

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра Российской академии наук
(УфИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи



Петрова Анастасия Валерьевна

**СИНТЕЗ 1,2,3-ТРИАЗОЛИЛ-, 1,2,3,4-ТЕТРАЗОЛИЛ И
ПРОПАРГИЛАМИНОАЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ТРИТЕРПЕНОИДОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Хуснутдинова Эльмира Фанилевна

Уфа – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1 Способы подготовки тритерпеновой молекулы для «Click» реакций	11
1.1.1 Синтез тритерпеновых алкинилпроизводных	11
1.1.2 Синтез азидов тритерпеноидов	17
1.2 Модификация алкинилтритерпеноидов методом реакции «Click»	19
1.3 Модификация алкинилтритерпеноидов методом реакции Манних	40
1.4 Заключение по литературному обзору	45
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	48
2.1 Алкинилтритерпеноиды в синтезе 1,2,3-триазолилпроизводных и оснований Манниха	50
2.1.1 Синтез C19- и C5-алкинилтритерпеноидов и их модификация с использованием реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения и Манниха	50
2.1.2 <i>N</i> -пропаргилирование индолотритерпеноидов и их модификация с использованием реакции Манниха	55
2.1.3 Синтез и аминоалкилирование тритерпеновых альдиминов	57
2.1.4 Синтез C17-метилоксазолилпроизводных в реакции <i>N</i> -пропаргилирования тритерпеновых кислот	58
2.1.5 Синтез и модификация спейсированных аминокислотами алкинилтритерпеноидов	61
2.2 Синтез 1,2,3-триазолилпроизводных на основе 2-циано-3,4-секо-азидотритерпеноидов	64
2.3 Синтез и модификация новых цианоэтильных производных тритерпеноидов и стероидов	66
2.3.1 Реакция конденсации Кневенагеля тритерпеновых альдегидов с малонитрилом	68
2.3.2 Синтез 2,3-индоло-28- <i>O</i> -цианоэтоксипроизводных тритерпеноидов	69

2.3.3 Синтез моно-, ди- и трицианоэтильных производных тритерпеноидов ряда лупана, олеанана, даммарана и метил литохолата	71
2.3.4 Синтез 1,2,3,4-тетразолилпроизводных на основе 2-циано-этил- /этокси- и 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-тритерпеноидов	75
2.4 Противоопухолевая и антидиабетическая активности новых производных тритерпеноидов	78
2.4.1 Молекулярный докинг	80
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	82
3.1 Общие методики синтеза	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	120
ВЫВОДЫ	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	124
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное)	140
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное)	144
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное)	155
ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное)	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Современные задачи здравоохранения и биобезопасности, нацеленные на увеличение продолжительности и качества жизни людей, а также угроза пандемий инфекционных заболеваний, ставят перед научным сообществом задачи своевременного реагирования на них, в том числе путем создания новых эффективных лекарственных средств. Значительную роль в качестве базовых молекул для химической модификации и получения веществ с разнообразной биологической активностью играют вторичные метаболиты растений, к которым относятся тритерпеноиды. *N*-Содержащие ациклические и гетероциклические функциональные группы зарекомендовали себя в качестве наиболее значимых фармакофорных фрагментов, поэтому модификация тритерпеноидов путем введения таких заместителей является одним из приоритетных направлений органической и медицинской химии.

Степень разработанности темы. В настоящее время в литературе представлено значительное число публикаций, в том числе обзорных статей по синтезу и использованию в медицинской химии *N*-гетероциклических производных тритерпеноидов. Интерес обусловлен возможностью введения 1,2,3-триазолил- и 1,2,3,4-тетразолил- фрагментов по нескольким ключевым положениям тритерпенового остова. Были получены разнообразные серии производных по положениям C3 и C28, реже по C2 и C30, а в качестве исходных платформ использовались, в основном, нативные тритерпеноиды и их аналоги в виде C3- и/или C28-ацилатов. В то же время об использовании в качестве основы тритерпеноидов более сложной структуры (к примеру, А-секо-, конденсированные с кольцом А гетероциклические производные), полученных в несколько стадий, практически не упоминалось. В связи с этим, синтез новых *N*-содержащих производных тритерпеноидов на основе их функционализированных аналогов, в том числе молекул с более глубоким преобразованием базовой молекулы, является перспективным направлением получения новых фармакологически активных агентов.

Цель и задачи диссертационного исследования. Целью работы является синтез новых производных тритерпеноидов ряда лупана, олеанана и урсана, содержащих аминоалкильные и *N*-гетероциклические фрагменты в боковых цепях, перспективных в качестве противораковых и антидиабетических агентов.

В соответствии с целью работы поставлены следующие **задачи**:

- синтез функциональных производных, содержащих тройную связь в положениях C5 и C19 остова, реакцией ацетил-тритерпеноидов (продуктов озонирования по изопронильным фрагментам) с пентахлоридом фосфора, их модификация с использованием реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения и Манниха.
- изучение реакционной способности тритерпеноидов с модифицированным остовом (индолы, карбоксамиды, А-секо- и нор-производные) в реакциях *N*-пропаргилирования и цианоэтилирования с последующим превращением в 1,2,3-триазолил- и 1,2,3,4-тетразолил-производные.
- изучение особенностей протекания реакции *N*-пропаргилирования тритерпеновых кислот.
- использование потенциала изопронильной группы 2-циано-3,4-секо-тритерпеноидов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.
- скрининг противоопухолевой и антидиабетической активности полученных соединений.

Научная новизна. Путем последовательных трансформаций (озонолиз, взаимодействие с PCl_5) синтезирован новый метил 2-циано-3,4-секо-5-алкинил-олеан-9(11),12(13)-диен-28-оат. Cu(I)-Катализируемым 1,3-диполярным циклоприсоединением (CuAAC) C19- и C5-алкинилпроизводных ряда лупана и олеанана с различными азидами получены новые C19- и C5-(1,2,3-триазолил)-производные. Впервые показана возможность введения тройной связи через *NH*-группу индольного цикла и C28-альдегидную группу с получением оригинальных алкинилпроизводных – ключевых полупродуктов в синтезе потенциально активных оснований Манниха. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения синтезированы гибридные молекулы с фрагментами 1,2,3-триазолила или

вторичного амина, конъюгированные через аминокислотный линкер. Впервые в CuAAC реакцию были вовлечены глубоко модифицированные лупановые А-секо моно- и диазидо-тритерпеноиды с получением производных с фрагментом триазола. При проведении реакции *N*-пропаргилирования тритерпеновых кислот с использованием пропаргиламина гидрохлорида впервые выделены и охарактеризованы C17-метилоксазолпроизводные, образующиеся *in situ* в качестве продуктов внутренней циклоизомеризации. Взаимодействием бетулонового альдегида и метил 2-циано-3,4-секо-4-аль-олеаноата с дицианометаном в условиях реакции Кневенагеля получены новые C28- и C24-непредельных нитрилы.

Теоретическая и практическая значимость. Обнаружена внутренняя циклизация алкиниламидной группы, образующейся в процессе их *N*-пропаргилирования с использованием гидрохлорида пропаргиламина, с образованием метилоксазолпроизводных. Показана возможность синтеза и модификации по реакции Манниха алкилированных индолотритерпеноидов путем введения заместителя к атому азота индольного цикла. Показана возможность функционализации тритерпеновых альдегидов в реакции Кневенагеля с получением ценных для дальнейших модификаций C28- и C24-непредельных нитрилов. Установлено, что направление реакции цианоэтилирования акрилонитрилом 3-оксотритерпеноидов и выход продуктов реакции зависит от структуры полициклического остова.

В результате скрининга синтезированных соединений выявлены 28-нор-17-(5-метилоксазол-2-ил)-2-циано-3,4-секо-луп-4(23),20(29)-диен и метил 3,4-секо-2-(1*H*-тетразол-5-ил)-луп-4(23),20(29)-диен-28-оат, обладающие противоопухолевой активностью *in vitro* в отношении клеток лейкемии, меланомы, немелкоклеточного рака легких, рака толстой кишки, ЦНС, яичников, почек, предстательной и молочной железы. 3-*O*-[2-(1*H*-тетразол-5-ил)этил]-24-этилхолан-5-ен был выявлен как наиболее активный ингибитор α -глюкозидазы (IC_{50} 0.04 μ M). Полученные результаты вносят вклад в развитие синтетической и теоретической органической

химии, а также имеют существенное значение для создания новых биологически активных соединений в отношении социально значимых заболеваний.

Методология и методы исследования. При выполнении исследования были использованы современные методы органической химии, в том числе описанные в литературе способы модификации тритерпеновых соединений. Выделение и очистка продуктов проводились методами осаждения, экстракции, колоночной хроматографии, перекристаллизации. Для установления структур и физических свойств полученных соединений использовались физико-химические методы: спектроскопия ядерного магнитного резонанса, в том числе двумерные корреляционные эксперименты, масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, элементный анализ, определение температуры плавления и поляриметрия. Исследования противоопухолевой активности проводилось в Национальном институте рака (NCI, США). Исследования антидиабетической активности проводилось во Вьетнамской академии наук и технологий (VAST, Ханой)

Положения, выносимые на защиту:

Cu(I)-катализируемые реакции C19- и C5-алкинилтритерпеноидов с получением C19- и C5-1,2,3-триазилилпроизводных и оснований Манниха;

синтез пропаргилированных по различным положениям структуры производных тритерпеноидов и их вовлечение в Cu-катализируемые «click»-реакцию и реакцию Манниха;

синтез 1,2,3-триазилилпроизводных на основе А-секо моно- и диазидо-тритерпеноидов;

синтез производных, содержащих нитрильный фрагмент в различных ключевых положениях остова с последующим 1,3-диполярным циклоприсоединением с NaN_3 .

Степень достоверности и апробация результатов. При выполнении данного исследования было синтезировано 104 соединения, из них 77 ранее не описанных, достоверность строения и чистота которых была подтверждена с применением современного испытательного и аналитического оборудования:

масс-спектрометрии, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, в том числе, с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов.

Результаты работы апробированы на российских и международных научных конференциях: V Международная конференция «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2016); XXX Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» РЕАКТИВ-2016 (Уфа, 2016); Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2017); V Всероссийская конференция с международным участием «Енамины в органическом синтезе» (Пермь, 2017); II Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2017); Всероссийская конференция молодых ученых, посвященная празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан «Химия и технология гетероциклических соединений» (Уфа, 2017); Научно-практическая конференция «Актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ» (Москва, 2018); V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии (Владикавказ, 2018), XXVI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2019» (Москва, 2019); 4-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием (Екатеринбург, 2019); Международная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020)

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 статей в российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, и рецензируемых и индексируемых в признанных международных системах цитирования Web of Science и Scopus, 3 тезиса докладов на российских и международных конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 159 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений, списка

литературы (143 пункта), приложения. Диссертация содержит 47 схем, 25 рисунков, 1 таблицу.

Личный вклад автора. Автором выполнена синтетическая экспериментальная часть работы, сбор и обработка литературных данных, при активном участии проведена интерпретация и анализ полученных результатов, подготовка научных статей и тезисов докладов к публикации. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 16-33-60204, 18-33-00313) и по теме Госзаданий № АААА-А20-120012090023-2, АААА-А19-119020890014-7. Спектры ЯМР записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

Автор выражает искреннюю благодарность д.х.н., проф. Казаковой О.Б. за выбор темы исследования, всестороннюю поддержку и ценные советы. Автор благодарен д.х.н., проф. Куковинец О.С. за квалифицированные научные консультации.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Пентациклические тритерпены обладают большим спектром биологической активности, включая цитотоксическую [1,2], противомаларийную [3], гепатопротекторную [4], нефропротекторную [5] и анти-ВИЧ [6]. Тритерпеноиды, как природные соединения, обладают несколькими преимуществами: широкий спектр биологической активности, низкая токсичность, доступность из растительного сырья, биоразлагаемость. Несмотря на это, их клиническое применение по-прежнему сильно ограничено, что связано с относительно низкими значениями эффективных концентраций, худшими фармакологическими свойствами (биодоступность, растворимость, метаболизм), в сравнении с используемыми в настоящее время препаратами. Этот факт побудил ряд исследователей для разработки новых терпеновых производных, более подходящих для потенциального клинического применения.

За последние десятилетия представлено много работ по синтезу разнообразных производных тритерпеноидов с целью увеличения активности и биодоступности. Стратегия заключалась как в модификации углеродного скелета [7,8], так и функциональных групп и заместителей [9].

Настоящий обзор охватывает литературные данные по одному из популярных направлений получения конъюгатов тритерпеноидов с другими молекулами с использованием «click»-химии. К преимуществам данного типа реакций можно отнести высокую скорость, простоту ее выполнения и эффективность, что подробно представлено в литературе [10]. Кроме того, 1,3-диполярное циклоприсоединение является методом формирования триазольного кольца, который является не только пассивным линкером, играя значительную роль как часть фармакофора, но и увеличивает общую гидрофильность молекулы [11].

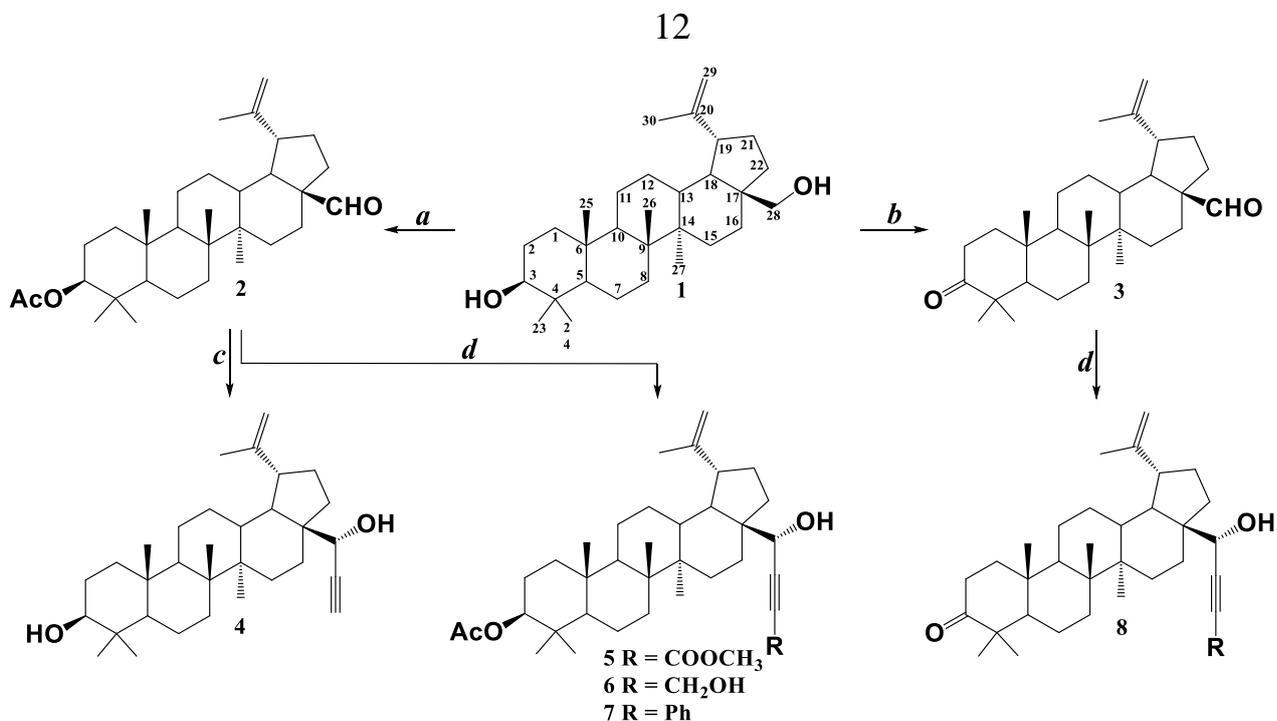
1.1 Способы подготовки тритерпеновой молекулы для «Click»-реакций

1.1.1 Синтез тритерпеновых алкинилпроизводных

Поиск фармакологически значимых агентов с использованием тритерпеноидов в качестве субстратов традиционно ведется в двух направлениях. Одно из них связано с модификацией структуры путём функционализации реакционноспособных групп, содержащихся в базовой молекуле. С другой стороны, очень привлекателен и интенсивно развивается синтез гибридных молекул, состоящих из нескольких ковалентно связанных биологически активных блоков [12-14].

