60]. В последние годы гелаторы стали рассматриваться как перспективные новые носители для терапевтических агентов в качестве альтернативы ранее описанным

полимерным гелям. В работе [61] был проведен дизайн и синтез гелатора 83 путем связывания кумарина с холестерином через 1,2,3-триазольное кольцо (схема 11). В результате CuAAC -реакции холестерилазида 84 с пропаргиловым спиртом был получен связанный с 1,2,3-триазолом холестерин 85. Затем гидроксильную группу в 85 последовательно вводили в реакцию с мезилхлоридом и LiBr с получением бромпроизводного 87. Последующая реакция соединения 87 с 6,7-дигидроксикумарином в присутствии Cs₂CO₃ в CH₃CN привела с высоким соединению 86. В конъюгате 83 гидроксильные выходом К функции кумаринового фрагмента и триазольное кольцо выступают в качестве доноров связей, a холестериновый фрагмент обеспечивает водородных сильные гидрофобные взаимодействия. Кроме того флуоресцентные свойства кумаринового фрагмента использованы для оценки эффективности соединения 83 в качестве анион-чувствительного гелатора.



Схема 11 – Пример синтеза органогелей

Таким образом, производные холестерина, полученные с использованием CuAAC – реакции, находят широкое применение в качестве носителей для доставки лекарств, в конструировании жидких кристаллов, гелаторов и в молекулярном имиджинге. Кроме того, в последние несколько лет некоторые новые 1,2,3-триазольные производные холестерина были разработаны для фармакологического применения в качестве противоопухолевых, антимикробных или антиоксидантных агентов.

1.2.3 CuAAC- реакция в синтезе конъюгатов и триазолил содержащих производных стероидных половых гормонов

Стероидные половые гормоны, такие как прогестины, андрогены, эстрогены и кортикоиды, образуются в организме путем биосинтеза холестерина [24]. Благодаря своему неполярному и гидрофобному стерановому каркасу стероидные гормоны могут легко проникать через клеточные мембраны и взаимодействовать со своими специфическими внутриклеточными рецепторами в цитозоле либо в ядре клеток-мишеней. Стероидные половые гормоны играют решающую роль в поддержании центральной нервной системы и сердечнососудистой системы. Избыточная экспрессия половых гормонов стимулирует чрезмерную пролиферацию гормоно-чувствительных клеток, что приводит к различным типам гормоно-зависимого рака, такого как рак молочной железы, матки, яичников, простаты и эндометрия [24]. В связи с этим стероидные гормоны стали центром исследований для разработки антигормональных лекарств. Си-катализируемые реакции 1.3-диполярного циклоприсоединения широко разработке стероидных гормонов использованы при новых потенциальных противораковых агентов [21, 22]. В CuAAC-реакции вовлекались стероиды как с азидными [62-68], так и ацетиленовыми функциями [69-72]. Разработка эффективных методов и подходов для введения азидной функции в разные позиции колец A и D стеранового остова позволила получить и исследовать на антипролиферативную активность структурно разнообразные триазолильные производные нативных стероидных гормонов ряда прогестерона **88** и андростана **89, 90, 91** (Рисунок 6).





Рисунок 6 – Триазольные производные прогестерона и андростана 88-91

В результате биологического исследования *in vitro* на различных линиях опухолевых клеток в ряду полученных соединений были выявлены новые лекарственные агенты, представляющие интерес для лечения рака простаты и гинекологического рака.

Один из подходов к разработке новых химиотерапевтических агентов включает в себя конъюгирование двух биологически активных соединений в одну "гибридную молекулу". При создании нового бифункционального лекарства для лечения гормонально зависимого рака молочной железы обычно ковалентно связывают два компонента: соединение, нацеленное на эстрогенные рецепторы, и соединение, представляющее собой интеркалирующий агент, антимитотик или алкилирующий агент. В работе [68] был успешно реализован конвергентный лекарственного гибридного соединения, синтез нового нацеленного на эстрогенные рецепторы. Гибридная молекула 94 была сконструирована на основе мощного антипролиферативного средства митомицина С И известного стероидного антиэстрогена RU 39411. Стероидный антиэстрогенный фрагмент 93 содержал азидо-триэтиленгликолевый линкер, тогда как производное митомицина С (порфиримицин) 92 включало комплементарную 7-N-концевую алкинильную группу (Рисунок 7). Два компонента были связаны с использованием CuAACреакции. Предварительные биологические анализы показали, что конечное

гибридное соединение сохраняет как сильную антиэстрогенную, так и антипролиферативную активность.



Рисунок 7 – Синтез нового гибридного лекарства 94

В синтезе триазолил-содержащих стероидных гормонов наряду с азидами в качестве исходных субстратов использовались также стероиды с терминальными ацетиленовыми группами [69-70]. Так, в работе [71] три производных стероида с 17α-этинильным заместителем (Рисунок 8, **95-97**) были выбраны в качестве модельных соединений для получения новых ферроцен-меченных стероидных конъюгатов.



Рисунок 8 – СиААС в синтезе соединений 95а–97а

Этинильные производные стероидов 95-97 были селективно трансформированы в триазольные производные 95а-97а, продемонстрировавшие

высокую стабильность в растворах. Использование в качестве субстрата рацемического ферроценилазида **98** дало смесь двух эпимерных продуктов **95а**-**97а** в соотношении 1:1.

Таким образом, представленные результаты демонстрируют эффективность использования стероидных половых гормонов в качестве скаффолдов для открытия инновационных антигормональных и противоопухолевых лекарственных агентов. Большое внимание в химических трансформациях стероидных гормонов уделено CuAAC-методологии.

1.3 Трансформация пентациклических тритерпеноидов с использованием СиААС-реакции

Тритерпены, в частности пентациклические тритерпеноиды, представляют собой широко распространенные природные соединения, которые продуцируются большинством живых организмов. Их можно найти в растениях, в морских беспозвоночных, грибах и водорослях [73, 74]. Эти вторичные метаболиты обладают большим разнообразием биологической активности, которая удачно сочетается с низкой системной токсичностью. Интерес к этим соединениям вызван их противоопухолевыми, противовирусными антибактериальными и антипаразитарными свойствами [75-79]. Однако, относительно низкий потенциал биологического действия тритерпеноидов, их низкая растворимость в воде и недостаточная биодоступность из желудочно-кишечного тракта, создают серьезные ограничения для продвижения этих соединений в практическую медицину. В последние десятилетия усилия исследователей направлены на разработку полусинтетических аналогов тритерпенов В качестве новых цитостатиков, противовирусных или противопаразитарных средств с более высокой активностью И улучшенным фармакологическим профилем ПО сравнению с нативными соединениями [80-82]. Известно, что одним из подходов к улучшению свойств биологически активого вещества является связывание его с другим фармакофором или молекулой в "гибридное" соединение, которое может

проявить приемлемую величину IC_{50} , растворимость, период полураспада, биодоступность и метаболическую стабильность. СиААС-реакция используется как важная синтетическая методология, позволяющая просто и быстро создавать такие соединения. Потенциал СиААС-реакции в синтезе биоактивных тритерпеноидов обобщен в недавно опубликованных обзорах [21, 23, 78, 82].

К основным типам терпенов, модифицированным с использованием CuAAC-реакции, относятся терпены лупанового, олеананового и урсанового семейства, которые были трансформированы в триазолил связанные конъюгаты при C-3, C-28 и, реже, C-2 и C-29 (или C-30) позициях (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Доступные тритерпеновые кислоты

1.3.1 CuAAC- реакция в синтезе конъюгатов и триазолил содержащих производных лупановых тритерпеноидов

СuAAC – методология была использована в модификации бетулиновой кислоты в положениях С-3 [83-87], С-28 [88-96] и С-30 [97-101] путем взаимодействия с различными субстратами, включая азидные производные ароматических соединений, пептиды и азидные производные известных лекарств, например, азидотимидин (AZT), артемизинин, L-аскорбиновая кислота и βциклодекстрин. Так, с целью поиска новых соединений с анти-ВИЧ активностью Bori и соавторы [102] синтезировали конъюгаты бетулина и бетулиновой кислоты с известным анти-ВИЧ агентом азидотимидином **99-103**, используя Cu(I) катализируемую реакцию азид-алкинового циклоприсоединения. Конъюгаты **99** и **103** показали умеренную противовирусную активность со значениями EC₅₀ 0,19– 0,35 μМ и были менее активны в сравнении с азидотимидином и известным производным бетулиновой кислоты бевириматом (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Конъюгаты бетулина и бетулиновой кислоты с известным анти-ВИЧ агентом АZT

В работах [89, 92] десять триазолил связанных гибридов бетулиновой кислоты с AZT **104а-g** были исследованы в качестве потенциальных противоопухолевых агентов (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Гибридные соединения бетулиновая кислота-АZT 104а-g

В испытаниях на противоопухолевую активность гибридные соединения **104а-d**, в которых триазольный фрагмент был связан с лупановым ядром С-28 эфирной связью, проявили умеренную цитотоксичность против двух линий опухолевых клеток человека (КВ и Нер-С2), сравнимую с цитотоксичностью бетулиновой кислоты, а соответствующие амидные производные **104е-g** были нетоксичны.

L-аскорбиновая кислота 1,2,4-триазольные Известно, ЧТО И ee И имидазольные производные обладают противовирусной активностью В отношении широкого спектра РНК и ДНК вирусов (вирусы гепатита С, простого герпеса, вирус Эпштейна Барра) [94]. Для пентациклических тритерпеноидов также характерна противовирусная активность. В работе [94] выраженный синергетический эффект противогриппозного действия в отношении штамма вируса A/WSN/33 в эпительных клетках был выявлен для конъюгата бетулиновой кислоты с аскорбиновой кислотой **107**, который был получен взаимодействием пропаргиламина бетулиновой кислоты **105** с азидом аскорбиновой кислоты **106** (Рисунок 12). Конъюгат **107** показал противогриппозную активность при EC₅₀ 8.7 µM при отсутствии токсичности в отношении клеток хозяина. Полученные результаты свидетельствуют о хороших перспективах исследований противогриппозной активности гибридов пентациклических тритерпеноидов с аскорбиновой кислотой.



Рисунок 12 – Синтез конъюгата бетулиновой кислоты с L-аскорбиновой кислотой

Govdi с соавторами сообщили о синтезе новых пептидных производных бетулиновой через 1,2,3-триазольный кислоты, связанных фрагмент С использованием CuAAC-методологии (схема 12) [83]. Эти авторы синтезировали производные бетулиновой кислоты **108a.b** содержащие аксиально или экваториально ориентированную алкинильную группу при С-3 атоме, а затем эти соединения ввели в реакцию с азидопептидами 109а-f и 111 с получением желаемых конъюгатов 110а-f и 112 с выходом 60-88% и 73% соответственно.

Все полученные соединения были проверены на их противовоспалительную активность. Пептидные конъюгаты бетулиновой кислоты **110а,b,d,e** проявили высокую противовоспалительную активность, сравнимую с индометацином (нестероидным противовоспалительным лекарственным средством). Введение аминокислотных остатков в ядро бетулиновой кислоты усилило ее противовоспалительные свойства на 14,3–32,4% [83].


Схема 12 – Синтез конъюгатов бетулиновая кислота–пептид **110а-f** и **112 Реагенты и условия:** (i) CuCl, толуол; (ii) аскорбат натрия, CuSO₄·5H₂O, CH₂Cl₂/H₂O, 40°C; (iii) CuCl, бутан-1-ол, 115°C; (iv) аскорбат натрия, CuSO₄·5H₂O, $T\Gamma\Phi/H_2O$.

С целью разработки перспективных противораковых агентов на основе бетулоновой бетулиновой бетулина, или кислот были синтезированы многочисленные библиотеки терпеновых соединений, содержащих арил-, алкилили гетарилзамещенные 1,2,3-триазольные фрагменты при С-3 и/или С-28 атомах тритерпенового ядра [84, 85, 90, 95, 103]. В реакцию алкин-азидного циклоприсоединения были вовлечены С-3 пропаргиловые эфиры, С-3 и С-28 дипропаргиловые эфиры бетулина и бетулиновой кислоты, а также азидные призводные тритерпеноидов с азидной функцией, связанной с терпеновым ядром различными линкерами. Исследование взаимосвязи структуры И противоопухолевой активности показало, что природа заместителя в 1,2,3триазольном фрагменте оказывает значительное влияние на цитотоксичность триазольных гибридов бетулина и бетулиновой кислоты. Так, в работе [85] описан синтез семейства триазолил замещенных производных бетулиновой кислоты 116а-ј путем взаимодействия алкил-, арил- и гетарилзамещенных ацетиленов 115а-ј с тритерпеновым азидом 114, синтезированным из 3-хлорацетильного

производного **113**. В испытаниях на противоопухолевую активность только соединение **116с** с гидроксиметильной группой в триазольном фрагменте проявило приемлемое антипролиферативное действие , в то время как присутствие других заместителей при С-4 атоме триазольного кольца привело к полной потере противоопухолевой активности (схема 13)[85].



Схема 13 – Синтез 1,2,3 – триазол производных бетулиновой кислоты,

соединений 116а-ј

Реагенты и условия: (i) хлорацетилхлорид, N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), 4-диметиламинопиридин (DMAP, кат.), ТГФ, 20 °C, 2 ч, 86%; (ii) азид натрия, ДМФА, 70 °C, 4 ч, 77%; (iii) алкил/арил ацетилен **115а-g**, аскорбат натрия, CuSO₄·5H₂O, DMSO, 2-18 ч, 70-98%.

1.3.2 CuAAC- реакция в синтезе триазолил содержащих производных олеанановых и урсановых тритерпеноидов

Разные исследовательские группы синтезировали триазолил замещенные производные олеаноловой кислоты, а также родственных ей маслиновой кислоты и гедераргенина с целью разработки новых потенциальных противораковых агентов на основе олеанановых и урсановых тритерпеноидов [104-107]. В реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения использовали С-28 пропаргиловые эфиры тритерпенов и ароматические азиды, которые получали двух-стадийным способом через диазотирование анилинов нитритом натрия в

кислых условиях с последующим замещением азидом натрия. В работе [107] в региоспецифичном синтезе дизамещенных 1,4-триазолов или 1,5-триазолов использовали CuAAC или RuACC-реакции, которые проводили в условиях, свободных от растворителя под действием микроволнового нагрева. Суммарный эффект от катализа и микроволновой активации позволил получить желаемые продукты **118а-g** и **119а-g** с высоким выходом за короткий период реакционного времени (схема 14). Однако фармакологические исследования показали, что полученные 1,2,3-триазольные производные олеаноловой, маслиновой кислот и гедераргенина проявляют в основном слабое противоопухолевое действие.



Схема 14 – Синтез дизамещенных 1,4-триазолов **119а-g** или 1,5-триазолов **118а-g Реагенты и условия:** (а) [Cp*RuCl(PPh₃)₂], ДМФА, микроволновое облучение (250 В, 4–8 мин), 83–98%. (b) CuI, Et₃N, без растворителей, микроволновое облучение (200 В, 2–4 мин), 90–99%.

Вместе тем. триазолзамещенные производные олеаноловой или С маслиновой кислот при тестировании на протвовирусную, гербицидную или антигипергликемичекую активность продемонстрировали высокий потенциал [108-111]. Так, в работе [108] С-28 пропаргиловый эфир маслиновой кислоты был использован в синтезе новых гибридных молекул 121а-а путем 1,3-диполярного циклоприсоединения с азидами фталимида 120a-d рис16. Проведение CuAACмикроволнового облучения дало 1,4-дизамещенные В условиях реакции производные триазолов **121а-d** с хорошими выходами в течение пяти минут времени реакции. Была оценена способность 1,4-дизамещенных молекул триазола **121а-d** ингибировать прорастание семян и, следовательно, рост растений. Выявленная в результате биологического исследования соединений **121а-d** высокая гербицидная активность (от 91,79 до 100%.) была обусловлена, по мнению авторов, триазольным мостиком, соединяющим маслиновую кислоту и фталимидные фрагменты (Рисунок 13).



Рисунок 13 – Конъюгаты маслиновой кислоты и фталимида с гербицидной активностью

Олеаноловая кислота и родственные ей пентациклические тритерпены представляют собой перспективные скаффолды для открытия нового класса гликогенфосфорилазы. Лекарственные ингибиторов средства ЭТОГО типа используются при лечении сахарного диабета [109-111]. Cheng с соавторами [111] опубликовали исследования, посвященные разработке тритерпеновых ингибиторов гликогенфосфорилазы. Авторы синтезировали глюкоконъюгаты олеаноловой кислоты 122-125 и два ее димера 126 и 127, которые содержали при С-3 атоме (Рисунок 14). Четыре триазольное кольцо ИЗ шести синтезированных димеров продемонстрировали ингибирующую активность против гликогенфосфорилазы мышц кролика. Наиболее активным ингибитором

был димер **127**, который по своей активности (IC₅₀ 3μ M) заметно превзошел олеаноловую кислоту (IC₅₀ 14μ M).



Рисунок 14 – Гликоконъюгаты и димеры олеаноловой кислоты

Yu и соавторы [112] провели обширное исследование по изучению тритерпенов олеананового семейства как ингибиторов проникновения вируса гепатита С (HCV) в клетки хозяина. Авторами было синтезировано и испытано на 70 противовирусную активность около производных олеаноловой И эхиноцистиковой кислот. Гидроксилирование терпеноида при атоме С-16 в кольце D значительно усилило противовирусную активность, а конечное соединение эхиноцистиковая кислота 128 (Рисунок 15), показало увеличение IC₅₀ почти в 8 раз по сравнению с олеаноловой кислотой. Исследования также включали объединение двух молекул кислоты 128 в димерную структуру. Были синтезированы два типа димеров 129 и 130 (Рисунок 15). Соединение 129 с 1,3пропилдиаминовым мостиком показало активность, сравнимую с активностью кислоты 128, но неожиданно тритерпеновый димер 130, связанный через триазольный линкер, проявил значительно более высокую противовирусную активность по сравнению с мономером 128 (IC₅₀=10,3 μ M для 128 и IC₅₀=1,4 μ M для 130). Исследование механизма противовирусного действия показало, что тритерпены этой серии связываются с белком Е2 оболочки вируса HCV и таким образом прерывают его взаимодействие с рецептором CD81 клетки хозяина. Такое разрушительное воздействие потенциального противовирусного агента предположительно блокирует слияние оболочки вируса с клеткой хозяина.



Рисунок 15 – Анти- HCV тритерпены как ингибиторы проникновения вируса гепатита С в клетку хозяина

В работе [113] были проведены дизайн и синтез ряда триазолильных производных урсоловой кислоты **133а-d** в качестве потенциальных противоопухолевых агентов. В реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с различными ароматическими азидами был вовлечен пропаргиловый эфир **132**, полученный из урсоловой кислоты в две стадии (схема 15).



Схема 15 – Синтез производных урсоловой кислоты **133а-d** с противоопухолевой ативностью

Реагенты и условия: а) CrO₃, H₂SO₄, ацетон, 0 °C, 98%; b) пропаргил бромид, Cs₂CO₃, THF, 20°C, 92%, c) аскорбат натрия, CuSO₄, t-BuOH: H₂O (2:1), 45°C, ультразвук.

Соединения были противоопухолевую испытаны на активность В отношении четырех линий раковых клеточных линий человека(A-549, MCF-7, HCT-116, THP-1) и линии нормальных эпителиальных клеток (FR-2). Результаты фармакологических испытаний показали, что большинство полученных урсановых тритерпеноидов проявляют высокую противоопухолевую активность урсоловой кислотой и контрольными ПО сравнению С соединениями, используемыми в этом исследовании (5-фторурацил и митомицин-С).

В ряду синтезированных конъюгатов соединения **133а-d**, содержащие *о*заместители в ароматическом кольце (*о*-бром, *о*-метокси и *о*-хлор), оказались наиболее перспективными производными со значениями IC₅₀ менее 0,1 µМ. Эти триазолил-содержащие конъюгаты урсоловой кислоты проявили значительно более низкую цитотоксическую активность по отношению к эпителиальным клеткам (FR-2) в сравнении с раковыми клетками.

По своей биологической наиболее активности, изученные пентациклические тритерпеновые кислоты (урсоловая, корозоловая, азиатиковая, оленоловая и бетулиновая) значительно отличаются друг от друга. Авторы работы [91] предположили, что комбинация этих кислот в гетеродимерные молекулы 134-137, в которых мономеры будут связаны через 1,2,3-триазольный фрагмент, может привести к получению мультитаргетных противоопухолевых агентов, воздействующих на разные биологические маркеры в раковых клетках. Ключевым этапом в синтезе этих соединений было циклоприсоединение азидопропил-3β-гидрокси-урс-12-en-28-оата 137 к соответствующим C28пропаргиловым эфирам урсоловой, корозоловой, азиатиковой, олеаноловой и бетулиновой кислот в условиях СиААС-реакции (Рисунок 16). Синтезированные соединения подвергали скринингу на предмет их противоракового потенциала относительно двух клеточных линий рака молочной железы человека (MCF-7 и MDA-MB-231). Полученные величины GI₅₀ показали, что все синтезированные соединения проявляют высокую активность против обеих протестированных клеточных линий. Интересно, ЧТО синтезированные соединения

43

продемонстрировали селективность и более высокую активность против клеточной линии MDA-MB-231, в сравнении с MCF-7. Среди испытанных соединений димер урсоловой и бетулиновой кислот **136** показал наиболее высокое противораковое действие. Его значение GI₅₀ в отношении клеток MDA-MB-231 составило $1,4 \pm 0,1$ µM, что в 2,9 раза превысило значение активности доксорубицина. Кроме того, под воздействием этого димера наблюдался арест клеток в митотической фазе клеточного цикла, что приводило к изменению клеточного фенотипа. Ввиду селективной и весьма высокой активности полученных димеров в отношении клеточных линий рака молочной железы, эти соединения могут служить перспективными лидерами для разработки новых противоопухолевых агентов.



Рисунок 16 – Пентациклические тритерпеновые кислоты и их гетеродимеры **134**-**137**

Известно, что противоопухолевые эффекты урсоловой кислоты и ее природного аналога азиатиковой кислоты, связаны с их способностью ингибировать активность ядерного транскрипционного фактора NF-кВ [114]. Ядерный транскрипционный фактор NF-кВ – это семейство белков, которые контролируют большую группу генов, играющих ведущую роль в патогенезе многих хронических заболеваний, в том числе в патогенезе опухолей. Кроме того, повышение устойчивости раковых клеток к химиотерапии также тесно связано с активацией передачи сигналов NF-кВ. В связи с этим в настоящее время значительные усилия исследователей направлены на поиск и разработку противораковых лекарств, мишенью которых является ядерный фактор NF-кВ. Большое внимание в этом поиске уделяется природным соединениям [115]. В работе [116] был осуществлен дизайн и синтез серии производных азиатиковой кислоты **142а-1**, содержащих при C-28 атоме арилзамещенные 1,2,3-триазольные фрагменты. Общая процедура синтеза включала стадии обработки азиатиковой кислоты уксусным ангидридом и последующее окисление полученного ацетата **138** в сопряженной кетон **159**, который трансформировали в пропаргилированный амид **140**. Последний вовлекали в реакцию алкин-азидного циклоприсоединения с различными ароматическими азидами с получением соединений **141a-1** (Рисунок 17).



Рисунок 17 – Синтез серии производных азиатиковой кислоты, содержащих при С-28 атоме арилзамещенные 1,2,3-триазольные фрагменты

Скрининг противоопухолевой активности полученных триазольных гибридов, выявил наиболее активное противоопухолевое соединение 142k, содержащее *p*-фторфенильный заместитель в триазольном кольце. Конъюгат **142k** ингибировал активность NF-кВ в клетках А549, индуцировал их апоптоз и ингибировал *in vitro* клеточную миграцию. Молекулярный докинг выявил 1,2,3-триазольного ключевую фрагмента И гидроксильных роль групп тритерпенового ядра во взаимодействии между производным азиатиковой кислоты **142k** и ядерным транскрипционным фактором NF-кB.

Заключение к литературному обзору

"Клик-химия" представляет собой одну из наиболее успешных И востребованных синтетических методологий органического синтеза в последнем десятилетии. С другой стороны, терпеноиды и стероиды с их широкой биологической активностью, структурным разнообразием и изобилием в природе являются доступным и перспективным исходным материалом для CuAACреакции. К настоящему времени возможности реакций циклоприсоединения между алкинами и азидами успешно реализованы в химии стероидов при разработке форм лекарственных липосомальных известных средств, рецепторов, искусственных ионных а также при создании новых противоопухолевых, противомикробных и антиоксидантных лекарственных агентов. Полученные с использованием СиААС-реакции триазол-связанные димеры и олигомеры желчных кислот и холестериновые конъюгаты представляют большой научный области супрамолекулярной интерес В химии И материаловедения благодаря их жидкокристаллическому фазовому поведению, а также способности образовывать мицеллярные коллоидные системы. Интересные получены при разработке соединений для результаты потенциального тераностического применения. В этих работах для изучения и визуализации клеточной и мембранной миграции исследуемых биологически активных веществ использовались молекулярные макроструктуры, содержащие холестерин в качестве липидного якоря, прикрепленного через 1,2,3-триазольный фрагмент к флуорофорам.

В химии терпенов модификация структуры природных пентациклических тритерпеноидов с использованием CuAAC-реакции проводилась с целью улучшения неблагоприятных свойств тритерпеновых кислот. В ряде работ исследования были направлены на уменьшение липофильности и повышение растворимости гидрофобных молекул в воде, что должно было привести к улучшению биодоступности полученных производных. Другое направление использования CuAAC-реакции в химии терпеноидов связано с введением в терпеновую молекулу фармакофоров, способных изменить механизм действия исходного вещества, улучшить его селективность и биологическую активность. Однако, потенциал СиААС-методологии в трансформациях пентациклических тритепеноидов далеко не исчерпан. Из представленного выше материала видно, что большинство работ посвящено реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения пропаргиловых эфиров и пропаргиламидов тритерпеновых кислот с азидами ароматических и алкильных соединений. При этом в отличие от широко исследованных неогликоконьюгатов стероидной структуры, известно лишь несколько примеров синтеза триазолилсвязанных аналогов тритерпеновых сапонинов. В алкин-азидное циклоприсоединение в основном вовлекались 3-ОН и 28-СООН функциональные группы тритерпенового каркаса. К мало изученному следует отнести С-20(29) классу соединений триазольные производные лупановых тритепеноидов. Целенаправленных попыток синтеза С-2 триазольных производных тритепеновых кислот лупанового, урсанового и олеанового семейства не предпринималось вовсе. В связи с вышеизложенным, актуальной задачей является разработка эффективного подхода для введения заместителя с терминальным ацетиленовым фрагментом в С-2 позицию тритерпенового скелета, и исследование новых производных тритерпеноидов в CuAAC-реакции с целью получения новых биологически активных веществ.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Эффективный синтез новых C(2)-пропаргильных производных бетулиновой и урсоловой кислот

На сегодняшний день актуальны исследования, направленные на разработку подходов и новых синтетических методов для получения эффективных полусинтетических производных бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот в перспективных противоопухолевых, противовирусных качестве И противомикробных лекарственных агентов с более высокой биологической активностью и улучшенным фармакологическим профилем по сравнению с прототипами. Дериватизацией С-3 гидроксильной и С-17 карбоксильной функций природных тритерпеновых кислотах многочисленные получены ИХ В полусинтетические производные, которые В ряде случаев по своему биологическому действию превзошли исходные соединения [76, 80, 117-123].

Менее изучены возможности функционализации тритерпеновых кислот в С-2 позиции кольца А. Вместе с тем в 3-кето модифицированных тритерпеноидах С-2 атом, активированный соседней карбонильной функцией, может вовлекаться в некоторые трансформации. Так, лупановые тритерпеноиды с 1,3-еноновым A, фрагментом кольце связанные при С(2)-атоме В углерода с электроноакцепторными группами, проявили высокую противоопухолевую активность и ингибировали продукцию оксида азота В активированных макрофагах [124] (Рисунок 18).



Рисунок 18 – Лупановые тритерпеноиды с высокой биологической активностью

Высокое цитотоксическое действие в отношении различных раковых клеток человека выявлено для C(2)-галоидных и C(2)-метилиденовых производных урсоновой и олеанановой кислот [125]. Недавно были синтезированы C(2)-конъюгаты бетулиновой и дигидробетулиновой кислот с трифенилфосфониевым катионом, которые превзошли по противоопухолевой активности бетулиновую кислоту в 40-50 раз [126]. C(2)-Трифенилфосфониевые производные лупановых тритерпеноидов проявили активность против трематод рода *Schistosoma mansoni* в низких микромолярных концентрациях [127].

Известно, что введение тройной связи в структуру бетулиновой и урсоловой кислот в C(3)- или C(28)- позиции приводит к увеличению синтетического и биологического потенциала этих соединений [84, 128, 129]. Вместе с тем, о пентациклических тритерпеноидах, содержащих легко функционализируемые алкинильные заместители при C(2)- атоме углерода, в литературе не сообщалось.

В синтезе новых ацетилен-содержащих производных тритерпеновых кислот мы использовали реакцию С-алкилирования пропаргилбромидом енолятов металлов, генерированных *in situ* из 3-оксомодифицированных тритерпеноидов [130].

Из литературы известно, что эффективными интермедиатами в реакциях Салкилирования кетонов могут быть енокситриэтилбораты калия, которые получают взаимодействием кетонов с реагентами KN(SiMe₃)₂-Et₃B, KH-Et₃B и Bu^tOK- Et₃B в растворителях эфирного типа. Генерирование *in situ* в реакциях αалкилирования кетонов енокситриэтилбората калия позволяет контролировать регио- и стереохимию процессов и снижает вероятность образования продуктов ацетилен-алленовой перегруппировки, ди- и полиалкилирования [131, 132]. Первые наши попытки получить целевое соединение **3a** из тритерпеноида **1** при использовании оснований KH-Et₃B, Bu^tOK, или Bu^tOK- Et₃B в ТГФ или в 1,2диметоксиэтане (DME) были безуспешны. Выход целевого соединения **3a** из-за низкой конверсии процесса и/или образования продуктов олигомеризации не превышал 10%.

Однако обработка метилбетулоната **1** реагентом KN(SiMe₃)₂-Et₃B в 1,2диметоксиэтане (DME) с последующим добавлением в реакционную среду

49

пропаргилбромида (мольное соотношение **1**: KN(SiMe₃)₂: Et₃B: C₃H₃Br = 1 : 1.3 : 4 : 1.5) за короткий период времени (1 ч) дала единственный продукт с выходом 88%, который представлял собой диастереоизомер За с 2α-пропинильной группой. Наблюдаемая нами хемоселективность, по-видимому, обусловлена образованием енокситриэтилбората калия А. Аналогичным путем, но при использовании системы растворителей DME-THF (1:1) был проведен синтез C(2)пропинилзамещенного метилурсоноата 4 (схема 16). Реакция была чувствительна к условиям проведения. Так, при замене DME на ТГФ выход продукта За из-за неполной конверсии субстрата составил 11% за 1 час. Повышение температуры реакции в DME до 80° C привело к образованию смеси α - и β -эпимеров **3a** и **3b**, причем, содержание β-эпимера **3b** в смеси диастереоизомеров возрастало с увеличением продолжительности реакции: **3a**:**3b**= 70:30 (1 ч.), **3a**:**3b**= 50:50 (6 ч) 3β-эпимер был (схема 16). Индивидуальный выделен В виде **V3КОЙ** хроматографической фракции колоночной хроматографией на SiO₂.



Схема 16 – Синтез пропаргильных производных тритерпеноидов, соединений **3a**, **3b** и **4**

Реагенты и условия. (a) KN(SiMe₃)₂, Et₃B, C₃H₃Br, DME, 20°C, 1ч.; (b) KN(SiMe₃)₂, Et₃B, C₃H₃Br, DME, 80°C, 1ч.; (c) KN(SiMe₃)₂, Et₃B, C₃H₃Br, DME– THF (1:1), 20°C, 1ч.

Абсолютная конфигурация C(2)-углеродного атома в соединениях **3a**, **3b** и **4** была определена на основании 2D ЯМР-спектроскопии. Так, в NOESY– спектре соединения **3a** присутствуют два дальних взаимодействия H-C(2) (2.84 м.д.) с протонами метильных групп Me(25) (1.13 м.д.) и Me(24) (1.05 м.д.) (Рисунок 19).



Рисунок 19 – Данные экспериментов ЯМР NOESY для соединения 3а

В NOESY– спектре соединения **3b** отсутствовал кросс пик метинового протона H(2) с протонами Me(25)-метильной группы и наблюдалось дальнее взаимодействие с протонами α-ориентированной метильной группы Me(23), что свидетельствовало об α-ориентации протона H(2) и следовательно, β-ориентации пропаргильного фрагмента (Рисунок 20).



Рисунок 20 – Данные экспериментов ЯМР NOESY для соединения 3b

Данные экспериментов ЯМР NOESY были подтверждены нами посредством квантово-химических расчетов. Для оценки межатомных расстояний была построена молекулярная модель соединений За и Зb и исследовано конформационное пространство по протоколу Монте-Карло с использованием Merck Molecular Force Field (MMFF) в программном комплексе Spartan'14. Для всех обнаруженных конформеров была проведена процедура оптимизации геометрии с использованием метода B3LYP/6-31G(d). Анализ заселенностей конформеров с помощью формулы распределения Больцмана показывает, что при 25°С кольцо А имеет конформацию «кресло» для более чем 99% молекул соединения За (Таблица 1).*

Соединение За			Соединение 3b		
G ⁰ 298,	Заселен-	Конформация	G ⁰ 298,	Заселен-	Конформация
Хартри	ность при	кольца А	Хартри	ность при	кольца А
	298,15 K, %			298,15 K, %	
-1550,59162	63,6	кресло	-1550,59162	57,7	твист-ванна
-1550,59022	14,4	кресло	-1550,59062	20,0	твист-ванна
-1550,58984	9,7	кресло	-1550,59008	11,3	твист-ванна
-1550,58913	4,6	кресло	-1550,58923	4,6	твист-ванна
-1550,58892	3,6	кресло	-1550,58873	2,7	твист-ванна
-1550,58834	2,0	кресло	-1550,58871	2,6	твист-ванна
-1550,58752	0,8	кресло	-1550,58763	0,8	твист-ванна
-1550,58711	0,5	кресло	-1550,58555	0,1	твист-ванна
-1550,58666	0,3	кресло	-1550,58436	0	твист-ванна
-1550,58658	0,3	кресло	-1550,58412	0	твист-ванна
-1550,58541	0,1	кресло	-1550,58242	0	твист-ванна
-1550,58501	0,1	кресло	-1550,58185	0	твист-ванна
-1550,58418	0	ванна			
-1550,58248	0	ванна			
-1550,58105	0	ванна			
-1550,57954	0	ванна			

Таблица 1 – Анализ заселенностей конформаций соединений За и Зв

^{*}Автор выражает глубокую благодарность д.х.н., проф. РАН Рамазанову И.Р. за проведение квантово-химических расчетов конформационного состава соединений **За** и **Зb**

В этой конформации межатомное расстояние между атомами водорода при C(2) и C(25) составляет 2.0 – 2.1 Å, а между C(2) и C(24) – 2.3-2.5 Å, что является необходимым условием для проявления эффекта Оверхаузера. Для соединения **3b** в конформации «ванна», межатомное расстояние между атомами водорода при C(2) и C(23) составляет 2.6 - 2.7 Å, а между C(2) и C(24) – 4.3-4.5 Å. Таким образом, очевидно, что кольцо А при температуре 25°C в соединении **3a** имеет конформацию «кресло», а в соединении **3b** – «искаженная ванна» (Рисунок 21).

Образование 3α-эпимера в более мягких условиях по сравнению с 3βэпимером, по-видимому, объясняется стерическими причинами. Наличие βориентированной метильной ангулярной группы Me(25) при атоме углерода C(10)- приводит к увеличению вероятности атаки углеродным электрофилом енолят-иона A со стерически более доступной α-стороны.