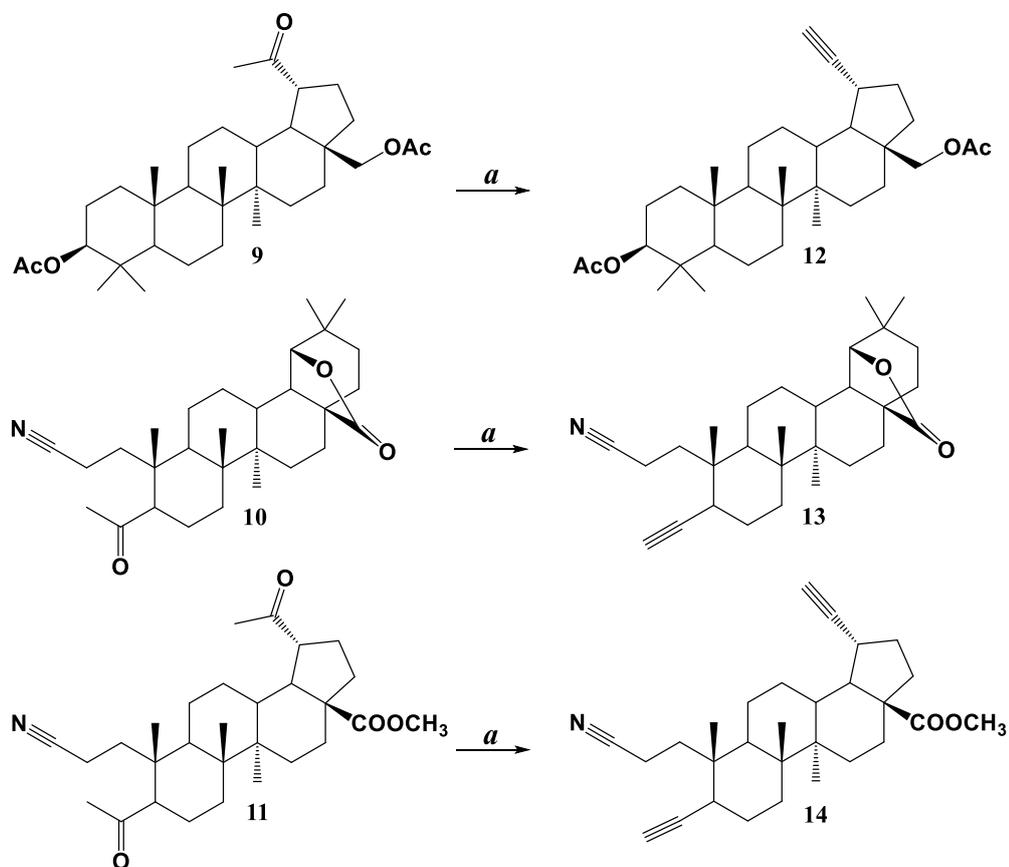
С этой точки зрения введение терминальной тройной связи в молекулу тритерпеноида не только может повлиять на фармакологический профиль, но и позволит использовать эту функциональную группу для расширения спектра последующих синтетических трансформаций. В литературе представлены несколько вариантов введения алкинового фрагмента. Один из них – реакции нуклеофильного присоединения по карбонильной группе. Например, полученные из спирта **1** по известным методикам альдегиды **2** [15, 16] и **3** [17, 18] послужили исходными соединениями в синтезе С28-ацетиленовых производных (схема 1.1) [19]. Соединение **4** получено взаимодействием **2** с ацетиленидом лития [4,5] в ТГФ, тогда как ацетиленовые производные **5-8** синтезированы по реакции Гриньяра с этинилмагнийбромидом из соединений **2** и **3** (схема 1.1).

Одним из известных способов получения производных ацетилена является также действие на альдегид или кетон галогенидов фосфора с последующим дегидрогалогенированием полученного *гем*-дигалогенпроизводного [20]. Например, с целью введения тройной связи в молекулу 3 β ,28-диацетокси-29-норлупан-20-она **9**, синтезированного озонлизом диацетоксибетулина, его кипятили с POCl₃ в пиридине, получая С19-алкинилтритерпеноид – 3 β ,28-диацетокси-29-норлуп-20(30)-ин **12** (схема 1.2) [21]. Данная реакция была распространена на другие метилкетоны **10** и **11**. Биологические испытания показали, что производные **13** и **14** обладают противовирусной активностью.



Реагенты и условия: a. *i* Ac₂O, ДМАП, CH₂Cl₂, 0 °С; *ii* CaH, MeOH, ТГФ; *iii* (COCl)₂, ДМСО, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °С; b. KClO₂, ацетон, 0 °С; c. HC≡CLi, ТГФ; d. *n*-BuLi, ТГФ, -78 °С.

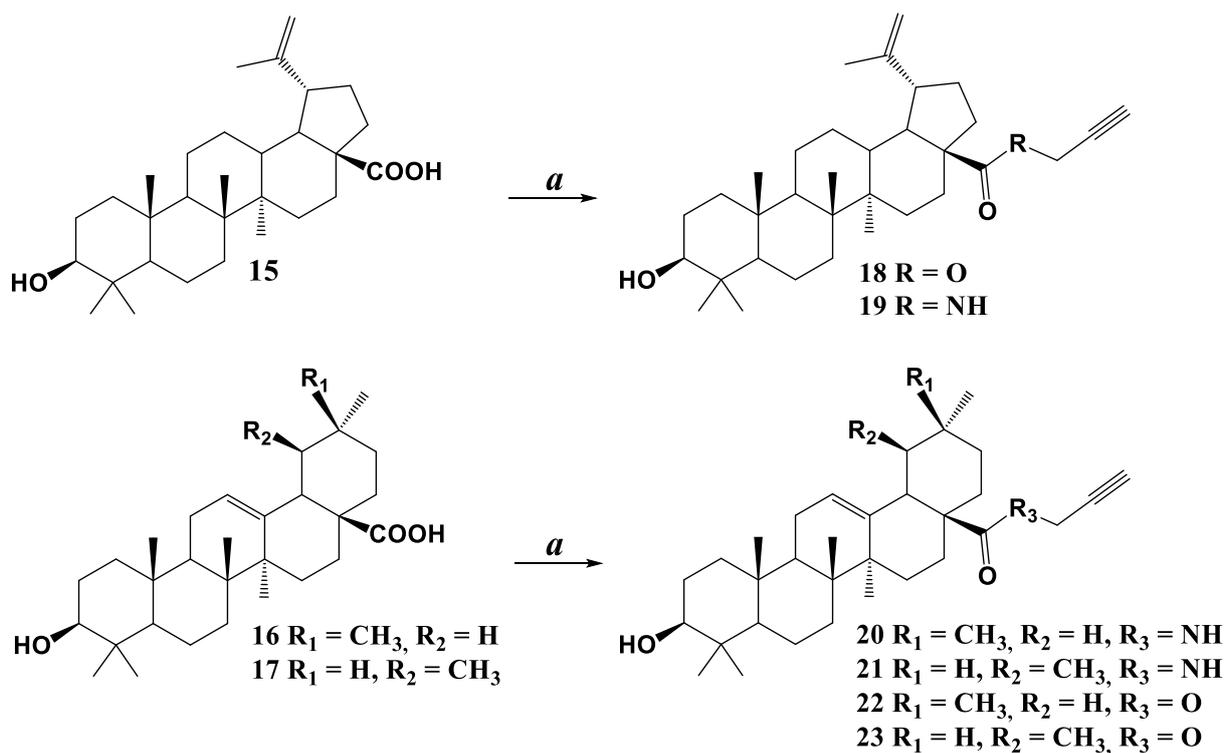
Схема 1.1



Реагенты и условия: a. POCl₃, пиридин, 100 °С.

Схема 1.2

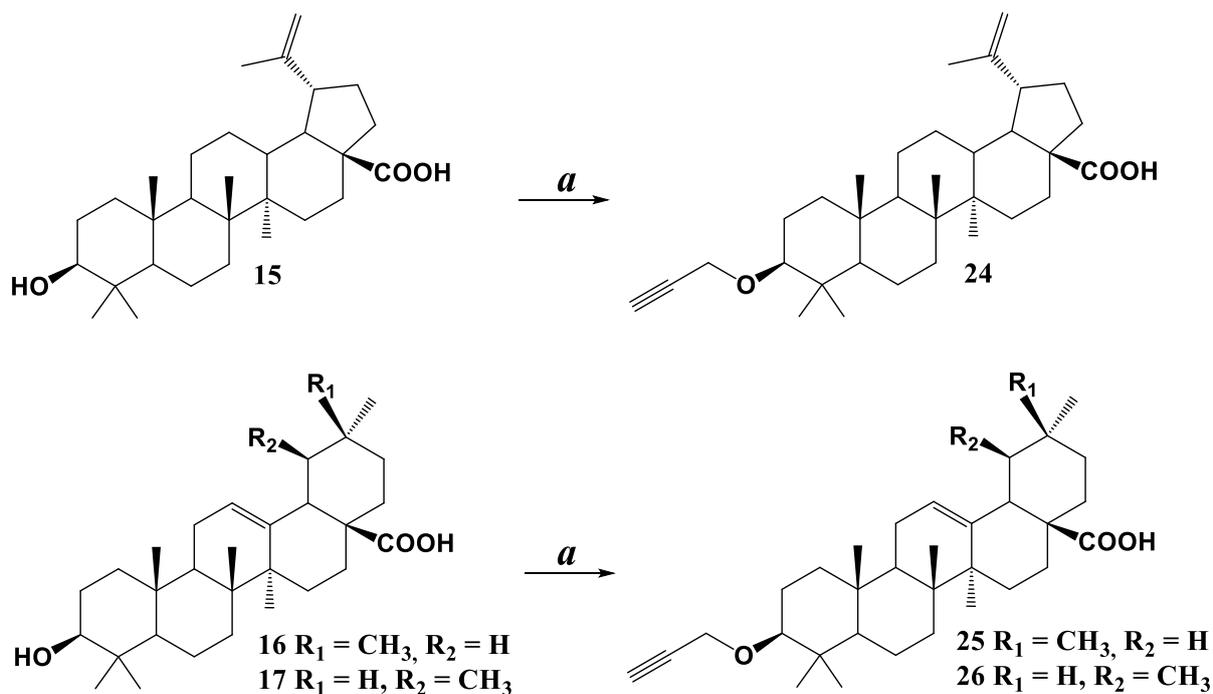
Широко применяемый метод введения алкинильного фрагмента в молекулу тритерпеноида заключается в получении пропаргильных спиртов или аминов взаимодействием пропаргилбромида или пропаргиламина в присутствии карбоната калия или натрия в среде ДМФА с карбоксилсодержащими производными. Таким способом были получены пропаргиламины и эфиры бетулиновой **15**, олеаноловой **16** и урсоловой **17** кислот **18-23** (схема 1.3) [14, 22-28].



Реагенты и условия: а. $NH_2CH_2C\equiv CH$ (для **19, 20, 21**), $BrCH_2C\equiv CH$ (для **18, 22, 23**), K_2CO_3 , ДМФА, $25\text{ }^\circ C$.

Схема 1.3

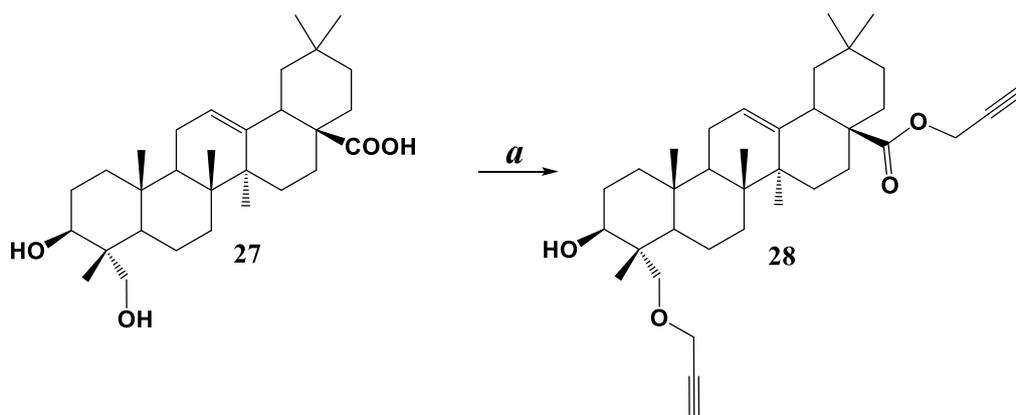
С другой стороны, взаимодействием пропаргилбромида с С3-гидроксипроизводными тритерпеноидов в присутствии NaN можно получать соединения с алкиновым фрагментом в положении С3. Так, в этих условиях были получены 3-*O*-пропаргильные эфиры бетулиновой **15**, олеаноловой **16** и урсоловой **17** кислот **24-26** (схема 1.4) [29-31].



Реагенты и условия: а. $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, NaN , ДМФА, $25\text{ }^\circ\text{C}$.

Схема 1.4

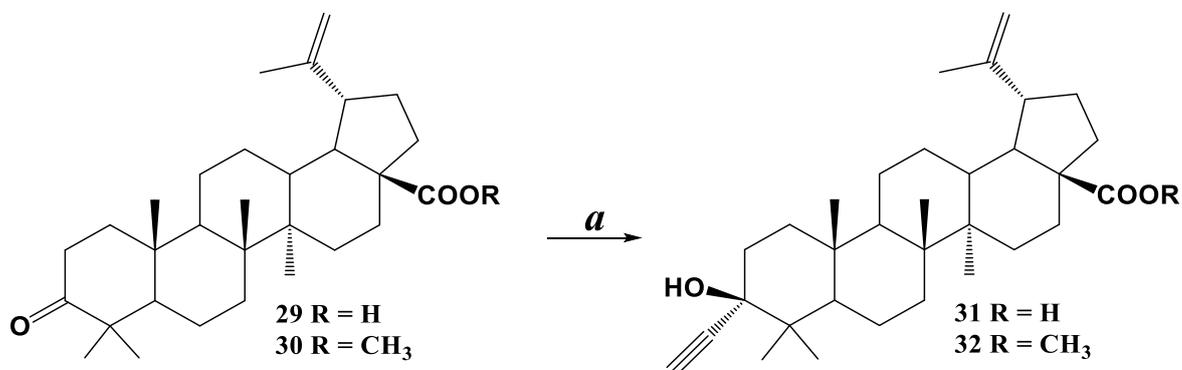
Бис-пропаргильное производное **28** удалось получить на основе тритерпеноида хедерагенина (структурный аналог олеаноловой кислоты, содержащий одну дополнительную гидроксильную группу в положении С23, выделено из околоплодника *Sapindus saponaria L.*) **27**, путем его взаимодействия с пропаргилбромидом в присутствии NaN (схема 1.5) [32].



Реагенты и условия: а. $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, NaN , ДМФА, $25\text{ }^\circ\text{C}$.

Схема 1.5

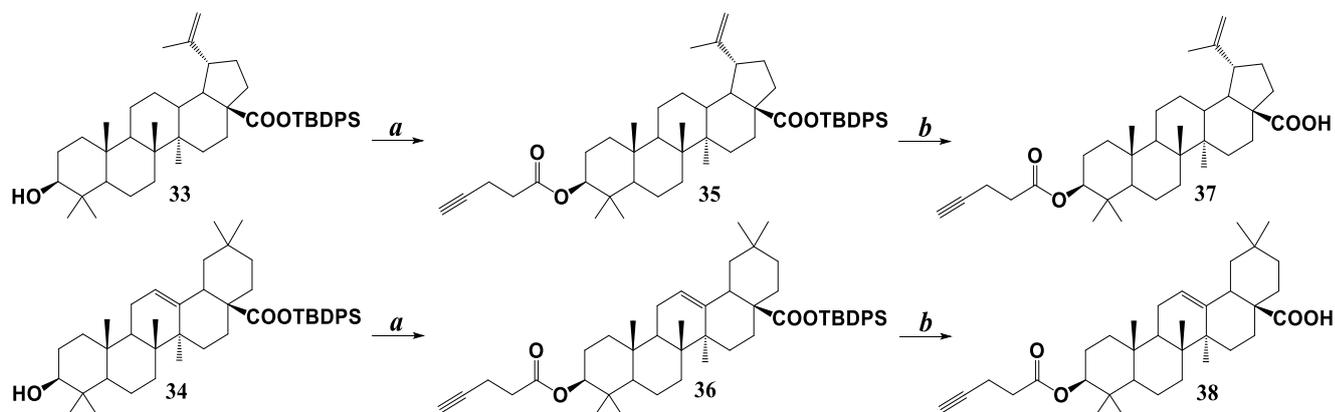
В работе [33] реализован синтез производных **31** и **32**, имеющих алкинильную группу в положении С3, взаимодействием бетулоновой кислоты **29** или ее С28-метилового эфира **30** с этинилмагнийбромидом в тетрагидрофуране (схема 1.6).



Реагенты и условия: а. $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$, ТГФ, 25 °С.

Схема 1.6

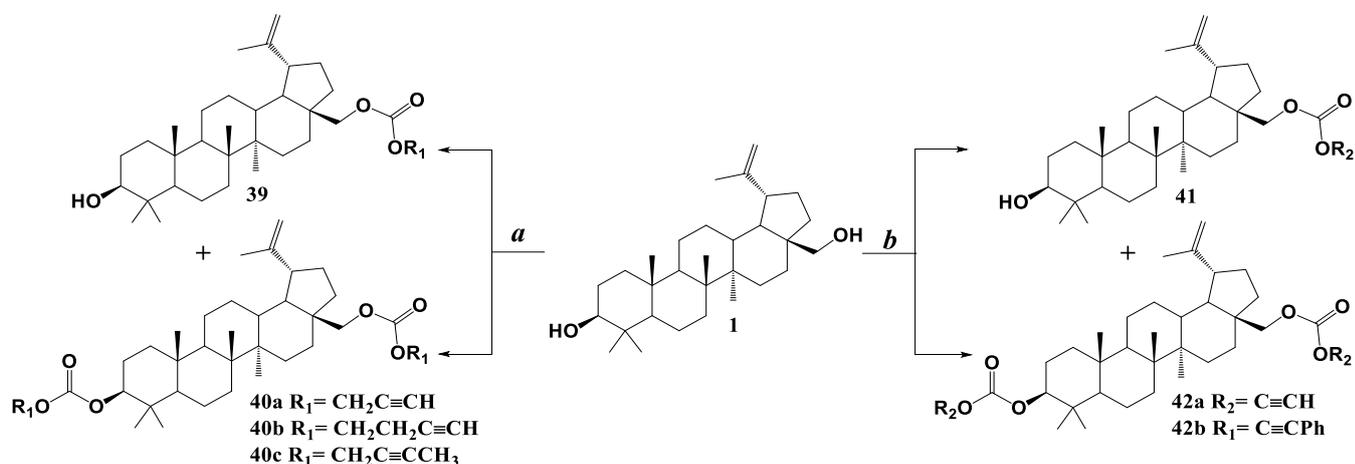
При получении производных тритерпеноидов, в которых ацетиленовый фрагмент более удален от основного остова молекулы, С28 карбоксильную группу тритерпеновых кислот трансформировали в *tert*-бутилдифенилсилилового (ТВДПС) эфир. Гидроксильную группу в положении С3 вовлекали во взаимодействие с пент-4-ин-карбоновой кислотой. Защитную ТВДПС группу удаляли действием тетрабутиламмоний фторида в ТГФ, получая, таким образом, модифицированные аналоги ряда лупана и олеанана **37** и **38** (схема 1.7) [34].



Реагенты и условия: а. пент-4-иновая кислота, ДИК, ДМАП, CH_2Cl_2 , 20 °С; б. ТБАФ, ТГФ, 20 °С.

Схема 1.7

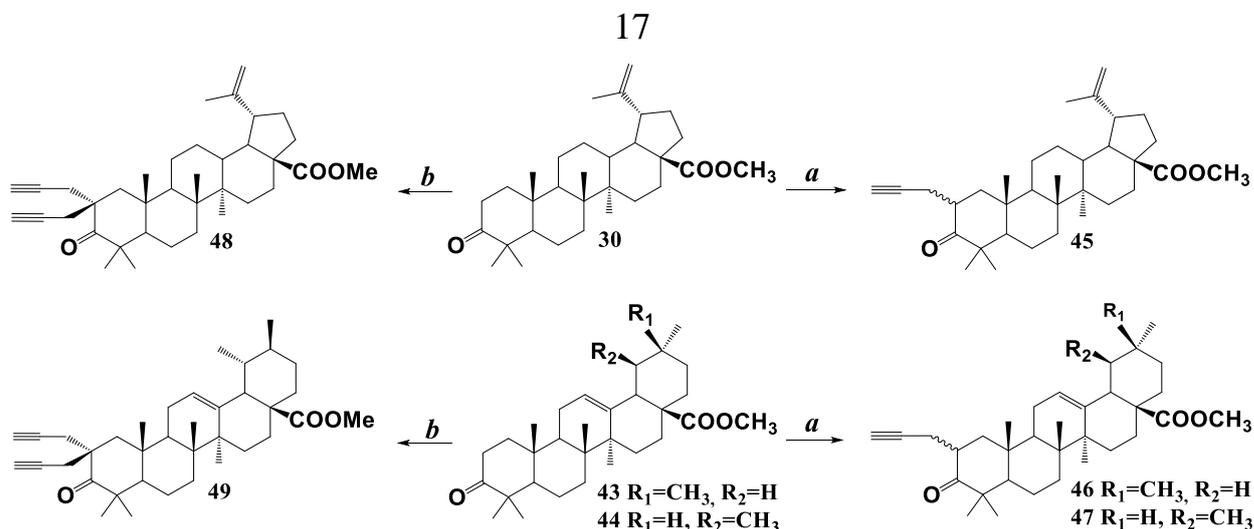
В работе [35] описан синтез серии производных бетулина, которая содержит 1 или 2 фармакофора, несущих ацетиленовую и карбонильную функции в положениях C3 и/или C28. Обработкой бетулина **1** соответствующим хлорформиатом в бензоле в присутствии пиридина при комнатной температуре получали смесь моно- и диэфиров **39-40** с преобладанием **39** вследствие более высокой реакционной способности гидроксильной группы при C28. По реакции бетулина **1** с пропиновой или фенилпропиновой кислотой в дихлорметане в присутствии каталитического количества ДЦК и ДМАП получали смесь моно- и диэфиров **41** и **42** (схема 1.8).



Реагенты и условия: а. R^1OCOCl , C_6H_6 , пиридин, 25°C ; б. R^2COOH , CH_2Cl_2 , ДЦК, ДМАП, 25°C .

Схема 1.8

α -Алкилирование пропаргилбромидом 3-оксотритерпеноидов в присутствии сильных оснований, таких как $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$, Et_3B и $t\text{-BuOK}$ легло в основу хемоселективных методов синтеза C2-моно- и дипропаргилзамещенных лупанов и урсанов **45-49** (схема 1.9). Полученные соединения являются реакционно-способными строительными блоками для синтеза новых потенциально биологически активных соединений [36, 37].



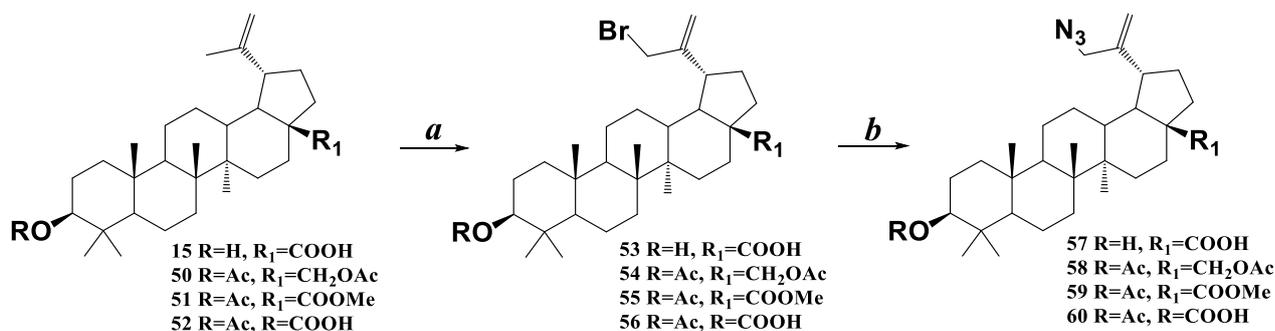
Реагенты и условия: а. $KN(SiMe_3)_2$, Et_3B , $BrCH_2C\equiv CH$, ДМЭ–ТГФ (1:1), Ar, 25 °С; б. t -BuOK, $BrCH_2C\equiv CH$, ДМЭ–ТГФ, Ar, 25 °С.

Схема 1.9

1.1.2 Синтез азидов тритерпеноидов

Помимо ацетиленового заместителя для функционализации тритерпеноидов с помощью «click» реакций можно использовать азидную группу. Такой способ преимущественно используется для модификации тритерпеноидов ряда лупана, содержащих *экзо*-C20(29) двойную связь.

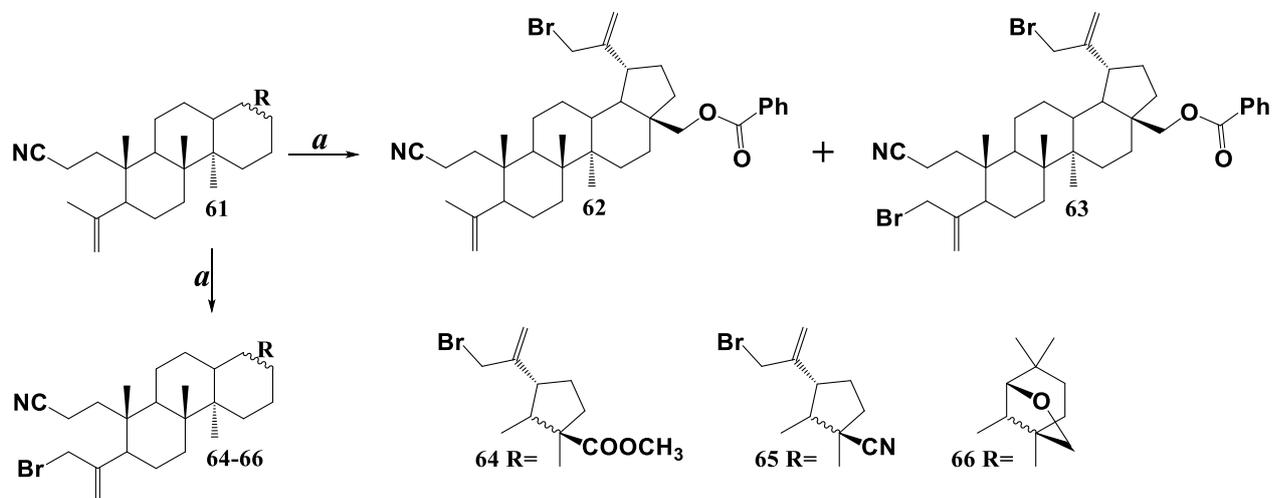
Синтез начинают с аллильного бромирования используя NBS, с получением C30-бромпроизводных **53-56**, далее действием на них азиды натрия получают C30-азидотритерпены **57-60**. Данный способ менее популярен и количество работ посвященных синтезу триазолилпроизводных этим методом ограничено. Следует отметить, что в качестве исходных соединений выступают либо бетулиновая кислота **15**, либо ацилированные аналоги **50-52** (схема 1.10) [38-43].



Реагенты и условия: а. NBS, CCl_4 , 70 °С; б. NaN_3 , CH_3CN , 80 °С.

Схема 1.10

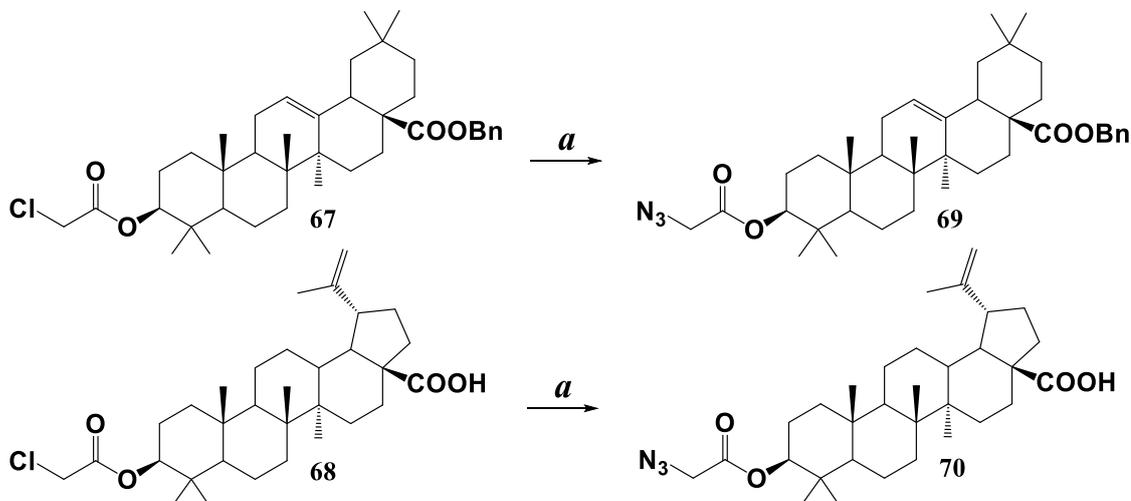
Синтез производных с модифицированным кольцом А в литературе ограниченно. Так, в работе [44], где в качестве исходных соединений выступали 2-циано-3,4-секо-производные, была получена серия модификантов **62-66** с атомом брома в С24 и С30 положениях (схема 1.11).



Реагенты и условия: а. NBS, CCl₄, 70 °С.

Схема 1.11

Другой способ введения азидной группы в молекулу мало распространен и заключается в действии 2-хлорацетил хлорида на 3-гидроксотритерпеноиды. Полученные хлорацетиловые эфиры **67** и **68** вводили в реакцию с азидом натрия получая производные **69** и **70** с фрагментом 2-азидоацетата в положении 2' тритерпеновых кислот (схема 1.12) [45, 46].

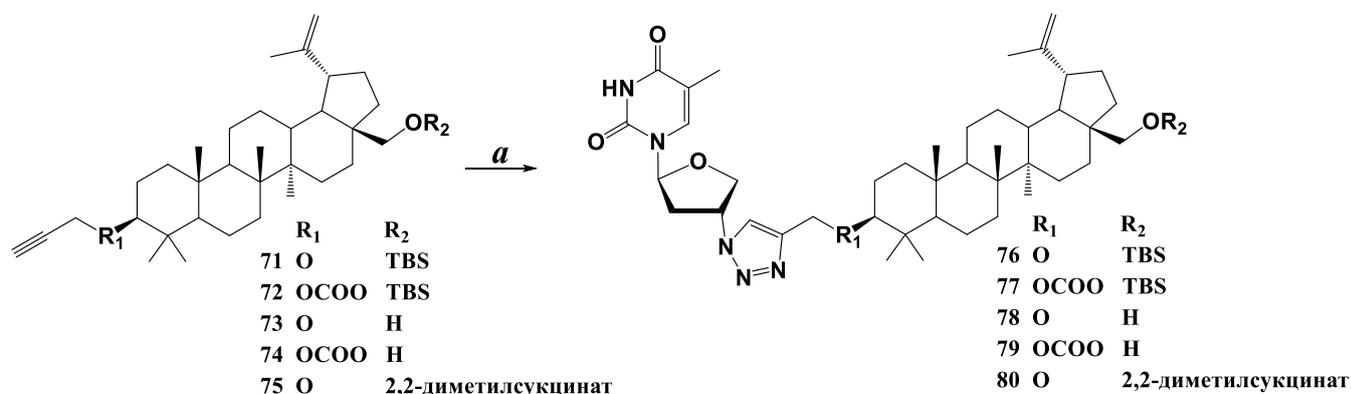


Реагенты и условия: а. NaN₃, CH₃CN, 80 °С.

Схема 1.12

1.2 Модификация алкилнитритерпеноидов методом «Click»-реакции

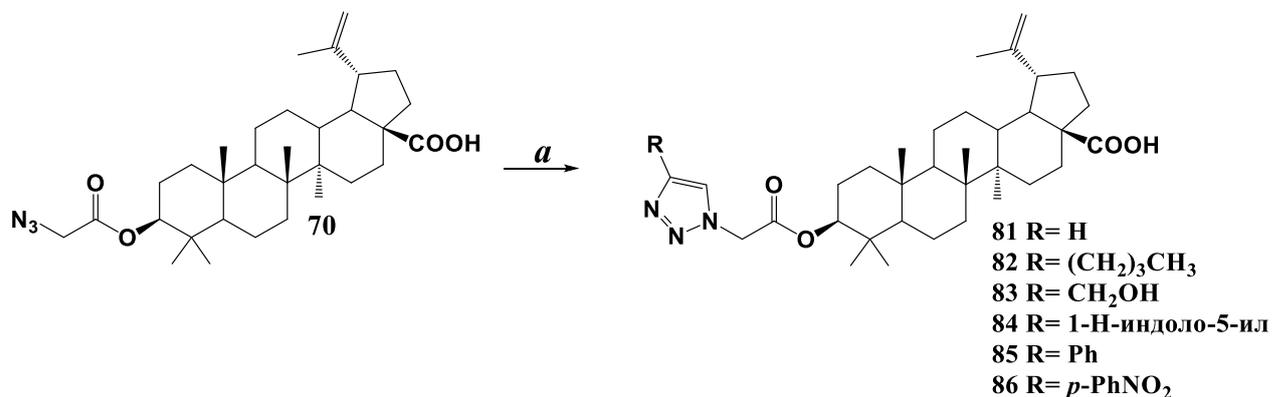
Впервые модификация тритерпенов ряда лупана по положению С3 представлена в работе [22], где описан синтез пяти конъюгатов бетулина с азидотимидином (AZT) с количественными выходами с использованием азид-алкинового циклоприсоединения (схема 1.13). Модификацию проводили путем пропаргилирования с использованием карбонатного или эфирного линкера, тогда как AZT реагировал через азидогруппу. Конъюгаты **76** и **80** показали умеренную противовирусную активность с величинами EC_{50} 0.19 μ M и 0.35 μ M. Присутствие сложноэфирной связи в положении С3 (соединение **77**) привело к полному отсутствию активности, в тоже время аналогичное производное **76** с простой эфирной связью показало неплохую активность. Можно предположить, что карбонатный линкер может легко подвергаться ферментативному расщеплению и метаболической деградации, что может быть причиной снижения противовирусного эффекта. Любопытно, что конъюгаты со свободной С28-гидроксильной группой (**78** и **79**) не проявляли ингибирующую активность по сравнению с соединениями, несущих TBS или 2,2-диметилсукциниловую защиту при С28. Авторами был сделан вывод о том, что для проявления противовирусной активности важно присутствие функционального заместителя в положении С28, наличие небольшого расстояния между AZT и остовом, а также более высокая стабильность линкера.



Реагенты и условия: AZT, Cu, CuSO₄·5H₂O, *t*-BuOH-H₂O, 120 °C.