Рисунок 21 – Конформация «кресло» и «ванна» соединений За и Зb

Восстановлением кетогруппы соединений **3a** и **4** с использованием NaBH₄, модифицированного CeCl₃⁻⁷H₂O по методу [126], с высокой стереоселективностью были получены 3β-эпимеры **5** и **6** (схема 17). Найденная в спектрах ЯМР ¹Н соединений **5** и **6** КССВ (${}^{3}J_{H(2),H(3)}$ =10 Гц) протона H(3) с аксиальным протоном H(2) свидетельствовала об аксиальном расположении протона H(3) и следовательно, экваториальном расположении (β-ориентации) OHгруппы. Деблокированием стерически затрудненной карбоксильной функции в соединениях **5** и **6** галогенолизом под действием LiI в DMF [133] были получены C(2)-алкинильные производные бетулиновой и урсоловой кислот **7** и **8** (схема 17).



Схема 17 – Синтез С-2 пропинильных производных бетулиновой и урсоловой кислот

Реагенты и условия: (а) NaBH₄, CeCl₃⁻⁷H₂O, CH₃OH—THF, −30°C→20°C, 2 ч.; (b) LiI, DMF, кипячение, 2 ч.

Бис-пропинильные производные метиловых бетулиновой эфиров И урсоловой кислот 9 или 10 удалось получить при взаимодействии 3кетотерпеноидов 1 или 2 с Bu^tOK в DME. В этой реакции, по-видимому, генерировался енолят-калия Β, взаимодействие которого С избытком пропаргилбромида (мольное соотношение **1** или **2**: $Bu^{t}OK:C_{3}H_{3}Br = 1: 3: 4.4$) привело к продуктам 2,2-бис-алкилирования – терпеноидам 9 и 10 с выходами 53 и 58% соответственно (схема 18).



Схема 18 – Синтез продуктов 2,2-бис-алкилирования – терпеноидов 9 и 10

Реагенты и условия. (a) Bu^tOK, C₃H₃Br, DME, 20°C, 1ч.; (b) Bu^tOK, C₃H₃Br, DME–THF (1:1) 20°C, 1ч.

Структура 2,2-бис-пропинильного производного тритерпеноидов была подтверждена на основании данных спектров 2D (¹H-¹³C)-HMBC, HSQC и DEPT экспериментов. Детальный анализ структуры соединений представлен на примере соединения **9**, для которого наблюдалась корреляция между сигналом

четвертичного атома углерода С-2 при δ 45.98 и сигналами двух пар метиленовых протонов Н-1' и Н-1" в пропинильных фрагментах при δ 2.58 м.д. и 2.69 м.д. (два дублета АВ-типа, ²*J* = 17.0 Гц), и δ 2.86 м.д. и 2.25 м.д. (два дублета АВ-типа, ²*J* = 17.0 Гц) (Рисунок 22).

В спектрах ЯМР ¹³С химические сдвиги геминальных α- и βориентированных пропаргильных заместителей различались и находились, например, для соединения **9** в области 28.62 м.д., 31.01 м.д. (группа CH₂), 79.67 м.д., 81.60 м.д. (группа <u>C</u>≡CH); 70.80 м.д., 71.61 м.д.(группа C≡<u>CH</u>).



Рисунок 22 – Данные экспериментов ЯМР НМВС для соединения 9

Таким образом, разработаны хемоселективные методы синтеза C(2)пропаргил замещенных производных тритерпеноидов лупанового и урсанового типа на основе реакции α-алкилирования пропаргилбромидом енокситриэтилборатов калия или енолятов калия, генерированных из бетулоновой или урсоновой кислот под действием KN(SiMe₃)₂–Et₃B или Bu^tOK. Полученные соединения представляют собой реакционноспособные строительные блоки для синтеза новых потенциальных биологически активных веществ терпеноидной структуры.

2.2 Синтез новых С-2 (1,2,3-триазолил)-связанных аналогов сапонинов пентациклических тритерпеноидов с использованием CuAAC

специфический Сапонины класс широко распространенных — В растительном мире вторичных метаболитов. Молекулы этих биологически активных веществ содержат пентациклический тритерпеноидный или стероидный агликон, названный сапогенином и одну или более сахарных цепей, связанных Огликозидной связью с гидрофобным полициклическим ядром в разных позициях. Тритерпеноидные сапонины отличаются большим разнообразием структур и широкий спектр биологических демонстрируют И фармакологических активностей, таких как гемолитическая, цитотоксическая, противовоспалительная, антимикробная и гиполипидемическая активности [134, 135]. К настоящему времени синтезирована большая группа природных и неприродных гликозидов лупанового, урсанового и олеанового семейства с использованием классических методов образования гликозидных связей при С-3 и/или С-28 атомах тритерпенов [136] (Рисунок 23).



Рисунок 23 – Примеры некоторых тритерпеновых сапонинов

Предполагается, что связывание гидрофильных сахарных звеньев с молекулами тритерпеноидов может улучшить их водорастворимость, абсорбцию и усилить фармакологические свойства. Анализ взаимосвязей структураактивность многочисленных библиотек полученных соединений показал, что их биологическое действие меняется даже при незначительных изменениях в химической структуре и зависит от природы агликона, типа сахарного фрагмента, количества сахарных звеньев в цепи и от позиции, в которой сахарная цепь связана с агликоном [136]. Конъюгаты пентациклических тритерпеноидов с 1Н-1,2,3-триазольными связанные кольцами, исследованы сахарами, В ограниченном числе работ [110, 137]. В связи с этим, открытым остается вопрос, как замена традиционной О-гликозидной связи на искусственный биологически биологическую 1,2,3-триазольный линкер может повлиять активный на активность триазол-содержащих аналогов тритерпеновых сапонинов.

Мы синтезировали ранее неизвестные 1,2,3-триазольные конъюгаты лупановых, урсановых и олеановых тритерпеноидов с моно- и дисахаридами, на основе катализируемой Cu^I реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к ацетиленам (CuAAC) [138]. В последнее десятилетие реакция CuAAC широко востребована в медицинской и биологической химии [139, 140]. Хотя триазольные мостиковые группы не содержатся в природных продуктах, они имеют ряд привлекательных свойств, таких как высокая метаболическая стабильность, водорастворимость и способность образовывать водородные связи с многочисленными ферментами.

Условия реакции подбирали на примере взаимодействия 2α пропаргилбетулоната **3a** с азидом перацетилированной глюкозы **14**. При использовании классического катализатора в CuAAC-реакции аскорбата натрия в системе Bu^tOH-H₂O в разных соотношениях выход целевого продукта через 17-20 часов не превысил 30%. Высокий выход целевого соединения **11** (91%) был достигнут при проведении реакции в течение 20-24 ч в Bu^tOH в присутствии порошка Cu и CuSO₄·5H₂O [130] (схема 19).

57



Схема 19 – Синтез 1,2,3-триазолил связанных гликоконъюгатов тритерпеноидов **11** и **12**

При взаимодействии глюкопиранозилазида **14** с бис-пропинильным произодным **9** в реакцию вовлекались оба С-2 α- и С-2 β-пропинильных заместителя. Для получения триазолилгликопиранозидов тритерпеноидов лупанового, урсанового и олеанового семейства **18а-d**, **19**, **20** использовали С-2 пропинильные производные бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот **7**, **8** и **13** (схема 20).

Сахарные компоненты – гликозилазиды **14-17**, получали взаимодействием пер-О-ацетилированных β-D-глюкозы, β-D-галактозы, α-D-маннозы и β-D-лактозы с триметилсилилазидом в присутствии SnCl₄. Спектральные данные полученных сахаров соответствовали литературным данным [141, 142] (Рисунок 24).



Рисунок 24 – Сахарные компоненты – гликозилазиды 14-17



Схема 20 – Синтез триазолилгликопиранозидов тритерпеноидов **18а-d**, **19**, **20**, **21а-d**, **22** и **23**

Реагенты и условия (*a*) Си порошок, CuSO₄ · 5H₂O, Bu^tOH, 40°C; *b*. Et₃N, MeOH, H₂O, 20°C.

С целью оценки в будущих фармакологических исследованиях взаимосвязи структура-цитотоксическая активность в конъюгатах **18a**, **19** и **20** проварьирован тип тритерпеноидного агликона (остаток бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот), а в соединениях **18a-d** тритерпеноидный агликон (остаток бетулиновой кислоты) связан 1,2,3-триазольным кольцом с разными типами сахарных звеньев. Трансформации завершили деацилированием соединений **18a-d**, **19** и **20** с использованием Et₃N в MeOH [143], получив серию биоконъюгатов **21a-d**, **22** и **23** со свободными гидроксильными группами в сахарных фрагментах с высоким выходом.

Следует отметить, что в конъюгатах **18а-d**, **19**, **19**, **20а-d**, **21** и **23** 1,2,3триазольный цикл и сахар связаны N-гликозидной связью. С целью увеличения структурного разнообразия биоконъюгатов «сахар-тритерпеноид» нами были получены соединения 26-28, в которых триазольное кольцо спейсерировано с сахарным звеном через О-гликозидную связь. Синтез проведен путем взаимодействия азидоэтилгликозидов перацетатов галактозы 24 и лактозы 25 с пропинильным производным бетулиновой кислоты 7 или метилбетулината 5. Азиды 24 и 25 получали гликозилированием защищенных сахаров 2-бромэтанолом в присутствии BF_3 : Et₂O в CH₂Cl₂ с последующим взаимодействием бромэтилгликозидов с NaN₃ в ДМФА [144] (схема 21).



Схема 21 – Синтез триазолилгликоконъюгатов тритерпеноидов **26-28**, связанных с сахарным фрагментом О-гликозидной связью **Реагенты и условия:** *а*. Си порошок, CuSO₄ · 5H₂O, Bu^tOH, 40°C.

Для конструирования гликозилированных тритерпеноидах бис-В триазольного линкера мы использовали ранее разработанную методологию трехкомпонентного циклоприсоединения азида натрия и эпихлоргидрина к пропаргилгликозидам, протекающего С региоселективным раскрытием оксиранового кольца эпихлоргидрина в условиях СиААС [145]. В качестве исходного сахарного субстрата выбрали β-пропаргилгликозид 2,3,4,6-тетра-Оацетил-β-D-глюкопиранозы 29, который синтезировали взаимодействием коммерчески доступного пентаацетата β-D-глюкопиранозы с пропаргиловым

спиртом [146]. «Опе-роt»-конденсация пропаргилгликозида **29** с избытком эпихлоргидрина (2.0 экв.) и NaN₃ (4.0 экв) в присутствии CuSO₄·5H₂O и аскорбат натрия в H₂O при комнатной температуре дала с приемлемым выходом (56%) триазолилазидоспирт **30**, который вовлекли в Cu¹-катализируемую конъюгацию с тритерпеноидами **5** и **7** (схема 22).



Схема 22 – Синтез тритерпеновых конъюгатов **31** и **32** с бистриазольным линкером

Сочетание между алкином 5 и триазолилазидом 30 в присутствии порошка Cu и CuSO₄·5H₂O в Bu¹OH при 40°C дало биоконъюгат 31 с выходом, не превышавшим 20%. Не удалась наша попытка получить соединение 31, используя CuI в присутствии диизопропилэтиламина при кипячении в ТГФ, вероятно из-за низкой реакционной способности триазолилазида 30. Целевой продукт 31 был получен с выходом 62% путем катализируемого CuI взаимодействия триазолилазида 30 с алкином 5 в Bu¹OH при 70°C в течение 23 часов. В этих условиях взаимодействие соединений 30 и 7 дало конъюгат 32 с выходом 53%. Конъюгаты 31 и 32 представляли собой хроматографически неразделимую смесь (1:1, данные ЯМР ¹H) R/S – диастереоизомеров относительно углеродного атома CH-OH в бис-триазольном линкере.

Структуры всех полученных соединений подтверждены данными ¹³C, (¹H, одномерных двумерных APT), (COSY, NOESY) гомо-И гетероэкспериментов (HSQC, HMBC). Определение химических сдвигов атомов терпенового остова проведено сравнением с известными литературными данными [130]. Образование триазольных колец подтверждено появлением в спектрах ЯМР ¹Н соединений **18а-d**, **19**, **20**, **21а-d**, **22**, **23**, **26-28** характеристических сигналов <u>CH</u>=C-N в области 7.33-8.04 м.д. В спектрах ЯМР ¹³С сигналы [1,5]-триазольных углеродных атомов <u>CH</u>=C-N и CH=<u>C</u>-N проявлялись в области 120.3-124.8 и 146.3-147.9 м.д. соответственно (Рисунок 25 и Приложение А).



Рисунок 25 – Характеристические сигналы протонов и углеродных атомов триазольного кольца в спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С триазолилгликоконъюгата тритерпеноида **18а**

В ИК-спектре триазолилазида **30** появление интенсивной абсорбции при 2106 см⁻¹ свидетельствовало о наличии в молекуле азидной функции. В ЯМР ¹Нспектре сигнал протона в триазольном кольце этого соединения резонировал при 7.69 м.д. Образование конъюгатов **31** и **32** было подтверждено сравнением со спектрами ЯМР ¹Н и ¹³С азида **30**. Так, в ЯМР ¹Н-спектре диастереомерной смеси конъюгата **31** протоны обоих триазольных колец резонировали как четыре синглета при 7.48, 7.50, 7.75 и 7.76 м.д. (Рисунок 26).



Рисунок 26 – ЯМР ¹Н-спектр диастереомерной смеси конъюгата **31**

Сигналы углеродных атомов триазольного кольца, связанного с сахарным фрагментом, <u>CH</u>=C-N и CH=<u>C</u>-N резонировали в области 125.0 и 143.8 м.д., а сигналы [1,5]-триазольных углеродных атомов второго триазольного кольца резонировали в области 123.9, 123.8 и 146.3, 146.4 м.д. Аномерный протон сахарной цепи H-1' проявлялся в виде дублета при 4.71 м.д. с КССВ аномерного протона (J= 8.0 Гц) типичной для β-гликозидной связи (Рисунок 27).



Рисунок 27 – ЯМР ¹³С-спектр диастереомерной смеси конъюгата **31**

Цитотоксическая активность полученных гликозидных производных тритерпеноидов была изучена по стандартной методике в Национальном институте рака США (NCI) на панели, состоящей из 60 линий опухолевых клеток человека (лейкемия, меланома, рак легких, толстой кишки, почек, яичников, молочной железы, предстательной железы и центральной нервной системы). При тестировании в одной концентрации (10⁻⁵ M) все соединения проявили слабое цитотоксическое действие, которое не соответствовало критериям отбора для второго этапа испытаний в пяти различных дозах.

Таким образом, с использованием катализируемой Cu^I реакции 1,3диполярного циклоприсоединения между алкинами и азидами синтезирована серия новых C-2 гликоконъюгатов тритерпеноидов лупанового, урсанового и олеанового семейства, в которых сахарный фрагмент и тритерпеновое ядро связаны биологически активными линкерами – моно- или бис-1H-1,2,3триазольными кольцами.

2.3 Синтез новых С-2 (1,2,3-триазолил)-связанных коньюгатов лупановых тритерпеноидов с азидотимидином в качестве потенциальных анти – ВИЧ агентов

Несмотря на успехи, достигнутые в современной анти-ретровирусной терапии, существует насущная необходимость в создании новых анти-ВИЧ агентов. На сегодняшний день Россия занимает 3-е место, после ЮАР и Нигерии, по скорости появления новых случаев ВИЧ-инфицированных. Проблемы борьбы с ВИЧ-инфекцией обусловлены быстрым появлением резистентных штаммов ВИЧ и высокой токсичностью препаратов, дающих многочисленные побочные эффекты при длительном применении. В настоящее время при создании новых анти-ВИЧ препаратов особое внимание уделено соединениям, которые по возможности могут действовать на две и более молекулярные мишени и быть активными на разных стадиях репликационного цикла ВИЧ.

Среди полученных многочисленных полусинтетических производных бетулина и бетулиновой кислоты, особого внимания заслуживают новые потенциальные анти - ВИЧ агенты, демонстрирующие противовирусную активность в наномолярных концентрациях (бевиримат и его аналоги) (Рисунок 28).



Рисунок 28 – Химическая структура бетулиновой кислоты и ее производных с мощной противовирусной активностью ВИЧ-1

Исследования закономерностей взаимосвязи "структура-активность" лупановых тритерпенов с анти-ВИЧ-1 действием показали, что по механизму противовирусного действия производные бетулиновой кислоты в зависимости от структуры С-3 и С-28 фармакофоров подразделяются на два типа. С-3 Ацильные производные бетулиновой или дигидробетулиновой кислот относятся к антиретровирусным соединениям нового класса - ингибиторам вирусной протеазы, которой принадлежит ключевая роль в созревании ВИЧ на поздней стадии репликации вируса [147-149]. Так, наиболее перспективный в этой группе анти-ВИЧ агентов 3-О-(3',3'-диметилсукцинил) бетулинат (DSB, PA-457, MPC-4326 или бевиримат) препятствует расщеплению капсидного прекурсора p25 (CA-sp1) в зрелый капсид p24(CA), что приводит к образованию морфологически дефективных, неинфекционных вирусных частиц [149]. В отличие от бевиримата и его 3-О ацильных аналогов С-28 амидные производные бетулиновой кислоты действуют на начальной стадии внедрения ВИЧ-1 в клетку человека, препятствуя слиянию вируса с клеточной плазматической мембраной [150, 154, 155]. Конструирование двух параллельных боковых цепей при С-3 и С-28 атомах лупанового скелета дало би-функциональные мультитаргетные антиретровирусные соединения. Эта категория лупановых тритерпеноидов показала лучший противовирусный профиль (усиленное подавление вируса и контроль над лекарственно-устойчивыми штаммами ВИЧ-1) по сравнению с соответственными моно-производными бетулина и бетулиновой кислоты [153, 156-159] (Рисунок 28).

В нескольких работах с целью получения новых мультитаргетных антиретровирусных лекарств была выполнена фармакофорная гибридизация производных бетулина и бетулиновой кислоты с AZT (3'-азидо-3'дезокситимидин), первым клинически доступным нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ [89, 92, 102, 160] (Рисунок 29).



Рисунок 29 – Известные примеры фармакофорной гибридизации производных бетулина или бетулиновой кислоты с AZT

Комбинации двух фармакологически активных молекул в гибридные соединения осуществлялись через реакции этерификации или медькатализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение, в которых исходными соединениями послужили С-3 и С-28 алкинильные эфиры или амиды бетулина или бетулиновой кислоты. В результате в целевых продуктах С-3 и С-28

фармакофорные группы, оказывающие значительное влияние на противовирусную активность, были заменены на остаток молекулы AZT. Мы разработали новую стратегию синтеза триазолил-связанных биоконъюгатов AZT с лупановыми тритерпеноидами, в которой использованы производные бетулиновой кислоты с терминальным ацетиленовым фрагментом при С-2 кольца А [161]. Разработанный позиции подход позволил расширить синтетические возможности для варьирования структуры С-3 и С-28 боковых цепей в тритерпеновом фрагменте гибридных соединений AZT- тритерпеноид. Возможности и перспективы этого подхода продемонстрированы на примере синтеза серии из девяти новых C-2 триазолил-связанных конъюгатов AZT с производными бетулиновой кислоты.

Реакцией тритерпеноида 7 с 2,2-диметилянтарным ангидридом при кипячении в пиридине в присутстствии DMAP получили C-2 пропинильный аналог бевиримата **33** с выходом 40% (схема 23).



Схема 23 – Синтез С-2 пропинильного аналога бевиримата 33

Реагенты и условия: *а*) 2,2-диметилянтарный ангидрид, Ру, DMAP, при кипячении

Синтез С-3 и/или С-28-моно- и бифункциональных производных бетулиновой кислоты **39ab-41ab**, **46** и **47**, использованных в дальнейшем в качестве субстратов в СиААС-реакции с АZТ, был проведен, как показано на схеме 24. Производное бетулиновой кислоты **34**, полученное после ацетатной защиты гироксильной группы в тритерпеноиде **7**, трансформировали в карбоксиамиды **36ab-38ab**, **44** и **45** путем взаимодействия, предварительно синтезированного малоустойчивого (С)28-хлорангидрида **35** с некоторыми

диаминами, содержащими свободные или моно-защищенные первичные аминогруппы или встроенный в алкановые цепи пиперазиновый фрагмент.



Схема 24 – Синтез моно- и бифункциональных производных бетулиновой кислоты с С-2 пропаргильным заместителем

Реагенты и условия. *а*. Ac₂O, Py, DMAP, 24°C; *b*. (COCl)₂, CH₂Cl₂, 0°C \rightarrow 20°C; *c*. NH₂-(CH₂)_nNH₂ или BocNH-(CH₂)nNH₂, n=2,8 или метил 5-пиперазин пентаноат или N-Boc-бисаминопропилпиперазин, Et₃N, CH₂Cl₂, 20°C; *d*. 4N NaOH, MeOH, TГФ, 20°C.

При этом при выборе аминов, мы исходили из литературных данных о том, что аналоги бевиримата, содержащие соответствующие С-28 амидные боковые цепи, демонстрировали улучшенный противовирусный профиль по сравнению с бевириматом [150-159]. Так, встраивание пиперазинового фрагмента в С-28 боковую цепь аналогов бевиримата дало соединения с высокой анти-ВИЧ репликационной активностью в отношении резистентных к бевиримату вирусных штаммов [151-153]. Мы синтезировали С-28 пиперазинсодержащие лупановые тритерпеноиды **44** и **45** взаимодействием хлорангидрида с метиловым эфиром 5пиперазинпентановой кислоты и с N-Boc защищенным 1,4-бис(3-аминопропил) пиперазином. Пиперазиновое производное пентановой кислоты синтезировали по методу [150].

Омыление тритерпеноидов **36ab-38ab**, **44** и **45** действием 4н NaOH в MeOH-ТГФ дало тритерпеноиды **39ab-41ab**, **46** и **47**, часть из которых (соединения **41a**, **46**, **47**) были напрямую вовлечены в CuAAC-реакцию с AZT с получением гибридных молекул **51** – **53**. Амиды **39ab** и **41ab** ацилировали 2,2диметилянтарным ангидридом с получением тритерпеноидов **42ab** и **43ab** с выходом 42-90% (схема 24 и рисунок 30).

Полученные эфиры 42ab, **43ab** фармакофорной использовали В гибридизации с АZT, как С-3 и С-28 бифункциональные аналоги бетулиновой кислоты. Наши попытки вовлечь в CuAAC реакцию тритерпеноиды 40ab, содержащие в боковой цепи первичные аминогруппы не увенчались успехом. Биоконъюгаты были получены с низким выходом, а их выделение методом колоночной хроматоргафии на SiO₂ было затруднительно из-за низкой хроматографической подвижности полярных соединений. Вместе с тем, из ранее проведенных исследований следует, что использование защищенных аминов (N-Вос аминокислоты [159] или N-ацетиламины [157]) в дизайне бифункциональных бетулиновой кислоты не аналогов оказывает негативного влияния на противовирусную активность потенциальных анти-ВИЧ агентов по сравнению с прототипами. Взаимодействие С-2 пропаргильных производных бетулиновой кислоты 7 и 34 с AZT под действием CuI в Bu^tOH при 70°C дало после очистки методом колоночной хроматографии на SiO₂ целевые соединения 48 и 49 с выходом 70% и 55% соответственно (Рисунок 30).

Однако в этих условиях взаимодействие пропинильных производных **33**, **42ab** и **43ab** с AZT протекало в течение длительного времени, а выход конечных продуктов не превышал 32%. Значительное влияние на условия проведения реакции и выход конъюгатов оказала замена растворителя Bu^tOH на ДMSO. При использовании CuSO₄·5H₂O и аскорбата натрия в DMSO CuAAC-реакция при комнатной температуре в течение 2-3 ч привела к целевым триазол-содержащим конъюгатам **50 - 57** с выходом 60-73% после хроматографической очистки продуктов на SiO₂ от растворителя и следовых количеств меди и реагентов.



Рисунок 30 – СиААС-реакция в синтезе конъюгатов АZT с С-3 и/или С-28-моноили бифункциональными аналогами бетулиновой кислоты

полученных соединений Структуры подтверждены всех данными ¹³C, (^{1}H) одномерных APT), двумерных гомо-(COSY. NOESY) И гетероэкспериментов (HSQC, HMBC). Известно, что этерификация бетулиновой кислоты 2,2-диметилянтарным ангидридом при кипячении в пиридине в присутствии DMAP приводит к смеси 3-О-(3,3'-диметилсукцинил)- и 3-О-(2,2'диметилсукцинил)- производных бетулиновой кислоты с преимущественным образованием 3,3'-диметилсукцинил изомера (соотношение региоизомеров 95:5) [147, 148]. Полученные нами диметилсукцинильные эфиры 33, 42ab и 43ab и их конъюгаты 50, 54-57 после хроматографической очистки на SiO₂ были индивидуальными соединениями по результатам ВЭЖХ-анализа и ЯМРспектроскопии. ЯМР спектры соединений 33 и 42ab и 43ab имели подобные сдвиги, и поэтому мы обсуждаем здесь спектральные данные тритерпеноида 33,

как представителя этой серии соединений. Структура сукцинильной группы соединения **33** была подтверждена на основании данных спектров 2D (¹H-¹³C)-HMBC, в которых наблюдалась корреляция между сигналами метиленовых протонов при δ 2.67 и 2.73 м.д. (два дублета АВ-типа, *J*=15.0 Гц) и сигналом карбонильного углерода C-1' при δ 171.01 м.д. Сигналы протонов геминальных метильных групп Me-3' коррелировали с сигналом при 183.39 м.д., который принадлежал атому карбоксильной группы C-4'. Отнесение химического сдвига при δ 171,01 м.д. к карбонильному углероду C-1' следовало из корреляции с сигналом протона H-3 (Рисунок 31). Определение химических сдвигов атомов терпенового остова проведено также сравнением с известными литературными данными [92].



Рисунок 31 – Данные экспериментов ЯМР НМВС для соединения 33

Образование триазольных колец подтверждено появлением в спектрах ЯМР ¹Н соединений **48-57** характеристических сигналов <u>CH</u>=C-N в области 7.45-7.90 м.д. В спектрах ЯМР ¹³С сигналы [1,5]-триазольных углеродных атомов <u>CH</u>=C-N

и CH=<u>C</u>-N проявлялись в области 121.85-123.88 и 145.67-148.10 м.д. соответственно (Рисунок 32 и Приложение А).



Таким образом, нами синтезированы новые три-замещенные производные бетулиновой кислоты, содержащие 3-О-ацильные, С-28-амидные боковые цепи и пропинильный заместитель при С-2 позиции кольца А лупанового ядра, включая аналоги ранее выявленных анти-ВИЧ соединений-лидеров **33** [149], **43b** [157] и **46** [150, 153]. Новые тритерпеноиды успешно вовлечены в конъюгацию с AZT с использованием CuAAC.

2.4 Изучение цитотоксической активности *in vitro* 2α-пропинильного производного бетулиновой кислоты 7 и его некоторых конъюгатов с сахарами 21a-d, 22, 23

Изучение цитотоксической активности проводилось в отношении панели состоящей из 60 линий опухолевых клеток человека в Национальном институте рака США (NCI) по стандартному протоколу (http://dtp.cancer.gov/btp/ivclsp.html). Исследования проводились в 2 этапа.
Культура клеток													
Остаточный рост клеточной культуры (% к контролю)													
Лейкемия	Немелкокле	Рак	Рак	Меланома	Рак яичников	Рак	Рак	Рак груди					
	точный рак	толстой	ЦНС			почек	простаты						
	легкого	кишки											
CCRF-	A549/ATCC	COLO	SF-268	LOX IMVI	IGROV-1	786-0	PC-3	MCF7					
CEM 34.13	16.95	205	66.46	44.31	60.15	-1.51	4.77	34.67					
		83.23											
HL-60(TB)	EKVX	HCC-	SF-295	MALME-3M	OVCAR-3	A498	DU-145	MDA-MB-					
44.23	55.40	2998	12.82	52.96	-33.48	82.75	57.44	231/ATCC					
		64.66						20.75					
K-562	HOP-62	HCT-116	SF-539	M14	OVCAR-4	ACHN		HS 578T					
35.08	58.99	9.20	53.78	60.33	-18.74	6.77		33.38					
MOLT-4	HOP-92	HCT-15	SNB-19	MDA-MB-	OVCAR-5	RXF-		BT-549					
26.81	-6.27	31.99	56.78	435	95.67	393		28.99					
				68.54		6.63							
RPMI-	NCI-H226	HT29	SNB-75	SK-MEL-2	OVCAR-8	SN12C		T-47D					
8226 24.14	29.10	35.93	-8.42	80.32	45.83	39.31		51.12					
SR	NCI-H23	KM12	U251	SK-MEL-28	NCI/ADR-	TK-10		MDA-MB-468					
45.48	47.95	24.78	26.33	91.98	RES	85.67		-2.92					
					44.01								
	NCI-H322M	SW-620		SK-MEL-5	SC-OV-3	UO-31							
	67.48	33.15		74.54	74.27	23.50							
	NCI-H460			UACC-257									
	10.41			70.94									
	NCI-H522			UACC-62									
	61.83			72.25									

Таблица 2 – Цитотоксическая активность *in vitro* терпеноида 7 в дозе 10^{-5} моль·л⁻¹

На первом этапе соединения тестировались на антипролиферативную активность при одной высокой дозовой концентрации (10^{-5} моль·л⁻¹). Гликозиды **21а-d, 22, 23** в этой концентрации проявили слабую активность, в то время как тритерпеноид **7** показал хорошую активность и был отобран для второго этапа испытаний на той же панели опухолевых клеток человека, но уже в пяти логарифмических концентрациях(10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} моль·л⁻¹). Результаты изучения цитотоксической активности тритерпеноида **7** приведены в таблицах 2 и 3.

Оценка в пяти концентрациях проводилась по трем параметрам GI_{50} (концентрация соединения, вызывающая уменьшение роста клеток на 50%), TGI (концентрация соединения вызывающая 100% ингибирование роста клеток) и LC_{50} (концентрация, вызывающая гибель 50% раковых клеток в конце инкубационного периода, 48 часов).

Культура	Параметры о концентраци	ценки соедине иях 10 ⁻⁴ , 10 ⁻⁵ , 10	ния 7 в пяти) ⁻⁶ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁸	Культура клеток	Параметры оценки соединения 7 в пяти концентрациях 10 ⁻⁴ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁸				
клеток		МОЛЬ•Л⁻¹	•		МОЛЬ•Л ⁻¹				
KICTOR	GI ₅₀ /	TGI/	LC ₅₀ /		GI ₅₀ /	TGI/	LC ₅₀ /		
	μмоль∙л⁻¹	µмоль∙л⁻¹	µмоль∙л ⁻¹		µмоль∙л⁻¹	µмоль∙л⁻¹	μмоль∙л⁻¹		
	Лейке	мия		Рак толстой кишки					
CCRF-CEM	2.36	9.02	>100	COLO 205	2.09	4.68	12.9		
HL-60(TB)	2.57	>100	>100	HCC-2998	4.44	38.4	>100		
K-562	2.32	20.9	>100	HCT-15	1.89	6.61	61.6		
MOLT-4	3.16	>100	>100	HT29	1.93	3.69	7.07		
RPMI-8226	1.68	14.7	>100	KM12	1.64	4.83	37.8		
SR	3.12	11.9	51.5	SW-620	1.98	4.28	9.27		
He	емелкоклеточні	ый рак легкого		Меланома					
A549/ATCC	1.31	2.80	5.98	LOX IMVI	2.63	8.67	34.6		
EKVX	2.63	10.6	46.1	MALME- 3M	2.53	5.82	19.8		
HOP-62	2.08	5.28	18.0	M14	2.05	4.68	13.9		
HOP-92	1.70	4.18	10.9	MDA-MB- 435	3.03	10.8	55.0		
NCI-H226	2.05	6.56	29.3	SK-MEL-2	2.40	6.78	34.6		
NCI-H23	2.38	6.95	36.7	SK-MEL-28	2.75	7.60	27.9		
NCI-H322M	3.09	16.7	92.4	SK-MEL-5	2.27	5.58	26.4		
NCI-H460	1.62	3.18	6.23	UACC-257	3.73	13.4	48.3		
NCI-H522	2.95	12.3	4.74	UACC-62	2.64	9.84	37.1		
	Рак яич	ников		Рак почек					
IGROV-1	4.21	15.6	48.7	786-0	1.71	3.40	6.77		
OVCAR-3	1.70	3.15	5.84	A498	1.88	4.19	9.33		
OVCAR-4	1.93	3.83	7.58	ACHN	1.50	3.18	6.75		
OVCAR-5	3.07	11.6	58.0	RXF-393	1.70	3.52	7.29		
OVCAR-8	2.17	4.81	12.5	SN12C	2.98	11.6	36.6		
NCI/ADR- RES	2.03	5.24	23.6	TK-10	1.85	4.44	12.0		
SC-OV-3	2.39	5.25	17.1	UO-31	1.83	5.33	19.9		
	Рак про	статы		Рак ЦНС					
PC-3	1.50	3.52	8.25	SF-268	2.81	10.1	35.6		
DU-145	2.23	10.8	37.9	SF-295	1.45	3.17	6.92		
	Рак гр	уди		SF-539	2.68	7.88	32.2		
MDA-MB- 231/ATCC	2.32	6.11	23.1	SNB-19	3.04	13.4	43.8		
HS 578T	2.34	7.01	>100	SNB-75	1.95	4.12	8.72		
BT-549	2.52	8.73	50.9	U251	1.57	3.03	5.87		
T-47D	1.79	4.66	16.1	_					
MDA-MB-	2.21	5.29	21.1						

Таблица 3 – Цитотоксическая активность *in vitro* терпеноида **7** в дозах 10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸ моль·л⁻¹

Тритерпеноид 7 проявил избирательное цитостатическое действие в отношении субпанели клеточных линий рака толстой кишки и рака почек в среднем с величиной GI₅₀ 1.5 – 2.0 µM.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры получали на спектрометре «SpecordIR-75» в тонком слое или в растворе СНСІ₃. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С регистрировали на приборе «Bruker AVANCE-500» (рабочая частота для ¹Н 500.13 МГц; для ¹³С 100.62 МГц), внутренний стандарт Me₄Si, растворитель CDCl₃, MeOD, DMSO. Macc-спектры записывали на спектрометре «Bruker-AutoflexIII» в режиме MALDI TOF с регистрацией положительных ионов и использованием в качестве матриц 2.5дигидроксибензойной и α-циан-4-гидроксициннамовой кислот. Оптическое вращение определяли на поляриметре «Perkin–Elmer-141», $[\alpha]_D$ – удельное вращение, (град · мл) · (г · дм)⁻¹, c – концентрация раствора, г · (100 мл)⁻¹. Элементный анализ выполнен на анализаторе «Karlo Erba 1106». Для ТСХ использовали пластинки Sorbfil (Сорбполимер, Краснодар, Россия) в системе EtOAc-гексан, 1:10, проявитель - анисовый альдегид. Для колоночной хроматографии применяли силикагель L (50-160 мкм) марки КСКГ. В работе использовали BEt₃ (1 M paствор в DME), KN(SiMe₃)₂ (1 M paствор в $T\Gamma\Phi$), Bu^tOK, пропаргил бромистый, CeCl₃[•]7H₂O, NaBH₄, LiI, CH₃COCl, TMSiN₃, Et₃N, аскорбат натрия, DMF, DME, SnCl₄ (1M раствор в CH₂Cl₂), BF₃·Et₂O, 2-бромоэтанол, Bu^tOH, порошок Cu, NaN₃, эпихлоргидрин, DMAP, 2,2 – диметилянтарный ангидрид, ди-трет-бутилдикарбонат, диметилсульфоксид, пиперазин, метилбромвалерат, 3'-азидо-3'-деокситимидин, этилендиамин, 1,8-диаминооктан, 1,4бис(3-аминопропил)пиперазин, бетулиновая кислота, урсоловая кислота, олеаноловая кислота, пропаргиловый спирт, уксусный ангидрид фирмы «Acros Organics». ТГФ, DME кипятили и перегоняли над натрием. Бетулоновую, урсоновую и олеаноловую кислоты и их метиловые эфиры получали по известным методикам [162-164]. Восстановление кетогруппы соединений За и 4 проводили по методу [126]. Деблокирование карбоксильной функции в соединениях 5 и 6 проводили по методу [133]. Азиды β-D-глюкопиранозидов получали по известным методикам [141, 1421. Ацилирование 2.2диметилянтарным ангидридом проводили по методу [92]. Пиперазиновое

производное пентановой кислоты и соединения с N-Вос защищенным 1,4-бис(3аминопропил) пиперазином предварительно приготовили по методу [150, 165].