Схема 1.13

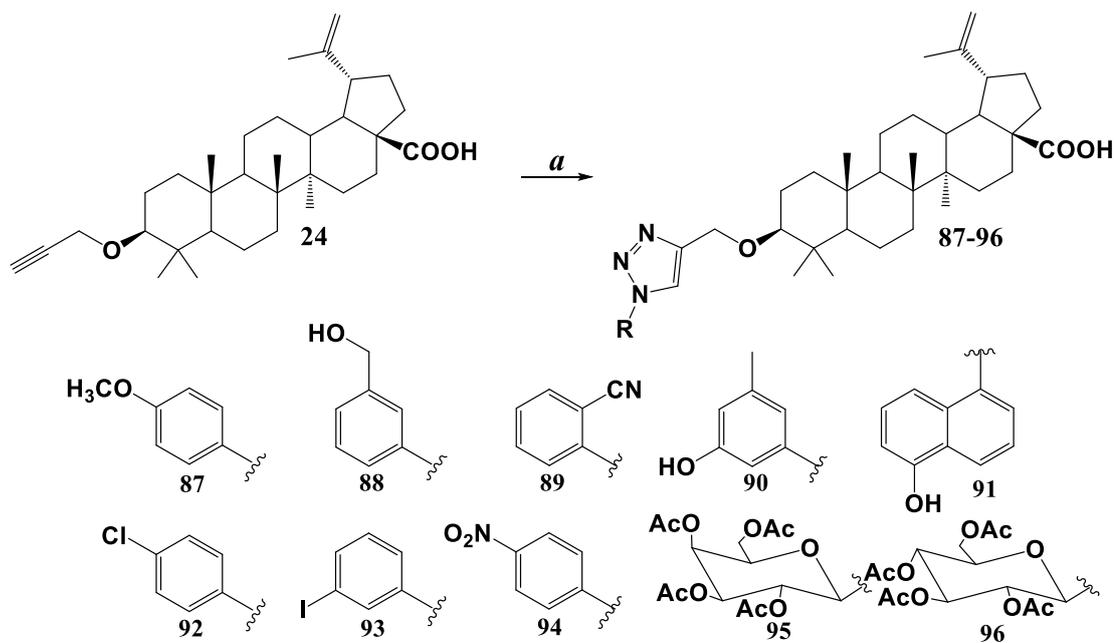
В дальнейшем, производные, имеющие в своем составе триазольный фрагмент при С3, были синтезированы в работе [23]. Используя в качестве исходного соединения производное бетулиновой кислоты с фрагментом 2-азидоацетата в положении 2' (**70**), авторы получили серию 1,2,3-триазолилпроизводных с различными заместителями **81-86** (схема 1.14). Для данной серии соединений получены данные о цитотоксичности в отношении пяти линий раковых клеток и одной не раковой клеточной линии (первичные мононуклеарные клетки периферической крови). Наибольшая активность была обнаружена для аналога **83**, который проявлял умеренную активность в отношении клеток линии НТ-29 со значением IC_{50} 14.9 μ М. Было показано, что соединение **83** является индуктором апоптоза, что подтверждается несколькими независимыми биологическими испытаниями. Более углубленные *in silico* биофизические исследования показали, что соединение **83** представляет собой небольшое связующее для ДНК, которое может вызвать апоптоз.



Реагенты и условия: а. $RC\equiv CH$, Na-*L*-Asc, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, ДМСО, 25 °С.

Схема 1.14

Библиотека триазольных конъюгатов бетулиновой кислоты была расширена с использованием различных типов ароматических азидов и сахаров **87-96** (схема 1.15) [24, 25].



Реагенты и условия: RN_3 , Na-*L*-Asc, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, *t*-BuOH- H_2O , 120 °С.

Схема 1.15

Исходное соединение **24** и его производные тестировали в отношении девяти линий раковых клеток человека с использованием сульфородамина В. Конъюгаты **87-96** показали более высокую цитотоксичность, чем исходное соединение **24**. Наиболее активными соединениями оказались цианофенил- **89** и гидроксинафтилпроизводные **91** со значениями IC_{50} 2.5 μM и 3.5 μM , соответственно, в отношении клеточной линии лейкемии HL-50, что в 5-7 раз более эффективно, чем бетулиновая кислота **15**. В углубленных испытаниях показано, что **89** уменьшало экспрессию PI3K, p85 α и pAKT в клеточной линии HL-60, вызывая ингибирование пути PI3K/AKT и, таким образом, приводило к остановке клеточного цикла G0/G1, что в свою очередь вызывало апоптоз раковой клетки.

Имеются примеры синтеза биологически активных триазилилпроизводных по положению C3 среди тритерпеноидов ряда олеанана и их аналогов.

В работах [47, 48] опубликованы исследования, посвященные тритерпеновым ингибиторам гликогенфосфорилазы (GPa, фермент, связанный с высокой выработкой глюкозы в печени). Авторы синтезировали четыре новых глюкоконъюгата олеаноловой кислоты **97-100** и два димера **101** и **102**, содержащие

триазольное кольцо по С3-гидроксильной группе (Рисунок 1.1). Производное **101** проявило наибольший ингибирующий эффект со значением IC_{50} 2.59 μ М для GPa.

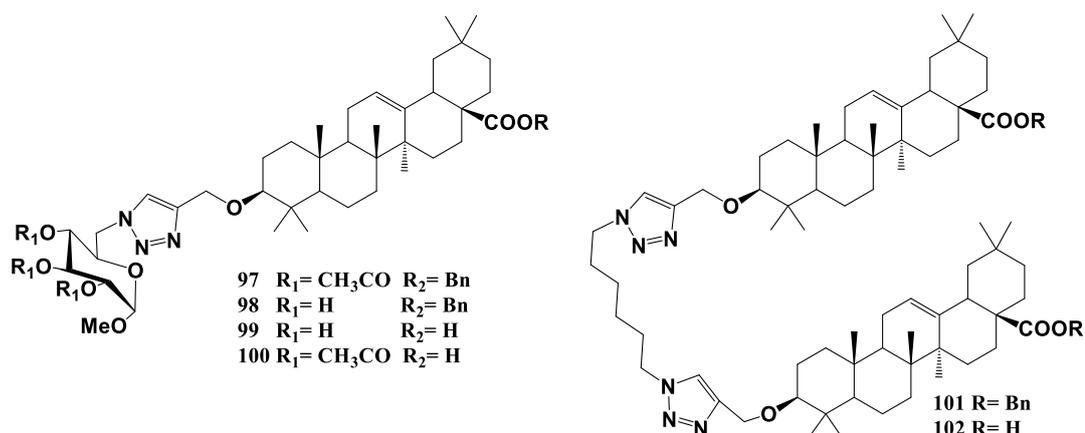
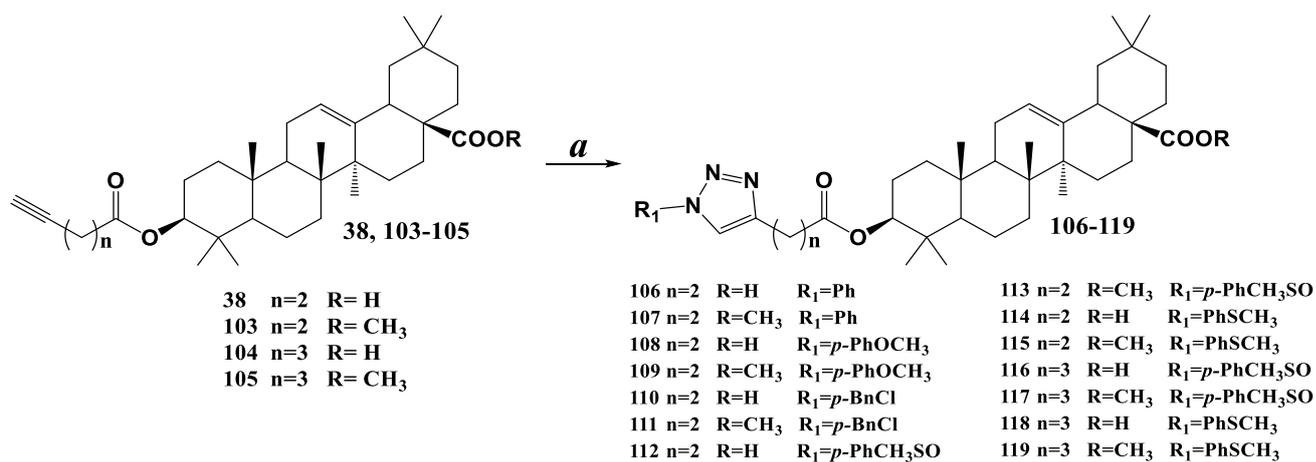


Рисунок 1.1 – Тритерпеновые ингибиторы гликогенфосфорилазы

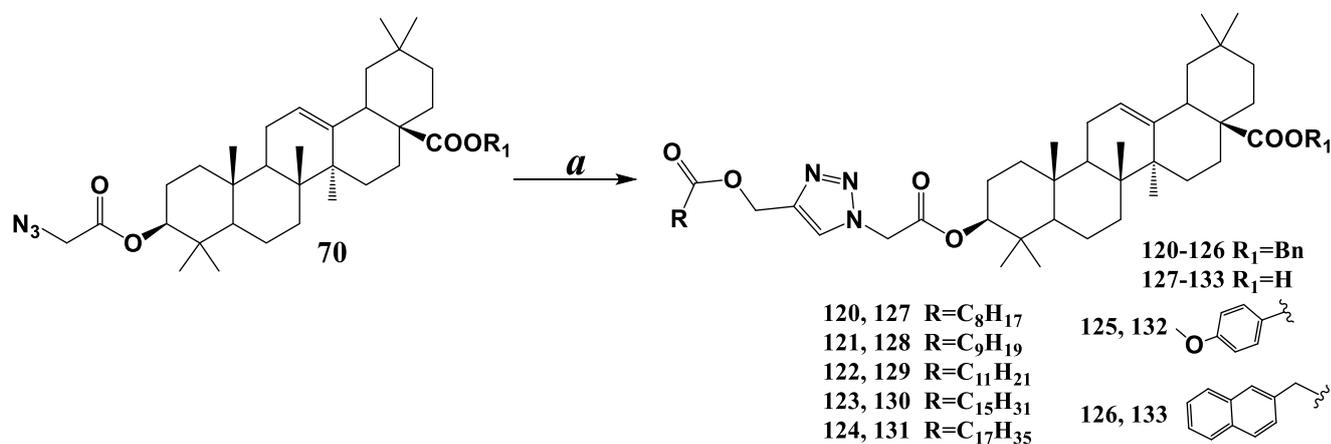
В работе [49] описан синтез 14 новых производных олеаноловой кислоты с триазольным кольцом **106-119** (схема 1.16), проявивших антипролиферативную активность в отношении нескольких линий раковых клеток и фибробластов. Используя в качестве исходных соединений 3-*O*-алкинилпроизводные **38**, **103-105** путем 1,3-диполярного циклоприсоединения с пятью выбранными ариламидами получали соответствующие триазолилпроизводные **106-119**. Соединение **110**, содержащее *p*-хлорбензильный заместитель, продемонстрировало избирательную активность в отношении эпителиальной аденокарциномы желудка (клетки AGS) с IC_{50} 8.9 μ М. При этом, аналоги со свободной карбоксильной группой активности не проявили, а производные **112** и **116** с более высокими значениями IC_{50} не обладали селективностью.

Азидопроизводное **70** вовлекали в 1,3-диполярное циклоприсоединение с соответствующими алкинами, получая триазолилпроизводные **120-126** (схема 1.17) [50]. Снятием бензильной защиты получали конечные соединения **127-133**. Исследование ингибирующей активности *in vitro* в отношении гликогенфосфорилазы выявило соединение **133** со значением IC_{50} 5.4 μ М.



Реагенты и условия: а. R₁N₃, CuSO₄·5H₂O, Na-*L*-Asc, CH₂Cl₂, H₂O, 60 °С.

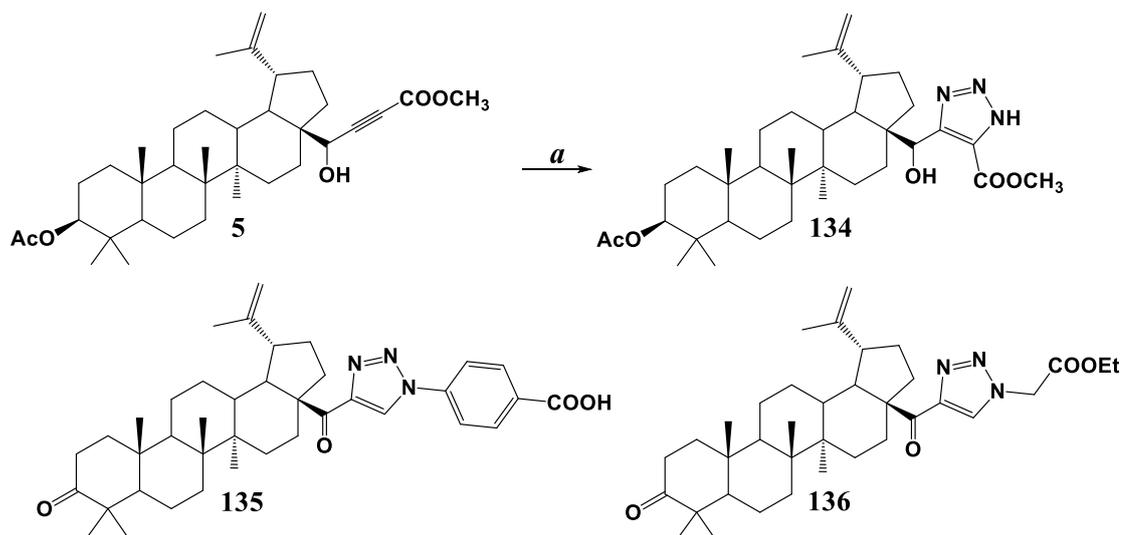
Схема 1.16



Реагенты и условия: а. алкин, CuSO₄·5H₂O, Na-*L*-Asc, CH₂Cl₂-H₂O, 60 °С.

Схема 1.17

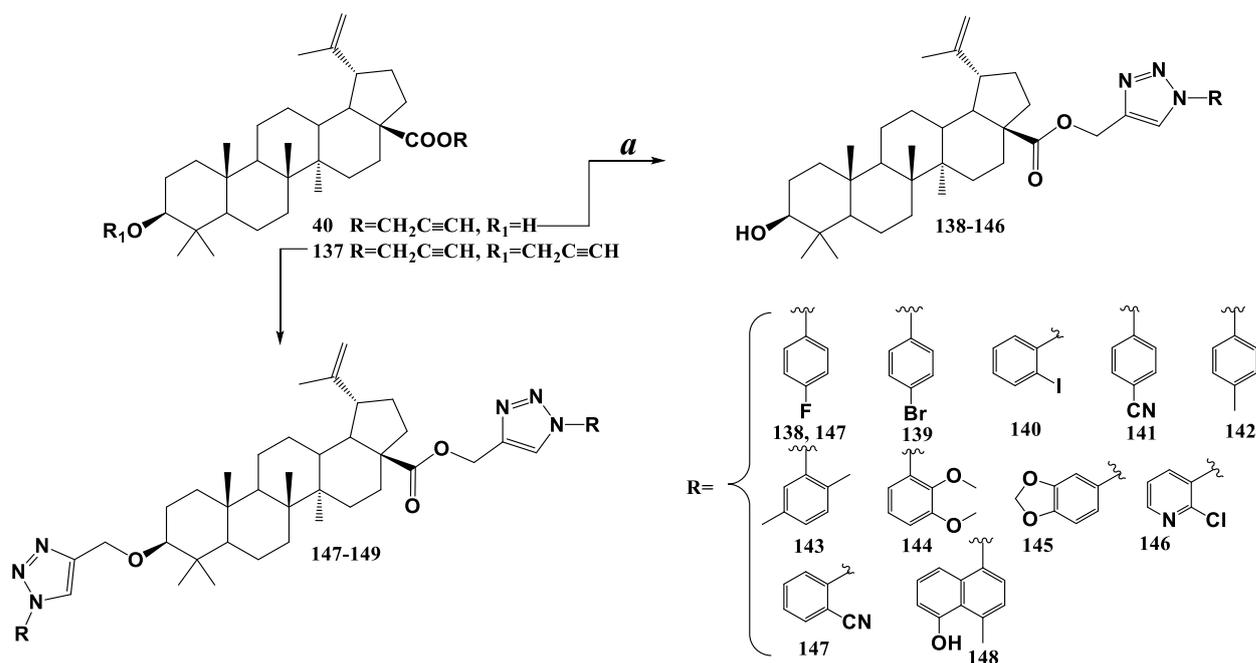
В работах [14, 15] описан синтез новых 1,2,3-триазольных конъюгатов бетулиновой и бетулоновой кислот **134-136** (схема 1.18) по положению С28, для которых получены данные противоопухолевой активности в отношении 15 клеточных линий рака человека с помощью колориметрического анализа SRB. Конъюгаты **134-136** проявили цитотоксические свойства со значениями IC₅₀ в диапазоне 2.5-10.3 μМ в отношении A253, MCF-7 и НСТ-8 клеточных линий. Производные, содержащие фрагменты сахаров в триазольном кольце, были неактивными.



Реагенты и условия: а. RN_3 , ДМФА, 80 °С.

Схема 1.18

В работе [30] сообщалось о синтезе арилзамещенных 1,2,3-триазольных конъюгатов пропаргилового эфира бетулиновой кислоты **138-146** (схема 1.19).



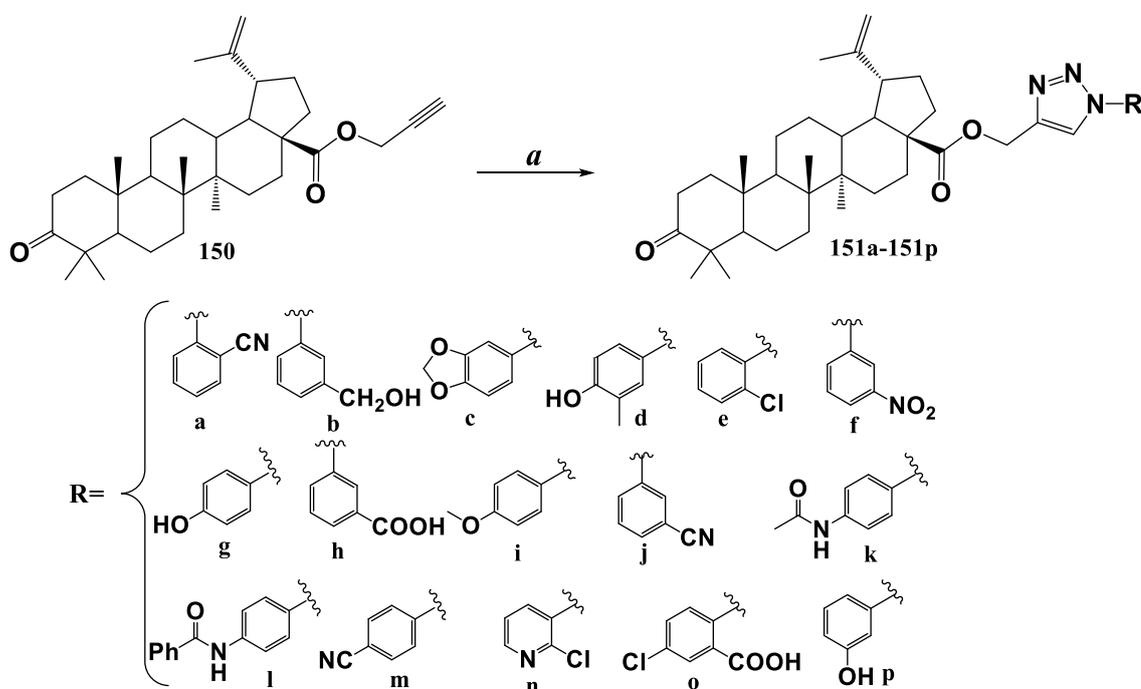
Реагенты и условия: а. $R-B(OH)_2$, NaN_3 , $CuSO_4$, $Na-L-Asc$, $MeOH-H_2O$ (1:1), 6-8, 110 °С.

Схема 1.19

Исследование взаимосвязи структура-активность выявило, что даже незначительные структурные изменения заместителя в триазолах влияют на

противораковые свойства и результаты цитотоксической активности *in vitro*. Конъюгаты **138-146** ингибировали рост раковых клеток более чем на 50%. Следует отметить, что бис-производные бетулиновой кислоты **147-149**, содержащие фрагмент триазола в положениях C3 и C28, не проявили противоопухолевой активности. Аналог **138**, содержащий фторфенильный фрагмент, отмечен как лидер, продемонстрировавший умеренную цитотоксическую активность в отношении четырех клеточных линий рака человека (HL-60, MiaPaCa-2, PC-43, A549) с IC_{50} в диапазоне от 5 до 7 μM .

Этот же подход использовался в работе [31], где сообщалось о синтезе еще одной серии производных **151a-p**, полученных на основе сложного эфира бетулоновой кислоты **150**, которые отличались от предыдущих набором ароматических заместителей (схема 1.20). Цитотоксичность оценивали в отношении пяти клеточных линий рака (A549, HCT-116, PC-3, T47D и MIA PaCa-2). Значения IC_{50} варьировались от 4 до 6 μM в отношении всех клеточных линий. Следует отметить, что по сравнению с работой [34], производные не обладали токсическим эффектом в отношении линии эпителиальных клеток груди FR-2.



Реагенты и условия: a. RN_3 , $CuSO_4$, $Na-L-Asc$, $MeOH-H_2O$ (1:1), 6-8 ч, $110\text{ }^\circ C$.

Схема 1.20

В работе [51] показано, что введение 1,2,4-триазольного фрагмента в положение С28 бетулиновой кислоты **15** может приводить к более сильным противораковым свойствам *in vitro* по сравнению с исходным соединением. Исследование противоопухолевой активности производного **152** (Рисунок 1.2) в отношении клеточных линий различных типов рака выявило значения эффективной концентрации в диапазоне от 0.8 до 28.2 μM . Однако соединение **152** является формальным производным С28-карбамата 3 β -ацетоксибетулина, который был получен в одностадийной реакции из коммерчески доступного 1,10-карбонилди(1,2,4-триазола), а не методом «click»-реакции. Однако, структурное сходство с 1,2,3-триазолилпроизводными и высокая противоопухолевая активность позволяет рассматривать данное соединение на уровне с остальными производными тритерпеноидов.

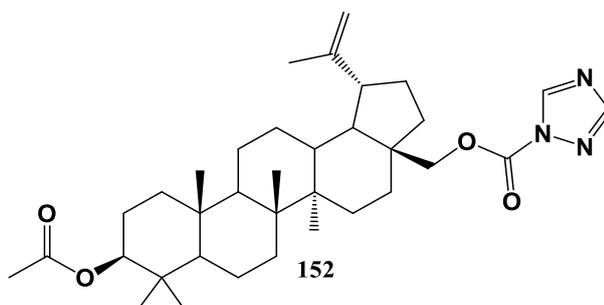
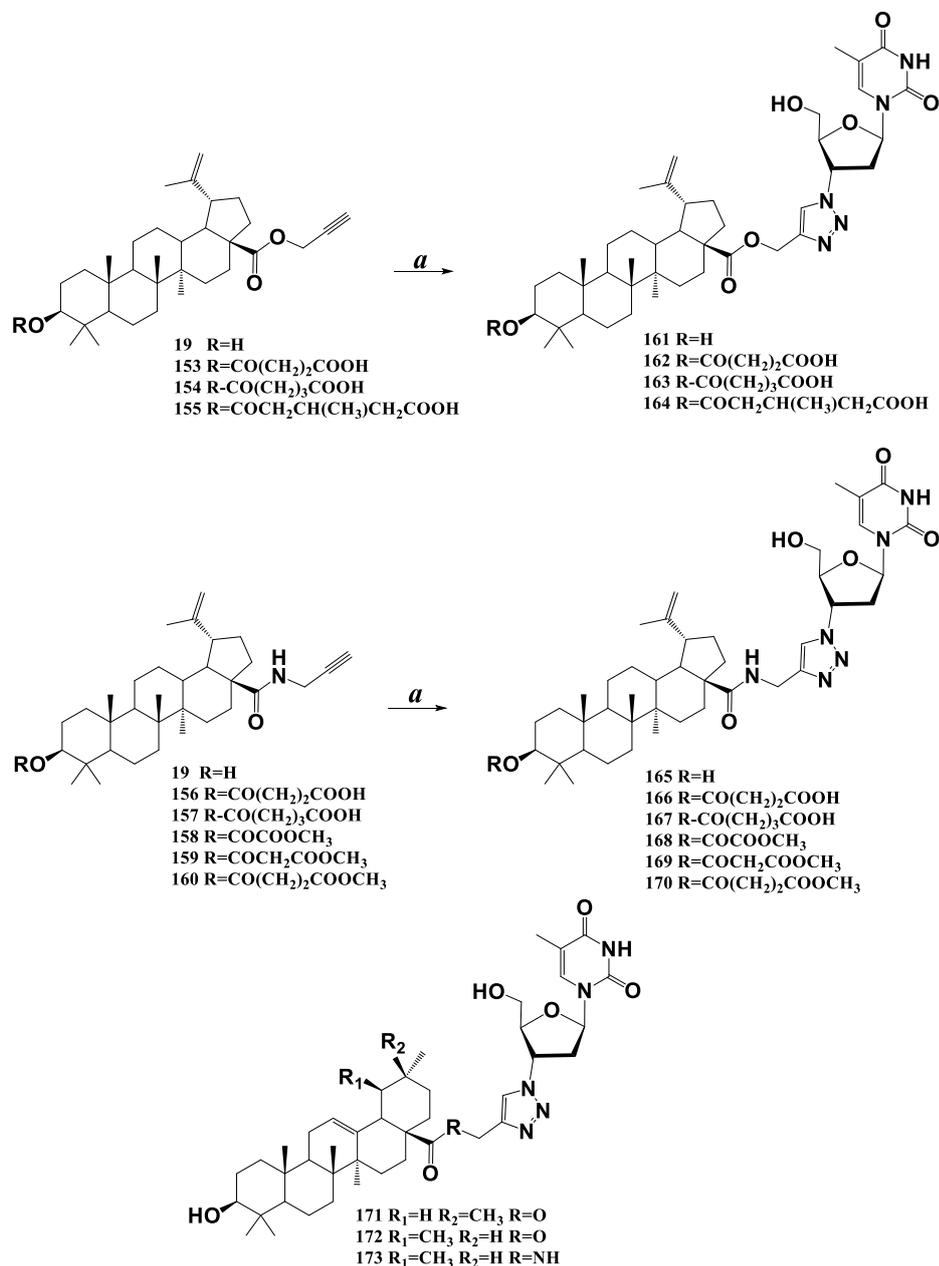


Рисунок 1.2 – 1,2,4-триазолилпроизводное бетулиновой кислоты с противораковыми свойствами

Десять триазолилсвязанных конъюгатов бетулиновой кислоты с азидотимидином описаны в работах [52, 53]. Производные **161-164** были получены на основе С28-пропаргилового эфира бетулиновой кислоты и ее С3 эфирных аналогов **153-155** (схема 1.21). Наибольшую цитотоксическую активность проявило соединение **161** в отношении двух клеточных раковых линий KB и Her-G2 со значениями IC_{50} 5.9 μM и 7.0 μM , соответственно. В работе [53] конъюгацию бетулиновой кислоты и ее С3 эфирных аналогов проводили через С28 амидную связь, получая производные **165-170**. Таким же образом были синтезированы производные ряда олеанана **171** и урсана **172, 173**. Биологический скрининг показал, что конъюгаты **165-167** не обладают цитотоксическим эффектом, в то

время как **168-170** проявили активность. Соединение **168** проявило умеренную цитотоксическую активность как в отношении клеточной линии KB, так и в отношении Hep-C2 (вирус гепатита C). Значения IC_{50} производного **169** на обеих клеточных линиях составляют 8.1 μM и 6.6 μM , а значения IC_{50} для **170** составляют 4.6 μM и 3.5 μM .



Реагенты и условия: 0.8 экв. AZT, 0.2 экв. CuI, *t*-BuOH, 70 °C.

Схема 1.21

Среди производных олеаноловой кислоты лучшей активностью обладало соединение **171** с IC_{50} 6.3 μM и 7.4 μM в отношении клеточной линии KB в Hep-G2,

соответственно. Среди производных урсоловой все соединения (**172, 173**) обладали умеренной активностью с IC_{50} в диапазоне 25-35 μM .

Авторами работы [54] получено 32 функционализированных конъюгата бетулиновой кислоты **15** и ее производных, включая пиразино- и индолопроизводные. Для соединений получены данные о цитотоксической активности в отношении клеточных линий рака молочной железы мыши (4T1) и рака поджелудочной железы человека (MIA PaCa-2). Было обнаружено, что конъюгаты с С3-гидроксильной группой более активны, чем соответствующие 3-оксопроизводные. Триазолилпроизводные бетулиновой кислоты с кетоном или гемиефиром в С3 положении проявляли сравнимую активность с исходной молекулой, однако спирты, показали двукратное увеличение (4T1) и двадцатикратное (MiaPaCa-2) увеличение цитотоксической активности. Наиболее активными соединениями были **174-177** (Рисунок 1.3) со значениями IC_{50} 0.8-2.6 μM на 4T1 и 1.3-3.6 μM на клеточных линиях MiaPaCa-2.

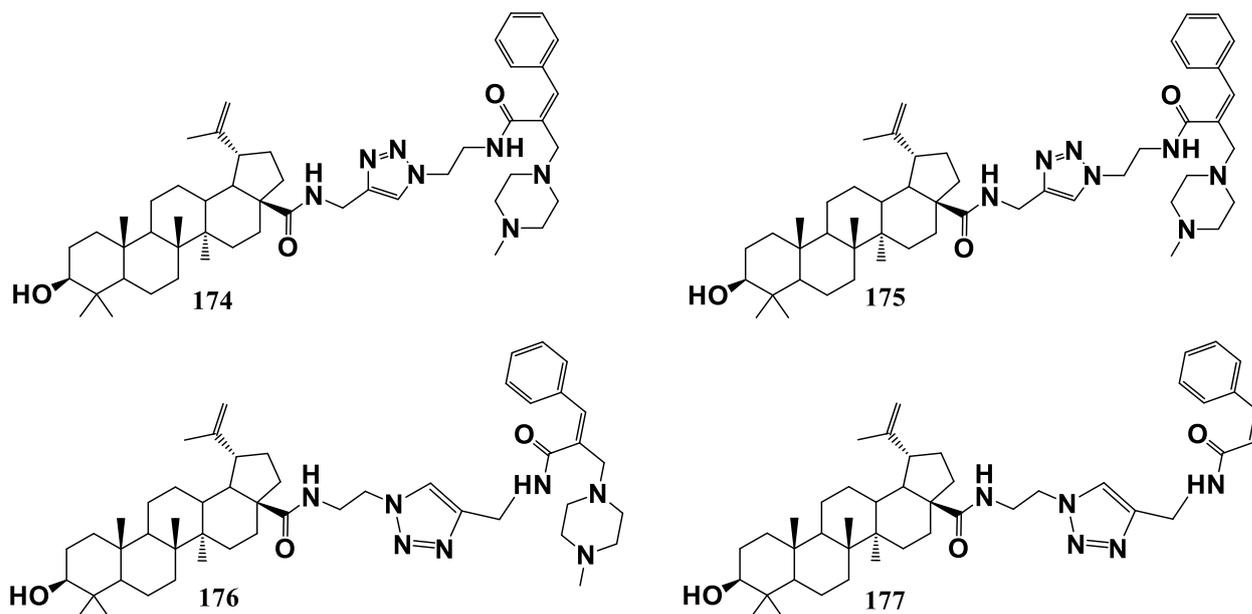


Рисунок 1.3 – Конъюгаты бетулиновой кислоты с фрагментом *N*-метилпиперазина, обладающие цитотоксической активностью

В работе [55] использовали компьютерное прогнозирование для изучения биологической активности конъюгатов бетулиновой кислоты с 1,2,3-триазольным фрагментом. Экспериментальные исследования на основе моделей мыши

подтвердили прогнозы SAR, полученные программой PASS. Наблюдаемая корреляция между противовоспалительной и антиоксидантной активностью указывает на вклад триазольного кольца в механизм противовоспалительного действия. С учетом выполненного исследования синтезирован ряд интересных 1,2,3-триазолилпептидных производных бетулоновой кислоты, аналогов **178** (рисунок 1.4) [56]. Однако биологическая активность этих соединений не была исследована.

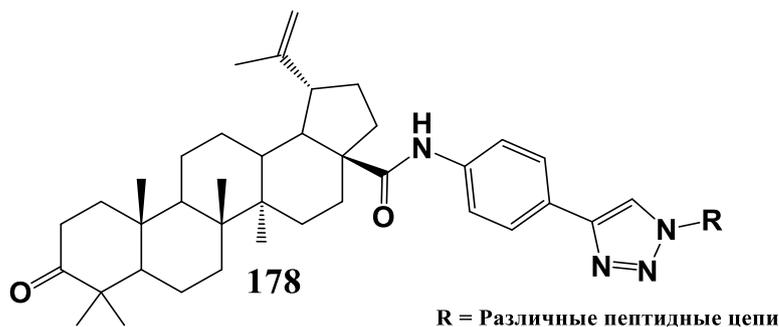


Рисунок 1.4 – 1,2,3-Триазолилпептидное производное бетулоновой кислоты

Серия водорастворимых конъюгатов бетулиновой **15** и олеаноловой кислот **16** с β -циклодекстрином (CD), связанных через триазольный линкер **179-193**, была описана в работе [57]. Производные были исследованы на противовирусную активность. В случае, когда соединение являлось аналогом **179** (рисунок 1.5), наблюдалась более высокая активность в отношении HCV и анти-VSV, а также *in vitro* ингибирование клеток HeLa. Более того, рассчитанные значения Alog P для всех соединений продемонстрировали значительное снижение гидрофобности по сравнению с исходными соединениями за счет наличия фрагмента циклодекстрина. Умеренное ингибирование наблюдалось среди водорастворимых триазольных α -циклодекстриновых конъюгатов бетулиновой кислоты **186** и **187** [58]. Соединение **183**, в котором гидроксильные группы CD защищены в виде ацетатов, и **185** (незащищенные OH-группы на CD) проявили лучшую противовирусную активность с IC_{50} при 1.18 μ M и 0.25 μ M, соответственно. Более того, исследования показали, что эти два соединения проявляют свою ингибирующую активность на стадии пост-связывания и впоследствии предотвращают проникновение вируса.