3.1 Синтез С(2)-пропаргильных производных бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот

α-Алкилирование соединений 1 и 2 пропаргилбромидом под действием KN(SiMe₃)₂-BEt₃ (общая методика).

К раствору 0,2 г (0.43 ммоля) соединения **1** в 2 мл DME или **2** в 2 мл DME– THF (1:1) при комнатной температуре в атмосфере аргона при перемешивании добавили 0.55 мл (0.55 ммоля) 1М раствора KN(SiMe₃)₂ в TГФ. Через 15 мин к раствору добавили 1.7 мл (1.7 ммоля) 1М раствора Et₃B в DME, перемешивали 45 мин и прибавили раствор 0.07 мл (0.85 ммоля) пропаргилбромида. Реакционную смесь перемешивали в течение контрольного времени (1 ч, контроль TCX). Затем прибавили 3М HCl до нейтральной pH реакционной среды, разбавили 1.5 мл H₂O и экстрагировали EtOAc (4×10 мл). Объединенные экстракты сушили MgSO₄. Остаток упаривали и хроматографировали на колонке SiO₂ (гексан–EtOAc 30:1 \rightarrow 1:1), получили соединения **3аb** и **4**.

Метил-2α-пропаргил-3-оксолуп-20(29)-ен-28-оат (3а)



Белые кристаллы, выход 0.19 г (88%). Т. пл. 57-59°С. [α]_D¹⁹ −36.3 (*с* 0.89, СНСl₃). ИК-спектр, (СНСl₃, ν/см⁻¹): 3309(≡С–Н), 1724(С=О).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., *J*/Гц): 0.95, 0.99, 1.05, 1.06, 1.13 (все с, по 3H; C(23)H–C(27)H); 1.68 (с, 3H, C(30)H); 1.11–2.26 (м, 21H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и 1H, C(1')H^b); 1.95 (уш.с, 1H, C(3')H); 2.32 (дд, 1H, C(1)H^a, J = 5, J = 13.5); 2.60 (дт, 1H, C(1')H^a), J = 3, J = 16.5); 2.84 (м, 1H, C(2)H); 2.99 (м, 1H, C(19)H); 3.68 (с, 3H, OMe); 4.59, 4.73 (оба уш. с, 2H, C(29)H).

Спектр ЯМР ¹³С (б, м.д., *J*/Гц): 14.62 (С(27)); 16.10 (С(25)); 16.10 (С(26)); 19.28 (С(6)); 19.28 (С(1')); 19.48 (С(30)); 21.16 (С(11)); 21.63 (С(24)); 25.40 (С(12)); 25.40 (С(23)); 29.61 (С(15)); 30.52 (С(21)); 32.13 (С(16)); 34.07 (С(7)); 36.93 (С(22)); 37.39 (С(10)); 38.21 (С(13)); 40.76 (С(8)); 41.25 (С(2)); 42.50 (С(14)); 46.56 (С(1)); 46.97 (С(19)); 48.26 (С(4)); 49.42 (С(18)); 50.15 (С(9)); 51.28 (СООМе); 56.45 (С(17)); 57.31 (С(5)); 69.45 (С(3')); 82.95 (С(2')); 109.72 (С(29)); 150.41 (С(20)); 176.58 (С(28)); 215.67 (С(3)).

Найдено, (%): С 80.6, Н 9,9. Вычислено, (%):С 80.58, Н 9.94. Масс-спектр, *m/z* для C₃₄H₅₀O₃ [M+Na]⁺ 529.3. *M* 506.4.

Метил-3β-пропаргил-3-оксолуп-20(29)-ен-28-оат (3b)



Белые кристаллы. Т. пл. 82-84°С. [α]_D¹⁹ +101° (*с* 0.7, CHCl₃). ИК-спектр, (CHCl₃, ν/см⁻¹): 3309(≡С–Н); 1724(С=О).

Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., *J*/Гц): 0.68, 0.92, 1.02, 1.04, 1.08 (все с, по 3H; C(23)H–C(27)H); 1.20–2.28 (м, 22H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и 1H, C(1')H^b); 1.70 (с, 3H, C(30)H); 1.94 (уш.с, 1H, C(3')H); 2.52 (м, 1H, C(1')H^a); 2.99, 3.02 (м, 2H, C(2)H, C(19)H); 3.67 (с, 3H, OMe); 4.62, 4.75 (оба уш. с, 2H, C(29)H).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Γ ц): 15.25 (C(24)); 15.33 (C(27)); 18.47 (C(25)); 19.43 (C(26)); 19.43 (C(30)); 19.86 (C(1')); 20.07 (C(6)); 22.02 (C(11)); 25.67 (C(12)); 29.16 (C(23)); 29.64(C(15)); 30.58 (C(21)); 32.05(C(16)); 32.93 (C(7)); 36.76 11(C(10)); 36.94 (C(22)); 38.53 (C(13)); 40.43 (C(2)); 40.62 (C(8)); 42.44 (C(14)); 46.50 (C(4)); 46.89(C(19)); 48.16 (C(1)); 49.36 (C(18)); 49.98 (C(9)); 51.30 (COOMe); 52.28 (C(5)); 56.55 (C(17)); 69.06 (C(3')); 82.77(C(2')); 109.62 (C(29)); 150.54 (C(20)); 176.60 (C(28)); 218.35(C(3)).

Найдено (%): С, 80.71; Н, 9.86. Вычислено, (%):С 80.58, Н 9,94. Массспектр, *m/z* для С₃₄H₅₀O₃ [M+Na]⁺ 529.3. *M* 506.4.

Метил-2α-пропаргил-3-оксоурс-12ен-28-оат (4)



Бесцветные кристаллы, выход 0.16 г (74%). Т. пл. 84–86°С. [α]_D¹⁹ +4 (*c* 0.06, СНСl₃). ИК-спектр, (СНСl3, v/см⁻¹): 3310(≡С–Н), 2119 (С≡С), 1722 (С=О).

Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Γ ц): 0.82, 1.07, 1.08, 1.09, 1.23 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H); 0.85 (д, 3H, C(29)H, J=6.5); 0.95 (д, 3H, C(30)H, J=6.5); 1.13–2.30 (м, 20H, CH, CH₂ в урсоновом скелете и 1H, C(1')H^b); 1.97 (уш. с, 1H, C(3')H); 2.32 (дд, 1H, C(1)H^a, J =13, J = 5); 2.61 (дт, 1H, C(1')H^a, J =16.5, J =3); 2.86 (м, 1H, C(2)H); 3.62 (с, 3H, OMe); 5.27 (с, 1H, C(12)H).

Спектр ЯМР ¹³С (б, м.д., *J*/Гц): 15.58 (С(25)); 17.03 (С(26)); 17.08 (С(29)); 19.31 (С(6)); 19.49 (С(1')); 21.17 (С(30)); 21.92 (С(24)); 23.51 (С(11)); 23.57(С 27)); 24.17 (С(16)); 25.21 (С(23)); 28.01 (С(15)); 30.62 (С(21)); 32.69 (С(7)); 36.59 (С(22); 37.12 (С(10)); 38.85 (С(20)); 39.00 (С(19)); 39.56 (С(8)); 41.24 (С(2)); 42.09 (С(14)); 46.25 (С(1)); 47.08 (С(9)); 48.06 С(4)); 48.24 (С(17)); 51.47 (СООМе); 52.84 (С(18)); 57.17 (С(5)); 69.48 (С(3')); 82.97 (С(2')); 125.14 (С(12)); 138.39 (С(13)); 177.99 (С(28)); 215.59 (С(3)).

Найдено (%): С, 80.5; Н, 9.8. Вычислено (%): С, 80.58; Н, 9.94. Масс-спектр, *m/z* для C₃₄H₅₀O₃ [M+Na]⁺ 529.3. *M* 506.4.

Восстановление кетонов За и 4 NaBH₄ раствором CeCl₃·7H₂O

Раствор CeCl₃ · 7H₂O (0.19 г, 0.5 ммоль) в смеси растворителей TГФ и метанола (1:1) (2 мл) добавляли по каплям в течение 3 мин в раствор соединения **За** или **4** (0.4 ммоль) в смеси ТГФ и метанола (1:2) (7.5 мл), и охлаждали до - 30°C в атмосфере аргона. Через 15 мин, небольшими порциями, в течение 5 мин добавляли NaBH₄ (0.03 г, 0.8 ммоль), температуру повышали до 20°C и смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч (контроль по TCX). Затем реакционную смесь нейтрализовали 5% HCl и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Экстракт промывали последовательно насыщенным водным раствором NaHCO₃ и

водой, сушат над MgSO₄ и растворитель выпаривают в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией на SiO₂ используя в качестве элюента гексан / EtOAc (от 30: 1 до 1: 1) для получения соединения **5** или **6**.

Метил-2α-пропаргил-3β-гидроксилуп-20(29)-ен-28-оат (5)



Кристаллы белого цвета, выход 0.14 г (75%). т. пл. 105–107°С, [α]_D¹⁹ + 8.6 (*c* 1.1, CHCl₃). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3481 (− OH); 3308 (≡С–Н); 1725 (С=О).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., *J*/Гц): 0.79, 0.87, 0.93, 0.98, 0.99 (все с, по 3Н; C(23)H–C(27)H); 0.74–2.25 (м, 22H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете); 1.69 (с, 3H, C(30)H); 1.84 (дд, 1H, C(1)H^a, *J* =5, *J* =15); 1.99 (уш. с, 1H, C(3')H); 2.33 (ддд, 1H, C(1')H, *J*=3, *J*=7, *J*=16.5); 2.43 (дт, 1H, C(1')H, *J*=3, *J*=16.5); 3.00 (м, 1H, C(19)H); 3.02 (д, 1H, C(3)H, *J*=10); 3.68 (с, 3H, OMe); 4.60, 4.74 (оба уш. с, 2H, C(29)H).

Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., *J*/Гц): 14.74 (С(27)); 15.95 (С(25)); 16.20 (С(26)); 16.94 (С(23)); 18.50 (С(6)); 19.33 (С(30)); 20.92 (С(11)); 22.37 (С(1')); 25.51 (С(12)); 28.31 (С(24)); 29.64 (С(15)); 30.55 (С(21)); 32.17 (С(16)); 34.26 (С(7)); 34.81 (С(2)); 36.97 (С(22)); 37.34 (С(10)); 38.26 (С(13)); 39.10 (С(4)); 40.70 (С(8)); 42.44 (С(14)); 44.83 (С(1)); 46.98 (С(19)); 49.48 (С(18)); 50.50 (С(9)); 51.27 (СООМе); 55.43 (С(5)); 56.51 (С(17)); 81.43 (С(3)); 69.96 (С(3')); 83.00 (С(2')); 109.65 (С(29)); 150.52 (С(20)); 176.65 (С(28)).

Найдено (%): С, 80.32; Н, 10.19. С₃₄Н₅₂О₃. Вычислено (%): С, 80.26; Н, 10.30. Масс-спектр, *m/z* для С₃₄Н₅₂О₃ [M+H]⁺ 509.0. *M* 508.4.

Метил-2α-пропаргил-3β-гидроксиурс-12ен-28-оат (6)



Кристаллы белого цвета, выход 0.16 г (84%). Т. пл. 229–231°С, [α]_D¹⁹ +31 (*c* 0.5, CHCl₃). ИК-спектр, v/см⁻¹: 3545 (− OH); 3308 (≡С–Н); 1715 (С=О).

Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Γ ц): 0.77, 0.82, 0.98, 1.02, 1.10 (все с, по 3H; C(23)H–C(27)H); 0.89 (д, 3H, J = 8, C(29)H,); 0.95 (д, 3H, J = 7, C(30)H,); 0.90–2.06 (м, 21H, CH, CH₂ в урсоловом скелете); 2.02 (уш. с, 1H, C(3')H); 2.25 (д, 1H, J = 10, C(18)H,); 2.36 (ддд, 1H, J = 2, J = 5, J=16.5, C(1')H,); 2.43 (дт, 1H, C(1')H, J=3, J=16.5); 3.05 (д, 1H, J=10, C(3)H,); 3.62 (с, 3H, OMe); 5.27 (с, 1H, C(12)H).

Спектр ЯМР ¹³С (б, м.д., *J*/Гц): 16.28 (С(25)); 16.47 (С(24)); 16.94 (С(26)); 17.04 (С(29)); 18.53 (С(6)); 21.19 (С(30)); 22.32 (С(1')); 23.36 (С(11)); 23.65 (С(27)); 24.23 (С(16)); 28.02 (С(15)); 28.48 (С(23)); 30.66 (С(21)); 32.91 (С(7)); 34.67 (С(2)); 36.64 (С(22)); 37.16 (С(10)); 38.88 (С(20)); 39.00 (С(4)); 39.02 (С(19)); 39.52 (С(8)); 42.05 (С(14)); 44.68 (С(1)); 47.48 (С(9)); 48.09 (С(17)); 51.46 (СООМе); 52.88 (С(18)); 55.31 (С(5)); 69.99 (С(3')); 81.56 (С(3)); 83.02 (С(2')); 125.52 (С(12)); 138.16 (С(13)); 178.06 (С(28)).

Найдено (%): С, 80.17; Н, 10.24. Вычислено (%): С, 80.26; Н, 10.30. Массспектр, *m/z* для С₃₄H₅₂O₃ [M+H]⁺ 509.0. *M* 508.4.

Галогенолиз соединений 5 и 6 с LiI в ДМФА

LiI (0.70 г, 5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 5 или 6 (0,3 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч (контроль с помощью TCX), разбавляли водой (2 мл) и нейтрализовали 5% HCl (водный). Продукт экстрагировали EtOAc (4×10 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ с гексан/EtOAc (от 30: 1 до 1: 1) в качестве элюента, для синтеза соединений 7 или 8.

2α-пропаргил-3β-гидроксилуп-20(29)-ен-28-овая кислота (7)



Кристаллы белого цвета, выход 0.10 (74%). Т. пл. 232-234 °С, [α]_D¹⁹ – 17.3 (*с* 0.8, EtOAc). ИК-спектр, v/см⁻¹: 3306 (≡С–Н); 1686 (С=О).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., *J*/Гц): 0.79, 0.88, 0.96, 0,99, 1.00 (все с, по 3Н, C(23)H–C(27)H); 0.87–2.43 (м, 22H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и 1H, C(3')H, 2H, C(1')H); 1.71 (с, 3H, C(30)H); 1.85 (дд, 1H, C(1)H^a, *J* =3, *J* =13); 3.03 (м, 1H, C(19)H); 3.05 (м, 1H, C(3)H, *J*=10); 4.62, 4.76 (оба уш. с, по 1H, C(29)H).

Спектр ЯМР ¹³С (б, м.д., *J*/Гц): 14.72 (С(27)); 16.03 (С(25)); 16.18 (С(23)); 16.93 (С(26)); 18.48 (С(6)); 19.32 (С(30)); 20.88 (С(11)); 22.37 (С(1')); 25.48 (С(12)); 28.31 (С(24)); 29.66 (С(16)); 30.52 (С(21)); 32.15 (С(15)); 34.24 (С(7)); 34.78 (С(2)); 37.08 (С(22)); 37.36 (С(4)); 38.42 (С(13)); 39.1 (С(10)); 40.72 (С(8)); 42.49 (С(14)); 44.83 (С(1)); 46.93 (С(19)); 49.26 (С(18)); 50.45 (С(9)); 55.41 (С(5)); 56.37 (С(17)); 69.98 (С(3')); 81.52 (С(3)); 82.95 (С(2')); 109.76 (С(29)); 150.37 (С(20)); 182.24 (С(28)).

Найдено (%): С, 79.86; Н, 10.23. Вычислено (%): С, 80.11; Н, 10.19. Массспектр, *m/z* для С₃₃H₅₀O₃ [M+H]⁺ 494.3. *M* 493.2.

2α-пропаргил-3β-гидроксиурс-12ен-28-овая кислота (8)



Кристаллы белого цвета, выход 0.10г (74%). Т. пл. 215–217 °С, [α]_D¹⁹ + 16 (*c* 0.6, EtOAc). ИК-спектр, v/см⁻¹: 3552 (−OH); 3282 (≡С–H); 1690 (С=О).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., *J*/Гц): 0.78, 0.80, 0.99, 1.02, 1.10 (все с, по 3Н, C(23)H–C(27)H); 0.87 (д, 3H, C(29)H, *J*=6.5); 0.91–2.10 (м, 21H, CH, CH₂ в урсоловом скелете); 0.96 (д, 3H, C(30)H, *J*=6); 2.02 (уш. с, 1H, C(3')H); 2.19 (д, 1H,

С(18)H, *J*=11); 2.36 (дд, 1H, C(1')H, *J*=16.5, *J*=4.5); 2.43 (дт, 1H, C(1')H, *J*=16.5, *J*=2.5); 3.05 (д, 1H, C(3)H, *J*=10); 5.25 (с, 1H, C(12)H).

Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., *J*/Гц): 16.31 (С(25)); 16.44 (С(24)); 16.99 (С(26)); 17.15 (С(29)); 18.47 (С(6)); 21.19 (С(30)); 22.32 (С(1')); 23.32 (С(11)); 23.67 (С(27)); 24.01 (С(16)); 27.97 (С(15)); 28.47 (С(23)); 30.6 (С(21)); 32.83 (С(7)); 34.63 (С(2)); 36.73 (С(22)); 37.19 (С(10)); 38.82 (С(20)); 39.00 (С(4)); 39.01 (С(19)); 39.49 (С(8)); 41.93 (С(14)); 44.63 (С(1)); 47.43 (С(9)); 47.97 (С(17)); 52.48 (С(18)); 55.29 (С(5)); 0.04 (С(3')); 81.57 (С(3)); 83.01 (С(2')); 125.76 (С(12)); 137.91 (С(13)); 184.19 (С(28)).

Найдено (%): С, 79.12; Н, 10.24. Вычислено (%): С, 80.11; Н, 10.19. Массспектр, *m/z* для С₃₃H₅₀O₃ [M+H]⁺ 494.4. *M* 493.2.

2,2-Бис-алкинирование соединений 1 и 2 (общая методика)

При перемешивании к раствору 0.2 г (0.43 ммоля) соединений **1** в 2 мл DME или **2** в 2 мл DME–THF (1:1) при комнатной температуре прибавляли 0.15 г (1.29 ммоля) Bu^tOK. Затем к реакционной массе прибавляли 0.16 мл (1.89 ммоля) пропаргилбромида. Реакционную смесь перемешивали 1ч (контроль TCX). Затем прибавляли 3M HCl до нейтральной pH реакционной среды, разбавили 2 мл H₂O и экстрагировали EtOAc (4×10 мл). Объединенные экстракты сушили MgSO₄. Остаток упаривали и хроматографировали на колонке SiO₂(гексан–EtOAc 30:1 \rightarrow 1:1), получили 0.14 г (58%) соединения **9** и 0.12 г (53%) соединения **10**.

Метил-2,2-биспропаргил-3-оксолуп-20(29)-ен-28-оат (9)



Бесцветные кристаллы. Т. пл. 78–80°С, [α]_D²⁰ +55.6 (*с* 0.8, CHCl₃). ИК-спектр, v/см⁻¹: 3309 (≡С–Н); 1724 (С=О).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., *J*/Гц): 0.75, 0.94, 1.01, 1.09, 1.19 (все с, по 3Н; C(23)H–C(27)H); 1.25–2.27 (м, 22H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и 1H,

С(1')Н^b); 1.70 (с, 3H, C(30)H); 1.97 (уш. с, 1H, C(3")H); 2.05 (уш. с, 1H, C(3')H); 2.58 (д, 1H, C(1")H^b, *J*=17); 2.72 (д, 1H, C(1")H^a, *J*=17); 2.86 (д, 1H, C(1')H^a, *J*=17); 3.00 (м, 1H, C(19)H); 3.68 (с, 3H, OMe); 4.61, 4.75 (оба уш. с, по 1H, C(29)H).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Γ ц): 14.65 (C(27)); 15.29 (C(25)); 17.15 (C(26)); 19.4 (C(30)); 20.26 (C(6)); 21.74 (C(11)); 23.08 (C(24)); 25.63 (C(12)); 28.62 (C(1")); 29.59 (C(15)); 29.59 (C(23)); 30.57 (C(21)); 31.01 (C(1')); 32.05 (C(16)); 32.91 (C(7)); 36.75 (C(10)); 36.92 (C(22)); 38.37 (C(13)); 40.5 (C(8)); 42.5 (C(14)); 45.98 (C(2)); 46.89 (C(19)); 47.71 (C(4)); 49.36 (C(18)); 49.71 (C(9)); 50.94 (C(1)); 51.29 (COOMe); 51.58 (C(5)); 56.51 (C(17)); 70.8 (C(3")); 71.61 (C(3')); 79.67 (C(2')); 81.6 (C(2")); 109.63 (C(29)); 150.51 (C(20)); 176.57 (C(28)); 217.3 (C(3)).

Найдено (%): С, 81.62; Н, 9.34. Вычислено (%): С, 81.57; Н, 9.62. Масс-спектр, *m/z* для C₃₇H₅₂O₃ [M+Na]⁺ 567.3. *M* 544.3.

Метил-2,2-биспропаргил-3-оксоурс-12-ен-28-оат (10)



Бесцветные кристаллы. Т. пл. 85–88°С, [α]_D¹⁹ +98 (*c* 0.5 CHCl₃). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3309 (≡С–Н); 1722 (С=О).

Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., J/Γ ц): 0.77, 0.83, 1.10, 1.12, 1.20 (все с, по 3H, C(23)H– C(27)H); 0.86 (д, 3H, C(29)H, J=6); 0.94 (д, 3H, C(30)H, J=6); 1.01–2.27 (м, 21H, CH, CH₂ в урсоловом скелете и 1H, C(1')H^b); 1.99 (уш. с, 1H, C(3")H); 2.03 (уш. с, 1H, C(3')H); 2.58 (д, 1H, C(1")H^b, J=17); 2.69 (дд, 1H, C(1")H^a, ²J=17, ³J=1.5); 2.86 (дд, 1H, C(1')H^a, ²J=17, ³J=1.5); 3.60 (с, 3H, OMe); 5.29 (с, 1H, C(12)H).

Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., *J*/Гц): 16.55 (С(25)); 16.69 (С(26)); 17.04 (С(29)); 20.24 (С(6)); 21.15 (С(30)); 23.37 (С(24)); 23.49 (С(27)); 23.57 (С(11)); 24.22 (С(16)); 27.94 (С(15)); 28.68 (С(1")); 29.73 (С(23)); 30.67 (С(21)); 31.03 (С(1')); 31.95 (С(7)); 36.55 (С(22)); 36.58 (С(10)); 38.85 (С(20)); 39.12 (С(19)); 39.39 (С(8)); 42.25 (С(14)); 46.04 (С(2)); 46.3 (С(9)); 47.65 (С(4)); 48.18 (С(17)); 50.26 (С(1)); 51.97 (С(18)); 51.97 (С(20)); 33.05 (С(5)); 70.94 (С(3")); 71.65 (С(3')); 79.74 (С(2')); 81.56 (С(2")); 125.45 (С(12)); 138.13 (С(13)); 177.95 (С(28)); 217.38 (С(3)).

Найдено (%): С, 81.50; Н, 9.55. Вычислено (%): С, 81.57; Н, 9.62. Масс-спектр, *m/z* для C₃₇H₅₂O₃ [M+Na]⁺ 567.3. *M* 544.3.

3.2 Синтез С-2 (1,2,3-триазолил)-связанных аналогов сапонинов пентациклических тритерпеноидов

Взаимодействие тритерпеноидов 5, 7-9 и 13 с гликозилазидами 14–17, 24 и 25. Общая методика.

К раствору тритерпеноида 5, 7-9 или 13 0.2 г (0.4 ммоль) в 6 мл Ви'ОН поочередно добавили гликозилазид 14–17, 24 или 25 0.187 г (0.5 ммоль), порошок Cu (0.014 г, 0.22 ммоль), 0.08 мл 1М раствора CuSO₄·5H₂O (0.8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 20-24 ч (контроль – TCX). Затем реакционную смесь охладили, отфильтровали от порошка меди на колонке с небольшим слоем силикагеля, вылили в H₂O и экстрагировали CH₂Cl₂ (30 мл). Органический слой промыли H₂O (30 мл) и сушили (MgSO₄). Продукты очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан – этилацетат 1:1 или CHCl₃ – МеOH 4:1). Получили соединения **18а-d**, **19**, **20**, **26**, **27** или **28**.

2α-Метилен-[1N(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозо-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3β-гидроксилуп-20(29)-ен-28-овая кислота (18а)



Кристаллы белого цвета, выход 0.32г (89%). Т. пл. 166– 168°С. [а]_D²² –11° (*с* 1.2, СНСl₃). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1757 (С=О), 3471(ОН).

Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 0.78, 0.80, 0.90, 0.93, 0.96 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H); 0.62-2.27 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете); 1.67 (с, 3H, C(30)H); 1.84, 2.03, 2.07, 2.08 (все с, по 3H, CO<u>CH₃</u>); 2.68 (дд, 1H, J_I = 14.0, J_2 = 7.0, (CH₂)H_a); 2.78 (д, 1H, J = 10.5, C(3)H); 2.97-3.02 (м, 2H, C(19)H, (CH₂)H_b); 3.99-4.03 (м, 1H, C(5')H); 4.15 (д, 1H, J = 12.5, C(6')H_a), 4.31 (дд, 1H, J_I = 12.5, J_2 = 5.0, C(6')H_b); 4.59, 4.71 (уш. с, 2H, C(29)H); 5.24 (т, 1H, J = 9.5, C(4')H); 5.40-5.46 (м, 2H, C(3')H, C(2')H); 5.83 (д, 1H, J = 9.0, C(1')H); 7.59 (с, 1H, (<u>CH</u>=C-N)).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.7 (C(17)); 16.0 (C(9)); 16.2 (C(18)); 16.8 (C(5)); 18.5 (C(30)); 19.3 (CH=C-N-); 20.1, 20.5, 20.6, 20.7 (CO<u>CH₃</u>); 20.8 (C(15)); 25.5 (C(21)); 28.3 (C(19)); 28.9 (C(20)); 29.6 (C(2)); 30.5 (C(14)); 32.2 (C(22)); 34.3 (C(11)); 35.7 (C(25)); 37.1 (C(1)); 37.4 (C(26)); 38.3 (C(16)); 39.2 (=C-CH2); 40.7 (C(12)); 42.4 (C(7)); 45.0 (C(27)); 46.9 (C(10)); 49.2 (C(13)); 50.4 (C(23)); 55.6 (C(6)); 56.3 (C(4)); 61.6, 67.8, 70.3, 72.6, 75.1 (C(1'-6')), 81.6 (C(24)); 85.7 (C(1'-6')); 109.6 (C(29)); 120.3 (CH=C-N-); 147.1 (C(28)); 150.5 (C(8)); 168.9, 169.4, 169.9, 170.5 (<u>COCH₃</u>);181.6 (C(3)).

Найдено (%): С, 65.33; Н, 8.21. Вычислено (%): С, 65.03; Н, 8.01. Массспектр, *m/z* для C₄₇H₆₉N₃O₁₂ [M+Na]⁺ 890.3. *M* 867.5.

2α-Метилен-[1N(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галатопиранозо-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3β-гидроксилуп-20(29)-ен-28-овая кислота (18b)



Кристаллы белого цвета, выход 0.33г (92%). Т. пл. 136–138 °C. [α]_D¹⁸ –2° (*с* 0.9, CHCl₃). ИКспектр, ν/см⁻¹: 1756 (C=O), 3474 (OH).

Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., J/Гц): 0.80, 0.82, 0.92, 0.95, 0.97 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H); 0.66-2.28 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете); 1.68 (с, 3H, C(30)H); 1.87, 2.02, 2.05, 2.23 (все с, по 3H, CO<u>CH₃</u>); 2.73 (дд, 1H, J_1 = 14.0, J_2 = 7.0, (CH₂)H_a); 2.80 (д, 1H, J = 11.0, C(3)H); 2.98-3.03 (м, 2H, C(19)H, (CH₂)H_b); 4.12-4.24 (м, 3H, C(5')H, C(6')H_{ab}); 4.59, 4.72 (оба уш. с, по 1H, C(29)H); 5.26 (дд, 1H, J_1 = 11.0, J_2 = 3.5, C(3')H); 5.53-5.57 (м, 2H, C(2')H, C(4')H), 5.83 (д, 1H, J = 10.0, C(1')H), 7.63 (с, 1H, (<u>CH</u>=C-N)).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.7 (C(27)); 16.1 (C(25)); 16.2 (C(24)); 16.8 (C(26)); 18.5 (C(6)); 19.3 (C(30)); 20.2, 20.5, 20.6, 20.7 (CO<u>C</u>H₃); 20.8 (C(11)); 25.5 (C(12)); 28.3 (C(23)); 29 (=C-<u>C</u>H₂); 29.6 (C(15)); 30.5 (C(21)); 32.2 (C(16)); 34.3 (C(7)); 35.7 (C(2)); 37.1 (C(22)); 37.4 (C(4)); 38.3 (C(13)); 39.2 (C(10)); 40.7 (C(8)); 42.5 (C(14)); 45.1 (C(1)); 46.9 (C(19)); 49.2 (C(18)); 50.4 (C(9)); 55.6 (C(5)); 56.3

(C(17)); 61.2 (C()); 66.9, 67.9, 70.8, 74,0 (C(1'-6')); 81.7 (C(3)); 86.2 (C(1'-6')); 109.6 (C(29)); 120.4 (<u>C</u>H=C-N-);147 (CH=<u>C</u>-N-); 150.5 (C(20)); 169.1, 169.8, 170, 170.4 (<u>C</u>OCH₃); 181.5 (C(28)).

Найдено (%): С, 65.33; Н, 8.21. Вычислено (%): С, 65.03; Н, 8.01. Массспектр, *m/z* для C₄₇H₆₉N₃O₁₂ [M+Na]⁺ 890.3. *M* 867.5.

2α-Метилен-[1N(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-D-маннопиранозо-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3β-гидроксилуп-20(29)-ен-28-овая кислота (18с)



Кристаллы белого цвета, выход 0.31г (87%). Т. пл. 156– 158°С. [а]_D¹⁸ +18.5° (*с* 0.8, CHCl₃). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1754 (C=O), 3448 (OH).

Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 0.80, 0.83, 0.91, 0.96, 0.98(все с, по 3H, C(23)H–C(27)H); 0.64-2.26 (23H, м, CH, CH₂ в пентациклическом скелете); 1.68 (с, 3H, H(30)); 2.05, 2.07, 2.09, 2.17 (все с, по 3H, CO<u>CH₃</u>); 2.69-2.73 (м, 1H, (CH₂)H_a); 2.84 (д, 1H, J = 11.0, C(3)H); 3.00-3.06 (м, 2H, C(19)H, (CH₂)H_b); 3.87-3.89 (м, 1H, C(5')H); 4.05 (д, 1H, J = 12.5, C(6')H_a); 4.38 (дд, 1H, $J_1 = 12.5$, $J_2 = 5.5$, (6')H_b); 4.59, 4.72 (оба уш с, по 1H, C(29)H); 5.36 (т, 1H, J = 10.0, C(4')H); 5.90-5.92 (м, 2H, C(2')H, C(3')H); 5.98 (д, 1H, J = 11.5, C(1')H); 7.52 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.7 (C(27)); 16.0 (C(25)); 16.2 (C(24)); 16.9 (C(26)); 18.5 (C(6)); 19.3 (C(30)); 20.3, 20.5, 20.6, 20.7 (CO<u>C</u>H₃); 20.9 (C(11)); 25.4 (C(12)); 28.3 (C(23)); 29,0 (=C-<u>C</u>H₂); 29.6 (C(15)); 30.5 (C(21)); 32.2 (C(16)); 34.2 (C(7)); 35.7 (C(2)); 37.1 (C(22)); 37.4 (C(4)); 38.3 (C(13)); 39.2 (C(10)); 40.7 (C(8)); 42.5 (C(14)); 45.3 (C(1)); 46.9 (C(19)); 49.2 (C(18)); 50.4 (C(9)); 55.5 (C(5)); 56.3 (C(17)); 61.5, 66.2, 68.2, 68.9, 72.1, 83.4 (C(1'-6')); 82,0 (C(3)); 109.7 (C(29)); 122.1 (<u>C</u>H=C-N-); 147.1 (CH=<u>C</u>-N-); 150.5 (C(20)); 169.4, 169.7, 170, 170.5 (<u>C</u>OCH₃); 181.8 (C(28)).

Найдено (%): С, 65.33; Н, 8.21. Вычислено (%): С, 65.03; Н, 8.01. Массспектр, *m/z* для C₄₇H₆₉N₃O₁₂ [M+Na]⁺ 890.3. *M* 867.5. 2α-Метилен-[1N(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-(1→4)-(2,3,6-три-О-ацетил-β-D-глюкопиранозо-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3βгидроксилуп-20(29)-ен-28-овая кислота (18d)



Белые кристаллы, выход 0.41г (86 %). Т. пл. 166–168°С. [α]_D²¹ –14.4° (*c* 0.7, CH₃OH). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1753 (C=O), 3444 (OH).

Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., J/Гц): 0.79, 0.83, 0.89, 0.93, 0.95 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H); 0.64-2.26 (23H, м, CH, CH₂ в пентациклическом скелете); 1.67 (с, 3H, C(30)H); 1.84, 1.97, 2.05, 2.06, 2.08, 2.10, 2.16 (все с, по 3H, CO<u>CH₃</u>); 2.69-2.78 (м, 1H, H_a-CH₂); 2.76 (д, 1H, J = 10.0, C(3)H); 2.97-2.99 (м, 2H, C(19)H, H_b-CH₂); 3.91-3.99, 4.11-4.17 (м, 6H, C(6')H_a, C(6'')H_{ab}, C(4')H, C(5')H, C(5'')H); 4.49 (д, 1H, J = 10.0, C(6')H_b); 4.53 (д, 1H, J = 8.0, C(1'')H); 4.58, 4.71 (уш. с, по 1H, C(29)H); 4.98 (дд, 1H, $J_I = 10.5$, $J_2 = 3.5$, C(3'')H); 5.13 (т, 1H, $J_I = 8.0$, C(2')H); 5.37-5.43 (м, 3H, C(2'')H, C(3')H, C(4'')H); 5.80 (д, 1H, J = 10.0, C(1')H); 7.50 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.7 (C(27)); 16 (C(25)); 16.2 (C(24)); 16.8 (C(26)); 18.5 (C(6)); 19.3 (C(30)); 20.3, 20.5, 20.6, 20.7 (CO<u>C</u>H₃); 20.8 (C(11)); 25.5 (C(12)); 28.3 (C(23)); 28.9 (=C-<u>C</u>H₂); 29.6 (C(15)); 30.5 (C(21)); 32.2 (C(16)); 34.3 (C(7)); 35.6 (C(2)); 37.1 (C(22)); 37.4 (C(4)); 38.3 (C(13)); 39.2 (C(10)); 40.7 (C(8)); 42.4 (C(14)); 45.1 (C(1)); 46.9 (C(19)); 49.3 (C(18)); 50.4 (C(9)); 55.6 (C(5)); 56.3 (C(17)); 60.8, 61.8, 66.6, 69.1, 70.6, 70.8, 70.9, 72.5, 75.7, 75.9, 85.5, 101.1 (C(1'-6' и 1"-6")); 81.7 (C(3)); 109.6 (C(29)); 120.3 (<u>C</u>H=C-N-); 146.9 (CH=<u>C</u>-N-); 150.5 (C(20)); 169.1, 169.5, 170.1, 170.2, 170.3, 170.4 (<u>C</u>OCH₃);181.5 (C(28)).

Найдено (%): С, 61.45; Н, 7.46. Вычислено (%): С, 61.28; Н, 7.47. Массспектр, *m/z* для C₅₉H₈₅N₃O₂₀ [M+Na]⁺ 1178.7. *M* 1155.6.

2α-Метилен-[1N(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозо-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3β-гидроксиурс-12-ен-28-овая кислота (19)



Кристаллы белого цвета, выход 0.31 (89%). Т. пл. 152–154 °C, [α]_D²² +10° (*c* 1.1, CHCl₃). ИКспектр, ν/см⁻¹: 1757 (C=O), 3474 (OH).

Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 0.88 (д, 3H, J = 6.5, C(29)H); 0.94(c, 3H, C(30)H); 0.84, 0.85, 0.98, 1.04, 1.10 (c, 15H, C(23)H–C(27)H), 0.60-2.26 (22H, м, CH, CH₂ в пентациклическом скелете); 1.85, 2.03, 2.07, 2.08 (c, 12H, CO<u>CH₃</u>); 2.62 (дд, 1H, $J_I = 13.5$, $J_2 = 8.5$, (CH₂)H_a); 2.86 (д, 1H, J = 10.5, C(3)H); 3.10 (д, 1H, J = 13.5, (CH₂)H_b); 4.20 (д, 1H, J = 12.5, C(6')H_a); 4.25-4.28 (м, 1H, C(5')H); 4.36 (дд, 1H, $J_I = 12.5$, $J_2 = 5.0$, C(6')H_b); 5.22 (c, 1H, C(12)H); 5.28-5.34 (м, 1H, C(2')H); 5.53-5.59 (м, 2H, C(4')H, C(3')H); 6.11 (д, 1H, J = 8.5, C(1')H); 8.04 (c, 1H, <u>CH</u>=C-N).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 15.4 (C(25)); 15.9 (C(24)); 16.3 (C(26)); 16.5 (C(29)); 18.4 (C(6)); 18.9, 19.1, 19.2, 19.3 (CO<u>C</u>H₃); 20.3 (C(30)); 22.9 (C(27)); 23,0 (C(11)); 23.9 (C(16)); 27.8 (C(15)); 27.8 (C(23)); 27.9 (=C-<u>C</u>H₂); 30.4 (C(21)); 32.9 (C(7)); 35.3 (C(2)); 36.7 (C(22)); 36.8 (C(10)); 38.9 (C(19)); 39,0 (C(4)); 39,0 (C(20)); 39.4 (C(8)); 41.9 (C(14)); 44.3 (C(1)); 47.4 (C(9)); 47.9 (C(17)); 52.9 (C(18)); 55.4 (C(5)); 61.6, 67.9, 70.8, 72.6, 74.6, 85.4 (C(1'-6')); 80.8 (C(3)); 121.5 (<u>C</u>H=C-N-); 125.6 (C(12)); 138.1 (C(13)); 146.5 (CH=<u>C</u>-N-); 168.6; 169.8; 170.1; 170.8 (<u>C</u>OCH₃); 180.1 (C(28)).

Найдено (%): С, 65.43; Н, 7.91. Вычислено (%): С, 65.51; Н, 7.90. Массспектр, *m/z* для C₄₇H₆₉N₃O₁₂ [M+Na]⁺ 890.4. *M* 867.5.

2α-Метилен-[1N(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозо-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3β-гидроксиолеан-12-ен-28-овая кислота (20)



Кристаллы белого цвета, выход 0.31г (88 %). Т. пл. 168– 170°С, [α]_D²¹ +17.9° (*с* 0.9, СНС1₃). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1757 (С=О), 2946 (С=С), 3476 (ОН).

Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., J/Гц): 0.81, 0.85, 0.91, 0.92, 0.96, 1.03, 1.14 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H, C(29)H, C(30)H); 1.22-2.02 (м, 21H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете); 1.85, 2.03, 2.06, 2.08 (все с, по 3H, CO<u>CH₃</u>); 2.62 (дд, 1H, $J_1 = 14.0, J_2 = 8.5, H_a(CH_2)$); 2.83-2.87 (м, 2H, C(3)H, C(18)H); 3.11 (д, 1H, J =14.0, H_b(CH₂)); 4.19-4.28 (м, 2H, C(5')H, C(6')H_a); 4.36 (дд, 1H, $J_1 = 13.0, J_2 = 5.0,$ C(6')H_b); 5.23 (c, 1H, C(12)H); 5.30 (т, 1H, J = 9.5, C(4')H); 5.53-5.59 (м, 2H, C(2')H, C(3')H); 6.12 (д, 1H, J = 8.5, C(1')H); 8.02 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 15.3 (C(25)); 15.9 (C(26)); 16.4 (C(24)); 18.4 (C(6)); 18.9, 19.1, 19.2, 19.3 (CO<u>C</u>H₃); 22.7 (C(16)); 22.8 (C(30)); 23.1 (C(11)); 25.2 (C(27)); 27.4 (C(15)); 27.8 (C(23)); 27.9 (=C-<u>C</u>H₂); 30.3 (C(20)); 32.3 (C(29)); 32.4 (C(7)); 32.6 (C(22)); 33.5 (C(21)); 35.3 (C(2)); 36.9 (C(10)); 38.9 (C(4)); 39.2 (C(8)); 41.3 (C(18)); 41.5 (C(14)); 44.2 (C(19)); 45.8 (C(1)); 46.2 (C(17)); 47.7 (C(9)); 55.4 (C(5)); 61.6, 67.9, 70.7, 72.5, 74.5, 85.4 (C(1'-6')); 80.8 (C(3)); 121.4 (<u>C</u>H=C-N-); 122.3 (C(12)); 143.7 (C(13)); 146.5 (CH=<u>C</u>-N-); 168.6, 169.8, 170.1, 170.8 (<u>C</u>OCH₃); 180.3 (C(28)).

Найдено (%): С, 65.43; Н, 7.91. Вычислено (%): С, 65.51; Н, 7.90. Массспектр, *m/z* для C₄₇H₆₉N₃O₁₂ [M+Na]⁺ 890.4. *M* 867.5.

2α-Метилен-[1N(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галатопиранозо-1-ил)-этилен-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3β-гидроксилуп-20(29)-ен-28-овая кислота (26)



Кристаллы белого цвета, выход 0.31г (85 %). Т. пл. 152– 154°С. [а]_D¹⁸ –17° (*с* 0.8, СНСl₃). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1752 (С=О), 3467 (ОН).

Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., J/Гц): 0.80, 0.83, 0.91, 0.94, 0.97 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.68 (с, 3H, C(30)H), 0.59-2.26 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете), 1.94, 1.98, 2.05, 2.17 (все с, по 3H, CO<u>CH₃</u>), 2.79-2.91 (м, 3H, C(3)H, CH₂), 3.00-3.04 (м, 1H, C(19)H), 3.88-3.93, 4.11-4.17, 4.25-4.26, 4.51-4.53, 4.57-4.63 (м, 7H, C(5')H, C(6')H, CH₂–O, CH₂–N), 4.44 (д, 1H, J = 10.0, C(1')H), 4.59, 4.72 (уш с, 2H, C(29)H), 4.98 (дд, 1H, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 3.5$, C(3')H), 5.17-5.21 (м, 1H, C(2')H), 5.39 (с, 1H, C(4')H), 7.39 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.7 (C(27)); 16.1 (C(25)); 16.2 (C(24)); 16.9 (C(26)); 18.5 (C(6)); 19.3 (C(30)); 20.4, 20.5, 20.6, 20.7 (CO<u>C</u>H₃); 20.8 (C(11)); 25.5 (C(12)); 28.4 (C(23)); 28.4 (=C-<u>C</u>H₂); 29.6 (C(15)); 30.5 (C(21)); 32.2 (C(16)); 34.3 (C(7)); 35.7 (C(2)); 37.1 (C(22)); 38.3 (C(4)); 38.3 (C(13)); 39.2 (C(10)); 40.7 (C(8)); 42.4 (C(14)); 45.2 (C(1)); 46.9 (C(19)); 49.3 (C(18)); 50.0 (<u>C</u>H₂-N); 50.4 (C(9)); 55.6 (C(5)); 56.3 (C(17)); 67.8 (<u>C</u>H₂-O); 61.2, 66.9, 68.5, 70.6, 70.9, 100.9 (C(1'-6')); 81.7 (C(3)); 109.7 (C(29)); 123.3 (<u>C</u>H=C-N-); 146.1 (CH=<u>C</u>-N-); 150.5 (C(20)); 169.6, 170.0, 170.2, 170.4 (COCH₃); 181.6 (C(28)).

Найдено (%): С, 64.51; Н, 8.08. Вычислено (%): С, 64.52; Н, 8.07. Массспектр, *m/z* для C₄₉H₇₃N₃O₁₃ [M+Na]⁺ 934.3. *M* 911.5.

Метил 2α-метилен-[1N(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-(1→4)-(2,3,6-три-О-ацетил-β-D-глюкопиранозо-1-ил)-этилен-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3β-гидроксилуп-20(29)-ен-28-оат (27)



Кристаллы белого цвета, выход 0.43г (89 %). Т. пл. 142– 144°С, [α]_D²¹ –18.3° (*с* 0.9, СНСl₃). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1753 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., J/Гц): 0.78, 0.80, 0.87, 0.91, 0.95(все с, по 3H, C(23)H–C(27)H); 0.57-2.26 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете); 1.66 (с, 3H, C(30)H); 1.93, 1.94, 2.02, 2.03, 2.04, 2.10, 2.13 (все с, по 3H, CO<u>CH₃</u>); 2.73 (дд, 1H, $J_1 = 15.0, J_2 = 7.0, C(CH_2)H_a$); 2.79 (д, 1H, J = 10.0, C(3)H); 2.83-2.87 (м, 1H, C(CH₂)H_b); 2.95-2.99 (м, 1H, C(19)H) ; 3.57-3.60 (1H, м, C(5')H), 3.64 (с, 3H, OCH₃), 3.75-3.78, 3.83-3.89, 4.04-4.18 (м, 7H, C(6')H_a, C(6'')H_{ab}, C(4')H, C(5'')H, CH₂–O), 4.42-4.50, 4.54-4.56 (м, 5H, C(6')H_b, C(1'')H, C(1')H, CH₂–N), 4.57, 4.70 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 4.87 (т, 1H, J = 8.0, C(2')H), 4.95 (дд, 1H, $J_1 = 10.5, J_2 = 3.5, C(3'')$ H), 5.08 (дд, 1H, $J_1 = 10.0, J_2 = 8.0, C(2'')$ H), 5.15 (т, 1H, J = 10.0, C(3')H), 5.33 (д, 1H, J = 3.0, C(4'')H), 7.33 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.7 (C(27)); 15.9 (C(25)); 16.2 (C(24)); 16.8 (C(26)); 18.5 (C(6)); 19.3 (C(30)); 20.3, 20.5, 20.6, 20.7 (CO<u>C</u>H₃); 20.8 (C(11)); 25.5 (C(12)); 28.3 (C(23)); 29.2 (=C-<u>C</u>H₂); 29.6 (C(15)); 30.5 (C(21)); 32.1 (C(16)); 34.2 (C(7)); 35.6 (C(2)); 36.9 (C(22)); 37.4 (C(4)); 38.2 (C(13)); 39.1 (C(10)); 40.7 (C(8)); 42.4 (C(14)); 45.3 (C(1)); 47 (C(19)); 49.4 (C(18)); 50.0 (<u>C</u>H₂-N); 50.4 (C(9)); 51.2 (<u>C</u>OOMe); 55.6 (C(5)); 56.5 (C(17)); 67.9 (CH₂-O); 60.8, 61.7, 66.6, 69.1, 70.7, 70.9, 71.4, 72.4, 72.8, 76.1, 100.3, 101.0 (C(1'-6' μ 1"-6")); 81.7 (C(3)); 109.6 (C(29)); 123 (<u>C</u>H=C-N-); 146.1 (CH=<u>C</u>-N-); 150.5 (C(20)); 169.0, 169.6, 169.7, 170.0, 170.1, 170.3 (COCH₃); 176.6 (C(28)).

Найдено (%): С, 61.15; Н, 7.53. Вычислено (%): С, 61.04; Н, 7.47. Массспектр, *m/z* для C₆₂H₉₁N₃O₂₁ [M+Na]⁺ 1236.9. *M* 1213.6.

2α-Метилен-[1N(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-(1→4)-(2,3,6-три-О-ацетил-β-D-глюкопиранозо-1-ил)-этилен-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3β-гидроксилуп-20(29)-ен-28-овая кислота (28)



Кристаллы белого цвета, выход 0.43г (90 %). Т. пл. 168–170 °C, $[\alpha]_D^{21}$ –20.5° (*с* 0.7, CH₃OH). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1753 (C=O), 3469 (OH).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц):0.79, 0.82, 0.83, 0.97, 1.00 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.70 (с, 3H, C(30)H), 1.95, 1.97, 2.05, 2.06, 2.07, 2.13, 2.15 (все с, по 3H, CO<u>CH₃</u>), 0.60-2.26 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете), 2.46-2.52 (м, 1H, C(CH₂)H_a), 2.83 (1H, д, J = 10.0, C(3)H), 3.03-3.10, 3.17-3.19 (м, 2H, C(CH₂)H_b, C(19)H), 3.76-3.79, 3.83-3.87, 3.98-4.02, 4.10-4.17 (м, 8H, C(6')H_a, C(6'')H_{ab}, C(4')H, C(5'')H, CH₂–O, C(5')H), 4.54-4.56, 4.66-4.68 (м, 5H, C(6')H_b, C(1'')H, CH₂–N), 4.59, 4.72 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 4.83 (т, 1H, J = 8.0, C(2')H), 5.03 (дд, 1H, $J_I = 10.5$, $J_2 = 3.5$, C(3'')H), 5.13-5.21 (м, 2H, C(2'')H, C(3')H), 5.38 (д, 1H, J = 3.0, C(4'')H), 7.69 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 15.4 (C(27)); 16.9 (C(25)); 17.2 (C(24)); 17.7 (C(26)); 19.8 (C(6)); 19.8 (C(30)); 20.7, 20.8, 20.9, 21.0 (СОСН₃); 22.3 (C(11)); 27 (C(12)); 29.2 (C(23)); 29.9 (=C-<u>C</u>H₂); 31 (C(15)); 31.9 (C(21)); 33.7 (C(16)); 35.7 (C(7)); 37.4 (C(2)); 38.5 (C(4)); 38.5 (C(22)); 39.7 (C(13)); 40.5 (C(10)); 42.1 (C(8)); 43.7 (C(14)); 46.3 (C(1)); 49.2 (C(19)); 50.6 (C(18)); 51.3 (<u>C</u>H₂-N); 52.0 (C(9)); 57.1 (C(5)); 57.8 (C(17)); 69 (CH₂-O); 62.4, 63.6, 68.7, 70.8, 71.9, 72.5, 72.9, 74.2, 74.3, 77.8, 100.2, 100.6 (C(1'-6' μ 1"-6")); 83.1 (C(3)); 110.3 (C(29)); 124.8 (<u>C</u>H=C-N-); 147.6 (CH=<u>C</u>-N-); 152.3 (C(20)); 171.1, 171.2, 171.5, 171.7, 172, 172.4 (<u>C</u>OCH₃); 181.6 (C(28)).

Найдено (%): С, 61.15; Н, 7.53. Вычислено (%): С, 61.04; Н, 7.47. Массспектр, *m/z* для C₆₁H₈₉N₃O₂₁ [M+Na]⁺ 1199.6. *M* 1222.6.

Синтез соединений 18a-d, 19 и 20. Общая методика.

К раствору соединения **18а-d**, **19** или **20** 0.1 г (0.1 ммоль) в 2 мл CH₃OH и 0.2 мл H₂O добавили Et₃N (0.5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3-4 ч (контроль – TCX). Затем реакционную смесь упарили и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан – этилацетат 1:1 или CHCl₃ – MeOH 4:1). Получили соединения **21а-d**, **22** или **23** (Приложение А).

2[1N(2,3,4,6-тетрагидроксил-β-D-глюкопиранозо-1ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3β-гидроксидуп-20(29)-ен-28-овая кислота (21а)



Бесцветные кристаллы, выход 0.05г (76%). Т. пл. 210–212°С, [α]_D¹⁹ − 23,3° (*с* 0.9, CH₃OH). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1693 (C=O), 3344 (OH).

Спектр ЯМР ¹H, (δ , м.д., J/Гц): 0.82, 0.83, 0.96, 0.99, 1.01 (все с, по 3H, H(23)-H(27)), 1.71 (с, 3H, H(30)); 0.62-2.33 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете), 2.52-2.56 (м, 1H, C(CH₂)H_a), 2.83 (д, 1H, J = 10.5, C(3)H), 3.00-3.06 (м, 1H, H(19)), 3.17 (д, 1H, J = 11.5, H(H_b-CH₂)), 3.50-3.61 (м, 3H, H(3'), H(4'), H(5')), 3.72-3.75(м, 1H, H(6')), 3.89-3.95 (м, 2H, H(2'), H(6')), 4.60, 4.71 (оба уш. с, по 1H, H(29)), 5.58 (д, 1H, J = 10.0, C(1')H), 7.93 (с, 1H, H(CH=C-N)).

Спектр ЯМР ¹³С δ , м.д.: 15.3 (C(27)), 16.8 (C(25)), 17.6 (C(24)), 17.1 (C(26)), 19.7 (C(30)), 19.8 (C(6)), 22.2 (C(11)), 27.0 (C(12)), 29.2 (C(23)), 29.9 (=C-<u>CH</u>₂), 30.9 (C(15)), 31.8 (C(21)), 33.5 (C(16)), 35.7 (C(7)), 37.4 (C(2)), 38.3(C(22)), 38.5(C(4)), 39.7(C(13)), 40.5 (C(10)), 42.1 (C(8)), 43.7 (C(14)), 46.4 (C(1)), 48.6 (C(19)), 50.6 (C(18)), 52.1 (C(9)), 57.1(C(5)), 57.6 (C(17)), 62.5, 71.0, 74.0, 78.7, 83.0, 89.5 (C(1'-6')), 81.3 (C(3)), 110.3 (C(29)), 123.7 (<u>C</u>H=C-N), 147.6 (CH=<u>C</u>-N-), 152.1 (C(20)), 180.4 (C(28)).

Найдено (%): С, 66.97; Н, 8.75. Вычислено (%): С, 66.93; Н, 8.78. Массспектр, *m/z* для C₃₉H₆₁N₃O₈ [M+H]⁺ 700.5. *M* 699.5.

2α-Метилен-[1N(β-D-галактопиранозо-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3βгидроксилуп-20(29)-ен-28-овая кислота (21b)



Бесцветные кристаллы, выход 0.06г (90 %). Т. пл. 220–222°С, [α]_D¹⁸ – 24° (*с* 0.8, CH₃OH). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1697 (C=O), 3437 (OH).

Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., J/Гц): 0.82, 0.83, 0.96, 0.99, 1.01 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.71 (с, 3H, C(30)H), 0.63-2.32 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете), 2.54 (дд, 1H, J_I = 14.5, J_2 = 9.0, (CH₂)H_a), 2.83 (1H, д, J = 11.0, C(3)H), 3.00-3.05 (м, 1H, C(19)H), 3.18 (д, 1H, J = 14.5, C(CH₂)H_b), 3.70-3.89 (м, 4H, C(5')H, C(6')H_{ab}, C(3')H), 4.00 (уш. с, 1H, C(4')H), 4.19 (т, 1H, J = 9.0, C(2')H), 4.61, 4.72 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 5.55 (д, 1H, J = 9.5, C(1')H), 7.97 (с, 1H, CH=C-N).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 13.8 (C(27)); 15.3 (C(25)); 15.6 (C(24)); 16.1 (C(26)); 18.2 (C(30)); 18.3 (C(6)); 20.7 (C(11)); 25.5 (C(12)); 27.7 (C(23)); 28.4 (=C-<u>CH</u>₂); 29.4 (C(15)); 30.3 (C(21)); 32 (C(16)); 34.2 (C(7)); 35.9 (C(2)); 36.8 (C(22)); 37 (C(4)); 38.2 (C(13)); 39 (C(10)); 40.6 (C(8)); 42.2 (C(14)); 44.9 (C(1)); 47.1 (C(19)); 49 (C(18)); 50.5 (C(9)); 55.6 (C(5)); 56.1 (C(17)); 61.1, 69, 69.9, 74, 78.6, 88.7 (C(1'-6')); 81.5 (C(3)); 108.8 (C(29)); 121.5 (<u>CH</u>=C-N-); 146.3 (CH=<u>C</u>-N-); 150.6 (C(20)); 178.8 (C(28)).

Найдено (%): С, 66.97; Н, 8.75. Вычислено (%): С, 66.93; Н, 8.78. Массспектр, *m/z* для С₃₉H₆₁N₃O₈ [M+Na]⁺ 722.4. *M* 699.5.

2α-Метилен-[1N(α-D-маннопиранозо-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3βгидроксилуп-20(29)-ен-28-овая кислота (21с)



Бесцветные кристаллы, выход 0.05г (70%). Т. пл. 256 – 258°С, [α]_D²¹ – 18°(*с* 0.7, CH₃OH). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1725 (C=O), 3442 (OH).

Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 0.82, 0.83, 0.97, 0.99, 1.00 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.70 (с, 3H, C(30)H), 0.63-2.36 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете), 2.53-2.57 (м, 1H, C(CH₂)H_a), 2.84 (д, 1H, J = 11.0, C(3)H), 3.07-3.09 (1H, м, H-19), 3.18 (1H, д, J = 14.0, H_b-CH₂), 3.73-3.87 (м, 4H, H-5', H_{ab}-6', H-3'), 4.03 (1H, уш с, H-4'), 4.19 (1H, т, J = 9.0, H-2'), 4.59, 4.70 (2H, 2 уш с, H-29), 5.56 (1H, д, J = 9.0, H-1'), 7.99 (1H, с, <u>CH</u>=C-N).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 13.8 (C(27)); 15.4 (C(25)); 15.7 (C(24)); 16.1 (C(26)); 18.2 (C(30)); 18.3 (C(6)); 20.7 (C(11)); 25.5 (C(12)); 27.7 (C(23)); 28.4 (=C- $\underline{C}H_2$)); 29.5 (C(15)); 30.4 (C(21)); 32.3 (C(16)); 34.2 (C(7)); 35.9 (C(2)); 37 (C(4)); 37 (C(22)); 38.2 (C(13)); 39 (C(10)); 40.6 (C(8)); 42.3 (C(14)); 44.9 (C(1)); 47.2 (C(19)); 49.1 (C(18)); 50.6 (C(9)); 55.6 (C(5)); 56.2 (C(17)); 61.1, 69.1, 69.9, 74, 78.4, 81.5, 88.6 (C(1'-6')); (C(3)); 108.7 (C(29)); 121.7 ($\underline{C}H=C-N-$); 146.3 (CH= $\underline{C}-N-$); 150.8 (C(20)).

Найдено (%): С, 66.97; Н, 8.75. Вычислено (%): С, 66.93; Н, 8.78. Массспектр, *m/z* для С₃₉Н₆₁N₃O₈ [M+Na]⁺ 722.4. *M* 699.5.

2α-Метилен-[1N(β-D-галактопиранозил)-(1→4)-(β-D-глюкопиранозо-1ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3β-гидроксилуп-20(29)-ен-28-овая кислота (21d)



Бесцветные кристаллы, выход 0.07г (84%). Т. пл. 236–238°С, [α]_D²¹ – 22°(*c* 0.8, CH₃OH). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 1683 (C=O), 3452 (OH). Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., J/Гц):0.82, 0.83, 0.96, 0.99, 1.00 (все с, по 3H, C(23)H-C(27)H), 1.71 (с, 3H, C(30)H), 0.62-2.32 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете), 2.51-2.56 (м, 1H, C(CH₂)H_a), 2.82 (д, 1H, J = 10.0, C(3)H), 3.00-3.05 (м, 1H, C(19)H), 3.16-3.20 (м, 1H, C(CH₂)H_b), 3.50-3.66, 3.73-3.95, 4.00-4.04 (м, 12H, CH-OH, CH₂OH в дисахариде), 4.44 (д, 1H, J = 8.0, C(1")H), 4.61, 4.72 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 5.62 (д, 1H, J = 10.0, C(1')H), 7.94 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N).

Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., Ј/Гц): 15.3 (С(27)); 16.8 (С(25)); 17.1 (С(24)); 17.6 (С(26)); 19.7 (С(30)); 19.8 (С(6)); 22.2 (С(11)); 27 (С(12)); 29.2 (С(23)); 29.9 (=C-<u>C</u>H₂); 30.9 (С(15)); 31.8 (С(21)); 33.5 (С(16)); 35.7 (С(7)); 37.4 (С(2)); 38.3 (С(22)); 38.5 (С(4)); 39.8 (С(13)); 40.5 (С(10)); 42.1 (С(8)); 43.7 (С(14)); 46.4 (С(1)); 48.6 (С(19)); 50.6 (С(18)); 52.1 (С(9)); 57.1 (С(5)); 57.6 (С(17)); 61.7, 62.7, 70.5, 72.7, 73.7, 74.9, 77.1, 77.3, 79.7, 79.8, 89.3, 105.2 (С(1'-6' и 1"-6")); 83 (С(3)); 110.3 (С(29)); 123.7 (<u>C</u>H=C-N-); 152.1 (С(20)); 180.4 (С(28)). Найдено (%): С, 62.72; H, 8.35. Вычислено (%): С, 62.70; H, 8.30. Масс-спектр, *m/z* для С₄₅H₇₁N₃O₁₃ [M+Na]⁺ 884.3. *M* 861.5.

2α-Метилен-[1N(β-D-глюкопиранозо-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3βгидроксиурс-12-ен-28-овая кислота (22)



Бесцветные кристаллы, выход 0.05г (79%). Т. пл. 217–219°С, [α]_D¹⁹ – 8°(*с* 0.5, CH₃OH). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 1695(C=O), 2944 (C=C), 3353 (OH).

Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 0.85, 0.86, 0.94, 0.99, 1.02, 1.12, (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H, C(30)H), 0.89 (д, 3H, *J*=6.0, C(29)H), 0.70-2.22 (м, 21H, CH; CH₂ в пентациклическом скелете), 2.51 (дд, 1H, *J*₁ = 14.5, *J*₂ = 9, C(CH₂)H_a); 2.57-2.53 (м, 2H, C(18)H), 2.86 (д, 1H, *J* = 10.0, C(3)H), 3.18 (д, 1H, *J* = 12.5, C(CH₂)H_b), 3.61-3.53 (м, 3H, C(3')H, C(4')H, C(5')H), 3.76-3.74 (м, 1H, C(6')H_a), 3.94-3.89 (м, 2H, C(2')H, C(6')H_b), 5.22 (с, 1H, C(12)H), 5.60 (д, 1H, *J* = 9.0, C(1')H), 7.96 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 15.5 (C(25)); 16.1 (C(24)); 16.4 (C(26)); 16.6 (C(29)); 18.4 (C(6)); 20.4 (C(30)); 23.0 (C(27)); 23.0 (C(11)); 24.0(C(16)); 27.8 (C(15)); 27.9 (C(23)); 28.4 (=C-<u>C</u>H₂); 30.5 (C(21)); 32.9 (C(7)); 35.7 (C(2)); 36.8 (C(22)); 38.9 (C(10)); 39,0 (C(19)); 39,0 (C(4)); 39,0 (C(20)); 39.1 (C(8)); 41.9 (C(14)); 44.8, (C(1)); 47.3 (C(17)); 47.5 (C(9)); 52.9 (C(18)); 55.5 (C(5)); 61.0, 69.5, 72.6, 77.1, 79.7, 88.0 (C(1'-6')); 81.6 (C(3)); 122.2 (C(12)); 125.4 (<u>C</u>H=C-N-); 138.2 (C(13)); 146.1 (CH=C-N-); 180.4 (C(28)).

Найдено (%): С, 66.97; Н, 8.75. Вычислено (%): С, 66.93; Н, 8.78. Массспектр, *m/z* для С₃₉H₆₁N₃O₈ [M+Na]⁺ 722.5. *M* 699.5.

2α-Метилен-[1N(β-D-глюкопиранозо-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3βгидроксиолеан-12-ен-28-овая кислота (23)



Бесцветные кристаллы, выход 0,06г (93%). Т. пл. 220–222°С, [α]_D¹⁸ – 1°(*с* 0.8, CH₃OH). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1695(C=O), 2944 (C=C), 3383 (OH).

Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., J/Гц): 0.78, 0.81, 0.88, 0.89, 0.92, 0.98, 1.13 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H, C(29)H, C(30)H), 0.64-1.99 (м, 21H, CH; CH₂ в пентациклическом скелете), 2.51 (дд, 1H, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 9$, C(CH₂)H_a); 2.81-2.83 (м, 2H, C(3)H, C(18)H), 3.14 (д, 1H, J = 14.5, C(CH₂)H_b), 3.47-3.58 (м, 3H, C(3')H, C(4')H, C(5')H), 3.69-3.72 (м, 1H, C(6')H_a), 3.86-3.91 (м, 2H, C(2')H, C(6')H_b), 5.19 (с, 1H, C(12)H), 5.55 (д, 1H, J = 9.0, C(1')H), 7.91 (с, 1H, CH=C-N).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 15.3 (C(25)); 15.9 (C(26)); 16.5 (C(24)); 18.4 (C(6)); 22.7 (C(16)); 22.7 (C(30)); 23.1 (C(11)); 25.1 (C(27)); 27.5 (C(15)); 27.8 (C(23)); 28.3 (=C-<u>C</u>H₂); 30.3 (C(20)); 32.3 (C(29)); 32.5 (C(7)); 32.6 (C(22)); 33.6 (C(21)); 35.6 (C(2)); 36.9 (C(10)); 38.9 (C(4)); 39.2 (C(8)); 41.4 (C(18)); 41.6 (C(14)); 44.6 (C(19)); 46.0 (C(1)); 46.3 (C(17)); 47.8 (C(9)); 55.5 (C(5)); 61.0, 69.5, 72.6, 77.2, 79.7, 88.0 (C(1'-6')); 81.6 (C(3)); 122.1 (C(12)); 122.1 (<u>C</u>H=C-N-); 143.9 (C(13)); 146.1 (CH=<u>C</u>-N-); 181.4 (C(28)).

Найдено (%): С, 66.97; Н, 8.75. Вычислено (%): С, 66.93; Н, 8.78. Массспектр, *m/z* для С₃₉H₆₁N₃O₈ [M+Na]⁺ 722.5. *M* 699.5.

Взаимодействие тритерпеноидов 7 и 5 с триазолилазидом 30. Общая методика.

К раствору тритерпеноида 7 или 5 0.1 г (0.2 ммоль) в 3 мл Ви⁷ОН поочередно добавили триазолилазид **30** 0.158 (0.3 ммоль), СиI (0.008 г, 0.04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°С в течение 23 ч (контроль – TCX). Затем реакционную смесь охладили, добавили H_2O (6 мл) и экстрагировали EtOAc (4×10 мл). Органический слой промыли H_2O (40 мл) и сушили (MgSO₄). Продукты очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl₃–MeOH 15:1). Получили соединения **31** или **32**.

3-Азидо-[1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозо-1-ил)-метилен-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропан-2-ол (30)

 AcO_{AcO} , AcO_{OAc} , $N = N_N$, N_3 , N_3

Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 1.98, 1.99, 2.02, 2.08 (все с, по 3H, CO<u>CH₃</u>), 3.54-3.61 (м, 2H, C<u>H₂-N₃</u>), 3.72-3.75 (м, 1H, C(5)H), 4.15 (д, 1H, J = 12.5, C(6)H_a), 4.26 (дд, 1H, $J_1 = 12.5$, $J_2 = 4.0$, C(6)H_b), 4.28-4.33 (м, 1H, C<u>H</u>-OH), 4.60-4.65 (м, 2H, C<u>H₂-O)</u>, 4.68 (д, 1H, J = 8.0, C(1)H), 4.78 (дд, 1H, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 4.0$, H_a-C<u>H₂</u>N), 4.88 (д, 1H, J = 13.0, H_b-CH₂N), 4.95-4.99 (м, 1H, C(2)H), 5.08 (т, 1H, J = 10.0, C(4)H), 5.20 (т, 1H, J = 10.0, C(3)H), 7.69 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N).

Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., J/Гц): 20.8 (СО<u>СН</u>₃); 45.9 (<u>С</u>H₂-N₃); 53.1 (<u>С</u>H₂-O); 61.8 (С(6)); 62.9 (<u>С</u>H₂-N); 68.3 (С(4)); 69.9 (СН-ОН); 71.3 (С(2)), 71.9 (С(5)), 72.7 (С(3)), 100.0 (С(1)), 124.6, 124.7 (<u>С</u>H=C-N), 144.0 (СН=<u>С</u>-N), 169.4, 169.5, 170.2, 170.8 (<u>С</u>ОСН₃).

Масс-спектр, m/z для $C_{20}H_{28}N_6O_{11}$ [M+ K]⁺ 567.1. M 528.2.

Метил 2α-метилен-{1N-1H-1,2,3-триазол-4-ил-[3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетилβ-D-глюкопиранозо-1-ил)-метилен-1H-1,2,3-триазол-4-ил-пропан-2-ол]}-3βгидроксилуп-20(29)-ен-28-оат (31)



Бесцветные кристаллы, выход 0.13г (62%). Т. пл. 128– 130°С, [а]_D²⁵ –19.1° (*с* 0.7, СНСl₃). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1757 (C=O), 3444 (OH).

Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., J/Гц): 0.79, 0.81,0.90, 0.94,0.96 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.68 (с, 3H, C(30)H), 0.59-2.25 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете), 2.01, 2.04, 2.09, 2.10 (все с, по 3H, CO<u>CH₃</u>), 2.59-2.65 (м, 1H, C(CH₂)H_a), 2.82-2.90 (м, 2H, C(3)H, C(CH₂)H_b), 2.99-3.02 (м, 1H, C(19)H), 3.67 (с, 3H, CO₂<u>Me</u>), 3.74-3.78 (м, 1H, C(5')H), 4.17-4.19 (м, 1H, C(6')H_a), 4.25-4.45 (м, 3H, C(6')H_b, C<u>H₂</u>N), 4.50-4.59 (м, 4H, C(29)H, C<u>H</u>-OH, C<u>H₂</u>-O), 4.70 (д, 1H, J = 8.0, C(1')H), 4.73 (с, 1H, C(29)H), 4.81 (дд, 1H, $J_1 = 12.5$, $J_2 = 2.5$, H_a-C<u>H₂</u>N), 4.92 (дд, 1H, $J_1 = 12.5$, $J_2 = 6.0$, H_b-CH₂N), 4.97-5.01 (м, 1H, C(2')H), 5.10 (дт, 1H, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 2.5$, C(4')H), 5.22 (т, 1H, J = 10, C(3')H), 7.48, 7.50, 7.75, 7.76 (с, 2H, C<u>H</u>=C-N).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.7 (C(27)); 15.9 (C(25)); 16.3 (C(24)); 16.9 (C(26)); 18.5 (C(6)); 19.4 (C(30)); 20.5, 20.6, 20.7, 20.8 (CO<u>CH₃</u>); 20.9 (C(11)); 25.5 (C(12)), 28.4 (C(23)); 29.2 (=C-<u>C</u>H₂); 29.6 (C(15)); 30.6 (C(21)); 32.2 (C(16)); 34.2 (C(7)); 35.7 (C(2)); 36.9 (C(22)); 37.4 (C(4)); 38.2 (C(13)); 39.2 (C(10)); 40.7 (C(8)); 42.4 (C(14)); 45.4 (C(1)); 47.0 (C(18)); 49.5 (C(11)); 50.4 (C(9)); 51.3 (CO₂<u>Me</u>); 53.2 (CH₂-N); 55.5 (C(5)); 56.5 (C(11), CH₂-O); 61.8 (C(6')); 62.9 (CH₂-N); 68.3 (C(4')); 68.7 (CH-OH); 71.3 (C(2')); 71.9 (C(5')); 72.7 (C(3')); 82.2 (C(3)); 99.9 (C(1')); 109.6 (C(29)); 123.8, 123.9, 125.0 (<u>CH</u>=C-N); 143.8, 146.3, 146.4 (CH=<u>C</u>-N); 150.6 (C(20)); 169.5, 169.6, 170.2, 170.8 (<u>COCH₃</u>); 176.7 (C(28)).