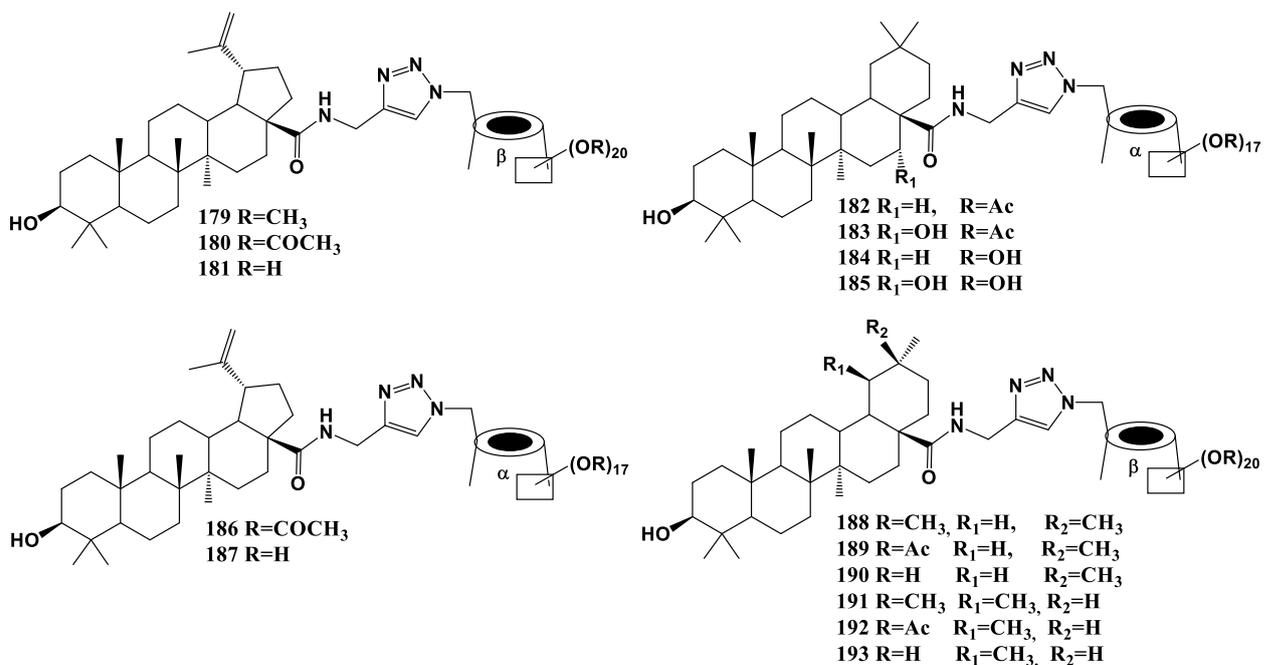


Рисунок 1.5 – Конъюгаты тритерпеновых кислот с β -циклодекстрином

После открытия антипролиферативной активности в эстроген-активном ферроцифене и его аналогах, его производные считаются перспективными цитостатическими агентами. В работе [59] сообщается о синтезе 1,2,3-триазольных производных тритерпеноидов содержащих фрагмент ферроцена. Производные **194** и **195** были получены путем взаимодействия ферроценилалкилазидов с пропаргильным эфиром бетулоновой кислоты **150** (схема 1.22). Однако, исследования противоопухолевой активности не дали положительных результатов.

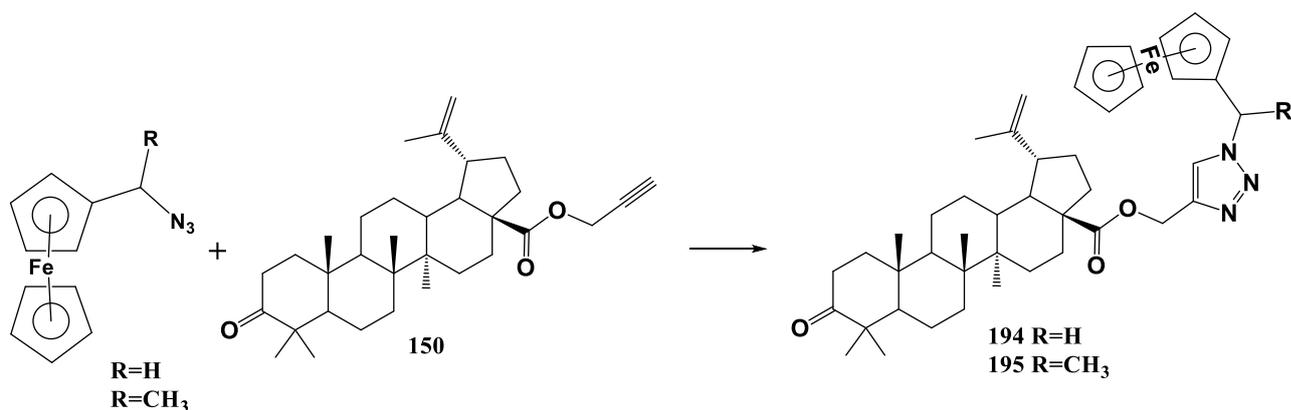


Схема 1.22

В работах [47, 48], кроме конъюгатов по положению С3, получены шесть новых конъюгатов олеаноловой кислоты с глюкозой **196-201** и один димер **202**,

связанные через триазольный линкер в положении С28 (рисунок 1.6). Новые конъюгаты имели умеренную и высокую ингибирующую активность в отношении GPa кроличьей мышцы. Наилучшую ингибирующую способность показал гликозидный конъюгат **197** с IC_{50} 1.4 μ M. Анализ SAR показал явное предпочтение гидрофобным группам с длинноцепочечным линкером и гидрофильными группами с короткоцепочечным линкером.

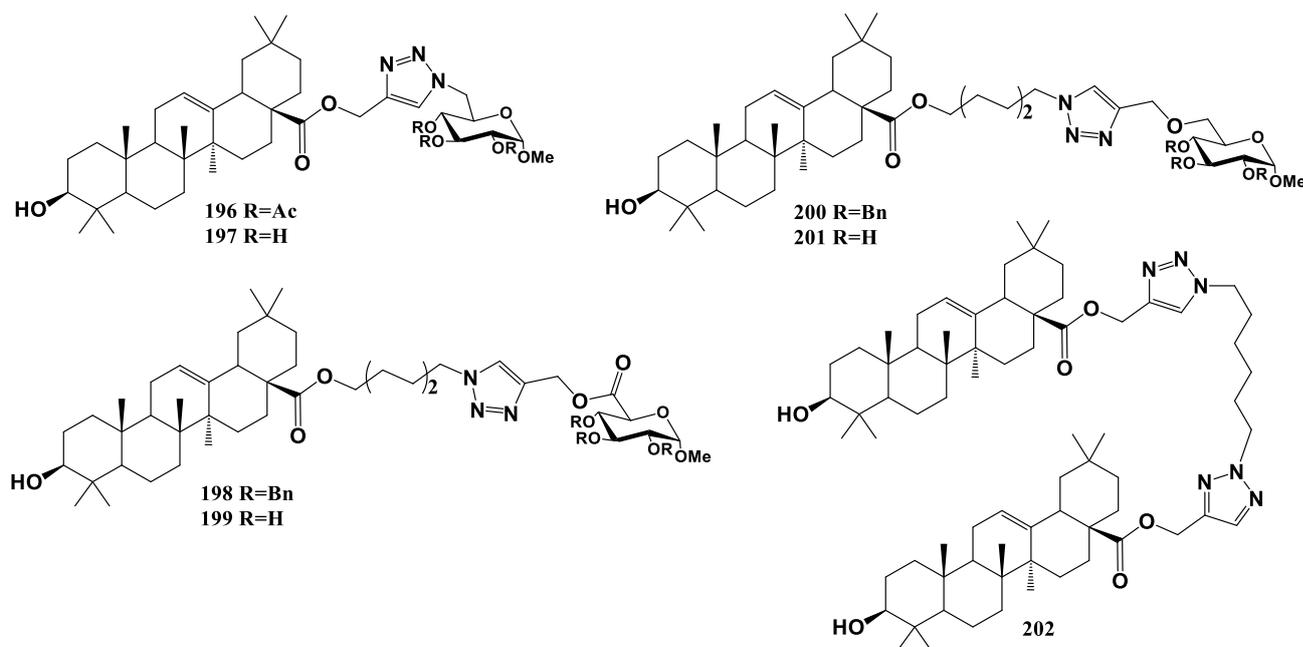


Рисунок 1.6 – C28-1,2,3-триазолилпроизводные олеаноловой кислоты

Синтезировано около 70 новых производных олеаноловой кислоты и проведен скрининг в отношении вирусов гепатита С (HCVpp и VSVpp) [60]. Анализ структура-активность показал, что модификация кольца А олеаноловой кислоты приводила к уменьшению активности. В попытках модифицировать кольца С и D было обнаружено, что гидроксирование положения С16 заметно улучшает активность в отношении вируса HCV. При этом, немодифицированные кольца А, В и Е необходимы для проявления противовирусной активности, в то время как модификация кольца С не уменьшает активности. На основе указанного 16-гидрокси-соединения **203** далее была расширена серия связанных через C28-сложноэфирную связь конъюгатов с фрагментами моно-, ди- и трисахаридами, которые в среднем в 5 раз были более эффективными чем исходное соединение (IC_{50} 0.3 μ M по сравнению с исходным 1.4 μ M) (рисунок 1.7). Объединение двух

фармакофоров вместе привело к увеличению активности. Так, соединение **206** по активности было на уровне **203**, в то время как димер **204** с триазольным линкером показал более высокую активность со значением IC_{50} 10.3 μ М. Показано связывание конъюгатов с белком E2 оболочки вируса HCV, что прерывает взаимодействие между E2 и CD81-рецепторами, которое блокирует слияние вируса и клетки хозяина.

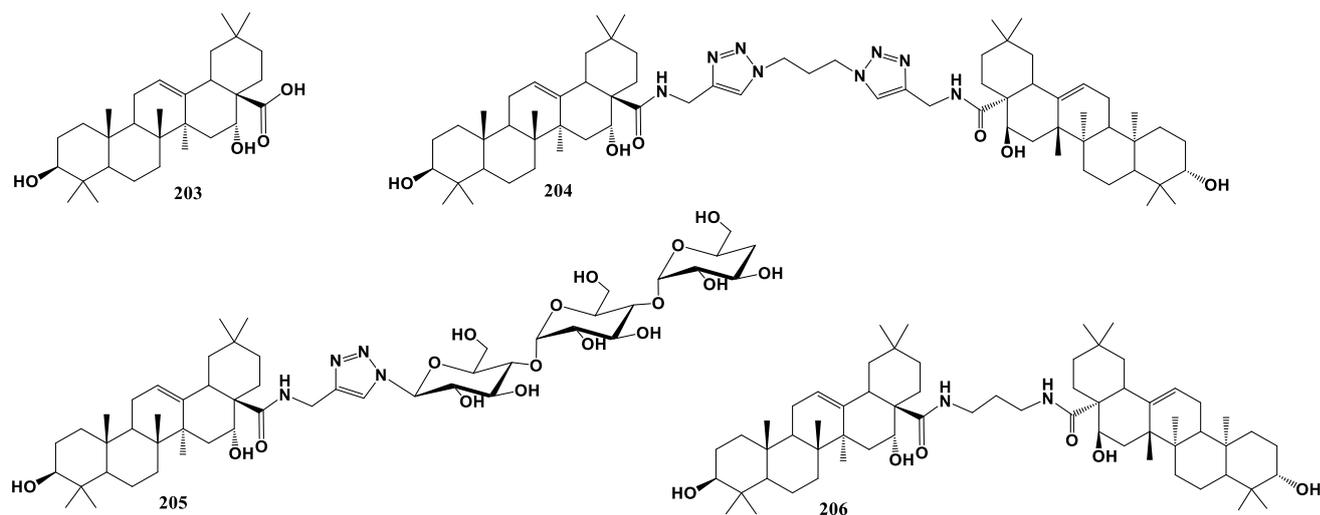
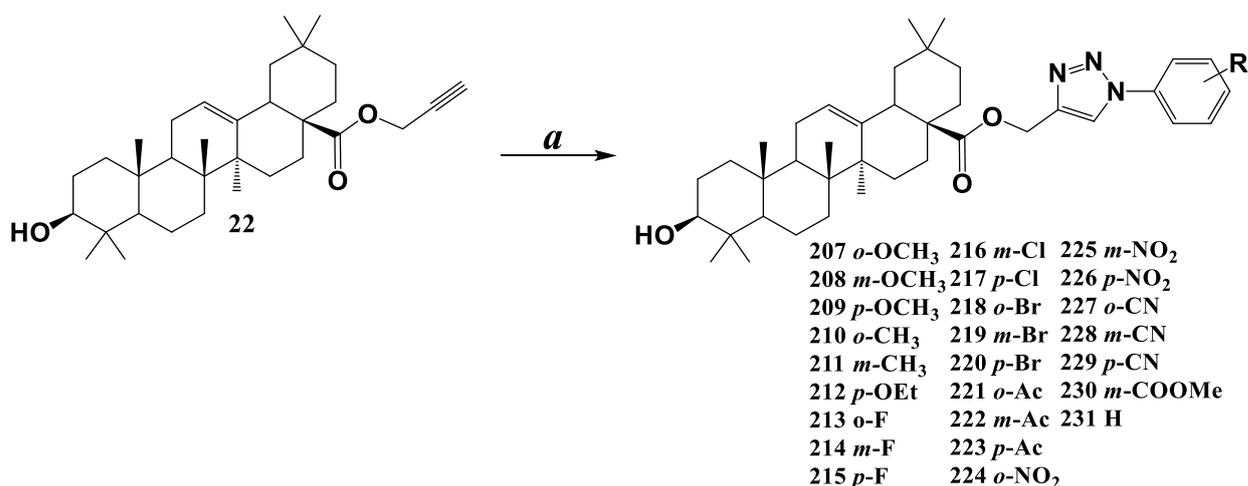


Рисунок 1.7 – 1,2,3-Триазолил-производные олеаноловой кислоты с противовирусной активностью

Путем последовательной этерификации карбоксильной группы пропаргилбромидом, с последующим Cu катализируемым 1,3-диполярным циклоприсоединением с ароматическими азидами получены производные **207-231** (схема 1.23) [61]. Большинство синтезированных конъюгатов проявили улучшенные противоопухолевые свойства в отношении пяти клеточных линий рака человека – цервикальной карциномы (клетки HeLa), гепатоцеллюлярной карциномы (клетки HepG2), карциномы толстой кишки (клетки HCT116) меланомы (клетки A375-S2) и фибросаркомы (клетки HT1080), чем исходная олеаноловая кислота **16**. Соединение **226** с *p*-нирофенильным заместителем у триазольного фрагмента продемонстрировало лучшую ингибирующую активность в отношении клеток A372-S2 и HT1080 с IC_{50} 4.97 μ М и 3.51 μ М, соответственно.



Реагенты и условия: а. RN₃, CuSO₄·5H₂O, Na-*L*-Asc, *t*-BuOH-H₂O, 15 мин, 60 °С.

Схема 1.23

В работах [62, 63] описан синтез новых триазолилпроизводных хедерагенина **27**, путем взаимодействия его пропаргилового эфира или амида с различными ароматическими азидами. Для полученных триазолов **232-239** (рисунок 1.8) был проведен скрининг цитотоксической активности в отношении шести клеточных линий опухолевых клеток человека 518A2 (меланома), A2780 (карцинома яичников), HT29 (аденокарцинома толстой кишки), MCF7 (аденокарцинома груди), A549 (рак легких), 8505C (карцинома щитовидной железы). В [51] расширенная серия соединений тестировалась на способность ингибировать рост паразитов вида *Leishmania infantum*. Результаты показали, что большинство соединений проявили более высокую противоопухолевую активность, чем хедерагенин **27**, а сложноэфирные производные оказались более цитотоксичны, чем амиды. Наиболее активными производными из всех тестируемых оказались сложные эфиры **233-325** со значением EC₅₀ 3.0-4.1 μM; соединения **232** и **236** были наиболее цитотоксичными в отношении клеток рака толстой кишки HT29 (EC₅₀ 2.8 μM и 1.6 μM, соответственно). При этом, соединение **236** было менее токсичным в отношении нормальных клеток фибробластов с индексом селективности 5.4. Производные **237** (IC₅₀ 11 μM), 216 (IC₅₀ 2 μM) и **239** (IC₅₀ 6.0 μM) также показали хорошую способность ингибировать *Leishmania infantum* и более низкую

токсичность в отношении нормальных клеточных линий BGM и HepG2 с индексом селективности $SI > 2.6$.

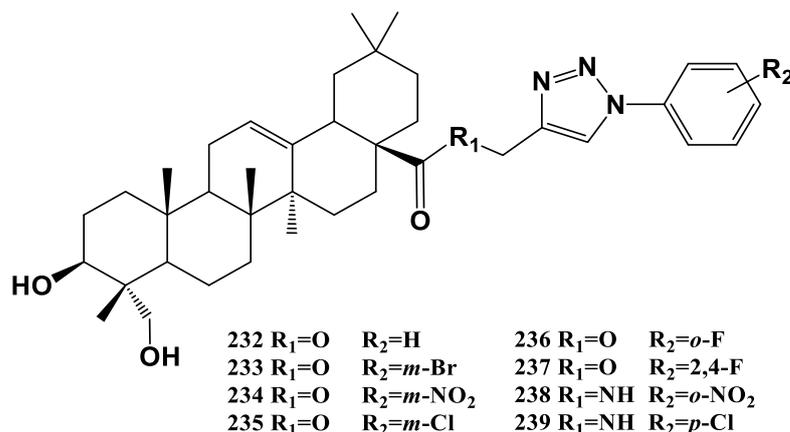
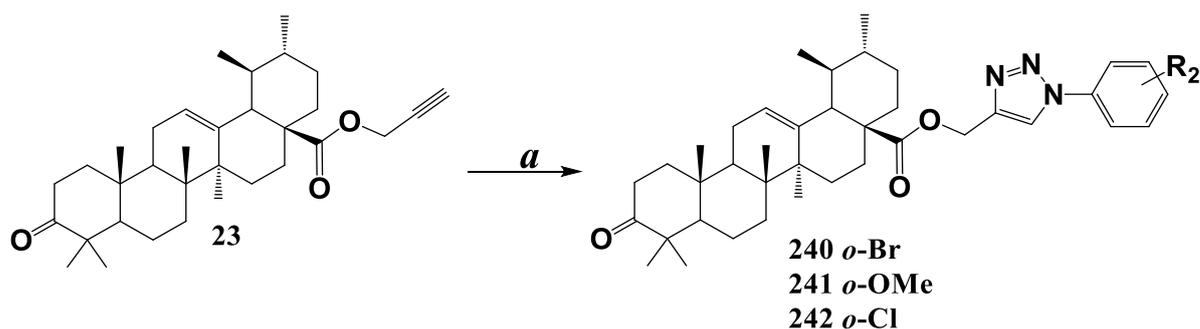


Рисунок 1.8 – 1,2,3-Триазолилпроизводные хедерагенина

В работе [64] реакцией пропаргилового эфира урсоновой кислоты **23** с различными азидами получены 1,2,3-триазолы (схема 1.24) и исследована их противоопухолевая активность в отношении четырех клеточных линий рака человека (рак легких A-549, MCF-7 рак груди, рак толстой кишки HCT-116, лейкемия TNP-1) и нормальных линий эпителиальных клеток человека (FR-2). Установлено, что производные с *o*-бром- **240**, *o*-метокси- **241** и *o*-хлор- **242** заместителями в ароматическом кольце являются наиболее перспективными молекулами с значениями IC_{50} менее 0.1 μ M.