Найдено (%): С, 62.53; Н, 7.77. Вычислено (%): С, 66.93; Н, 8.78. Массспектр, *m/z* для C₅₄H₈₀N₆O₁₄ [M+Na]⁺ 1059.6. *M* 1036.6.

2α-Метилен-{1N-1H-1,2,3-триазол-4-ил-[3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-Dглюкопиранозо-1-ил)-метилен-1H-1,2,3-триазол-4-ил-пропан-2-ол]}-3βгидроксилуп-20(29)-ен-28-овая кислота (32)



Бесцветные кристаллы, выход 0.11г (53%). Т. пл. 144–146°С, [α]_D²¹ –17.4° (*с* 0.8, CHCl₃). ИК-спектр, v/см⁻¹ ¹: 1756 (C=O), 3446 (OH).

Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., J/Гц): 0.79, 0.80, 0.91, 0.95, 0.97 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.68 (с, 3H, C(30)H), 0.58-2.28 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете), 2.01, 2.04, 2.09, 2.10 (все с, по 3H, CO<u>CH₃</u>), 2.54-2.65 (м, 1H, C(CH₂)H_a), 2.84-3.02 (м, 3H, C(3)H, C(CH₂)H_b, C(19)H), 3.75-3.77 (м, 1H, C(5')H), 4.12-4.19 (м, 1H, C(6')H_a), 4.25-4.44 (м, 3H, C(6')H_b, C<u>H₂</u>N), 4.50-4.59 (м, 4H, C(29)H, C<u>H</u>-OH, C<u>H₂</u>-O), 4.70 (д, 1H, J = 8.5, C(1')H), 4.72 (с, 1H, C(29)H), 4.80 (д, 1H, J = 12.5, H_a-CH₂N), 4.92 (дд, 1H, J₁ = 12.5, J₂ = 1.5, H_b-CH₂N), 4.97-5.01 (м, 1H, C(2')H), 5.10 (дт, 1H, J₁ = 10.0, J₂ = 1.5, C(4')H), 5.22 (т, 1H, J = 10, C(3')H), 7.52, 7.76, 7.77 (с, 2H, <u>CH</u>=C-N).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.7 (C(27)); 16.0 (C(25)); 16.3 (C(24)); 16.9 (C(26)); 18.5 (C(6)); 19.3 (C(30)); 20.5, 20.6, 20.7, 20.8 (CO<u>CH₃</u>), 20.9 (C(11)); 25.4 (C(12)), 28.4 (C(23)); 29.2 (=C-<u>C</u>H₂); 29.6 (C(15)); 30.6 (C(21)); 32.2 (C(16)); 34.2 (C(7)); 35.7 (C(2)); 37.0 (C(22)); 37.4 (C(4)); 38.4 (C(13)); 39.3 (C(10)); 40.7 (C(8)); 42.5 (C(14)); 45.4 (C(1)); 47.0 (C(19)), 49.3 (C(18)), 50.4 (C(9));, 53.2 (CH₂-N), 55.5 (C(5)); 56.3 (C(17), CH₂-O); 61.8 (C(6')); 62.8 (CH₂-N), 68.3 (C(4')); 68.7 (CH-OH), 71.3 (C(2')); 71.9 (C(5')); 72.7 (C(3')); 82.2 (C(3)); 99.9 (C(1')); 109.6 (C(29)); 123.8, 124.0, 125.0 (<u>CH</u>=C-N), 143.9, 146.3, 146.4 (CH=<u>C</u>-N); 150.5 (C(20)); 169.5, 169.7, 170.3, 170.9 (<u>COCH₃</u>); 181.1 (C(28)).

Найдено (%): С, 62.21; Н, 7.68. Вычислено (%): С, 66.93; Н, 8.78. Массспектр, *m/z* для C₅₃H₇₈N₆O₁₄ [M+Na]⁺ 1045.5. *M* 1022.6.

3.3 Синтез С-2 (1,2,3-триазолил)-связанных конъюгатов лупановых тритерпеноидов с азидотимидином

Общая методика получения соединений 36ab, 37ab, 44 и 45

К охлажденному до 0°С раствору 0.537 г (1.0 ммоль) тритерпеноида **34** в сухом CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли оксалил хлорид 0.25 мл (3.0 ммоль), и перемешивании, 2 ч, при комнатной температуре. Затем растворитель и избыток оксалил хлорида упарили под вакуумом. Остаток обработали этилендиамином (0.360 г, 6.0 ммоль), 1,8-диаминооктаном (0.866г, 6.0 ммоль), N-Вос-бисаминопропилпиперазином (0.288 г, 1.6 ммоль), N-Вос-диамном (0.238 г, 1.6 ммоль) или метиловым эфиром 5-пиперазинпентановой кислоты (0.320 г, 1.6 ммоль) и триэтиламном (Et₃N, 0.221 мл, 1.6 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (15 мл), реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 16–20 ч до полного исчезновения исходного субстрата. Затем реакционную массу разбавили CH_2Cl_2 (20 мл) и промывали насыщенным раствором NaCl (3×15мл) и дистиллированной водой. Органический слой высушивали MgSO₄ и упаривали. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле [$CHCl_3$ -MeOH (100:1→5:1)], получили соединения **36ab, 37ab, 44** или **45**.

N-[3β-ацетокси-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-ил]-N'-(третбутоксикарбонил) -2-этиламин (36а)



Белые кристаллы, выход 0,60г (89%). Т. пл. 126-128°С, [α]_D¹⁹ –24° (*с* 0.47, СНСl₃). ИК-спектр, v/см⁻¹: 3369, 3312 (NH), 1735, 1717, 1639 (С=О).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.81, 0.83, 0.89, 0.95, 0.96, (все с, по 3Н, C(23)H–C(27)H), 1.44 (с, 9H, C(CH₃)₃ в Вос), 1.68 (с, 3H, C(30)H), 2.09 (с, 3H, COCH₃), 2.49-0.80 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и пропаргил), 3.16-3.10 (м, 1H, C(19)H), 3.23 - 3.35 (м, 4H, –*CH*₂NH–, –*CH*₂NH–Boc), 4.47 (д, 1H,

J=10.0, C(3)H), 4.59, 4.73 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 5.05, 6.35 (оба уш. с, по 1H, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., J/Гц): 14.6 (С(27)); 16.2 (С(25), С(23)); 17.1 (С(26)); 18.3 (С(6)); 19.4 (С(30)); 21.0 (СО<u>СН</u>₃, С(11)); 22.3 (СН₂ в пропаргиле), 25.6 (С(12)); 28.1 (С(24)); 28.4 (СН₃ в Вос), 29.4 (С(15)); 177.2 (С(28)); 30.8 (С(21)); 33.5 (С(2)); 33.6 (С(16)); 34.3 (С(7)); 37.3 (С(10)); 37.7 (С(22)), 38.4 (С(13)); 38.9 (С(4)); 40.4 (СН₂ в этиленамине); 40.8 (СН₂ в этиленамине, С(8)); 42.5 (С(14)); 45.0 (С(1)); 46.8 (С(19)); 50.1 (С(18)); 50.6 (С(9)); 55.4 (С(5)); 55.6 (С(17)); 69.6 (СН в пропаргиле); 79.6 (С в Вос); 82.6 (С в пропаргиле); 83.1 (С(3)); 109.4 (С(29)); 150.9 (С(20)); 156.9 (СОNH-Вос); 171.1 (<u>С</u>ОСН₃).

Найдено (%): С, 73.87; Н, 9.76. Вычислено (%): С, 73.58; Н, 9.74. Массспектр, *m/z* для C₄₂H₆₆N₂O₅ [M+Na]⁺ 701.4. *M* 678.5.

N-[3β-ацетокси-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оил]-N'-(третбутоксикарбонил-8-октиламин (36b)



Белые кристаллы, выход 0.61г (80%). Т. пл. 96-98°С, [α]_D²² -23.3⁰ (*c* 0.33, CHCl₃). ИКспектр, v/см⁻¹: 3368, 3312 (NH), 1719, 1698, 1638 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., J/Гц): 0.80, 0.82, 0.88, 0.94, 0.96 (все с, по 3H; C(23)H–C(27)H), 1.29-1.33 (м, 8H, CH₂ в октиламине), 1.43 (уш. с, 9H, CH₃ в Boc), 1.67 (с, 3H, C(30)H), 2.08 (с, 3H, COCH₃), 0.80-2.50 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете, пропаргил и 4H в октиламине), 3.09-3.16 (м, 4H, – CH₂NH–, –CH₂NH–Boc), 3.26-3.29 (м, 1H, C(19)H), 4.46 (д, 1H, J =10.0, C(3)H), 4.55-4.57 (м, 2H, C(29)H, NH), 4.73 (уш. с, 1H, C(29)H), 5.65-5.67 (м, 1H, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., Ј/Гц): 14.6 (С(27)); 16.2 (С(25)); 17.0 (С(23)); 17.1 (С(26)); 18.3 (С(6)); 19.4 (С(30)); 21.0 (СО<u>СН</u>₃, С(11)); 22.3 (СН₂ в пропаргиле); 25.6 (С(12)); 26.7, 26.9 (СН₂ в октиламин); 28.1 (С(24)); 28.4 (СН₃ в Вос); 29.2 (СН₂ в октиламине); 29.4 (СН₂ в октиламине); 29.8 (С(15)); 30.0 (СН₂ в октиламине);

30.8 (C(21)); 33.5 (C(16)); 33.8 (C(2)); 34.3 (C(7)); 37.3 (C(10)); 37.7 (C(22)); 38.5 (C(13)); 39.1 (C(4)); 38.9 (CH₂ в октиламине); 40.6 (CH₂ в октиламине); 40.8 (C(8)); 42.5 (C(14)); 45.0 (C(1)); 46.8 (C(19)); 50.2 (C(18)); 50.6 (C(9)); 55.4 (C(5)); 55.5 (C(17)); 69.6 (CH в пропаргиле); 79.0 (C в Вос); 83.1 (C(3)); 82.6 (C в пропаргиле); 109.4 (C(29)); 151.0 (C(20)); 156.0 (CONH-Boc); 171.1 (<u>C</u>OCH₃); 176.0 (C(28)).

Найдено (%): С, 75.54; Н, 10.30. Вычислено (%): С, 75.53; Н, 10.31. Массспектр, *m/z* для C₄₈H₇₈N₂O₅ [M+Na]⁺ 785.4. *M* 762.6.

2-аминоэтил-3β-ацетокси-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оат (37а)



Белые кристаллы, выход 0.43г (74%). Т. пл. 152-154°С, [α]_D¹⁸ -23⁰ (*с* 0.53, CHCl₃). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3309 (NH), 1733, 1638 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., Ј/Гц): 0.80, 0.81, 0.88, 0.94, 0.96, (все с, по 3Н; C(23)H–C(27)H), 1.67 (с, 3H, C(30)H), 2.08 (с, 3H, COCH₃), 0.80-2.49 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и пропаргил), 2.82 (т, 2H, *J*=10.0, *–CH*₂NH₂), 3.10-3.15 (м, 1H, C(19)H), 3.22-3.27, 3.31-3.37(м, по 1H, *–CH*₂NH–), 4.46 (д, 1H, *J* =10.0, C(3)H), 4.73, 4.58 (оба уш. с, 2H, C(29)H), 6.17 (т, 1H, *J*=5, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.6 (С(27)); 16.2 (С(25)); 16.3 (С(23)); 17.1 (С(26)); 18.3 (С(6)); 19.4 (С(30)); 21.0 (СО<u>СН</u>₃, С(11)); 22.3 (СН₂ в пропаргиле); 25.6 (С(12)); 28.1 (С(24)); 29.4 (С(15)); 30.8 (С(21)); 33.5 (С(16)); 33.7 (С(2)); 34.3 (С(7)); 37.3 (С(10)); 37.7 (С(22)); 38.5 (С(13)); 38.9 (С(8)); 40.8 (С(4)); 41.7, 41.6 (СН₂ в этиламине), 42.5 (С(14)); 45.0 (С(1)); 46.8 (С(19)); 50.1 (С(18)); 50.6 (С(9)); 55.4 (С(5)); 55.7 (С(17)); 69.7 (СН в пропаргиле); 82.6 (С в пропаргиле); 83.1 (С(3)); 109.5 (С(29)); 150.9 (С(20)); 171.1 (<u>С</u>ОСН₃); 176.0 (С(28)).

Найдено (%): С, 76.77; Н, 10.10. Вычислено (%): С, 76.78; Н, 10.11. Массспектр, *m/z* для C₃₇H₅₈N₂O₃ [M+Na]⁺ 601.7. *M* 578.5. 8-аминооктил-3β-ацетокси-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оат (37b)



Белые кристаллы, выход 0.53г (80%). Т. пл. 108-110°С, [α]_D²² -21⁰ (*c* 0.53, CHCl₃). ИКспектр, v/см⁻¹: 3311 (NH), 1733, 1636 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.78, 0.81, 0.86, 0.92, 0.95 (все с, по 3Н, C(23)H–C(27)H), 1.26-1.32 (м, 12H, CH₂ в октиламине), 1.67 (с, 3H, C(30)H), 2.09 (с, 3H, COCH₃), 0.80-2.50 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и пропаргил), 2.68 (т, 2H, *J*=10.0, *–CH*₂NH₂), 3.13-3.18 (м, 2H, *–CH*₂NH–, C(19)H), 3.26 - 3.31 (м, 1H, *–CH*₂NH–), 4.47 (д, 1H, *J*=10.0, C(3)H), 4.58, 4.73 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 5.63 (т, 1H, *J*=5, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., J/Гц): 14.6 (С(27)); 16.2 (С(25)); 17.0 (С(23)); 17.1 (С(26)); 18.4 (С(6)); 19.4 (С(30)); 21.0 (СО<u>СН</u>₃, С(11)); 22.3 (СН₂ в пропаргиле); 25.6 (С(12)); 26.8, 27.0 (СН₂ в октиламин); 28.1 (С(24)); 29.3, 29.4, (СН₂ в октиламине); 29.9 (С(15)); 30.8 (С(21)); 33.5 (С(16)); 33.8 (СН₂ в октиламине); 33.9 (С(2)); 34.3 (С(7)); 37.3 (С(10)); 37.7 (С(22)); 38.5 (С(13)); 38.9 (СН₂ в октиламине); 39.2 (С(4)); 40.8 (С(8)); 42.2 (СН₂ в октиламине); 42.5 (С(14)); 45.0 (С(1)); 46.8 (С(19)); 50.2 (С(18)); 50.6 (С(9)); 55.4 (С(17)); 69.6 (СН в пропаргиле); 82.6 (С в пропаргиле); 83.1 (С(3)); 55.4 (С(5)); 109.4 (С(29)); 151.0 (С(20)); 171.1 (<u>С</u>ОСН₃); 175.9 (С(28)).

Найдено (%): С, 77.89; Н, 10.64. Вычислено (%): С, 77.88; Н, 10.63. Массспектр, *m/z* для C₄₃H₇₀N₂O₃ [M+H]⁺ 663.3. *M* 662.5. N-[3β-ацетокси-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оил]-N'-(третбутоксикарбонил)-{3-[4-(3-аминопропил)пиперазинил]}пропиламин (44)



Белые кристаллы, выход 0.68г (83%). Т. пл. 110-112°С, [α]_D²² -21°(*c* 0.50, CHCl₃). ИКспектр, ν/см⁻¹: 3367, 3310 (NH), 1733, 1699, 1639 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.75, 0.78, 0.86, 0.92, 0.94 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.41 (уш. с, 9H, CH₃ в Boc), 1.65 (с, 3H, C(30)H), 2.06 (с, 3H, COCH₃), 0.78-2.19 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете, пропаргил и 4H в пропиламине), 2.38-2.51 (м, 12H, CH₂ в пиперазине и пропиламине), 3.14-3.15, 3.32-3.26 (м, 5H, –*CH*₂NH–, –*CH*₂NH–Boc, C(19)H), 4.44 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 4.55, 4.70 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 5.42 (уш.с, 1H, NH), 6.94 (т, 1H, *J*=5, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.5 (C(27)); 16.2 (C(25)); 17.0 (C(23)); 17.1 (C(26)); 18.3 (C(6)); 19.4 (C(30)); 21.0 (CO<u>CH</u>₃, C(11)); 22.3 (CH₂ в пропаргиле); 25.1 (CH₂ в пропиламине); 25.6 (C(12)); 26.4 (CH₂ в пропиламине); 28.1 (C(24)); 28.4 (<u>CH</u>₃ в Boc); 29.4 (C(15)); 30.8 (C(21)); 33.5 (C(16)); 33.8 (C(2)); 34.3 (C(7)); 37.2 (C(10)); 37.5 (C(22)); 38.5 (C(13)); 38.9 (CH₂ в пропиламине); 39.5 (C(4)); 39.9 (CH₂ в пропиламине); 40.8 (C(8)); 42.4 (C(14)); 44.9 (C(1)); 46.7 (C(19)); 50.2 (C(18)); 50.6 (C(9)); 53.1, 53.5 (CH₂ в пиперазине); 55.3 (C(5)); 55.4 (C(17)); 56.8, 58.0 (CH₂ в пропиламине); 69.7 (CH в пропаргиле); 78.5 (C в Вос); 82.5 (С в пропаргиле); 83.1 (C(3)); 109.3 (C(29)); 151.0 (C(20)); 156.0 (CONH-Boc), 171.1 (<u>C</u>OCH₃); 176.2 (C(28)).

Найдено (%): С, 73.31; Н, 10.09. Вычислено (%): С, 73.24; Н, 9.87. Массспектр, *m/z* для C₅₀H₈₂N₄O₅ [M+H]⁺ 819.5. *M* 818.6.

Метил-N-[3β-ацетокси-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оил]-5-

пиперазин-пентаноат (45)



Белые кристаллы, выход 0.56г (78%). Т. пл. 116-118°С, [α]_D¹⁸ -25.45⁰ (*с* 0.64, CHCl₃). ИКспектр, ν/см⁻¹: 1736, 1632 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д.,J/Гц): 0.78, 0.80, 0.87, 0.92, 0.93 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.65 (с, 3H, C(30)H), 2.06 (с, 3H, COCH₃), 0.78-2.19 (м, 25H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете, пропаргиле и 8H в пентаноате), 2.30-2.44 (м, 8H, CH₂ в пиперазине), 2.85-2.89 (м, 1H, C(13)H), 2.99-2.94 (m, 1H, C(19)H), 3.65 (с, 3H, COOCH₃), 4.45 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 4.54, 4.70 (оба уш. с, по 1H, C(29)H).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.6 (C(27)); 16.1 (C(25)); 17.0 (C(23)); 17.1 (C(26)); 18.3 (C(6)); 19.6 (C(30)); 21.0 (CO<u>CH</u>₃); 21.2 (C(11)); 22.3 (CH₂ в пропаргиле); 22.8 (CH₂ в пентаноате); 25.3 (C(12)); 26.1 (CH₂ в пентаноате); 28.1 (C(24)); 29.7 (C(15)); 31.2 (C(21)); 32.5 (C(16)); 33.8 (CH₂ в пиперазине), 34.3 (C(7)); 35.9 (C(22)); 36.8 (C(13)); 37.3 (C(10)); 38.4 (C(2)); 38.9 (C(8)); 40.7 (C(4)); 41.9 (C(14)); 45.0 (C(1)); 45.7 (C(19)); 50.8 (C(9)); 51.5 (COO<u>CH</u>₃); 52.6 (C(18)); 53.4 (CH₂ в пиперазине); 54.5 (C(17)); 55.4, 57.9 (CH₂ в пентаноате); 73.6 (CH в пропаргиле); 83.1 (C(3)); 86.8 (С в пропаргиле), 109.2 (C(29)); 151.3 (C(20)); 171.0 (<u>COCH</u>₃); 173.4 (C(28)); 173.9 (<u>COOCH</u>₃).

Найдено (%): С, 75.17; Н, 9.81. Вычислено (%): С, 75.21; Н, 9.74. Массспектр, *m/z* для C₄₅H₇₀N₂O₅ [M+H]⁺ 718.5. *M* 717.4.

Общая методика получения ацетамидов 38а и 38b

К раствору амина **37а** (0.579 г, 1.0 ммоль) или **37b** (0.663 г, 1.0 ммоль) в сухом пиридине (4 мл) был добавлен уксусный ангидрид (0.142 мл, 2.0 ммоль), DMAP (0.122 г, 1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 2 ч (контроль TCX). Органический слой промывали H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (4×10 мл), экстракт промывали насыщенным раствором NaCl. Потом

сушили (MgSO₄), упаривали, остаток подвергали хроматографии на силикагеле [CHCl₃–MeOH (100:1)], получая соединения **38а** и **38b**.

{[N-(3β-ацетокси-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оил)-2-аминоэтил]карбамоил}метан (38а)



Белые кристаллы, выход 0.56г (90%). Т. пл. 148-150°С, [α]_D¹⁸ -24⁰ (*c* 0.44, CHCl₃). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3310 (NH), 1734, 1718, 1637 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.80, 0.82, 0.88, 0.93, 0.96 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.68 (с, 3H, C(30)H), 1.99 (с, 3H, –NHCOCH₃), 2.09 (с, 3H, COCH₃), 0.80-2.47 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и пропаргиле), 3.07-3.12 (м, 1H, C(19)H), 3.32-3.39 (м, 4H, –*CH*₂NH–, *CH*₂NHCOCH₃), 4.46 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 4.59, 4.72 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 6.74, 6.49 (оба уш. с, 2H, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., Ј/Гц): 14.6 (С(27)); 16.1 (С(25)); 17.0 (С(23)); 17.1 (С(26)); 18.3 (С(6)); 19.3 (С(30)); 21.0 (СО<u>СН</u>₃, С(11)); 22.3 (СН₂ в пропаргиле); 23.2 (NHCO<u>CH</u>₃); 25.5 (С(12)); 28.1 (С(24)); 29.4 (С(15)); 30.8 (С(21)); 33.5 (С(16)); 33.5 (С(2)); 34.2 (С(7)); 37.7 (С(22)); 38.4 (С(13)); 38.9 (С(8)); 39.7 (СН₂ в этиламине); 40.8 (СН₂ в этиламине, С(4)); 42.5 (С(14)); 44.9 (С(1)); 46.8 (С(19)); 50.0 (С(18)); 50.5 (С(9)); 55.3 (С(5)), 55.6 (С(17)); 69.7 (СН в пропаргиле); 82.5 (С в пропаргиле); 83.0 (С(3)); 109.6 (С(29)); 150.7 (С(20)); 171.1 (<u>С</u>ОСН₃); 171.3 (NH<u>C</u>OCH₃); 178.1 (С(28)).

Найдено (%): С, 74.38; Н, 9.69. Вычислено (%): С, 75.44; Н, 9.74. Массспектр, *m/z* для C₃₉H₆₀N₂O₄ [M+Na]⁺ 643.4. *M* 620.5.

{[N-(3β-ацетокси-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оил)-8-аминооктил]-

карбамоил}метан (38b)



Белые кристаллы, выход 0.56г (80%). Т. пл. 106-108°С, [α]_D²² -23⁰ (*c* 0.48, CHCl₃). ИКспектр, ν/см⁻¹: 3311 (NH), 1733 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.80, 0.82, 0.88, 0.93, 0.96 (все с, по 3Н, C(23)H–C(27)H), 1.30-1.37 (м, 12H, CH₂ в октиламине), 1.67 (с, 3H, C(30)H), 1.97 (с, 3H, –NHCO*CH*₃), 2.08 (с, 3H, COCH₃), 0.80-2.47 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и пропаргиле), 3.14-3.22 (м, 5H, –*CH*₂NH–, *CH*₂NHCOCH₃, C(19)H), 4.46 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 4.57, 4.72 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 5.71-5.77 (м, 2H, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., Ј/Гц): 14.6 (С(27)); 16.2 (С(25)); 17.0 (С(23), С(26)); 18.3 (С(6)); 19.4 (С(30)); 21.0 (СО<u>СН</u>₃, С(11)); 22.3 (СН₂ в пропаргиле); 25.6 (С(12)); 26.8 (СН₂ в октиламине); 28.1 (С(24)); 29.4 (СН₂ в октиламине); 29.6 (С(15)); 29.8 (СН₂ в октиламине); 30.8 (С(21)); 33.5 (С(16)); 33.8 (С(2)); 34.3 (С(7)); 37.3 (С(10)); 37.7 (С(22)); 38.5 (С(13)); 38.9 (СН₂ в октиламине); 39.1 (С(4)); 39.6 (СН₂ в октиламине); 40.8 (С(8)); 42.5 (С(14)); 45.0 (С(1)); 46.8 (С(19)); 50.1 (С(18)); 50.6 (С(9)); 55.4 (С(5)); 55.5 (С(17)); 69.7 (СН в пропаргиле); 82.6 (С в пропаргиле); 83.1 (С(3)); 109.4 (С(29)); 151.0 (С(20)); 170.0 (NH<u>С</u>ОСН₃); 171.1 (СОСН₃); 176.0 (С(28)).

Найдено (%): С, 76.66; Н, 10.29. Вычислено (%): С, 76.71; Н, 10.32. Массспектр, *m/z* для C₄₅H₇₂N₂O₃ [M+H]⁺ 705.3. *M* 704.5.

Общая методика получения соединений 39ab, 41ab, 46 и 47

В раствор соответсвующего интермедиата **36a** (0.68 г, 1.0 ммоль), **36b** (0.76 г, 1.0 ммоль), **38a** (0.62 г, 1.0 ммоль), **38b** (0.71 г, 1.0 ммоль), **44** (0.82 г,1.0 ммоль) или **45** (0.72 г, 1.0 ммоль) в МеОН (8 мл) и ТГФ (4 мл) был добавлен 4 N NaOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 15-20 ч
(контроль TCX), а затем нейтрализовали 20% HCl. Органический растворитель упаривали и заново растворяли в CH₂Cl₂. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над MgSO₄, и затем упаривали с получением соединений **39ab**, **41ab**, **46** или **47**.

N-[3β-гидрокси-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оил]-N'-(третбутоксикарбонил)-2-этиламин (39а)



Белый порошок, выход 0.58г (91%). Т. пл. 138-140°С, [α]_D²³ -14.6⁰ (*с* 0.59, CH₂Cl₂). ИК-спектр, v/см⁻¹: 3366, 3311 (NH), 1697, 1639 (С=О).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.75, 0.83, 0.91, 0.94, 0.95, (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.40 (с, 9H, CH₃ в Вос), 1.64 (с, 3H, C(30)H), 0.80-2.49 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и пропаргиле), 2.95 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 3.06 - 3.11 (м, 1H, C(19)H), 3.21-3.31 (м, 4H, –*CH*₂NH–, –*CH*₂NH–Boc), 4.55, 4.69 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 6.49, 5.22 (оба уш. с, 2H, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.7 (С(27)); 16.2 (С(23)); 16.3 (С(25)); 17.0 (С(26)); 18.5 (С(6)); 19.4 (С(30)); 21.0 (С(11)); 22.4 (СН₂ в пропаргиле); 25.6 (С(12)); 28.4 (СН₃ в Вос, С(24)); 29.4 (С(15)); 30.8 (С(21)); 33.5 (С(2)), 34.3 (С(16)); 34.8 (С(7)); 37.3 (С(10)); 37.7 (С(22)); 38.4 (С(13)); 39.1 (С(4)); 40.3 (СН₂ в этиламине); 40.7 (СН₂ в этиламине,С(8)); 42.5 (С(14)); 44.8 (С(1)); 46.7 (С(19)); 50.1 (С(18)); 50.6 (С(9)); 55.5 (С(5)); 55.6 (С(17)); 69.9 (СН в пропаргиле); 79.5 (С в Вос); 81.3 (С(3)); 83.1 (С в пропаргиле); 109.4 (С(29)); 150.9 (С(20)); 156.0 (СОNH-Вос); 177.3 (С(28)).

Найдено (%): С, 75.37; Н, 10.01. Вычислено (%): С, 75.43; Н, 10.13. Массспектр, *m/z* для C₄₀H₆₄N₂O₃ [M+Na]⁺ 659.5. *M* 636.5.

N-[3β-гидрокси-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оил]-N'-(трет-

бутоксикарбонил)-8-октиламин (39b)



Белый порошок, выход 0.58г (80%). Т. пл. 110-112°С, [α]D²⁴ -6.8° (*c* 0.24, CHCl₃). ИК-спектр, v/см⁻¹:

3366, 3311 (NH), 1697, 1636 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., Ј/Гц): 0.79, 0.80, 0.87, 0.98, 0.99 (все с, по 3Н; C(23)H–C(27)H), 1.31-1.36 (м, 8H, CH₂ в октиламине), 1.45 (уш. с, 9H, CH₃ в Вос), 1.68 (с, 3H, C(30)H), 0.79-2.50 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете, пропаргил и 4H в октиламине), 2.99 (д, 1H, *J* =10.0, C(3)H), 3.10-3.19 (м, 4H, – *CH*₂NH–, –*CH*₂NH–Boc), 3.27-3.32 (м, 1H, C(19)H), 4.54-4.59 (м, 2H, C(29)H, NH), 4.74 (уш. с, 1H, C(29)H), 5.64-5.66 (м, 1H, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.7 (C(27)); 16.2 (C(23), C(25)); 17.0 (C(26)); 18.5 (C(6)); 19.5 (C(30)); 21.0 (C(11)); 22.4 (CH₂ в пропаргиле); 25.6 (C(12)); 26.7, 26.9 (CH₂ в октиламине); 26.9 (CH₂ в октиламине); 28.3 (C(24)); 28.4 (CH₃ в Boc); 29.2 (CH₂ в октиламине); 29.4 (CH₂ в октиламине); 29.8 (C(15)); 30.0 (CH₂ в октиламине); 30.9 (C(21)); 33.9 (C(16)); 34.4 (C(2)); 34.8 (C(7)); 37.4 (C(10)); 37.8 (C(22)); 38.5 (C(13)); 39.1 (C(4)); 39.2 (CH₂ в октиламине); 40.6 (CH₂ в октиламине); 40.8 (C(8)); 44.6 (C(14)); 44.9 (C(1)); 46.8 (C(19)); 50.2 (C(18)); 50.6 (C(9)); 55.5 (C(5)); 55.6 (C(17)); 69.9 (CH в пропаргиле); 79.1 (C в Boc); 81.5 (C(3)); 83.0 (C в пропаргиле); 109.4 (C(29)); 150.0 (C(20)); 156.0 (CONH-Boc); 176.0 (C(28)).

Найдено (%): С, 75.37; Н, 10.01. Вычислено (%): С, 76.62; Н, 10.62. Массспектр, *m/z* для C₄₆H₇₆N₂O₄ [M+K]⁺ 759.5. *M* 720.6.

{[N-(3β-гидрокси-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оил)-2-аминоэтил]карбамоил}метан (41а)



Белый порошок, выход 0.46г (80%). Т. пл. 136-138⁰C, [а]D¹⁸ -32⁰ (*с* 0.50, CHCl₃). ИК- спектр, v/см⁻¹: 3310, (NH), 1637 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., Ј/Гц): 0.78, 0.82, 0.93, 0.98, 0.98 (все с, по 3Н, C(23)H–C(27)H), 1.68 (с, 3H, C(30)H), 1.99 (с, 3H, –NHCO*CH*₃), 0.73-2.46 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и пропаргиле), 3.00 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 3.07-3.12 (м, 1H, C(19)H), 3.36-3.42 (м, 4H, –*CH*₂NH–, *CH*₂NHCOCH₃), 4.59, 4.72 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 6.48, 6.76 (оба уш. с, 2H, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., J/Гц): 14.7 (С(27)); 16.2 (С(23), С(25)); 17.0 (С(26)); 18.5 (С(6)); 19.4 (С(30)); 21.0 (С(11)); 22.4 (СН₂ в пропаргиле); 23.2 (NHCO<u>CH₃</u>); 25.6 (С(12)); 28.3 (С(24)); 29.4 (С(15)); 30.8 (С(21)); 33.5 (С(16)); 34.3 (С(2)); 34.8 (С(7)); 37.3 (С(10)); 37.8 (С(22)); 38.4 (С(13)); 39.1 (С(8)); 39.7 (СН₂ в этиламине); 40.7 (СН₂ в этиламине, С(4)); 42.5 (С(14)); 44.8 (С(1)); 46.8 (С(19)); 50.1 (С(18)); 50.5 (С(5), С(9)); 55.7 (С(17)); 70.0 (СН в пропаргиле); 81.5 (С(3)); 83.0 (С в пропаргиле); 109.5 (С(29)); 150.8 (С(20)); 171.4 (NH<u>C</u>OCH₃); 178.1 (С(28)).

Найдено (%): С, 76.82; Н, 10.04. Вычислено (%): С, 76.77; Н, 10.10. Массспектр, *m/z* для C₃₇H₅₈N₂O₃ [M+Na]⁺ 601.4. *M* 578.4.

{[N-(3β-гидрокси-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оил)-8-аминооктил]карбамоил}метан (41b)



Белый порошок, выход 0.59г (89%). Т. пл. 112-114⁰C, [α]D²² -9.7⁰ (*с* 0.29, CHCl₃). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3309, (NH), 1637 (C=O). Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.77, 0.85, 0.93, 0.97, 0.98 (все с, по 3Н, C(23)H–C(27)H), 1.29-1.37 (м, 12H, CH₂ в октиламине), 1.67 (с, 3H, C(30)H), 1.97 (с, 3H, –NHCO*CH*₃), 0.80-2.45 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и пропаргиле), 2.98 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 3.13-3.25 (м, 5H, –*CH*₂NH–, *CH*₂NHCOCH₃, C(19)H), 4.57, 4.72 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 5.70-5.79 (м, 2H, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.7 (С(27)); 16.2 (С(25), С(23)); 17.0 (С(26)); 18.5 (С(6)); 19.4 (С(30)); 21.0 (С(11)); 22.4 (СН₂ в пропаргиле); 23.3 (NHCO<u>CH</u>₃); 25.6 (С(12)); 26.8 (СН₂ в октиламине); 28.3 (С(24)); 29.1 (СН₂ в октиламине); 29.4 (СН₂ в октиламине); 29.6 (С(15)); 29.8 (СН₂ в октиламине); 30.8 (С(21)); 33.8 (С(16)); 34.4 (С(2)); 34.8 (С(7)); 37.3 (С(10)); 37.7 (С(22)); 38.5 (С(13)); 39.1 (СН₂ в октиламине, С(4)); 39.6 (СН₂ в октиламине); 40.8 (С(8)); 42.5 (С(14)); 44.8 (С(1)); 46.8 (С(19)); 50.1 (С(18)); 50.6 (С(9)); 55.5 (С(5)); 55.6 (С(17)); 70.0 (СН в пропаргиле); 81.4 (С(3)); 83.1 (С в пропаргиле); 109.4 (С(29)); 151.0 (С(20)); 170.1 (NH<u>C</u>OCH₃); 176.0 (С(28)).

Найдено (%): С, 77.92; Н, 10.57. Вычислено (%): С, 77.89; Н, 10.64. Массспектр, *m/z* для C₄₃H₇₀N₂O₄ [M+H]⁺ 663.4. *M* 662.5.

N-[3β-гидрокси-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оил]-N'-(третбутоксикарбонил)-{3-[4-(3-аминопропил)пиперазинил]}пропиламин (46)



Белый порошок, выход 0.70г (90%). Т. пл. 122-124⁰C, [а]D²² -8⁰ (*с* 0.52, CHCl₃). ИКспектр, v/см⁻¹: 3351, 3309 (NH), 1638, 1697 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.76, 0.84, 0.92, 0.95, 0.96 (все с, по 3Н, C(23)H–C(27)H), 1.41 (уш. с, 9H, CH₃ в Вос), 1.67 (с, 3H, C(30)H), 0.70-2.29 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете, пропаргил и 4H в пропиламине), 2.39-2.50 (м, 12H, CH₂ в пиперазине и пропиламине), 2.96 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 3.10-3.17, 3.27-3.37 (м, 5H, –*CH*₂NH–, –*CH*₂NH–Boc, C(19)H), 4.55, 4.71 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 5.36 (уш.с, 1H, NH), 6.92 (уш.с, 1H, *J*=5, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.7 (С(27)); 16.3 (С(25), С(23)); 17.0 (С(26)); 18.5 (С(6)); 19.4 (С(30)); 21.0 (С(11)); 22.3 (СН₂ в пропаргиле); 25.0 (СН₂ в пропиламине); 25.6 (С(12)); 26.4 (СН₂ в пропиламине); 28.4 (<u>СН₃</u> в Вос, С(24)); 29.4 (С(15)); 30.9 (С(21)); 33.8 (С(16)); 34.4 (С(2)); 34.8 (С(7)); 37.3 (С(10)); 37.6 (С(22)); 38.5 (С(13)); 39.0 (СН₂ в пропиламине); 39.1 (С(4)); 39.6 (СН₂ в пропиламине); 40.8 (С(8)); 42.5 (С(14)); 44.8 (С(1)); 46.7 (С(19)); 50.2 (С(18)); 50.6 (С(9)); 52.7 (С(5)); 53.6 (С(17)); 55.4, 55.5 (СН₂ в пиперазине); 56.8, 57.4 (СН₂ в пропиламине); 69.9 (СН в пропаргиле); 78.9 (С в Вос); 81.3 (С(3)); 83.1 (С в пропаргиле); 109.3 (С(29)); 151.1 (С(20)); 156.1 (СОNH-Вос), 176.3 (С(28)).

Найдено (%): С, 74.24; Н, 9.84. Вычислено (%): С, 74.18; Н, 10.38. Массспектр, *m/z* для C₄₈H₈₀N₄O₄ [M+H]⁺ 777.6. *M* 776.6.

N-[3β-гидрокси-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оил]-5-пиперазинпентановая кислота (47)



Белый порошок, выход 0.59г (89%). Т. пл. 234-236⁰C, [α]D²² -25.5⁰ (*с* 0.5, CH₃OH). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1633, (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.75, 0.88, 0.95, 0.96, 1.00 (все с, по 3Н, C(23)H–C(27)H), 1.65 (с, 3H, C(30)H), 2.40-2.37 (м, 2H, -CH₂COOH), 0.75-2.47 (м, 25H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете, пропаргиле и 12H в пиперазин – пентановой кислоте), 2.85 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 2.79 - 2.91 (м, 2H, C(13)H, C(19)H), 3.15-3.19 (м, 2H, CH₂ в пиперазин-пентановой кислоте), 4.59, 4.70 (оба уш. с, по 1H, C(29)H).

Спектр ЯМР ¹³С (б, м.д., Ј/Гц): 18.4 (С(27)); 19.8 (С(25)); 20.0 (С(23)); 20.8 (С(26)); 22.4 (С(6)); 23.1 (С(30)); 25.0 (С(11)); 25.9 (СН₂ в пентановой кислоте); 26.0 (СН₂ в пропаргиле); 27.4 (СН₂ в пентановой кислоте); 29.5 (С(12)); 32.0 (С(24)); 33.7 (С(15)); 35.0 (С(21)); 36.2 (С(16)); 37.2 (СН₂ в пиперазине); 38.2 (С(2)); 38.6 (С(7)); 39.7 (С(22)); 40.9 (С(13)); 41.2 (С(10)); 43.0 (С(8)); 44.6 (С(4));

45.8 (C(14)); 48.7 (C(1)); 49.6 (C(19)); 54.7 (C(9)); 56.0 (CH₂ в пиперазине); 56.4 (C(18)); 58.5 (C(17)); 59.5 (C(5), CH₂ в пентановой кислота); 73.6 (CH в пропаргиле); 84.8 (C(3)); 86.8 (С в пропаргиле); 113.3 (C(29)); 154.7 (C(20)); 178.3 (C(28)); 179.6 (COOH).

Найдено (%): С, 76.09; Н, 10.03. Вычислено (%): С, 75.94; Н, 9.97. Массспектр, *m/z* для C₄₂H₆₆N₂O₄ [M+H]⁺ 663.3. *M* 662.5.

Общая методика получения соединений 33, 42ab, 43ab

К раствору соответствующего производного 7(0.50 г, 1.0 ммоль), **39a** (0.64 г, 1.0 ммоль), **39b** (0.72 г, 1.0 ммоль) или **41a** (0.58 г, 1.0 ммоль), **41b** (0.66 г, 1.0 ммоль) в сухом пиридине (16 мл) добавили 2,2-диметилянтарный ангидрид (0.40 г, 4.0 ммоль) и DMAP (0.24 г, 2.0 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 13 ч (контроль TCX). Затем смесь добавили H_2O (30 мл) и экстрагировали с EtOAc (4×30 мл). Экстракт промывали насыщенным раствором, сушили безводным MgSO₄ и растворитель упарили. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле [CHCl₃–MeOH (100:1)] с получением соединений **33**, **42ab** или **43ab**.

3β-О-(3', 3'-диметилсукцинил)-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-овая кислота (33)



Белый порошок, выход 0.25г (40%). Т. пл. 148-150⁰C, [α]D¹⁹ -29.8⁰ (*с* 0.59, CHCl₃). ИКспектр, v/см⁻¹: 1733, 1700 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.81, 0.82, 0.90, 0.96, 0.99 (все с, по 3Н, C(23)H–C(27)H), 1.35 (уш. с, 6H, –C(*CH*₃)₂–), 1.70 (с, 3H, C(30)H), 0.80-2.21 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете, пропаргиле), 2.67, 2.73 (оба по 1H, д, *J*=15.5, –*CH*₂-CO–), 2.97 - 3.04 (м, 1H, C(19)H), 4.52 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 4.62, 4.75 (оба уш. с, по 1H, C(29)H).

Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., Ј/Гц): 14.6 (С(27)); 16.2 (С(25)); 17.0 (С(23)); 17.2 (С(26)); 18.4 (С(6)); 19.3 (С(30)); 20.9 (С(11)); 22.2 (СН₂ в пропаргиле); 25.4 (С(12)); 25.5 (-С(<u>СН₃)</u>₂-); 28.2 (С(24)); 29.6 (С(15)); 30.5 (С(21)); 32.1 (С(16)); 33.4 (С(2)); 34.2 (С(7)); 37.1 (С(10)); 37.2 (С(22)); 38.3 (С(13)); 38.9 (С(4)); 40.4 (-<u>С</u>(СН₃)₂-), 40.7 (С(8)); 42.4 (С(14)); 44.3 (-<u>СН₂-СО-); 44.8 (С(1)); 46.9 (С(19)); 49.2 (С(18)); 55.3 (С(9), С(5)); 56.4 (С(17)); 69.9 (СН в пропаргиле); 82.4 (С в пропаргиле); 83.4 (С(3)); 109.8 (С(29)); 150.3 (С(20)); 171.1 (-СН₂-<u>С</u>О-); 183.2 (С(28)); 183.4 (<u>С</u>ООН).</u>

Найдено (%): С, 75.20; Н, 9.39. Вычислено (%): С, 75.34; Н, 9.43. Массспектр, *m/z* для С₃₉Н₅₈О₆ [M+Na]⁺ 645.3. *M* 622.4.

N-[3β-O-(3', 3'-диметилсукцинил)-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оил]-N'-(трет-бутоксикарбонил)-2-этиламин (42a)



Белый порошок, выход 0.34г (45%). Т. пл. 110-112°С, [α]D²³ -20.6° (*c* 0.47, CHCl₃). ИК-спектр, v/см⁻¹: 3369, 3312 (NH), 1735, 1717, 1639 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д.,J/Гц): 0.80, 0.81, 0.88, 0.95, 0.97 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.69 (уш. с, 6H, –C(*CH*₃)₂–), 1.44 (с, 9H, CH₃ в Boc), 1.69 (с, 3H, C(30)H), 0.80-2.47 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете, пропаргиле), 2.66-2.70 (м, 2H, –*CH*₂-CO–), 3.11-3.15 (м, 1H, C(19)H), 3.28-3.36 (м, 4H, –*CH*₂NH–, –*CH*₂NH–Boc), 4.48 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 4.59, 4.74 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 5.10, 6.41 (оба уш. с, 2H, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.7 (C(27)); 16.2 (C(25)); 17.0 (C(23)); 17.1 (C(26)); 18.3 (C(6)); 19.4 (C(30)); 21.0 (C(11)); 22.2 (CH₂ в пропаргиле); 25.3 (C(12)); 25.6 (-C(<u>CH₃)</u>₂-); 28.1 (C(24)); 28.4 (CH₃ в Boc); 29.4 (C(15)); 30.8 (C(21)); 33.4 (C(2)); 33.5 (C(16)); 34.3 (C(7)); 37.2 (C(10)); 38.4 (C(13)); 38.4 (C(22)); 38.9 (C(4)); 40.3 (CH₂ в этиламине, -<u>C</u>(CH₃)₂-); 40.6 (CH₂ в этиламине); 40.8 (C(8)); 42.4 (C(14)); 44.2 (-<u>CH₂</u>-CO-); 45.0 (C(1)); 46.7 (C(19)); 50.1 (C(18)); 50.6 (C(9)); 55.5

(C(5)); 55.6 (C(17)); 69.8 (СН в пропаргиле); 79.7 (С в Вос); 82.4 (С в пропаргиле); 83.4 (C(3)); 109.4 (C(29)); 151.0 (C(20)); 157.0 (CONH-Boc), 171.2 (-CH₂-<u>C</u>O-); 177.2 (C(28)); 181.9 (<u>C</u>OOH).

Найдено (%): С, 72.26 Н, 9.49. Вычислено (%): С, 72.21; Н, 9.49. Массспектр, *m/z* для C₄₆H₇₂N₂O₇ [M+Na]⁺ 787.5. *M* 764.5.

N-[3β-O-(3',3'-диметилсукцинил)-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оил]-N'-(трет-бутоксикарбонил)-8-октиламин (42b)



Белый порошок, выход 0.76г (90%). Т. пл. 90-92⁰С, [α]D²¹ -18.3⁰ (*c* 0.3, CHCl₃). ИК-спектр, v/см⁻¹: 3311 (NH), 1639, 1711 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д.,J/Гц): 0.79, 0.80, 0.88, 0.94, 0.97 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.30-1.32 (м, 8H, CH₂ в октиаминамине и 6H, –C(*CH*₃)₂–), 1.44 (уш. с, 9H, CH₃ в Boc), 1.68 (с, 3H, C(30)H), 0.79-2.47 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете, пропаргиле и 4H в октиамине), 2.66-2.70 (м, 2H, –*CH*₂-CO–),3.10-3.28 (м, 5H, –*CH*₂NH–, –*CH*₂NH–Boc, C(19)H), 4.48 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 4.58-4.60 (м, 2H, C(29)H, NH), 4.73 (уш. с, 1H, C(29)H), 5.66 (м, 1H, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.6 (C(27)); 16.2 (C(25)); 17.0 (C(23)); 17.1 (C(26)); 18.4 (C(6)); 19.4 (C(30)); 21.0 (C(11)); 22.2 (CH₂ в пропаргиле); 25.3 (C(12)); 25.5 (-C(<u>CH₃)</u>₂-); 25.6 (-C(<u>CH₃</u>)₂-); 26.7 (CH₂ в октиламине); 26.9 (CH₂ в октиламине); 28.1 (C(24)); 28.4 (CH₃ в Boc); 29.2 (CH₂ в октиламине), 29.4 (CH₂ в октиламине); 29.8 (CH₂ в октиламине); 30.0 (C(15)); 30.8 (C(21)); 33.4 (C(16)); 33.9 (C(2)); 34.3 (C(7)); 37.2 (C(10)); 37.7 (C(22)); 38.5 (C(13)); 38.9 (C(4)); 39.2 (CH₂ в октиамине), 40.3 (-<u>C</u>(CH₃)₂-); 40.6 (CH₂ в октиламине); 40.8 (C(8)); 42.5 (C(14)); 44.2 (-<u>CH₂</u>-CO-); 44.9 (C(1)); 46.8 (C(19)); 50.1 (C(18)); 50.6 (C(9)); 55.5 (C(5), C(17)); 69.8 (CH в пропаргиле); 78.8 (C в Вос); 82.4 (C в пропаргиле); 83.4 (C(3)); 109.4 (C(29)); 151.0 (C(20)); 156.0 (CONH-Boc); 171.3 (-CH₂-<u>C</u>O-); 176.3 (C(28)); 182.6 (<u>C</u>OOH).

Найдено (%): С, 73.48 Н, 10.11. Вычислено (%): С, 73.54; Н, 9.97. Массспектр, *m/z* для C₅₂H₈₄N₂O₇ [M+Na]⁺ 887.6. *M* 848.66.

{[N-(3β-O-(3',3'-диметилсукцинил)-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оил)-2-аминоэтил]-карбамоил}метан (43а)



Белый порошок, выход 0.29г (42%). Т. пл. 154-156⁰C, [α]D²³ -22.3⁰ (*c* 0.44, CH₂Cl₂). ИК-спектр, v/см⁻¹: 3311, 3371 (NH), 1640, 1735 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д.,J/Гц): 0.78, 0.80, 0.87, 0.91, 0.97 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.31 (уш. с, 6H, –C(*CH*₃)₂–), 1.67 (с, 3H, C(30)H), 1.99 (с, 3H, – NHCO*CH*₃), 0.80-2.46 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете, пропаргиле и 4H в октиамине), 2.61-2.71 (м, 2H, –*CH*₂-CO–), 3.09-3.10 (м, 1H, C(19)H), 2.71-2.61 (m, 2H, –*CH*₂-CO–), 3.06-3.36 (m, 4H, –*CH*₂NH–, *CH*₂NHCOCH₃), 4.45 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 4.58, 4.71 (уш. с, по 1H, C(29)H), 6.73(м, 1H, NH), 7.08-7.11 (м, 1H, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.7 (C(27)); 16.2 (C(25)); 17.0 (C(26)); 17.1 (C(23)); 18.4 (C(6)); 19.4 (C(30)); 21.1 (C(11)); 22.2 (CH₂ в пропаргиле); 23.1 (NHCO<u>CH₃</u>); 25.3 (C(12)); 25.5 (-C(<u>CH₃</u>)₂-); 25.8 (-C(<u>CH₃</u>)₂-); 28.1 (C(24)); 29.4 (C(15)); 30.8 (C(21)); 33.4 (C(2)); 33.5 (C(16)); 34.3 (C(7)); 37.2 (C(22)); 37.6 (C(13)); 38.4 (C(10)); 38.9 (C(4)); 40.2 (CH₂ в этиламине, -<u>C</u>(CH₃)₂-); 40.6 (CH₂ в этиламине); 40.8 (C(8)); 42.5 (C(14)); 44.2 (-<u>CH₂-CO</u>-); 44.9 (C(1)); 46.7 (C(19)); 50.1 (C(18)); 50.6 (C(9)); 55.5 (C(5)), 55.6 (C(17)); 69.9 (CH в пропаргиле); 82.4 (C в пропаргиле); 83.2 (C(3)); 109.4 (C(29)); 151.0 (C(20)); 171.4 (NH<u>C</u>OCH₃); 171.8 (-CH₂-<u>CO</u>-); 177.4 (C(28)); 180.8 (<u>C</u>OOH).

Найдено (%): С, 73.10 Н, 9.38. Вычислено (%): С, 73.05; Н, 9.41. Массспектр, *m/z* для C₄₃H₆₆N₂O₆ [M+Na]⁺ 729.5. *M* 706.5.

{[N-(3β-O-(3',3'-диметилсукцинил)-2α-пропаргил-луп-20(29)-ен-28-оил)-

8-аминооктил]-карбамоил}метан (43b)



Белый порошок, выход 0.39г (49%). Т. пл. 112-114⁰C, [α]_D²² -22.2⁰ (*с* 0.36, CHCl₃). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3308 (NH), 1733 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., J/Гц): 0.79, 0.80, 0.87, 0.93, 0.96 (все с, по 3Н, C(23)H–C(27)H), 1.25-1.55 (м, 18H, CH₂ в октиламине и CH₃ в –C(*CH₃*)₂–); 1.67 (с, 3H, C(30)H), 1.94 (с, 3H, –NHCO*CH₃*), 0.80-2.49 (м, 26H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете, пропаргиле), 2.59-2.70 (м, 2H, –*CH*₂-CO–), 3.22-3.14 (м, 5H, –*CH*₂NH–, *CH*₂NHCOCH₃, C(19)H), 4.47 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 4.58, 4.72 (уш. с, по 1H, C(29)H), 5.72-7.87 (м, 2H, NH).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 14.6 (C(27)); 16.2 (C(25)); 17.0 (C(23)); 17.1 (C(26)); 18.4 (C(6)); 19.4 (C(30)); 21.0 (C(11)); 22.2 (CH₂ в пропаргиле); 23.3 (NHCO<u>CH</u>₃); 25.4 (C(12)); 25.5 (-C(<u>CH</u>₃)₂-); 25.6 (-C(<u>CH</u>₃)₂-); 26.8 (CH₂ в октиламине); 28.1 (C(24)); 29.1(CH₂ в октиламине); 29.4 (CH₂ в октиламине), 29.7 (CH₂ в октиламине); 29.8 (C(15)); 30.8 (C(21)); 33.4 (C(16)); 33.8 (C(2)); 34.3 (C(7)); 37.2 (C(22)); 37.7 (C(10)); 38.5 (C(13)); 38.9 (C(4)); 39.2 (CH₂ в октиламине); 39.7 (CH₂ в октиламине); 40.3 (-<u>C</u>(CH₃)₂-); 40.8 (C(8)); 42.5 (C(14)); 44.2 (-<u>CH</u>₂-CO-); 44.9 (C(1)); 46.8 (C(19)); 50.1 (C(18)); 50.6 (C(9)); 55.5 (C(5), C(17)); 69.8 (CH в пропаргиле); 82.5 (С в пропаргиле); 83.3 (C(3)); 109.4 (C(29)); 151.0 (C(20)); 170.7 (NH<u>C</u>OCH₃); 171.2 (-CH₂-<u>C</u>O-); 176.1 (C(28)); 181.9 (<u>C</u>OOH).

Найдено (%): С, 74.43 Н, 10.06. Вычислено (%): С, 74.39 Н, 9.94. Массспектр, *m/z* для C₄₉H₇₈N₂O₆ [M+Na]⁺ 813.4. *M* 790.6.

Общая методика проведения СиААС реакций

А. В раствор алкина 7 (0.49 г, 1.0 ммоль) или **34** (0.54 г, 1.0 ммоль) в Bu^tOH (15 мл) добавили азидотимидин (0.21 г, 0.8 ммоль), CuI (0.04 г, 0.2 ммоль) и перемешивали при 70 °C в течении 12 ч (контроль TCX). Затем реакционную массу очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле [CHCl₃– MeOH (100:1 \rightarrow 1:1)], с получением соединений **48** и **49**.

В. В раствор соответсвующего алкина 7 (0.49 г, 1.0 ммоль), 8 (0.49 г, 1.0 ммоль), 13 (0.49 г, 1.0 ммоль), 33 (0.62 г, 1.0 ммоль), 39a (0.64 г, 1.0 ммоль), 42a (0.76 г, 1.0 ммоль), 42b (0.85 г, 1.0 ммоль), 43a (0.71 г, 1.0 ммоль), 43b (0.79 г, 1.0 ммоль), 46 (0.78 г, 1.0 ммоль) и 47 (0.66 г, 1.0 ммоль) в DMSO (2 мл) добавили азидотимидин (0.29 г, 1.1 ммоль), аскорбат натрия (0.20 г, 1.01 ммоль), CuSO₄·5H₂O (0.25 г, 1.01 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течении 2 ч (контроль TCX). Затем реакционную массу очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле [CHCl₃–MeOH (100:1 \rightarrow 1:1)], с получением соединений 48-57.

[1-(3'-Деокситимидин)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2α-метил-3βгидроксилуп-20(29)-ен-28-овая кислота (48)



Белый порошок, выход **A**, 0.53г; **B**, 0.54г (**A**, 70%; **B**, 71%). Т. пл. 206-208⁰C, [а]_D¹⁸ -25.3⁰ (*c* 0.55, CH₃OH). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1682 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.80, 0.81, 0.95, 0.98, 0.99 (все с, по 3Н, C(23)H–C(27)H); 1.70 (с, 3H, C(30)H); 1.92 (с, 3H, CH₃ в тимидине); 0.60-2.29 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете); 2.52 (дд, 1H, *J*=15.0, *J*=10.0, =C-CH₂-), 2.77-2.74 (м, 1H, C(2')H), 2.83 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 2.97-3.02 (м, 2H, C(19)H, C(2')H), 3.19 (д, 1H, *J*=15.0, =C-CH₂-), 3.79, 3.93 (дд, по 1H, *J*=10.0, *J*=5.0, C(5')H), 4.36-4.37 (м, 1H, C(4')H), 4.59, 4.71 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 5.41-5.44 (м, 1H,

C(3')H), 6.49 (т, 1H, *J*=5.0, C(1')H), 7.88 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N в триазоле), 7.93 (с, 1H, H в тимидине).

Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., J/Гц): 15.4 (С(27)); 16.8 (С(25), С(23)); 17.7 (СН₃ в тимидине); 17.9 (С(26)); 19.8 (С(6), С(30)); 22.2 (С(11)); 27.0 (С(12)); 29.2 (С(24)); 30.0 (=C-<u>CH₂-</u>); 31.0 (С(15)); 31.9 (С(21)); 33.5 (С(16)); 35.7 (С(7)); 37.3 (С(2)); 38.3 (С(22)); 38.5 (С(4)); 39.1 (С(2')); 39.7 (С(13)); 40.6 (С(10)); 42.1 (С(8)); 43.7 (С(14)); 46.4 (С(1)); 49.0 (С(19)); 50.0 (С(18)); 52.0 (С(9)); 57.1 (С(5)); 57.6 (С(17)); 60.9 (С(3')); 62.2 (С(5')); 83.1 (С(3)); 86.5 (С(4')); 86.8 (С(1')); 110.4 (С(29)); 111.8 (С в тимидине); 123.9 (СН в триазоле); 138.4 (СН в тимидине); 148.1 (С в триазоле); 152.1 (С(20)); 152.4, 166.5 (С=О в тимидине); 180.5 (С(28)).

Найдено (%): С, 68.32 Н, 8.28. Вычислено (%): С, 67.78 Н, 8.33. Массспектр, *m/z* для C₄₃H₆₃N₅O₇ [M+Na]⁺ 784.3. *M* 761.5.

[1-(3'-деокситимидин)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2α-метил-3β-acetoxylup-20(29)-en-28-oic acid (49)



Белый порошок, выход **A**, 0.44г; **B**, 0.55г (**A**, 55%; **B**, 68%). Т. пл. 196-198⁰C, $[\alpha]_D^{22}$ -14⁰ (*c* 0.65, CH₃OH). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1696 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д.,J/Гц): 0.84, 0.86, 0.90, 0.96, 1.03 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.72 (с, 3H, C(30)H), 1.93 (с, 3H, COCH₃), 2.07 (с, 3H, CH₃ в тимидине), 0.60-2.27 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете), 2.52 (дд, 1H, J=15.0, J=10.0, =C-CH₂-), 2.68-2.76 (м, 2H, C(2')H, =C-CH₂-), 2.90-2.95 (м, 1H, C(2')H), 2.99-3.04 (м, 1H, C(19)H), 3.80, 3.92 (дд, по 1H, J=10.0, J=5.0, C(5')H), 4.36-4.38 (м, 1H, C(4')H), 4.52 (д, 1H, J=10, C(3)H), 4.60, 4.71 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 5.40-5.44 (м, 1H, C(3')H), 6.48 (т, 1H, J=5.0, C(1')H), 7.90 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N в триазоле), 7.93 (с, 1H, H в тимидине).

Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., Ј/Гц): 11.1 (СН₃ в тимидине), 13.8 (С(27)); 15.2 (С(25); 16.1 С(23)); 16.2 (С(26)); 18.1 (С(6)); 18.2 С(30)); 19.6 (СОСН₃); 20.7 (С(11)); 25.4 (С(12)); 27.4 (С(24)); 28.4 (=C-<u>CH₂-</u>); 29.4 (С(15), С(21)); 30.3 (С(16)); 31.9 (С(7)); 34.0 (С(2)); 36.7 (С(10)); 37.0 (С(22)); 37.6 (С(2')); 38.2 (С(13)); 38.7 (С(8)); 40.6 (С(4)); 42.2 (С(14)); 44.8 (С(1)); 47.3 (С(19)); 49.2 (С(18)); 50.4 (С(9)); 55.4 (С(5)); 56.0 (С(17)); 59.4 (С(3')); 60.7 (С(5')); 83.8 (С(3)); 85.0 (С(4')); 85.3 (С(1')); 108.9 (С(29)); 110.2 (С в тимидине); 122.4 (СН в триазоле); 136.9 (СН в тимидине); 146.0 (С в триазоле); 150.5 (С=О в тимидине); 150.9 (С(20)); 165.0 (С=О в тимидине); 171.8 (<u>С</u>ОСН₃); 178.5 (С(28)).

Найдено (%): С, 67.34 Н, 8.24. Вычислено (%): С, 67.22 Н, 8.15. Массспектр, *m/z* для C₄₅H₆₅N₅O₈ [M+Na]⁺ 826.3. *M* 803.5.

[1-(3'-дезокситимидин)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2α-метил-3β-О-(3',3'диметилсукцинил)луп-20(29)-ен-28-овая кислота (50)



Белый порошок, выход **B**, 0.56г (**B**, 63%). Т. пл. 270-272⁰С, [α]_D¹⁸ -1⁰ (*c* 0.28, CH₃OH). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1697 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д.,J/Гц): 0.58, 0.62, 0.63, 0.71, 0.75 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.04 (уш.с, 6H, –C(*CH*₃)₂–), 1.45 (с, 3H, C(30)H), 1.71 (с, 3H, CH₃ в тимидине), 0.50-2.03 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете), 2.30-2.53 (м, 3H, C(2')H, =C-CH₂-), 2.35, 2.52 (д, по1H, *J*=15.0, –*CH*₂-CO–), 2.74-2.78 (м, 2H, C(19)H, C(2')H), 3.60, 3.74 (дд, по 1H, *J*=10.0, *J*=5.0, C(5')H), 4.13-4.15 (м, 1H, C(4')H), 4.52 (д, 1H, *J*=10, C(3)H), 4.35, 4.47 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 5.15-5.17 (м, 1H, C(3')H), 6.25 (т, 1H, *J*=5.0, C(1')H), 7.45 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N в триазоле), 7.66 (с, 1H, <u>CH</u> в тимидине).

Спектр ЯМР ¹³С (б, м.д., J/Гц): 11.6 (СН₃ в тимидине), 14.1 (С(27)); 15.4 (С(25); 16.3 С(23)); 16.6 (С(26)); 17.9 (С(6)); 18.6 С(30)); 20.5 (С(11)); 25.0 (-

 $C(\underline{CH}_3)_2$ -); 25.0 (C(12)); 25.7 (-C($\underline{CH}_3)_2$ -); 27.7 (C(24)); 28.1 (=C- \underline{CH}_2 -); 29.2 (C(15), C(21)); 30.1 (C(16)); 31.9 (C(7)); 33.4 (C(2)); 33.7 (C(10)); 36.8 (C(8), C(22)); 37.6 (C(2')); 37.8 (C(13)); 38.6 (C(4)); 40.3 (- $\underline{C}(CH_3)_2$ -); 42.0 (C(14)); 44.3 (- \underline{CH}_2 -CO-); 44.7 (C(1)); 46.6 (C(19)); 50.0 (C(18), C(9)); 55.0 (C(17)); 55.9 (C(5)); 58.9 (C(3')); 60.4 (C(5')); 83.6 (C(3)); 84.7 (C(4')); 85.3 (C(1')); 108.9 (C(29)); 110.7 (С в тимидине); 121.9 (СН в триазоле); 136.5 (СН в тимидине); 145.7 (С в триазоле); 150.3 (С=О в тимидине); 150.6 (C(20)); 164.5 (С=О в тимидине); 172.7 (-CH₂- \underline{C} O-), 179.7 (C(28)); 182.8 (COOH).

Найдено (%): С, 66.23 Н, 8.12. Вычислено (%): С, 66.12 Н, 8.04. Массспектр, *m/z* для C₄₉H₇₁N₅O₁₀ [M+Na]⁺ 912.5. *M* 889.5.

[1-(3'-Дезокситимидин)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-{[N-(2α-метил-3βгидрокси-луп-20(29)-ен-28-оил)-2-аминоэтил]-карбамоил}метан (51)



Белый порошок, выход **B**, 0.57г (**B**, 67%). Т. пл. 192-194⁰C, [α]_D²² - 23.3⁰ (*c* 0.54, CH₃OH). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 1636 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.80, 0.81, 0.94, 0.98, 0.99 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.69 (с, 3H, C(30)H), 1.92 (с, 3H, CH₃ в тимидине), 1.95 (с, 3H, – NHCOCH₃), 0.59-2.12 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и 1H, NH), 2.49-2.54 (м, 1H, =C-CH₂-), 2.74-2.79 (м, 1H, C(2')H), 2.82 (д, 1H, *J*=10.0, C(3)H), 2.93-2.98 (м, 1H, C(2')H), 3.06-3.10 (м, 1H, C(19)H), 3.19 (д, 1H, *J*=15.0, =C-CH₂-), 3.28-3.88 (м, 4H, –CH₂NH–, CH₂NHCOCH₃), 3.79, 3.93 (дд, по 1H, *J*=10.0, *J*=5.0, C(5')H), 4.36-4.37 (м, 1H, C(4')H), 4.70, 4.87 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 5.42-5.44 (м, 1H, C(3')H), 6.50 (т, 1H, *J*=5.0, C(1')H), 7.62 (уш. с, 1H, <u>CH</u>=C-N в триазоле), 7.88 (с, 1H, H в тимидине), 7.94 (s, 1H, H в тимидине).

Спектр ЯМР ¹³С (б, м.д., J/Гц): 12.7 (СН₃ в тимидине), 15.3 (С(27)); 16.9 (С(25); 17.1 С(23)); 17.6 (С(26)); 19.8 (С(6), С(30)); 22.2 (С(11)); 22.9 (NHCO<u>CH₃</u>);

27.1 (C(12)); 29.2 (C(24)); 29.9 (=C-<u>CH</u>₂-); 30.7 (C(15); 32.0 (C(21)); 34.2 (C(16)); 35.7 (C(7)); 33.4 (C(2)); 38.5 (C(10)); 39.0 (C(22)); 39.1 (C(2')); 39.4 (C(13)); 40.3 (CH₂ в этиламине); 40.4 (CH₂ в этиламине); 40.5 (C(4)); 42.1 (C(8)); 43.7 (C(14)); 46.4 (C(1)); 48.6 (C(19)); 51.5 (C(18)); 52.1 (C(9)); 57.1 (C(17), C(5)); 60.9 (C(3')); 62.2 (C(5')); 83.1 (C(3)); 86.5 (C(4')); 86.8 (C(1')); 110.2 (C(29)); 111.8 (С в тимидине); 123.8 (CH в триазоле); 138.4 (CH в тимидине); 148.1 (С в триазоле); 152.4 (C(20), C=O в тимидине); 166.5 (C=O в тимидине); 173.8 (NH<u>C</u>OCH₃), 179.7 (C(28)).

Найдено (%): С, 66.23 Н, 8.12. Вычислено (%): С, 66.12 Н, 8.04. Массспектр, *m/z* для C₄₇H₇₁N₇O₇ [M+K]⁺ 884.4. *M* 845.5.

{[1-(3'-Дезокситимидин)-1H-1,2,3-триазол-4-yl]-N-[N'-(третбутоксикарбонил)-{3-[4-(3-аминопропил)пиперазинил]пропил}}-2α-метил

бетулиновая кислота амид (52)



Белый порошок, выход **B**, 0.75г (**B**, 72%). Т. пл. 142-144⁰C, [α]_D²² -13⁰ (*c* 0.63, CH₃OH). ИК-спектр, v/см⁻¹: 3310 (NH), 1637 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.81, 0.83, 0.95, 0.98, 0.99 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.45 (уш. с, 9H, CH₃ в Boc), 1.70 (с, 3H, C(30)H), 1.93 (с, 3H, CH₃ в тимидине), 0.58-2.14 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и 4H в пропиламине и 2H, NH), 2.36-2.79 (м, 14H, CH₂ в пиперазиновом фрагменте и пропиламине, C(2')H, =C-CH₂-), 2.82 (д, 1H, J=10.0, C(3)H), 2.93-3.29 (м, 7H, – CH_2 NH–, – CH_2 NH–Boc, C(19)H, C(2')H, =C-CH₂-), 3.78, 3.93 (дд, по 1H, J=10.0, J=5.0, C(5')H), 4.34-4.39 (м, 1H, C(4')H), 4.59, 4.71 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 5.41-5.44 (м, 1H, C(3')H), 6.49 (т, 1H, J=5.0, C(1')H), 7.87 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N в триазоле), 7.93 (с, 1H, H в тимидине).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 11.3 (СН₃ в тимидине); 15.3 (С(27)); 17.1 (С(25); 17.2 (С(23)); 17.6 (С(26)); 19.9 (С(6), С(30)); 22.2 (С(11)); 27.0 (С(12)); 27.4 (СН₂ в пропиламине); 27.7 (СН₂ в пропиламине); 29.0 (СН₃ в Вос); 29.2 (С(24)); 29.9 (=C-<u>СН₂</u>--); 30.6 (С(15); 32.0 (С(21)); 34.3 (С(16)); 35.7 (С(7)); 37.3 (С(2)); 38.4 (С(22)); 38.6 (С(4)); 38.9 (СН₂ в пропиламине); 39.1 (С(2')); 39.5 (СН₂ в пропиламине); 39.7 (С(13)); 40.5 (С(10)); 42.1 (С(8)); 43.6 (С(14)); 46.4 (С(11)); 48.6 (С(19)); 51.4 (С(18)); 52.1 (С(9)); 55.7, 53.8 (СН₂ в пиперазине), 56.8 (СН₂ в пропиламине); 57.0 (С(17), С(5)); 57.4 (СН₂ в пропиламине); 60.9 (С(3')); 62.5 (С(5')); 79.9 (С в Вос); 83.0 (С(3)); 86.5 (С(4')); 86.7 (С(1')); 110.2 (С(29)); 111.7 (С в тимидине); 123.8 (СН в триазоле); 138.3 (СН в тимидине); 148.0 (С в триазоле); 152.3 (С(20), С=О в тимидине); 158.5 (СОМН-Вос); 166.4 (С=О в тимидине); 179.0 (С(28)).

Найдено (%): С, 66.67 Н, 8.87. Вычислено (%): С, 66.70 Н, 8.98. Массспектр, *m/z* для C₅₈H₉₃N₉O₈ [M+H]⁺ 1044.6. *M* 1043.7.