Реагенты и условия: а. RN_3 , $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, Na-*L*-Asc, *t*-BuOH- H_2O , 15 мин, 60 °C.

Схема 1.24

Работа [65] посвящена синтезу конъюгатов тритерпеновых кислот с различными аналогами пептида T20 (энфувиртид) (рисунок 1.9), представляющий

собой ингибитор проникновения ВИЧ-1. Исследования SAR показали, что обе единицы обладают сильным синергическим эффектом. Конъюгаты проявили сильное совместное действие между тритерпеновым фрагментом и пептидом P26, проявляя сильную противовирусную активность в отношении вирусов ВИЧ-1 Х4 и R5, а также штаммов ВИЧ-1, устойчивых к T20.

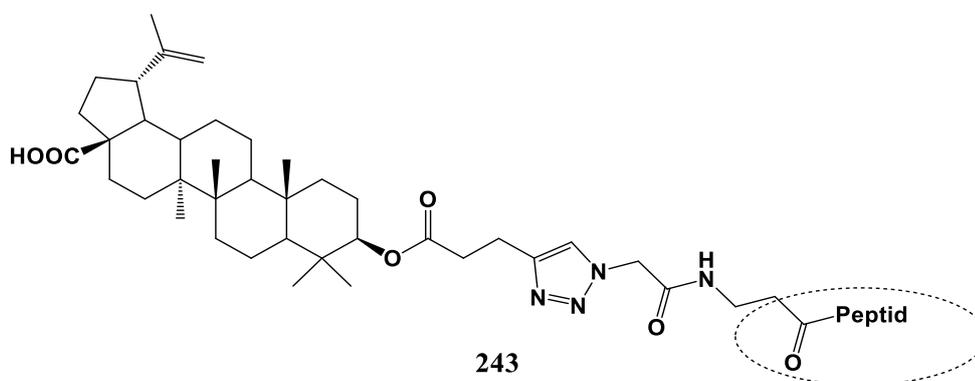


Рисунок 1.9 – Конъюгат бетулиновой кислоты с различными аналогами пептида T20

Был представлен новый тип конъюгатов на основе 1,2,3-триазолилглицирретовой кислоты в качестве связывающих агентов для ионов Hg(II) [66]. Исходной молекулой являлась глицирретовая кислота. Путем последовательных модификаций получены соединения **244** и **245**, в которых триазольный линкер связывал исходную тритерпеновую часть и заместители с альдегидной функцией (рисунок 1.10). Полученные соединения имели высокую селективность и сродство к ионам Hg(II). Для исследования аффинности полученных соединений использовали спектроскопию УФ-VIS (связывание различных ионов металлов (Hg(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II) и Mg(II)) путем мониторинга изменений поглощения). Результаты показали высокую способность связывать ион Hg(II) и умеренную способность связывать ион Cu(II). Другие ионы металлов не проявляли аффинности.

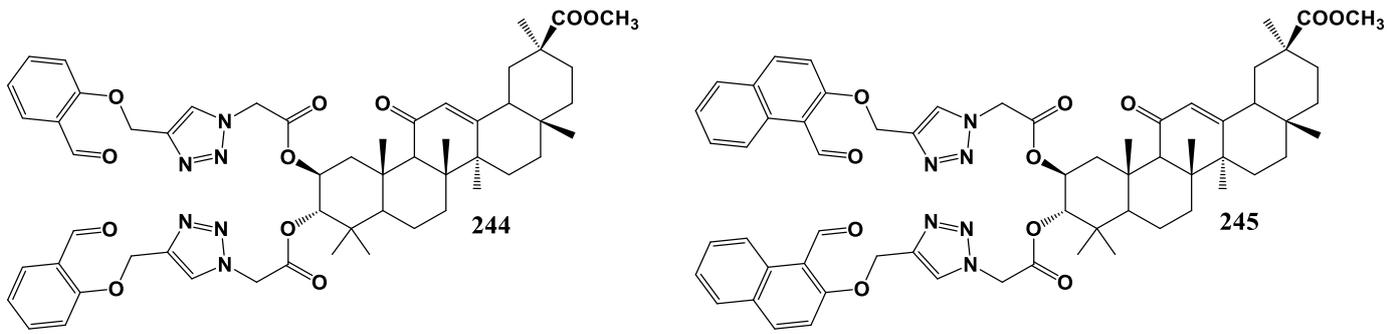


Рисунок 1.10 – 1,2,3-Триазолил-производные глицирретовой кислоты

Была получена серия связанных триазольным линкером гликозилированных производных 18β -глицирретовой кислоты и оценена их противоопухолевая активность (рисунок 1.11) [67]. Реакцию пропаргилирования проводили по С3 и С28 положениям. Последующее 1,3-циклоприсоединение с различными азидами сахаров, а далее деацетилирование сахарной части привело к образованию соединений **246-256**. Противоопухолевую активность исследовали в отношении клеточной линии рака шейки матки человека (HeLa) и в отношении нормальных эпителиальных клеток почек (NKE). Результаты показали, что ни один из производных не показал более высокую противоопухолевую активность, чем исходная 18β -глицирретовая кислота с IC_{50} значением $12.2 \mu\text{M}$. Наилучший результат среди синтезированных производных показало соединение **249** с величиной IC_{50} $13.8 \mu\text{M}$ для клеток HeLa и $61.3 \mu\text{M}$ для немаркированных NKE-клеток.

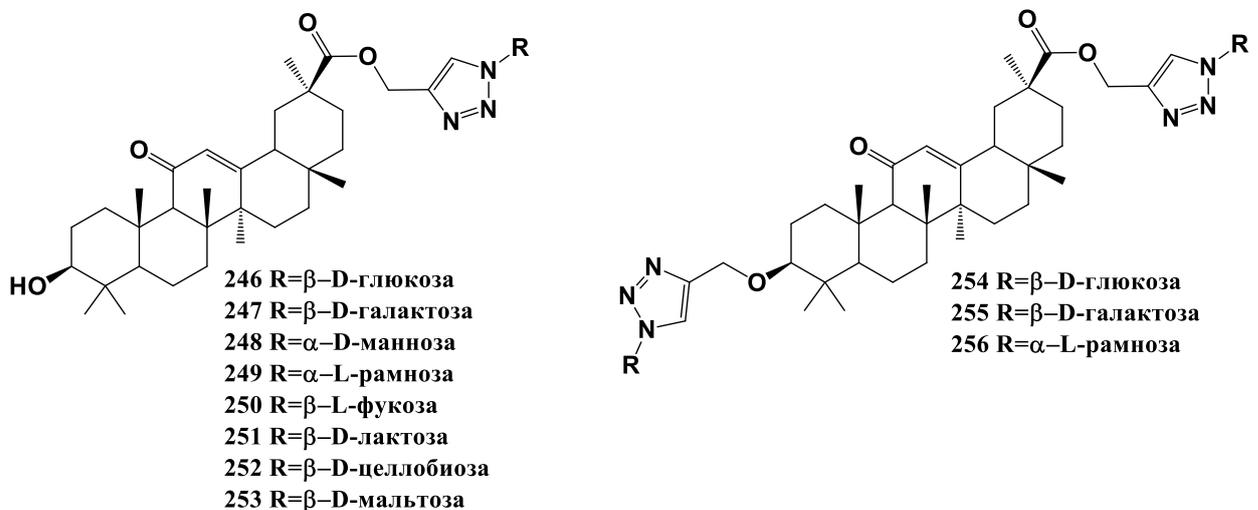
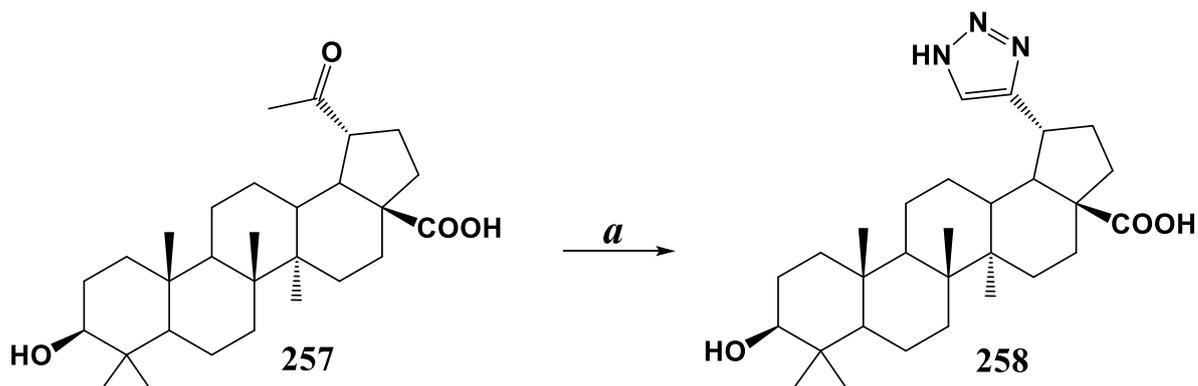


Рисунок 1.11 – Гликозилированные производные глицирретовой кислоты

В работе [68] описан новый способ некатализируемого синтеза ЛН-1,2,3-триазольных производных методом одностадийной реакции. В качестве исходных соединений использовали платановую кислоту **257** (схема 1.25). Взаимодействие **257** с 4-нитрофенилазидом в присутствии ацетата аммония в среде ДМФА привело к образованию производного **258** с 1,2,3-триазольным кольцом по С20 положению. Полученное производное **258** биологически не тестировалось.



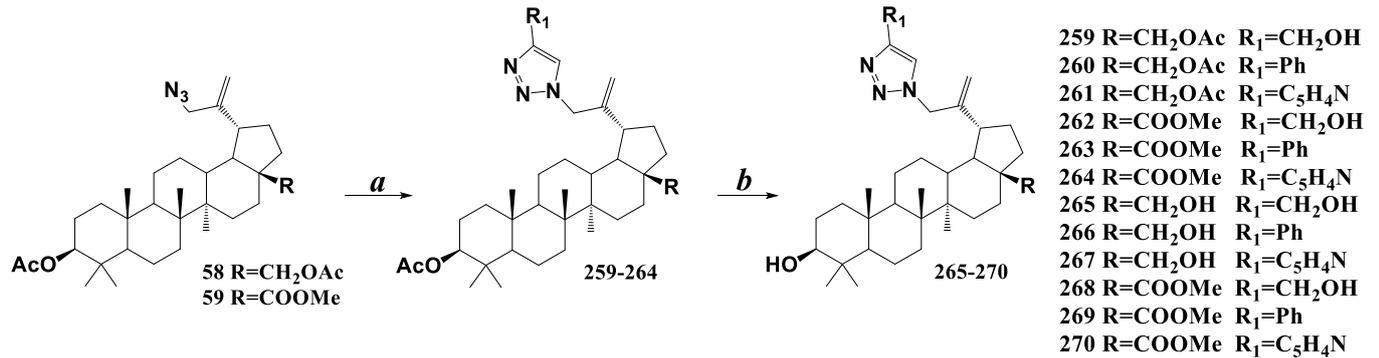
Реагенты и условия: а. NH_4OAc , 4-нитрофенил азид, ДМФА, 80 °С, 24 ч.

Схема 1.25

1,2,3-Триазолилпроизводные ряда лупана, модифицированных по положению С30, были получены в работе [38], путем взаимодействия азидопроизводных **58** и **59** (схема 1.26) с различными алкинами. Для выявления мутагенных свойств соединений **259-270** использовали тест Эймса. Добавление каждого производного в концентрации 0.01 М к клеткам двух штаммов *S. typhimurium* не вызывало статистически значимого увеличения или реверсии по сравнению с контролем, позволяя сделать вывод, что эти соединения не проявляют мутагенных свойств.

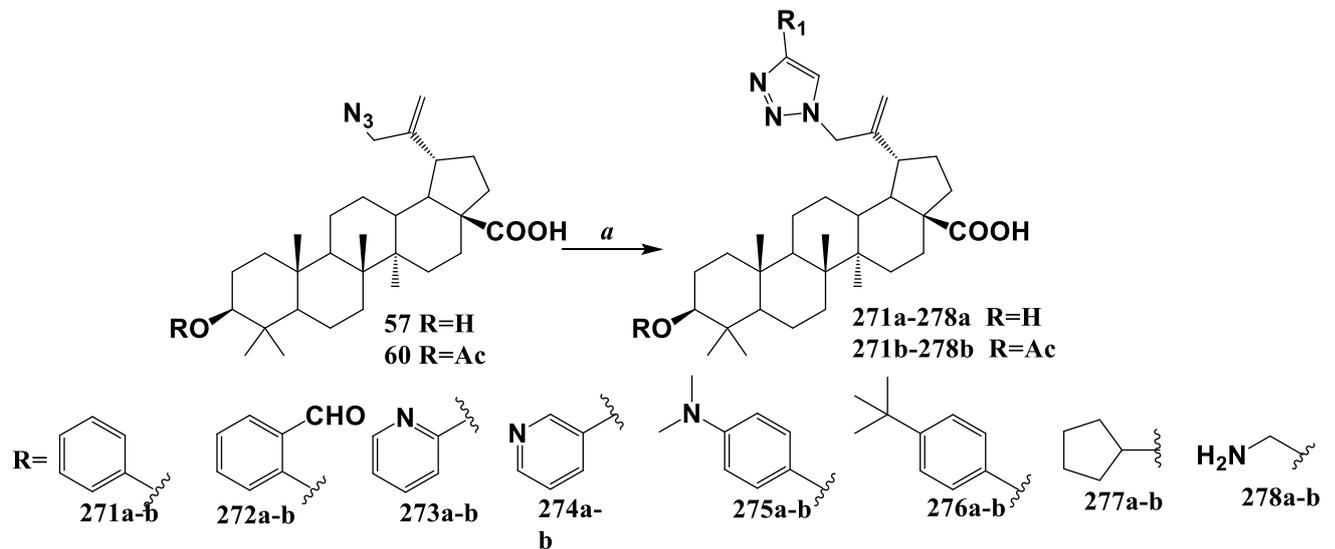
По тому же принципу в работе [40] были получены конъюгаты бетулиновой кислоты **15**. Отличием от предыдущей работы являлось различие в заместителях триазольного кольца. Исследование цитотоксичности показало, что наиболее активными соединениями были 3β -O-ацетильные производные, тогда как соединения со свободной гидроксильной группой были полностью неактивными. Конъюгат с бензальдегидным заместителем в триазольном кольце **272b** (схема

1.27) имел наивысшую цитотоксичность с величиной IC_{50} 3.3 μ M и терапевтическим индексом 9.1. Соединения **272b**, **274b** и **276b** имели значение IC_{50} ниже 10 μ M и ингибировали как ДНК, так и РНК-синтез и вызывали блокирование в фазе клеточного цикла G0/G1. Различие в значениях ингибирующей концентрации 3-ацетокси- и 3-гидроксипроизводных предполагает, что эти производные имеют разный механизм действия по сравнению с ранее известными производными 3 β -O-ацетоксибетулиновой кислоты.



Реагенты и условия: а. R₁C≡CH, Na-L-Asc, CuSO₄·5H₂O, ДМФА, 50 °С, 24 ч; б. 4N NaOH, MeOH, ТГФ, 0 °С.