{[1-(3'-Дезокситимидин)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-[N-2α-метил-3β-гидроксилуп-20(29)-ен-28-оил]}-5-пиперазин-пентановая кислота (53)



Белый порошок, выход **B**, 0.56г (**B**, 60%). Т. пл. 242-244⁰C, [α]_D¹⁸ -12⁰ (*c* 0.55, CH₃OH). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1636 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.78, 0.87, 0.88, 0.98, 0.99 (все с, по 3Н, C(23)H–C(27)H), 1.70 (с, 3H, C(30)H), 1.94 (с, 3H, CH₃ в тимидине), 0.78-2.19 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и 6H в пентановой кислоте), 2.48-3.00 (м, 12H, C(3)H, C(13)H, C(2')H, =C-CH₂-, в пиперазине и пентановой кислоте), 3.06-3.10 (м, 1H, C(19)H), 3.78-3.93 (м, 5H, C(5')H, и CH₂ в пиперазине), 3.92 (1H, дд, *J*=10.0, *J*=5.0, C(5')H), 4.34-4.39 (м, 1H, C(4')H), 4.60, 4.70 (оба уш. с, по 1H,

С(29)Н), 5.52-5.55 (м, 1Н, С(3')Н), 6.50 (т, 1Н, *J*=5.0, С(1')Н), 7.93 (с, 2Н, <u>СН</u>=С-N в триазоле, Н в тимидине).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 12.7 (CH₃ в тимидине), 14.5 (C(27)); 16.1 (C(25); 16.8 (C(26)); 16.9 C(23)); 18.7 (C(6)); 19.3 C(30)); 21.1 (C(11)); 23.4 (CH₂ в пентановой кислоте); 25.7 (C(12)); 26.2 (CH₂ в пентановой кислоте), 28.7 (C(24), =C-<u>CH₂-</u>); 29.6 (C(15); 31.3 (C(21)); 32.2 (C(16)); 34.4 (C(22)); 35.8 (C(7)); 36.4 (C(2)); 36.8 (C(13)); 38.5 (C(10), C(2')); 38.0 (CH₂ в пиперазине); 39.6 (C(4)); 40.8 (C(8)); 41.9 (C(14)); 45.4 (C(1)); 46.0 (C(19)); 50.8 (C(9)); 52.7 (C(18)); 53.3 (CH₂ в пиперазине); 54.4 (C(17); 55.8 (C(5), CH₂ в пентановой кислоте); 59.3 (C(3')); 61.1 (C(5')); 80.8 (C(3)); 84.3 (C(4')); 85.0 (C(1')); 109.7 (C(29)); 110.1 (С в тимидине); 122.3 (CH в триазоле); 136.7 (CH в тимидине); 146.7 (С в триазоле); 150.9 (С=О в тимидине); 151.4 (C(20)); 164.2 (С=О в тимидине); 172.8 (C(28)), 182.8 (COOH).

Найдено (%): С, 67.21 Н, 8.53. Вычислено (%): С, 67.14 Н, 8.56. Массспектр, *m/z* для C₅₂H₇₉N₇O₈ [M+K]⁺ 968.5. *M* 929.6.

[1-(3'-Дезокситимидин)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-{[N-2α-метил-3β-O-(3',3'диметилсукцинил)-луп-20,29-ен-28-оил]-N'-(трет-бутоксикарбонил)}-2этиламин (54)



Белый порошок, выход **B**, 0.75г (**B**, 73%). Т. пл. 278-280⁰C, [α]_D²³ - 12.9⁰ (*c* 1.08, C₂H₅OH). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3434 (NH), 1697 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., J/Гц): 0.84, 0.85, 0.89, 0.96, 1.01 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.27 (уш. с, 6H, – C(*CH*₃)₂–), 1.44 (с, 9H, CH₃ в Boc), 1.70 (с, 3H, C(30)H), 1.93 (с, 3H, CH₃ в тимидине), 0.85-2.37 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и 1H, NH), 2.67, 2.59 (д, по 1H, *J*=15.5, –*CH*₂-CO–), 2.52-2.95 (м, 4H, CH₂, C(2')H, =C-CH₂-), 3.07-3.10 (м, 1H, C(19)H), 3.30-3.16 (м, 4H, –*CH*₂NH–, –*CH*₂NH–Boc), 3.78, 3.92 (дд, по 1H, *J*=10.0, *J*=5.0, C(5')H), 4.34-4.38 (м,

1H, C(4')H), 4.51 (д, 1H, *J*=10.0, C(3)H), 4.59, 4.71 (оба уш. с, по 1H, C(29)H), 5.40-5.43 (м, 1H, C(3')H), 6.51 (т, 1H, *J*=5.0, C(1')H), 7.63 (уш. с, 1H, NH), 7.92 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N в триазоле) 7.95 (с, 1H, H в тимидине).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 12.7 (CH₃ в тимидине); 15.3 (C(27)); 17.0 (C(25)); 17.6 C(23)); 17.9 (C(26)); 19.6 (C(6)); 19.8 C(30)); 22.3 (C(11)); 27.0 (C(12), $-C(\underline{CH}_3)_2-$); 28.9 (CH₃ в Boc), 29.0 ($-C(\underline{CH}_3)_2-$); 29.1 (C(24)); 29.9 (=C- \underline{CH}_2-); 30.7 (C(15)); 32.2 (C(21)); 34.2 (C(16)); 35.6 (C(7), C(2)); 38.5 (C(10)); 39.0 (C(22)); 39.2 (C(13)); 39.5 (C(2')); 40.2 (CH₂ в этиламине, $-\underline{C}(CH_3)_2-$); 40.5 (CH₂ в этиламине); 41.5 (C(4)); 42.2 (C(8)); 43.7 (C(14)); 45.7 ($-\underline{CH}_2-CO-$); 46.5 (C(1)); 48.6 (C(19)); 51.5 (C(18)); 52.1 (C(9)); 57.0 (C(5)); 57.1 (C(17)); 61.0 (C(3')); 62.3 (C(5')); 80.3 (C в Вос); 85.2 (C(3)); 86.6 (C(4')); 86.8 (C(1')); 110.1 (C(29)); 111.9 (C в тимидине); 124.1 (CH в триазоле); 138.4 (CH в тимидине); 147.7 (C в триазоле); 152.5 (C(20), C=O в тимидине); 158.9 (CONH-Boc); 166.5 (C=O в тимидине); 174.5 ($-CH_2-\underline{C}O-$); 179.8 (C(28)); 182.8 (COOH).

Найдено (%): С, 65.21, Н, 8.27. Вычислено (%): С, 65.15, Н, 8.30. Массспектр, *m/z* для C₅₆H₈₅N₇O₁₁ [M+Na]⁺ 1054.6. *M* 1031.6.

[1-(3'-Дезокситимидин)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-{[N-2α-метил-3β-O-(3',3'диметилсукцинил)-луп-20,29-ен-28-оил]-N'-(трет-бктоксикарбонил)}-8октиламин(55)



Белый порошок, выход **В**, 1.07г (**В**, 96%). Т. пл. 192-194⁰C, [α]_D²¹ -8.45⁰ (*с* 0.36, CH₃OH). ИК-спектр, v/см⁻¹: 3433 (NH), 1696 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.84, 0.86, 0.90, 0.96, 1.02 (все с, по 3Н, C(23)H–C(27)H), 1.31-1.34 (м, 8H, CH₂ в октиламине и 6H, –C(*CH₃*)₂–), 1.45 (уш. с, 9H, CH₃ в Boc), 1.70 (с, 3H, C(30)H), 1.93 (с, 3H, CH₃ в тимидине), 0.73-2.15 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и 4H в октиламине), 2.58, 2.61 (д, по

1H, *J*=15.5, *-CH*₂-CO–), 2.26-2.58 (м, 9H, *-CH*₂NH–, *-CH*₂NH–Boc, C(19)H, C(2')H, =C-CH₂-), 3.66, 3.80 (дд, по 1H, *J*=10.0, *J*=5.0, C(5')H), 4.35-4.37 (м, 1H, C(4')H), 4.51 (д, 1H, *J*=10.0, C(3)H), 4.59-4.60 (м, 2H, C(29)H, NH), 4.71 (уш. с, 1H, C(29)H), 5.40-5.43 (м, 1H, C(3')H), 6.49 (т, 1H, *J*=5.0, C(1')H), 7.56-7.57 (м, 1H, NH), 7.91 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N в триазоле) 7.94 (с, 1H, H в тимидине).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., J/Гц): 12.69 (СН₃ в тимидине); 15.3 (С(27)); 17.0 (С(25)); 17.7 С(23)); 17.9 (С(26)); 19.6 (С(6)); 19.9 С(30)); 22.3 (С(11)); 27.0 (– С(<u>СН₃)</u>₂–); 27.1 (С(12)); 28.0 (СН₂ в октиламине); 28.2 (СН₂ в октиламине); 28.9 (СН₃ в Вос); 29.0 (–С(<u>СН₃)</u>₂–); 29.1 (С(24)); 29.9 (=С-<u>СН₂-); 30.1 (СН₂ в октиламине); 30.6 (СН₂ в октиамине), 30.8 (С(15)); 32.1 (С(21)); 34.3 (С(16)); 35.5 (С(2)); 35.6 (С(7)); 38.5 (С(10)); 38.9 (С(22)); 39.1 (С(13)); 39.6 (С(2')); 40.2 (СН₂ в октиламине, –<u>С</u>(СН₃)₂–); 40.5 (СН₂ в октиламине); 41.5 (С(4)); 42.2 (С(8)); 43.7 (С(14)); 45.7 (–<u>СН₂-СО–</u>); 46.3 (С(1)); 48.2 (С(19)); 51.5 (С(18)); 52.1 (С(9)); 56.9 (С(5)); 57.1 (С(17)); 61.0 (С(3')); 62.3 (С(5')); 79.9 (С в Вос); 85.2 (С(3)); 86.5 (С(4')); 86.8 (С(1')); 110.1 (С(29)); 111.9 (С в тимидине); 124.1 (СН в триазоле); 138.4 (СН в тимидине); 147.5 (С в триазоле); 150.9 (С=О в тимидине); 152.5 (С(20)); 158.6 (СОNH-Вос); 165.0 (С=О в тимидине); 174.0 (–СН₂-<u>С</u>О–); 179.0 (С(28)); 185.2 (СООН).</u>

Найдено (%): С, 66.64, Н, 8.69. Вычислено (%): С, 66.70, Н, 8.76. Массспектр, *m/z* для C₆₂H₉₇N₇O₁₁ [M+K]⁺ 1154.5. *M* 1115.7.

[1-(3'-Дезокситимидин)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-{[N-2α-метил-3β-O-(3',3'диметилсукцинил)-луп-20,29-ен-28-оил)-2-аминоэтил]-карбамоил}метан (56)



Белый порошок, выход **B**, 0.58г (**B**, 60%). Т. пл. 248-250°С, $[\alpha]_D^{22}$ -2.2° (*c* 0.36, C₂H₅OH). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1714 (C=O).

Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д., J/Гц): 0.83, 0.85, 0.89, 0.94, 1.01 (все с, по 3Н, C(23)H–C(27)H), 1.27 (уш.с, 6H, –C(*CH*₃)₂–), 1.69 (с, 3H, C(30)H), 1.92 (с, 3H, CH₃)

в тимидине), 1.96 (с, 3H, –NHCO*CH*₃), 0.72-2.39 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и 1H, NH), 2.58, 2.67 (д, по 1H, *J*=15.5, –*CH*₂-CO–), 2.26-2.58 (м, 3H, C(2')H, =C-C*H*₂-), 2.94-2.96 (м, 1H, C(2')H), 3.06-3.10 (м, 1H, C(19)H), 3.29-3.33 (м, 4H, –*CH*₂NH–, *CH*₂NHCOCH₃), 3.80, 3.93 (дд, по 1H, *J*=10.0, *J*=5.0, C(5')H), 4.34-4.36 (м, 1H, C(4')H), 4.50 (д, 1H, *J*=10.0, C(3)H), 4.59, 4.71 (уш. с, по 1H, C(29)H), 5.43-5.45 (м, 1H, C(3')H), 6.50 (т, 1H, *J*=5.0, C(1')H), 7.65-7.66 (м, 1H, NH), 7.92 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N в триазоле), 7.96 (с, 1H, H в тимидине).

Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., Ј/Гц): 12.7 (СН₃ в тимидине); 15.3 (С(27)); 16.9 (С(25)); 17.7 (С(26)); 17.9 (С(23)); 19.6 (С(6)); 19.9 С(30)); 22.3 (С(11)); 22.9 (NHCO<u>CH₃</u>); 26.5 (–С(<u>CH₃</u>)₂–); 27.0 (С(12)); 29.1 (С(24)); 29.9 (=C-<u>CH₂-); 30.7</u> (С(15)); 32.0 (С(21)); 34.2 (С(16)); 35.5 (С(2), (С(7)); 38.5 (С(10)); 39.0 (С(22)); 39.2 (С(13)); 39.5 (С(2')); 40.2 (СН₂ в этиламине, –<u>С</u>(СН₃)₂–); 40.5 (С(4)); 40.5 (СН₂ в этиламине); 42.2 (С(8)); 43.7 (С(14)); 45.8 (–<u>CH₂</u>-CO–); 46.4 (С(1)); 48.6 (С(19)); 51.5 (С(18)); 52.0 (С(9)); 57.0 (С(5)); 57.1 (С(17)); 60.9 (С(3')); 62.3 (С(5')); 85.1 (С(3)); 86.6 (С(4')); 86.8 (С(1')); 110.1 (С(29)); 111.8 (С в тимидине); 124.1 (СН в триазоле); 138.4 (СН в тимидине); 147.4 (С в триазоле); 152.4 (С=О в тимидине); 152.5 (С(20)); 166.5 (С=О в тимидине); 173.8 (NH<u>C</u>OCH₃); 174.3 (–CH₂-<u>C</u>O–); 179.6 (С(28)); 185.2 (СООН).

Найдено (%): С, 65.29, Н, 8.23. Вычислено (%): С, 65.34, Н, 8.17. Массспектр, *m/z* для C₅₃H₇₉N₇O₁₀ [M+Na]⁺ 996.0. *M* 973.6.

[1-(3'-Дезокситимидин)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-{[N-2α-метил-3β-O-(3',3'диметилсукцинил)-луп-20,29-ен-28-оил)-8-аминооктил]-карбамоил}метан (57)



Белый порошок, выход В, 0.68г (В, 64%). Т. пл. 194-196⁰C, [α]_D²¹ -8.3⁰ (*с* 0.36, CH₃OH). ИК-спектр, v/см⁻¹: 1732 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д.,J/Гц): 0.81, 0.83, 0.87, 0.93, 0.99 (все с, по 3H, C(23)H–C(27)H), 1.26 (уш.с, 6H, –C(*CH*₃)₂–), 1.31-1.33 (м, 12H, CH₂ в октиламине), 1.67 (с, 3H, C(30)H), 1.91 (с, 3H, CH₃ в тимидине), 1.90 (с, 3H, –NHCO*CH*₃), 0.69-2.38 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете и 1H, NH), 2.58, 2.65 (д, по 1H, *J*=15.5, –*CH*₂-CO–), 2.56-2.93 (м, 4H, C(2')H, =C-*CH*₂-), 3.03-3.15 (м, 4H, –*CH*₂NH–, *CH*₂NHCOCH₃), 3.23-3.26 (м, 1H, C(19)H), 3.77, 3.90 (дд, по 1H, *J*=10.0, *J*=5.0, C(5')H), 4.33-4.35 (м, 1H, C(4')H), 4.48 (д, 1H, *J*=10.0, C(3)H), 4.56, 4.69 (уш. с, по 1H, C(29)H), 5.40-5.42 (м, 1H, C(3')H), 6.46 (т, 1H, *J*=5.0, C(1')H), 7.56-7.66 (м, 1H, NH), 7.87 (с, 1H, <u>CH</u>=C-N в триазоле), 7.92 (с, 1H, H в тимидине).

Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д., Ј/Гц): 12.7 (СН₃ в тимидине); 15.3 (С(27)); 17.0 (С(25)); 17.6 (С(23)); 17.9 (С(26)); 19.6 (С(6)); 19.8 С(30)); 22.3 (С(11)); 22.7 (NHCO<u>CH₃</u>); 26.4 (-C(<u>CH₃</u>)₂-);); 26.8 (-C(<u>CH₃</u>)₂-); 27.1 (С(12)); 28.1 (СН₂ в октиламине); 28.2 (СН₂ в октиламине); 29.1 (С(24)); 29.8 (=C-<u>CH₂-</u>); 30.4 (СН₂ в октиламине); 30.5 (СН₂ в октиламине); 30.7 (С(15), СН₂ в октиламине); 32.1 (С(21)); 34.4 (С(16)); 35.6 (С(7)); 35.7 (С(2)); 38.5 (С(10)); 39.0 (С(22)); 39.1 (СН₂ в октиламине); 39.6 (С(13)); 40.2 (С(2')); 40.3 (-<u>С</u>(СН₃)₂-); 40.7 (СН₂ в октиламине); 40.7 (С(4)); 42.2 (С(8)); 43.7 (С(14)); 45.6 (-<u>CH₂-</u>СО-); 46.3 (С(1)); 48.2 (С(19)); 51.6 (С(18)); 52.1 (С(9)); 57.0 (С(5), С(17)); 61.0 (С(3')); 62.3 (С(5')); 85.1 (С(3)); 86.6 (С(4')); 86.8 (С(1')); 110.1 (С(29)); 111.8 (С в тимидине); 124.1 (СН в триазоле); 138.4 (СН в тимидине); 147.4 (С в триазоле); 152.5 (С(20), С=О в тимидине); 173.2 (NH<u>C</u>OCH₃); 174.0 (-CH₂-<u>C</u>O-); 183.6 (СООН); 183.6 (С(28)).

Найдено (%): С, 65.88, Н, 8.71. Вычислено (%): С, 66.95, Н, 8.67. Массспектр, *m/z* для C₅₉H₉₁N₇O₁₀ [M+K]⁺ 1096.5. *M* 1057.7.

Заключение

Впервые синтезированы пропинильные производные пентациклических тритерпеноидов, в которых терминальный ацетиленовый фрагмент связан с тритерпенового кольцом А ядра углерод-углеродной связью. Новые тритерпеноиды имеют богатый синтетический потенциал, который в дальнейшем может быть использован в катализируемых переходными металлами реакциях, таких как кросс-сочетание с арилгалогенидами, ацетилен-алленовая изомеризация, ацетиленовая димеризация и внутримолекулярная циклизация ацетиленовых кетонов и спиртов. Эти, востребованные в органическом синтезе, трансформации открывают дополнительные возможности для получения широкого круга биологически активных веществ терпеновой структуры. В выполненном исследовании потенциал терминальной ацетиленовой функции тритерпеноидов успешно реализован в CuAAC-реакции с азидами сахаров для триазолил-связанных аналогов сапонинов, получения В молекулярной И гибридизации с известным анти-ВИЧ лекарством – азидотимидином.

Выводы

эффективный синтетический 1. Разработан подход К введению пропинильного фрагмента в C-2 позицию пентациклических тритерпеноидов, с использованием которого синтезированы ацетилен-содержащие аналоги бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот. Новые тритерпеноиды вовлечены в качестве ключевых полупродуктов в синтез потенциально фармакологически активных соединений через CuAAC-реакции.

Разработаны селективные методы синтеза С-2 моно- и С-2 бис-2. пропинил замещенных производных тритерпеноидов лупанового, урсанового и олеанового типа на основе α-алкилирования пропаргилбромидом енокситриэтилборатов калия или енолятов калия, генерированных *in situ* под действием KN(SiMe₃)₂ – Еt₃В или Bu^tOK из 3-кето модифицированных тритерпеновых кислот. Реакции моноалкилирования тритерпеноидов (89%)пропаргилбромидом с высокой стереоселективностью привели К диастереоизомерам с 2-α ориентированной пропинильной группой.

3. Впервые синтезированы С-2 моно и С-2 бис-1,2,3-триазолилсвязанные аналоги сапонинов лупановых, урсановых И олеановых тритерпеноидов с использованием региоселективной Cu^I-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (CuAAC) азидов перацетилированных сахаров и С-2 пропинильных производных тритерпеновых кислот. Найдены эффективные Cu¹-содержащие катализаторы и растворители, позволившие получить с высоким выходом структурно разнообразные биоконъюгаты "сахартритерпеноид", в которых триазольное кольцо спейсерировано с сахарным звеном через О-гликозидную или *N*-гликозидную связи. Цитотоксическая активность in *vitro* синтезированных соединений изучена в Национальном институте рака США. Некоторые из синтезированных соединений проявили слабое цитотоксическое действие.

 Cu^1 4. Ha основе катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинами И азилами разработан между новый синтетический путь к потенциальным анти-ВИЧ агентам, конъюгатам лупановых тритерпеноидов с 3'-азидо-3'-дезокситимидином (AZT), связанным триазольным кольцом при С-2 позиции кольца А тритерпенового ядра. Синтетические возможности нового подхода продемонстрированы на примерах получения серии В гибридных молекул «тритерпеноид-АZТ». CuAACфармакофорную успешно вовлечены С-2 гибридизацию c AZT пропаргил замещенные бетулиновая кислота, бевиримат и их моно- и би-функциональные производные с боковыми цепями при С-3 и/ или С-28 позициях.

5. Аналог бетулиновой кислоты с С-2 пропинильным заместителем 7 показал хорошую антипролиферативную активность на 21 клеточных линиях (GI₅₀ меньше 2,0 μ M) в испытаниях *in vitro*, выполненных в Национальном институте рака США (NCI) на стандартной панели, состоящей из 60 линий опухолевых клеток человека.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

ВF₃·Et₂O – эфират трифторида бора

[bmim][BF₄] – 1-бутил-3-метилимидазол тетрафторборат (ионная жидкость)

ВОDІРҮ – 4,4-дифтор-4-бора-3а,4а-диаза-s-индацен

CD81 – мембранный белок из надсемейства тетраспанинов, который играет важную роль в прикреплении вируса гепатита С к клетке человека

СH₂Cl₂ – дихлорметан

COSY – гомоядерная корреляционная спектроскопия

CuAAC – Cu(I) катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение

DEPT – неискаженное усиление переноса поляризации

EEDQ – N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин

 Et_3N – триэтиламин

HCV – гепатит С

НМВС – гетероядерная корреляционная спектроскопия через несколько связей

HSQC – гетероядерная корреляционная спектроскопия

IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования

MIС – минимальная ингибирующая концентрация

NBS – N-бромсукцинимид

NF-кВ – ядерный транскрипционный фактор

NOESY – спектроскопия на основе эффекта Оверхаузера

PEG – полиэтиленгликоль

РТЅА - *p*-толуолсульфоновая кислота

RuAAC – рутений катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение)

TMS – тетраметилсилан

t-BuOH – 2-метил-2-пропанол (трет-бутиловый спирт)

Тераностика – использование лекарственных средств, комбинированных из

химиотерапевтических агентов и визуализирующих соединений

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДМСО – диметилсульфоксид

ТГФ – тетрогидрофуран

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Huisgen, R. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions / R. Huisgen
 // Angew. Chem. Int. Ed. – 1963. – V. 2. – P. 633-696.

Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future / R. Huisgen // Angew.
 Chem. Int. Ed. – 1963. – V. 2. – P. 565-632.

Kolb, H.C. Click Chemistry: diverse chemical function from a few good reactions
 / H.C.Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless // Angew. Chem. Int. Ed. – 2001. – V. 40. – P. 2004-2021.

4. Tornøe, C.W. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides / C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal // J. Org. Chem. – 2002. – V. 67. – P. 3057-3064.

5. Singh, M.S. Advances of azide-alkyne cycloaddition-click chemistry over the recent decade / M.S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley // Tetrahedron. – 2016. – V. 72. – P. 5257-5282.

Droumaguent, C. Le. Fluorogenic click reaction / C. Le Droumaguent, C. Wang,
Q. Wang // Chem. Soc. Rev. – 2010. – V. 39. – P. 1233-1239.

7. Worrell, B.T. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)catalyzed azide-alkyne cycloadditions / B.T. Worrell, J.A. Malik, V. V. Fokin // Science. – 2013. – V. 340. P. 457-460.

8. Fokin, V. V. Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: scope and mechanism / B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin // J. Am. Chem. Soc. – 2008. – V. 130. – P. 8923-8930.

9. Holub, J. M. Tricks with clicks: Modification of peptidomimetic oligomers via copper-catalyzed azide-alkyne [3 + 2] cycloaddition / J.M. Holub, K. Kirshenbaum // Chem. Soc. Rev. – 2010. – V. 39. – P. 1325-1337.

10. Hanni, K.D. The application of CuAAC "click" chemistry to catenane and rotaxane synthesis / K.D. Hanni, D.A. Leigh // Chem. Soc. Rev. – 2010. – V. 39. – P. 1240-1251.

Lutz, J. F. 1,3-Dipolar cycloadditions of azides and alkynes: A universal ligation tool in polymer and materials science / J.F. Lutz // Angew. Chem. Int. Ed. – 2007. – V. 46. – P. 1018-1025.

 Nandivada, H. Click chemistry: Versatility and control in the hands of materials scientists / H. Nandivada, X. Jiang, J. Lahann // Adv. Mater. – 2007. – V. 19. – P. 2197-2208.

Lutz, J. F. Efficient construction of therapeutics, bioconjugates, biomaterials and bioactive surfaces using azide-alkyne "click" chemistry / J.F. Lutz, Z. Zarafshani // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2008. – V. 60. – P. 958-970.

Mamidyala, S.K. In situ click chemistry: Probing the binding landscapes of biological molecules / S.K. Mamidyala, M.G. Finn // Chem. Soc. Rev. – 2010. – V. 39. – P. 1252-1261.

15. Hein, J. E. Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: New reactivity of copper (I) acetylides / J.E. Hein, V. V. Fokin // Chem. Soc. Rev. – 2010. – V. 39. – P. 1302-1315.

16. El-Sagheer, A. H. Click chemistry with DNA / A.H. El-Sagheer, T. Brown // Chem. Soc. Rev. – 2010. – V. 39. – P. 1388-1405.

Meldal, M. Cu-Catalyzed Azide - Alkyne Cycloaddition / M. Meldal, C.W.
 Tornøe // Chem. Rev. – 2008. – V. 108. – P. 2952-3015.

Kolb, H. C. The growing impact of click chemistry on drug discovery / H.C.
 Kolb, K.B. Sharpless // Drug Discov. Today. – 2003. – V. 8. – P. 1128-1137.

19. Bock V.D., Cu I-catalyzed alkyne-azide "click" cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective / V.D. Bock, H. Hiemstra, J.H. Van Maarseveen // Eur. J. Org. Chem. – 2006. – P. 51-68.

20. Agalave, S. G. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores / S.G. Agalave, S.R. Maujan, V.S. Pore // Chem. Asian J. – 2011. – V. 6. – P. 2696-2718.

21. Pokorny, J. Click Reactions in Chemistry of Triterpenes - Advances Towards Development of Potential Therapeutics / J. Pokorny, L. Borkova, M. Urban // Curr. Med. Chem. – 2018. – V. 25. – P. 636-658.

22. Ibrahim-Ouali, M. Copper-catalyzed steroid reactions / M. Ibrahim-Ouali, F. Dumur // Arkivoc. – 2017. – V. I. – P. 202-256.

23. Csuk, R. The potential of click reactions for the synthesis of bioactive triterpenes
/ R. Csuk, H.P. Deigner // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2019. – V. 29. – P. 949-958.

24. Gupta, A. Current status on development of steroids as anticancer agents / A. Gupta, S. B. Kumar, A.S. Negi // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2013. – V. 137. – P. 242-270.

25. Hu, J. Steroid/ Triterpenoid Functional Molecules based on "Click Chemistry" / J.
Hu, J. R. Lu, and Y. Ju // Chem. Asian J. – 2011. – V. 6. – P. 2636-2647.

26. Albuquerque, H.M.T. Cholesterol-based compounds: Recent advances in synthesis and applications / H.M.T. Albuquerque, C.M.M. Santos, A.M.S. Silva // Molecules. – 2019. – V. 24. – P. 1-68.

27. Biellmann, J.-F. Enantiomeric Steroids: Synthesis, Physical, and Biological Properties / J.-F. Biellmann // Chem. Rev. – 2003. – V. 103. – P. 2019-2034.

28. Gautrot, J. E. Macrocyclic bile acids: From molecular recognition to degradable biomaterial building blocks / J.E. Gautrot, X.X. Zhu // J. Mater. Chem. – 2009. – V. 19. – P. 5705-5716.

29. Pore, V. S. Design and synthesis of fluconazole/bile acid conjugate using click reaction / V. S. Pore, N. G. Aher, M. Kumar, P. K. Shukla // Tetrahedron. – 2006. – V. 62. – P. 11178-11186.

30. Vatmurge, N.S. Synthesis and antimicrobial activity of β -lactam-bile acid conjugates linked via triazole / N. S. Vatmurge, B. G. Hazra, V. S. Pore, F. Shirazi, P. S. Chavan, M. V. Deshpande // Bioorganic Med. Chem. Lett. – 2008. – V. 18. – P. 2043-2047.

31. Vatmurge, N. S. Synthesis and biological evaluation of bile acid dimers linked with 1,2,3-triazole and bis- β -lactam / N. S. Vatmurge, B. G. Hazra, V. S. Pore, F. Shirazi, M. V. Deshpande, S. Kadreppa, S. Chattopadhyay, R. G. Gonnade // Org. Biomol. Chem. – 2008. – V. 6. – P. 3823-3830.

32. Pospieszny, T. Synthesis, spectroscopic and theoretical studies of new quasipodands from bile acid derivatives linked by 1,2,3-triazole rings / T. Pospieszny, H. Koenig, I. Kowalczyk, B. Brycki // Molecules. – 2014. – V. 19. – P. 2557-2570.

33. Pospieszny, T. Design, synthesis and application of new bile acid ligands with 1,2,3-triazole ring / T. Pospieszny, M. Pakiet, I. Kowalczyk, B. Brycki // Supramol. Chem. – 2017. – V. 29. – P. 81-93.

34. Aher, N.G. Synthesis of bile acid dimers linked with 1,2,3-triazole ring at C-3, C-11, and C-24 positions / N.G. Aher, V.S. Pore // Synlett. – 2005. – V. 14. – P. 2155-2158.

35. Sokolova, N. V. Design and synthesis of bile acid-peptide conjugates linked via triazole moiety / N. V. Sokolova, G. V. Latyshev, N. V. Lukashev, V. G. Nenajdenko // Org. Biomol. Chem. – 2011. – V. 9. – P. 4921-4926.

36. Pospieszny, T. Synthesis and spectroscopic studies of new bile acid derivatives linked by a 1,2,3-triazole ring / T. Pospieszny, I. Małecka, Z. Paryzek // Tetrahedron Lett. – 2012. – V. 53. – P. 301-305.

37. Thota, B.N.S. Tripodal bile acid architectures based on a triarylphosphine oxide core obtained by copper-catalysed [1,3]-dipolar cycloaddition: Synthesis and preliminary aggregation studies / B. N. S. Thota, A. J. Savyasachi, N. Lukashev, I. Beletskaya, U. Maitra // Eur. J. Org. Chem. – 2014. – P. 1406-1415.

38. Davis, A.P. Mitsunobu reactions with methanesulfonic acid; the replacement of equatorial hydroxyl groups by azide with net retention of configuration / A.P. Davis, S. Dresen, L.J. Lawless // Tetrahedron Lett. – 1997. – V. 38. – P. 4305-4308.

39. Lack, L. Synthesys of conjugated bile acids by means of a peptide coupling reagent / L. Lack, F. O. Dorrity, J. T. Walker, G. D. Singletary // J. Lipid Res. – 1973. – V. 14. – P. 367-370.

40. Erzunov, D. A. CuAAC Synthesis and Anion Binding Properties of Bile Acid Derived Tripodal Ligands / D. A. Erzunov, G. V. Latyshev, A. D. Averin, I. P. Beletskaya, N. V. Lukashev // Eur. J. Org. Chem. – 2015. – P. 6289-6297.

41. Lukashev, N. V. Pd- and Cu-catalyzed approaches in the syntheses of new cholane aminoanthraquinone pincer-like ligands / N. V. Lukashev, G. A. Grabovyi, D.

A. Erzunov, A. V. Kazantsev, G. V. Latyshev, A. D. Averin, I. P. Beletskaya // Beilstein J. Org. Chem. – 2017. – V. 13. – P. 564-570.

42. Lukashev, N. V. Pincer Receptors for Anions Based on Triazolyl Bile Acids / N.
V. Lukashev, D. A. Erzunov, G. V. Latyshev, A. D. Averin, I. P. Beletskaya // Russ. J.
Org. Chem. - 2018. - V. 54. - P. 45-50.

43. Ibrahim-Ouali, M. A click chemistry approach to secosteroidal macrocycles / M.
Ibrahim-Ouali, K. Hamze // Steroids. – 2014. – V. 80. – P. 102-110.

44. Gdaniec, M. Enantioselective inclusion complexation of N-nitrosopiperidines by steroidal bile acids / M. Gdaniec, M.J. Milewska, T. Połoński // Angew. Chem. Int. Ed. – 1999. – V. 38. – P. 392-395.

45. Aher, N. G. Design, synthesis, and micellar properties of bile acid dimers and oligomers linked with a 1,2,3-triazole ring / N.G. Aher, V.S. Pore, S.P. Patil // Tetrahedron. – 2007. – V. 63. – P. 12927-12934.

46. Zhang, Z. Ju Y., Zhao Y. Synthesis of 1,2,3-Triazole-containing Bile Acid Dimers and Properties of Inverse Micellar Mimic / Z. Zhang, Y. Ju, Y. Zhao // Chem. Lett. – 2007. – V. 36. – P. 1450-1451.

47. Morzycki, J. W. Recent advances in cholesterol chemistry / J.W. Morzycki // Steroids. – 2014. – V. 83. – P. 62-79.

48. Deobald, A. M. Click chemistry: An efficient synthesis of heterocycles substituted with steroids, saponins, and digitalis analogues / A. M. Deobald, L. R. S. Camargo, D. Alves, J. Zukerman-Schpector, A. G. Corrêa, M. W. Paixão // Synthesis. – 2011. – V 24. – P. 4003-4010.

49. e Silva, A.T.M. Synthesis of cholesterol-based neoglycoconjugates and their use in the preparation of liposomes for active liver targeting / A. T. M. e Silva, A. L. Chaves Maia, J. de Oliveira Silva, A. L. Branco de Barros, D. C. Ferreira Soaresc, M. T. Quezado de Magalhãesd, R. José Alvesa, G. Andrade Ramaldesa // Carbohydr. Res. – 2018. – V. 465. – P. 52-57.

50. Škorpilová, L. BODIPY-based fluorescent liposomes with sesquiterpene lactone trilobolide / L. Škorpilová, S. Rimpelová, M. Jurášek, M. Buděšínský, J. Lokajová, R.

Effenberg, P. Slepička, T. Ruml, E. Kmoníčková, P. B. Drašar, Z. Wimmer // Beilstein J. Org. Chem. – 2017. – V. 13. – P. 1316-1324.

51. Chauhan, D. P. BODIPY based "click on" fluorogenic dyes: Application in live cell imaging / D. P. Chauhan, T. Saha, M. Lahiri, P. Talukdar // Tetrahedron Lett. – 2014. – V. 55. – P. 244-247.

52. El Syed Aly, M. R. Click reaction based synthesis, antimicrobial, and cytotoxic activities of new 1,2,3-triazoles / M.R. El Syed Aly, H.A. Saad, M.A.M. Mohamed // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2015. – V. 25. – P. 2824-2830.

53. El Sayed Aly, M. R. Synthesis, antimicrobial and cytotoxicity evaluation of new cholesterol congeners / M.R. El Sayed Aly, H.A. Saad, S.H. Abdel-Hafez // Beilstein J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 11. – P. 1922-1932.

54. El Sayed Aly, M.R. Synthesis, antimicrobial and photoelectric potency of new ferrocene-based congeners / M. R. El Sayed Aly, I.H. El Azab, A.A. Gobouri // Monatsh. Chem. – 2018. – V. 149. – P. 505-517.

55. Yeap, G.-Y. Synthesis, characterization and molecular organization for induced smectic phase of triazole ring in non-symmetric liquid crystalline dimer / G.-Y. Yeap,
A. Alshargabi, W. A. K. Mahmood, C.-C. Han, H.-C. Linb, M. Santo, M. M. Ito // Tetrahedron. – 2015. – V. 71. – P. 3939-3945.

56. Champagne, P. L. Synthesis and comparison of mesomorphic behaviour of a cholesterol-based liquid crystal dimer and analogous monomers / P.-L. Champagne, D. Ester, S. Aldosari, V. E. Williams, C.-C. Ling // Liq. Cryst. – 2018. – V. 45. – P. 1164-1176.

57. Beaulieu, R. Cholesteryl and diosgenyl glycosteroids: Synthesis and characterization of new smectic liquid crystals / R. Beaulieua, S. Gottis, C. Meyer, E. Grand, V. Deveaux, J. Kovensky, I. Stasik // Carbohydr. Res. – 2015. – V. 404. – P. 70-78.

58. Skilling, K. J. Insights into low molecular mass organic gelators: A focus on drug delivery and tissue engineering applications / K. J. Skilling, F. Citossi, T. D. Bradshaw, M. Ashford, B. Kellama, M. Marlow // Soft Matter. – 2014. – V. 10. – P. 237-256.

59. Lin, Y. A novel gelator of organic liquids and the properties of its gels / Y. Lin, R.G. Weiss // Macromolecules. – 1987. – V. 20. – P. 414-417.

Mukkamala, R. Anthraquinone-Steroid based Gelators of Alcohols and Alkanes /
R. Mukkamala, R.G. Weiss // J. Chem. Soc. Chem. Commun. – 1995. – V. 3. – P. 375-376.

61. Ghosh, K. Coumarin-based supramolecular gelator: a case of selective detection of F^- and $HP_2O_7^{3-}$ / K. Ghosh, S. Panja // RSC Adv. – 2015. – V. 5. – P. 12094-12099.

Banday, A.H. D-ring substituted 1,2,3-triazolyl 20-keto pregnenanes as potential anticancer agents: Synthesis and biological evaluation/ A. H. Banday, S. A. Shameem, B.D. Gupta, H.M. Sampath Kumarb // Steroids. – 2010. – V. 75. P. 801-804.

63. Kotovshchikov, Y. N. Synthesis of novel 1,2,3-triazolyl derivatives of pregnane, androstane and d-homoandrostane. Tandem "click" reaction/Cu-catalyzed d-homo rearrangement / Y. N. Kotovshchikov, G. V. Latyshev, N. V. Lukashev, I. P. Beletskaya // Org. Biomol. Chem. – 2014. – V. 12. – P. 3707-3720.

64. Kádár, Z. Synthesis and in vitro antiproliferative activity of novel androst-5-ene triazolyl and tetrazolyl derivatives / Z. Kádár, D. Kovács, É. Frank, G. Schneider, J. Huber, I. Zupkó, T. Bartók, J. Wölfling // Molecules. – 2011. – V. 16. – P. 4786-4806.

65. Frank, É. Synthesis of novel steroidal 17α-triazolyl derivatives via Cu(I)catalyzed azide-alkyne cycloaddition, and an evaluation of their cytotoxic activity in vitro / E. Frank, J. Molnar, I. Zupko, Z. Kadar, J. Wolfling // Steroids. – 2011. – V. 76. – P. 1141-1148.

66. Kádár, Z. A facile "click" approach to novel 15β-triazolyl-5α-androstane derivatives, and an evaluation of their antiproliferative activities in vitro / Z. Kadar, J. Molnar, G. Schneider, I. Zupko, E. Frank // Bioorganic Med. Chem. – 2012. – Vol. 20. – P. 1396-1402.

67. Kádár, Z. Efficient approach to novel 1a-triazolyl-5a-androstane derivatives as potent antiproliferative agents / Z. Kádár, A. Baji, I. Zupko, T. Bartok, J. Wolfling, E. Frank // Org. Biomol. Chem. – 2011. – V. 9. – P. 8051-8057.

68. Hanson, R. N. Convergent synthesis of a steroidal antiestrogen-mitomycin C hybrid using "click" chemistry / R. N. Hanson, E. Hua, D. Labaree, R. B. Hochberg, K.

Proffitt, J. M. Essigmann, R. G. Croy // Org. Biomol. Chem. – 2012. – V. 10. – P. 8501-8508.

69. Kumar, D. Click chemistry inspired highly facile synthesis of triazolyl ethisterone glycoconjugates / D. Kumar, K. B. Mishra, B. B. Mishra, S. Mondal, V. K. Tiwari // Steroids. – 2014. – V. 80. – P. 71-79.

Mishra, K.B. Efficient synthesis of ethisterone glycoconjugate via bis-triazole linkage / K.B. Mishra, B.B. Mishra, V.K. Tiwari // Carbohydr. Res. – 2014. – V. 399. – P. 2-7.

71. Szánti-Pintér, E. Synthesis of ferrocene-labelled steroid derivatives via homogeneous catalytic methods / E. Szánti-Pintér, Z. Csók, L. Kollár, K. Vékey, R. Skoda-Földes // J. Organomet. Chem. – 2012. – V. 718. – P. 105-107.

72. Soto-Castro, D. Synthesis of steroidal dendrimers modified by "click" chemistry with PAMAM dendrons as unimolecular micelles / D. Soto-Castro, N. E. Magana-Vergara, N. Farfan, R. Santillan // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55. – P. 1014-1019.

73. Hill, R.A. Triterpenoids / R.A. Hill, J.D. Connolly // Nat. Prod. Rep. – 2013. – V.
29. – P. 1028-1065.

74. Hill, R.A. Triterpenoids / R.A. Hill, J.D. Connolly // Nat. Prod. Rep. – 2018. – V.
35. – P. 1294-1329.

75. Dzubak, P. Pharmacological activities of natural triterpenoids and their therapeutic implications / P. Dzubak, M. Hajduch, D. Vydra, A. Hustova, M. Kvasnica, D. Biedermann, L. Markova, M. Urban, Jan Sarek // Nat. Prod. Rep. – 2006. – V. 23. – P. 394-411.

Sarek, J. The Potential of Triterpenoids in the Treatment of Melanoma / J. Sarek,
M. Kvasnica, M. Vlk, M. Urban, P. Dzubak, M. Hajduch // Res. Melanoma: A Glimpse into Curr. Dir. Future. Trends. – 2011. – V. 7. – P. 125-158.

77. Sheng, H. Synthesis, biology and clinical significance of pentacyclic triterpenes:
A multi-target approach to prevention and treatment of metabolic and vascular diseases
/ H. Sheng, H. Sun // Nat. Prod. Rep. – 2011. – V. 28. – P. 543-593.

78. Sousa, J.L.C. Recent Developments in the Functionalization of Betulinic Acid and Its Natural Analogues: A Route to New Bioactive Compounds / J. L. C. Sousa, C.

S. R. Freire, A. J. D. Silvestre, A. M. S. Silva // Molecules. – 2019. – V. 24. – P. 355-390.

79. Chen, H. Evolution in medicinal chemistry of ursolic acid derivatives as anticancer agents / H. Chen, Y. Gao, A. Wang, X. Zhou, Y. Zheng, J. Zhou // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – V. 92. – P. 648-655.

80. Cichewicz, R. H. Chemistry, biological activity, and chemotherapeutic potential of betulinic acid for the prevention and treatment of cancer and HIV infection / R.H. Cichewicz, S.A. Kouzi // Med. Res. Rev. -2003 - V.24 - P.90-114.

81. Csuk, R. Betulinic acid and its derivatives: a patent review (2008 – 2013) / R.
Csuk // Expert Opin. Ther. Pat. – 2014. – V. 24. – P. 913-923.

82. Zhou, M. Prodrugs of triterpenoids and their derivatives / M. Zhou, R.-H. Zhang,
M. Wang, G.-B. Xu, S.-G. Liao // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – V. 131. – P. 222-236.

B3. Govdi, A. I. Synthesis of new betulinic acid-peptide conjugates and in vivo and in silico studies of the influence of peptide moieties on the triterpenoid core activity / A. I. Govdi, N. V. Sokolova, I. V. Sorokina, D. S. Baev, T. G. Tolstikova, V. I. Mamatyuk, D. S. Fadeev, S. F. Vasilevsky, V. G. Nenajdenko // Med. Chem. Comm. – 2015. – V. 6. – P. 230-238.

Majeed, R. Synthesis of 3-O-propargylated betulinic acid and its 1,2,3-triazoles as potential apoptotic agents / R. Majeed, P. L. Sangwan, P. K. Chinthakindi, I. Khan, N. A. Dangroo, N. Thota, A. Hamid, P. R. Sharma, A. K. Saxena, S. Koul // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – V. 63. – P. 782-792.

85. Chakraborty, B. Synthesis and biological evaluation of a novel betulinic acid derivative as an inducer of apoptosis in human colon carcinoma cells (HT-29) / B. Chakraborty, D. Dutta, S. Mukherjee, S. Das, N. C. Maiti, P. Das, Ch. Chowdhury // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – V. 102. – P. 93-105.

86. Wang, C. Conjugation of a Nonspecific Antiviral Sapogenin with a Specific HIV Fusion Inhibitor : A Promising Strategy for Discovering New Antiviral Therapeutics / Ch. Wang, L. Lu, H. Na, X. Li, Q. Wang, X. Jiang, X. Xu, F. Yu, T. Zhang, J. Li, Z. Zhang, B. Zheng, G. Liang, L. Cai, S. Jiang, K. Liu // J. Med. Chem. – 2014. – V. 57. – P. 7342-7354. 87. Xiao, S. Synthesis and anti-HCV entry activity studies of β -cyclodextrinpentacyclic triterpene conjugates / S. Xiao, Q. Wang, L. Si, Y. Shi, H. Wang, F. Yu, Y. Zhang, Y. Li, Y. Zheng, C. Zhang, C. Wang, L. Zhang, D. Zhou // ChemMedChem. – 2014. – V. 9. – P. 1060-1070.

 Suman, P. Synthesis and cytotoxicity of Baylis-Hillman template derived betulinic acid-triazole conjugates / P. Suman, A. Patel, L. Solano, G. Jampana, Z. S. Gardner, C. M. Holt, S. C. Jonnalagadda // Tetrahedron. – 2017. – V. 73. – P. 4214-4226.

89. Dang Thi, T. A. Synthesis and cytotoxic evaluation of novel ester-triazole-linked triterpenoid-AZT conjugates / T. A. Dang Thi, N. T. Kim Tuyet, C. Pham The, H. Thanh Nguyen, Ch. Ba Thi, T. Doan Duy, M. D'hooghe, T. Van Nguyen // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – V. 24. – P. 5190-5194.

90. Khan, I. A novel triazole derivative of betulinic acid induces extrinsic and intrinsic apoptosis in human leukemia HL-60 cells / I. Khan, S. K. Guru, S. K. Rath, P. K. Chinthakindi, B. Singh, S. Koul, S. Bhushan, P. L. Sangwan // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – V. 108. – P. 104-116.

91. Pattnaik, B. Synthesis, structural studies, and cytotoxic evaluation of novel ursolic acid hybrids with capabilities to arrest breast cancer cells in mitosis / B. Pattnaik, J. K. Lakshmi, R. Kavitha, B. Jagadeesh, D. Bhattacharjee, N. Jain, U. V. Mallavadhani // J. Asian Nat. Prod. Res. – 2016. – V. 19. – P. 260-271.

92. Dang Thi, T. A. Synthesis and cytotoxic evaluation of novel amide-triazole-linked triterpenoid-AZT conjugates / T. A. Dang Thi, N. T. Kim Tuyet, Ch. Pham The, H. Thanh Nguyen, Ch. Ba Thi, H. Thi Phuong, L. Van Boi, T. Van Nguyen, M. D'hooghe // Tetrahedron Lett. - 2015. - V. 56. - P. 218-224.

93. Bębenek, E. Novel triazoles of 3-acetylbetulin and betulone as anticancer agents /
E. Bębenek, M. Kadela-Tomanek, E. Chrobak, M. Latocha, S. Boryczka // Med. Chem.
Res. - 2018. - V. 27. - P. 2051-2061.

94. Wang, H. Design, synthesis and biological evaluation of novel 1-ascorbic acidconjugated pentacyclic triterpene derivatives as potential influenza virus entry inhibitors / H. Wang, R. Xu, Y. Shi, L. Si, P. Jiao, Z. Fan, X. Han, X. Wu, X. Zhou, F. Yu, Y. Zhang, L. Zhang, L. Zhang, D. Zhou, S. Xiao // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – V. 110. – P. 376-388.

95. Dangroo, N. A. A convergent synthesis of novel alkyne–azide cycloaddition congeners of betulinic acid as potent cytotoxic agent / N. A. Dangroo, J. Singh, S. K. Rath, N. Gupta, A. Qayum, S. Singh, P. L. Sangwan // Steroids. – 2017. – V. 123. – P. 1-12.

96. Han, X. Design, synthesis and biological activity evaluation of novel conjugated sialic acid and pentacyclic triterpene derivatives as anti-influenza entry inhibitors /X. Han, Y. Shi, L. Si, Z. Fan, H. Wang, R. Xu, P. Jiao, K. Meng, Z. Tian, X. Zhou, H. Jin, X. Wu, H. Chen, Y. Zhang, L. Zhang, S. Xiao, D. Zhou // Med. Chem. Comm. – 2016. – Vol. 7. – P. 1932-1945.

97. Antimonova, A. N. Synthesis and study of mutagenic properties of lupane triterpenoids containing 1,2,3-triazole fragments in the C-30 position / A. N. Antimonova, N. I. Petrenko, M. M. Shakirov, T. V. Rybalova, T. S. Frolova, E. E. Shul'ts, T. P. Kukina, O. I. Sinitsyna, G. A. Tolstikov // Chem. Nat. Compd. – 2013. – V. 49. – P. 657-664.

98. Shi, W. Synthesis and cytotoxicity of triterpenoids derived from betulin and betulinic acid via click chemistry / W. Shi, N. Tang, W.D. Yan // J. Asian Nat. Prod. Res. – 2015. – V. 17. – P. 159-169.

99. Sidova, V. Cytotoxic conjugates of betulinic acid and substituted triazoles prepared by Huisgen Cycloaddition from 30-azidoderivatives / V. Sidova, P. Zoufaly, J. Pokorny, P. Dzubak, M. Hajduch, I. Popa, M. Urban // PLoS One. – 2017. – Vol. 12. – P. 1-25.

100. Glushkov, V. A. Ferrocenyltriazoles from 3 β , 28-Diacylbetulin: Synthesis and Cytotoxic Activity / V. A. Glushkov, D. A. Shemyakina, N. K. Zhukova, L. V. Pavlogradskaya, M. V. Dmitriev, D. V. Eroshenko, A. R. Galeev, I. G. Mokrushin // Rus. J. Org. Chem. – 2019. – V. 55. – P. 1722-1729.

101. Glushkov, V. A. Synthesis of 30-Bromoand 30-Azido-20-oxo-29-nor-3β,28-diacylbetulin Derivatives / V. A. Glushkov, D. A. Schemyakina, N. K. Zhukova // Rus.
J. Org. Chem. – 2019. – V. 55. – P. 1773-1780.
102. Bori, I. D. Anti-AIDS agents 88. Anti-HIV conjugates of betulin and betulinic acid with AZT prepared via click chemistry / I. D. Bori, H.-Y. Hung, K. Qian, C.-H. Chen, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee // Tetrahedron Lett. – 2012. – V. 53. – P. 1987-1989.

103. Bębenek, E. Novel triazole hybrids of betulin: Synthesis and biological activity profile / E. Bębenek, M. Jastrzębska, M. Kadela-Tomanek, E. Chrobak, B. Orzechowska, K. Zwolińska , M. Latocha , A. Mertas , Z. Czuba, S. Boryczka // Molecules. – 2017. – V. 22. – P. 1-16.

104. Wei, G. A library of 1,2,3-triazole-substituted oleanolic acid derivatives as anticancer agents: design, synthesis, and biological evaluation / G. Wei, Sh. Wang, W. Luan, Sh. Cui, F. Li, Y. Liu, Y. Liu, M. Cheng // Org. Biomol. Chem. – 2015. – V. 13. – P. 1507-1514.

105. Pertino, M. W. 1,2,3-triazole-substituted oleanolic acid derivatives: Synthesis and antiproliferative activity / M. W. Pertino, C. Lopez, C. Theoduloz, G. Schmeda-Hirschmann // Molecules. – 2013. – V. 18. – P. 7661-7674.

106. Rodríguez-Hernández, D. Novel hederagenin-triazolyl derivatives as potential anti-cancer agents / D. Rodríguez-Hernández, A. J. Demuner, L. C.A. Barbosa, L. Heller, René Csuk // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – V. 115. – P. 257-267.

107. Chouaïb, K., Microwave-assisted synthesis, anti-inflammatory and antiproliferative activities of new maslinic acid derivatives bearing 1,5- and 1,4disubstituted triazoles / K. Chouaïb, S. Delemasure, P. Dutartre, H. Ben Jannet // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2016. – V. 31. – P. 1-18.

108. Ben Nejma, A. Design and semisynthesis of new herbicide as 1,2,3-triazole derivatives of the natural maslinic acid / A. Ben Nejma, M. Znati, A. Daicha, M. Othman, A. M. Lawson, H. Ben Jannet // Steroids. – 2018. – V. 138. – P. 102-107.

109. Zhang, L. Synthesis and evaluation of novel oleanolic acid derivatives as potential antidiabetic agents / L. Zhang, X. Jia, J. Dong, D. Chen, J. Liu, L. Zhang, Xiaoan Wen // Chem. Biol. Drug Des. – 2014. – V. 83. – P. 297-305.

110. Cheng, K. Synthesis of glucoconjugates of oleanolic acid as inhibitors of glycogen phosphorylase. / K. Cheng, J. Liu, X. Liu, H. Li, H. Sun, J. Xie // Carbohydr. Res. – 2009. – V. 344. – P. 841-850.

111. Cheng, K. Synthesis of oleanolic acid dimers as inhibitors of glycogen phosphorylase / K. Cheng, J. Liu, H. Sun, J. Xie // Chem. Biodivers. – 2010. – V. 7. – P. 690-697.

112. Yu, F. Development of Oleanane-Type Triterpenes as a New Class of HCV Entry Inhibitors / F. Yu, Q. Wang, Z. Zhang, Y. Peng, Y. Qiu, Y. Shi, Y. Zheng, S. Xiao, H.
Wang, X. Huang, L. Zhu, K. Chen, Ch. Zhao, C. Zhang, M. Yu, D. Sun, L. Zhang, Demin Zhou // J. Med. Chem. – 2013. – V. 56. – P. 4300-4319.

113. Rashid, S. Synthesis and biological evaluation of ursolic acid-triazolyl derivatives as potential anti-cancer agents / S. Rashid, B. Ahmad Dar, R. Majeed, A. Hamid, B. Ahmad Bhat // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – V. 66. – P. 238-245.

114. Lv, J. Pharmacological Review on Asiatic Acid and Its Derivatives: A Potential Compound / J. Lv, A. Sharma, T. Zhang, Y. Wu, X. Ding // SLAS Technol. – 2018. – V. 23. – P. 111-127.

115. Shishodia, S. Ursolic Acid Inhibits Nuclear Factor-kB Activation Induced by Carcinogenic Agents through Suppression of IkBα Kinase and p65 Phosphorylation : Correlation with Down-Regulation of Cyclooxygenase 2, Matrix Metalloproteinase 9, and Cyclin D1 / Sh. Shishodia, S. Majumdar, S. Banerjee, B. B. Aggarwal // Am. Assoc. Cancer Res. – 2003. – Vol. 63. – P. 4375-4383.

116. Huang, R. Z. Synthesis and discovery of asiatic acid based 1,2,3-triazole derivatives as antitumor agents blocking NF-κB activation and cell migration / R.-Z. Huang, G.-B. Liang, M.-S. Li, Y.-L. Fang, S.-F. Zhao, M.-M. Zhou, Z.-X. Liao, Jing Sun, H.-S. Wang // Med. Chem. Comm. – 2019. – V. 10. – P. 584-597.

117. Толстиков, Г. А. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность / Г. А. Толстиков, О. Б. Флехтер, Э. Э. Шульц, Л. А. Балтина, А. Г. Толстиков// Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – Т. 13. – С. 1-30.

118. Mukherjee, R. Betulinic acid derivatives as anticancer agents: structure activity relationship. / R. Mukherjee, V. Kumar, S. K. Srivastava, S. K. Agarwal, A. C. Burman // Anticancer. Agents Med. Chem. – 2006. – V. 6. – P. 271-279.

119. Santos, R. C. Novel semisynthetic derivatives of betulin and betulinic acid with cytotoxic activity / R.C. Santos, A. Matos Beja, J. A. R. Salvador, J. A. Paixão // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – V. 17. – P. 6241-6250.

120. Suresh, C. New ionic derivatives of betulinic acid as highly potent anti-cancer agents / C. Suresh, H. Zhao, A. Gumbs, Ch. S. Chetty, H. S. Bose // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – V. 22. – P. 1734-1738.

121. Kommera, H. Small structural changes of pentacyclic lupane type triterpenoid derivatives lead to significant differences in their anticancer properties / H. Kommera, G. N. Kaluđerović, J. Kalbitz, B. Dräger, R. Paschke // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45. – P. 3346-3353.

Meng, Y. Synthesis and *in vitro* Cytotoxicity of Novel Ursolic Acid Derivatives /
Y. Meng, Y. Song, Z. Yan, Y. Xia // Molecules. – 2010. – V. 15. – P. 4033-4040.

123. Liu, M.-Ch. Synthesis and cytotoxicity of novel ursolic acid derivatives containing an acyl piperazine moiety / M.-Ch. Liu, S.-J. Yang, L.-H. Jin, D.-Y. Hu, W. Xue, B.-A. Song, S. Yang // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 58. – P. 128-135.

124. Honda, T. Design, synthesis, and anti-inflammatory activity both in vitro and in vivo of new betulinic acid analogues having an enone functionality in ring A / T. Honda, K. T. Liby, X. Su, Ch. Sundararajan, Y. Honda, N. Suh, R. Risingsong, Ch. R. Williams, D. B. Royce, M. B. Sporn, G. W. Gribble // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – V. 16. – P. 6306-6309.

125. Borkova, L. Synthesis of Betulinic Acid Derivatives with Modified A-Rings and their Application as Potential Drug Candidates / L. Borkova, J. Hodon, M. Urban // Asian J. Org. Chem. -2018. - V. 7. - P. 1542-1560.

126. Spivak, A. Yu. Synthesis of lupane triterpenoids with triphenylphosphonium substituents and studies of their antitumor activity / A. Yu. Spivak, D. A. Nedopekina, E. R. Shakurova, R. R. Khalitova, R. R. Gubaidullin, V. N. Odinokov, U. M.

Dzhemilev, Yu. P. Bel'skii, N. V. Bel'skaya, S. A. Stankevich, E. V. Korotkaya, V. A. Khazanov // Russ. Chem. Bull. – 2013. – Vol. 62. – P. 188-198.

127. Spivak, A. Yu. Synthesis and activity of new triphenylphosphonium derivatives of betulin and betulinic acid against *Schistosoma mansoni in vitro* and *in vivo* / A. Yu. Spivak, J. Keiser, M. Vargas, R. R. Gubaidullin, D. A. Nedopekina, E. R. Shakurova, R. R. Khalitova, V. N. Odinokov // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – V. 22. – P. 6297-6304.

128. Csuk, R. Synthesis, Encapsulation and Antitumor Activity of New Betulin Derivatives / R. Csuk, A. Barthel, R. Sczepek, B. Siewert, S. Schwarz // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2011. – V. 1. 37-42.

129. Csuk, R. Synthesis of Antitumor-Active Betulinic Acid-Derived Hydroxypropargylamines by Copper-Catalyzend Mannich Reactions / R. Csuk, Ch. Nitsche, R. Sczepek, S. Schwarz, B. Siewert // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2013. – Vol. 346. – P. 232-246.

130. Spivak, A. Yu. Effective synthesis of novel C(2)-propargyl derivatives of betulinic and ursolic acids and their conjugation with β -d-glucopyranoside azides via click chemistry / A. Yu. Spivak, R. R. Gubaidullin, Z. R. Galimshina, D. A. Nedopekina, V. N. Odinokov // Tetrahedron. – 2016. – V. 72. – P. 1249-1256.

131. Negishi, E. A highly selective method for α -alkylation of ketones via potassium enoxytrialkylborates / E. Negishi, M. J. Idacavage // Tetrahedron Lett. – 1979. – V. 20. – P. 845-848.

132. Negishi, E. A highly regio- and stereospecific palladium-catalyzed allylation of enolates derived from ketones / E. Negishi, H. Matsushita, S. Chatterjee, R. A. John // J. Org. Chem. – 1982. – V. 47. – P. 3188-3190.

133. Dean, P.D.G. Halogenolysis of Methyl Glycyrrhetate with Lithium lodide – Dimethylfornaamide / P.D.G. Dean //J. Chem. Soc. – 1965. – P. 6655-6665.

134. Man, S. Chemical study and medical application of saponins as anti-cancer agents. / S. Man, W. Gao, Y. Zhang, L. Huang, Ch. Liu // Fitoterapia. – 2010. – V. 81. – P. 703-714.

135. Netala, V. R. Triterpenoid saponins: a review on biosynthesis, applications and mechanism of their action / V. R. Netala, S. B. Ghosh, P. Bobbu, D. Anitha, V. Tartte // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. -2015. - V. 7. - P. 24-28.

136. Gauthier, C. Advances in the synthesis and pharmacological activity of lupanetype triterpenoid saponins / Ch. Gauthier, J. Legault, M. Piochon-Gauthier, A. Pichette // Phytochem. Rev. – 2011. – V. 10. – P. 521-544.

137. Parida, P. K. Synthesis and evaluation of triazole linked glycosylated 18βglycyrrhetinic acid derivatives as anticancer agents / P. K. Parida, A. Sau, T. Ghosh, K. Jana, K. Biswas, S. Raha, A. K. Misra // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – V. 24. – P. 3865-3868.

138. Спивак, А. Ю. Синтез новых С-2 триазолсвязанных аналогов сапонинов пентациклических тритерпеноидов / А. Ю. Спивак, З. Р. Галимшина, Д. А. Недопёкина, В. Н. Одиноков // Химия природных соединений – 2018. – № 2. – С. 265-272.

139. Singh, M. S. Progress in 1,3-dipolar cycloadditions in the recent decade: an update to strategic development towards the arsenal of organic synthesis / M. S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley // Tetrahedron. – 2016. – V. 72. – P. 1603-1644.

140. Tron, G. C. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes / G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani // Med. Res. Rev. – 2008. – V. 28. – P. 278-308.

141. Park, J. Carbohydrate-functionalized catanionic surfactant vesicles: preparation and lectin-binding studies / J. Park, L. H. Rader, G. B. Thomas, E. J. Danoff, D. S. English, Philip DeShong // Soft Matter. – 2008. – V. 4. – P. 1916-1921.

142. Kang, B. Carbohydrate-Based Nanocarriers Exhibiting Specific Cell Targeting with Minimum Influence from the Protein Corona / B. Kang, P. Okwieka, S. Schöttler, S. Winzen, J. Langhanki, K. Mohr, T. Opatz, V. Mailänder, K. Landfester, F. R. Wurm // Angew. Chemie Int. Ed. – 2015. – Vol. 54. – P. 7436-7440.

143. Kommera, H. *In vitro* anticancer studies of α - and β -d-glucopyranose betulin anomers / H. Kommera, G. N. Kaluđerović, M. Bette, J. Kalbitz, P. Fuchs, S. Fulda, W. Mier, R. Paschke // Chem. Biol. Interact. – 2010. – V. 185. – P. 128-136.

144. Fazio, F. Synthesis of sugar arrays in microtiter plate. / F. Fazio, M. C. Bryan, O. Blixt, J. C. Paulson, C.-H. Wong // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – V. 124. P. 14397-14402.

145. Mishra, K. B. Click Chemistry Inspired Synthesis of Morpholine-Fused Triazoles
/ K. B. Mishra, V. K. Tiwari // J. Org. Chem. – 2014. – V. 79. – P. 5752-5762.

146. Mohammed, A. I. Synthesis and NMR Study of Some Important Glucopyranosyl Derivatives / A. I. Mohammed, R. S. Jwad // J. Kerbala Univ. 2011. – Vol. 9. – P. 42-48.

147. Kashiwada, Y. Betulinic Acid and Dihydrobetulinic Acid Derivatives as Potent Anti-HIV Agents 1 / Y. Kashiwada, F. Hashimoto, L. M. Cosentino, Ch.-H. Chen, P. E. Garrett, K.-H. Lee // J. Med. Chem. – 1996. – V. 39. – P. 1016-1017.

148. Hashimoto, F. Anti-AIDS agents--XXVII. Synthesis and anti-HIV activity of betulinic acid and dihydrobetulinic acid derivatives. / F. Hashimoto, Y. Kashiwada, L. M. Cosentino, Ch.-H Chen, P. E. Garrett, K.-H. Lee // Bioorg. Med. Chem. – 1997. – V. 5. – P. 2133-2143.

149. Martin, D. E. Bevirimat: A novel maturation inhibitor for the treatment of HIV-1 infection / D. E. Martin, K. Salzwedel, G. P. Allaway // Antivir. Chem. Chemother. – 2008. – V. 19. – P. 107-113.

150. Qian, K. Anti-AIDS agents 90. Novel C-28 modified bevirimat analogues as potent HIV maturation inhibitors / K. Qian, I. D. Bori, Ch.-H. Chen, Li Huang, K.-H. Lee // J. Med. Chem. – 2012. – V. 55. – P. 8128–8136.

151. Rathi, A.K. Piperazine derivatives for therapeutic use: a patent review (2010-present) / A. K. Rathi, R. Syed, H.-S. Shin, R. V. Patel // Expert Opin. Ther. Pat. – 2016. – V. 26. – P. 777–797.

152. Patel, R. V. An evolving role of piperazine moieties in drug design and discovery.
/ R. V. Patel, S. W. Park // Mini Rev. Med. Chem. – 2013. – V. 13. – P. 1579-1601.

153. Zhao, Y. Incorporation of Privileged Structures into Bevirimat Can Improve Activity against Wild-Type and Bevirimat-Resistant HIV-1 / Y. Zhao, Q. Gu, S. L. Morris-Natschke, Ch.-H. Chen, K.-H. Lee // J. Med. Chem. – 2016. – V. 59. – P. 9262-9268.

154. Holz-Smith, S. L. Role of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 1 Envelope in the Anti-HIV Activity of the Betulinic Acid Derivative IC9564 / S. l. Holz-smith, I-Ch. Sun, L. Jin, T. J. Matthews, K.-H. Lee, C. H. Chen // Antimicrob. Agents Chemother. -2001. - V.45. - P.60-66.

155. Sun, I-Ch. Anti-AIDS Agents 49. Synthesis, Anti-HIV, and Anti-Fusion Activities of IC9564 Analogues Based on Betulinic Acid / I-Ch. Sun, Ch.-H. Chen, Y. Kashiwada, J.-H. Wu, H.-K. Wang, K.-H. Lee // J. Med. Chem. – 2002 – V. 45, – P. 4271-4275.

156. Huang, L. Bifunctional anti-human immunodeficiency virus type 1 small molecules with two novel mechanisms of action. / L. Huang, X. Yuan, Ch. Aiken, Ch. H. Chen // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – V. 48. – P. 663-665.

157. Huang, L. Synthesis and anti-HIV activity of bi-functional betulinic acid derivatives / L. Huang, P. Ho, K.-H. Lee, Ch.-H. Chen // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – V. 14. – P. 2279-2289.

158. Qian, K. 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 / K. Qian, D. Yu, Ch.-H. Chen, L. Huang, S. L. Morris-Natschke, T. J. Nitz, K. Salzwedel, M. Reddick, G. P. Allaway, K.-H. Lee // J. Med. Chem. – 2009. – V. 52. – P. 3248-3258.

159. Dang, Z. New betulinic acid derivatives for bevirimat-resistant human immunodeficiency virus type-1 / Z. Dang, P. Ho, L. Zhu, K. Qian, K.-H. Lee, L. Huang, Ch.-H. Chen // J. Med. Chem. – 2013. – V. 56. – P. 2029-2037.

160. Xiong, J. Conjugates of betulin derivatives with AZT as potent anti-HIV agents /
J. Xiong, Y. Kashiwada, Ch.-H. Chen, K. Qian, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee, Y. Takaishi // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – V. 18. – P. 6451-6469.

161. Spivak, A. Yu. Click chemistry-assisted synthesis of novel C-2 triazole-linked betulinic acid conjugates with azidothymidine as potential anti-HIV agents / A. Yu. Spivak, D. A. Nedopekina, Z. R. Galimshina, R. R. Khalitova, Z. R. Sadretdinova, R. R. Gubaidullin, V. N. Odinokov // Arkivoc. – 2018. – P. 1-19.

162. Kim, D. S.H.L. A concise semi-synthetic approach to betulinic acid from betulin / D.S.H.L. Kim, Z. Chen, V. T. Nguyen, J. M. Pezzuto, S. Qiu, Z.-Z. Lu // Syn. Comm. – 1997. – V. 27. – P. 1607-1612.

163. Urban, M. Synthesis of A-Seco Derivatives of Betulinic Acid with Cytotoxic Activity / M. Urban, J. Sarek, J. Klinot, G. Korinkova, M. Hajduch // J. Nat. Prod. – 2004. – V.67. – P. 1100-1105.

164. Ma, Ch.-M. The cytotoxic activity of ursolic acid derivatives / Ch.-M. Ma, S.-Q.

Cai, J.-R. Cui, R.-Q. Wang, P.-F. Tu, M. Hattori, M. Daneshtalab // Eur. J. Med. Chem. – 2005. – V.40. – P. 582-589.

165. Gao, P. Discovery of Novel Anti-HIV Agents via Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) Click Chemistry-based Approach / P. Gao, L. Sun, J. Zhou, X. Li, P. Zhan, X. Liu // Ex. Op. Drug Discov. – 2016. – V.11. – P. 857-893.

Приложение А



Спектры ЯМР соединений 21a-d, 22, 23, 26, 32, 48 - 57: 500 MHz, MeOD



Рисунок А. 3 – Спектр ЯМР 1 Н соединения **21b**



Рисунок А. 4 – Спектр ЯМР 13 С соединения **21b**



Рисунок А. 5 – Спектр ЯМР 1 Н соединения 21с



Рисунок А. 6 – Спектр ЯМР 13 С соединения **21**с



Рисунок А. 7 – Спектр ЯМР 1 Н соединения 21d



Рисунок А. 8 – Спектр ЯМР 13 С соединения **21d**





Рисунок А. 10 – Спектр ЯМР 13 С соединения 22



Рисунок А. 11 – Спектр ЯМР 1 Н соединения 23



Рисунок А. 12 – Спектр ЯМР 13 С соединения 23



Рисунок А. 13 – Спектр ЯМР 1 Н соединения 26





Рисунок А. 15 – Спектр ЯМР 1 Н соединения **32**



Рисунок А. 16 – Спектр ЯМР 13 С соединения **32**

160





Рисунок А. 18 – Спектр ЯМР ¹³С соединения **48**



Рисунок А. 19 – Спектр ЯМР 1 Н соединения **49**

Метанол-d₄



Рисунок А. 20 – Спектр ЯМР ¹³С соединения **49**



Рисунок А. 21 – Спектр ЯМР 1 Н соединения 50



Рисунок А. 22 – Спектр ЯМР 13 С соединения 50



Рисунок А. 23 – Спектр ЯМР 1 Н соединения **51**



Рисунок А. 24 – Спектр ЯМР 13 С соединения 51



Рисунок А. 25 -Спектр ЯМР ¹Н соединения **52**



Рисунок А. $26 - Cпектр ЯМР^{13}C$ соединения **52**



Рисунок А. 27 – Спектр ЯМР 1 Н соединения 53





Рисунок А. 28 – Спектр ЯМР 13 С соединения 53



Рисунок А. 29 – Спектр ЯМР ¹Н соединения 54



Рисунок А. $30 - Спектр ЯМР^{13}C$ соединения 54



Рисунок А. 32 – Спектр ЯМР ¹³С соединения **55**



Рисунок А. 33 – Спектр ЯМР 1 Н соединения 56



Рисунок А. 34 – Спектр ЯМР ¹³С соединения 56



Рисунок А. 35 -Спектр ЯМР ¹Н соединения **57**



Рисунок А. 36 – Спектр ЯМР ¹³С соединения **57**