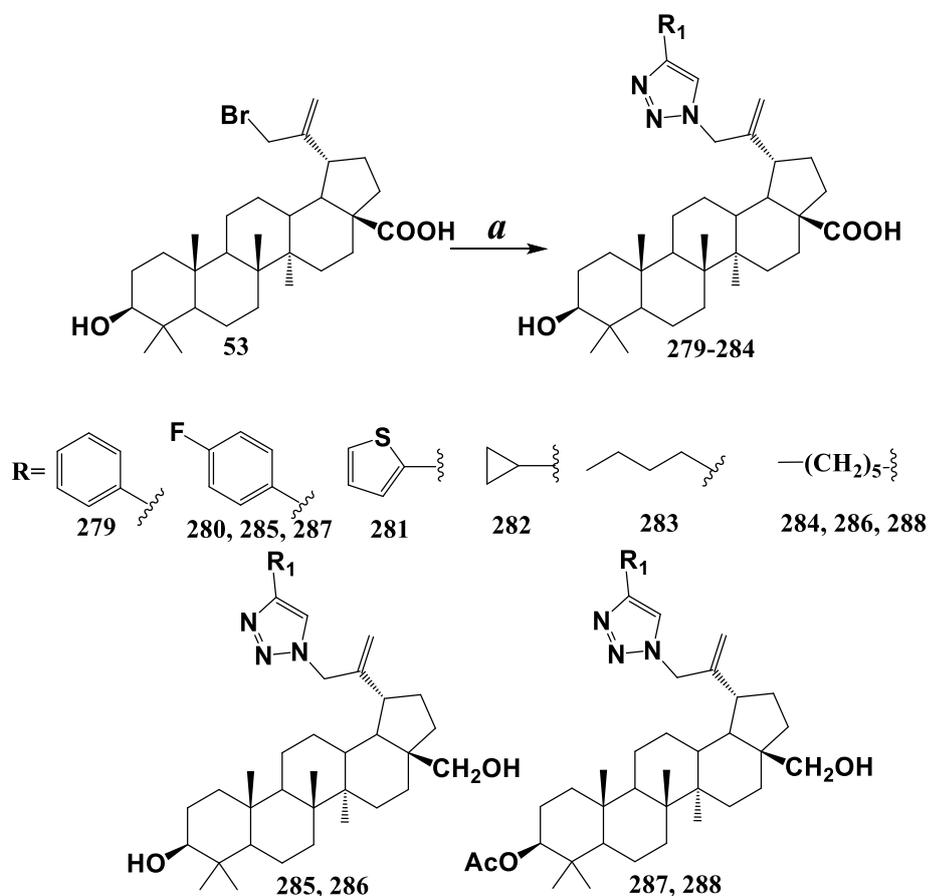
Схема 1.26



Реагенты и условия: а. R₁-C≡CH, Na-L-Asc, CuSO₄·5H₂O, ДМФА, 50 °С, 24 ч.

Схема 1.27

В работе [39] в синтезе 1,2,3-триазилилпроизводных использовали бромзамещенные производные бетулина и бетулиновой кислоты. Полученные конъюгаты **279-284** (схема 1.28) проявили цитотоксическую активность, тогда как серия производных бетулина была неактивной. Большая часть триазилилпроизводных бетулиновой кислоты ингибировали рост раковых клеток лейкемии HL-60 эффективнее, чем исходное соединение. Наилучшую ингибирующую активность проявили производные **280** и **284** с величиной ингибирующей концентрации IC_{50} 1.7 μ M и 5.0 μ M, соответственно. Те же наборы производных были получены из бетулина и 3-ацетилбетулина, однако даже соединения **285-288**, которые являются структурными аналогами активных производных **280** и **284** активности не проявили. Это еще раз подтверждает высокую чувствительность штаммов к малейшему изменению структуры и важность накопления статистических данных для понимания взаимосвязи структура-активность.



Реагенты и условия: а. R-C≡CH, NaN₃, Cu, CuSO₄·5H₂O, *t*-BuOH, 75 °C.

Схема 1.28

C2-Пропаргилзамещенные пентациклические тритерпеноиды ряда лупана и урсана были успешно трансформированы в конъюгаты **289-295** с 1,2,3-триазолсодержащими β -D-глюкопиранозидами посредством Cu(I)-катализированной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (рисунок 1.12). В настоящее время ведется работа по синтезу 1,2,3-триазолилпроизводных, содержащих другие типы сахаров в триазольном кольце и оценка их противоопухолевой активности [37, 69].

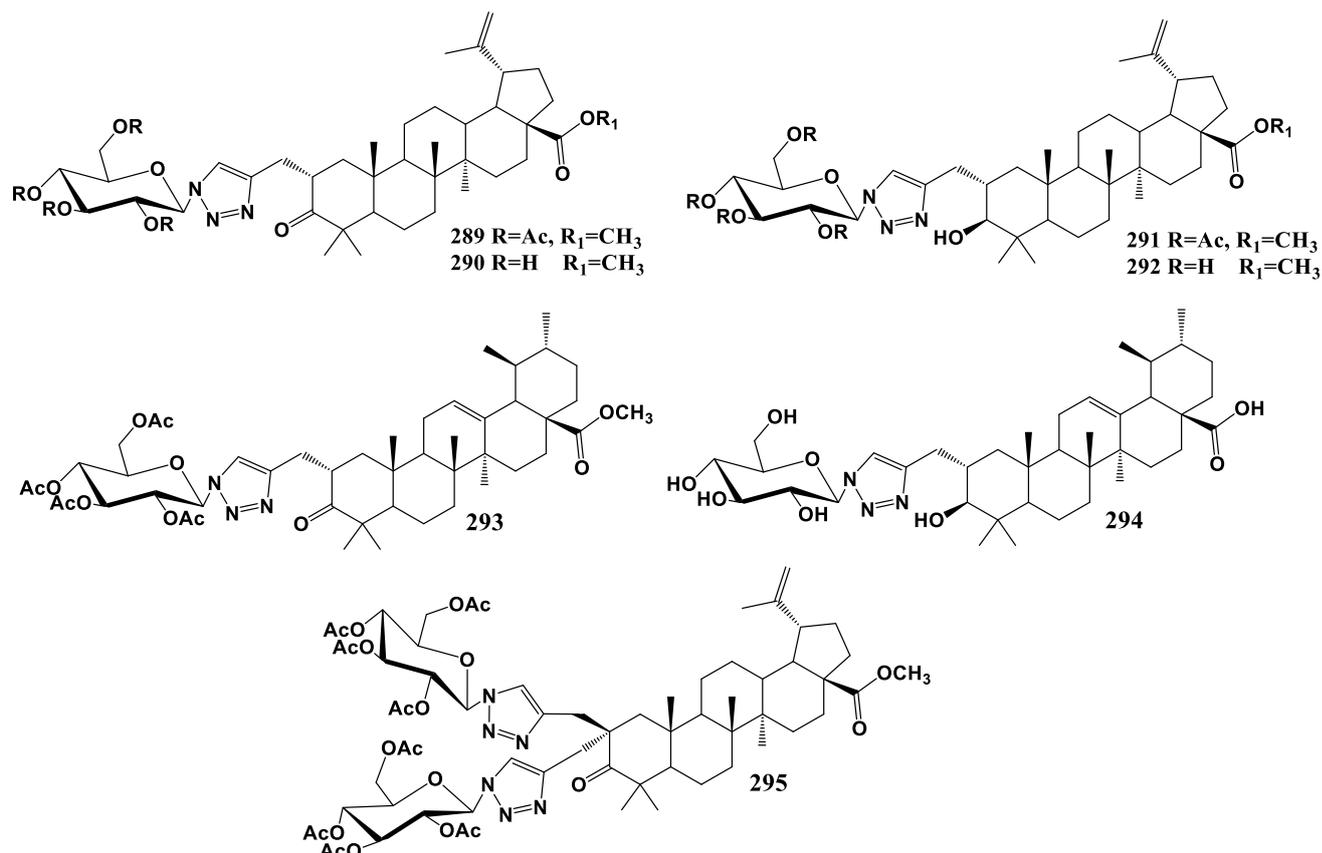
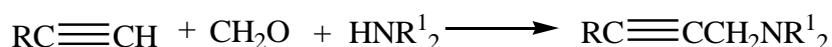


Рисунок 1.12 – C2-1,2,3-Триазолилпроизводные тритерпеноидов

1.3 Модификация алкинилтритерпеноидов методом реакции Манниха

Классическая реакция Манниха, трехкомпонентная конденсация между структурно различными субстратами (X–H), содержащими, по меньшей мере, один активный атом водорода, альдегидом и вторичным амином приводит к классу соединений, известных как основания Манниха [70].

Многие основания Манниха проявляют биологическую активность. Кроме того, аминотилирование фармакологически значимых агентов может быть использовано для улучшения их доставки в организм человека за счет увеличения гидрофильных свойств путем внедрения полярной функции в их структуру. Кроме того, аминотилированные соединения могут действовать как пролекарства, выпуская активное вещество в контролируемых условиях с помощью гидролитического деаминотилирования или дезаминирования. Следует отметить, что реакция Манниха с использованием алкинов в качестве СН-кислот, альдегидов и аминов (A^3 реакции) приводит к образованию пропаргиламинов:



Производные бетулина, несущие этинильную функцию, также служат в качестве исходных материалов для получения ацетиленовых оснований Манниха, обладающих в первую очередь цитотоксическим потенциалом.

Например, были получены пропаргиламины **296** (рисунок 1.13) из алкинов, полученных взаимодействием карбонильной группы эфиров бетулоновой кислоты с металлоганическим производным ацетилена [33]. По аналогичной реакции получены пропаргиламины типа **297** (рисунок 1.13) [19].

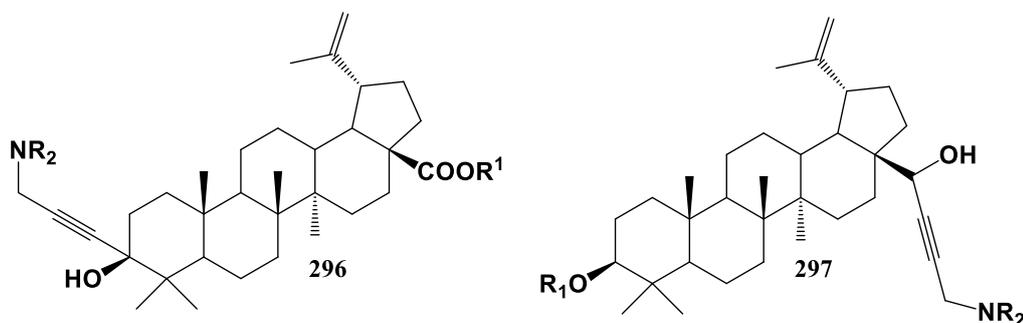
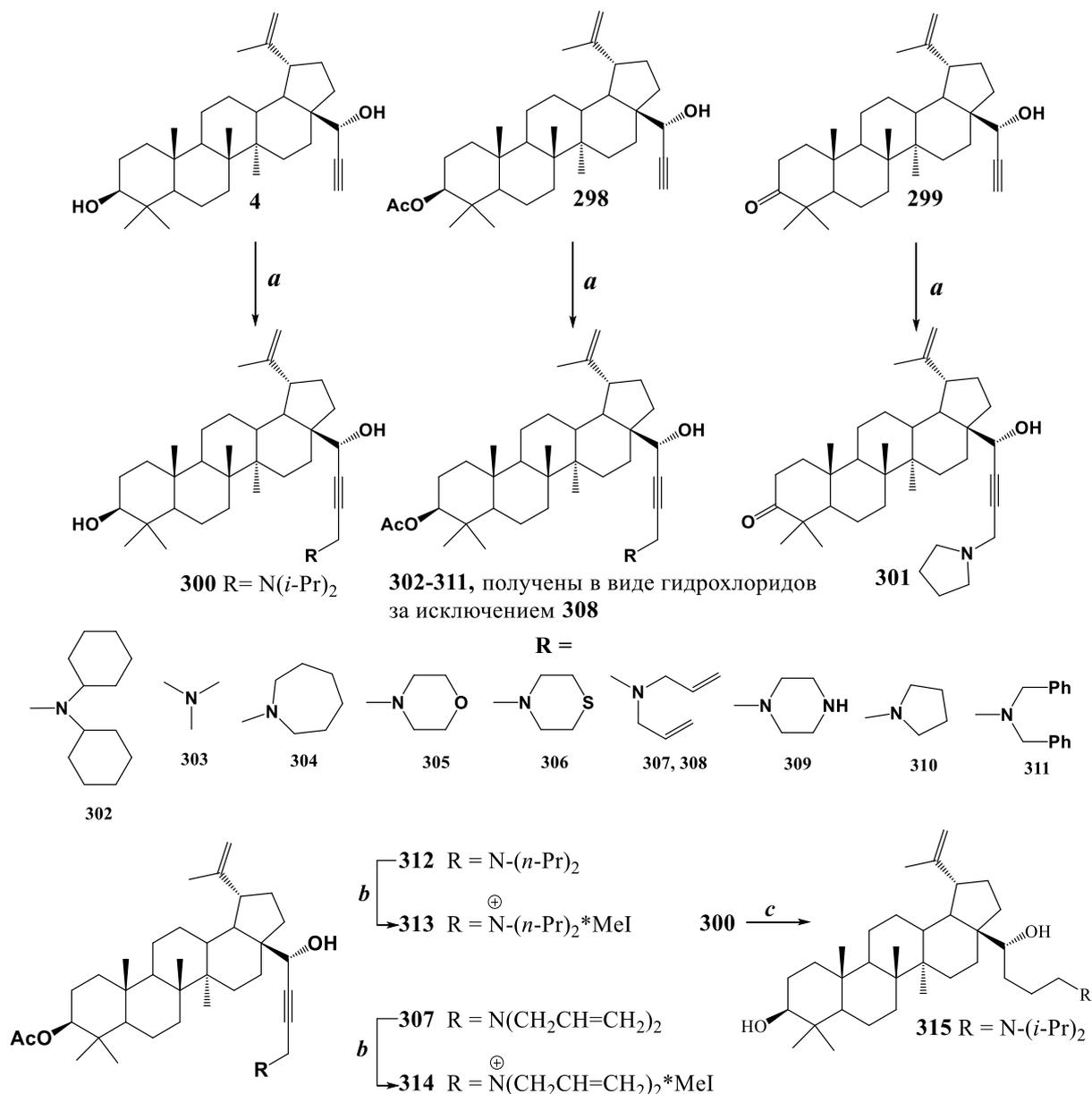


Рисунок 1.13 – Ацетиленовые основания Манниха с цитотоксической активностью

В работе [19] С28-ацетиленовые производные бетулина **4**, **298** и **299** были вовлечены в превращения по реакции Манниха (схема 1.29) взаимодействием с разнообразными вторичными аминами и формалином в ДМСО (или ТГФ) в присутствии каталитических количеств CuI [71]. Получены соединения **300**, **302-311** (кроме **308**) и **301** с выходами 40-90%. В целях увеличения липофильности на

основе соединений **312** и **307** получены соли **313** и **314** с метилиодидом, соответственно. Гидрирование **300** в присутствии катализатора Линдлара привело к образованию соединения **315** с сохранением в неизменном виде изопропенильной группы лупанового скелета.



Реагенты и условия: а. R₂NH, параформ, CuI (кат.), ДМСО (или ТГФ), 40 °С, 16 дней, 40-90%; б. MeOH/Et₂O, 5 дней; с. CuI, MeOH, H₂ (6 бар).

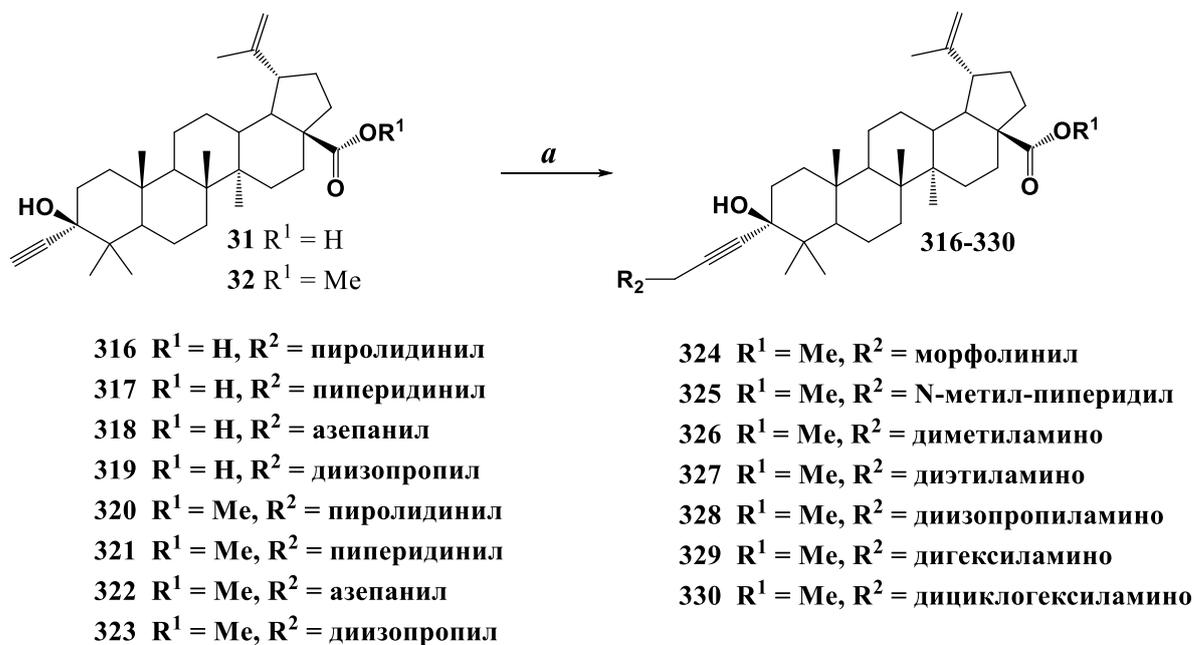
Схема 1.29

Авторами отмечено, что по результатам оценки биологической активности продукты Манниха, полученные с использованием алифатических аминов, проявили самую высокую цитотоксичность. Анализ данных показал, что

стерические факторы играют решающую роль. Так дициклогексильное производное **302**, а также дибензильное соединение **311**, демонстрируют снижение активности. Перевод соединений **312** и **307** в соответствующие им соли **313** и **314** взаимодействием с MeI с целью увеличения растворимости увеличивает активность в 2.5-5.8 раза по сравнению с их исходными соединениями. Также авторами отмечено, что гидрирование тройной связи в соединении **300** привело к **315**, которое в свою очередь проявило лучшую цитотоксичность.

Таким образом, для оснований Манниха, полученных на основе С28-алкинилпроизводных, наибольшая цитотоксичность характерна для небольших аминных заместителей (или циклический амин среднего размера, содержащий дополнительную третичную аминогруппу). Обнаружено, что введение *N*-гетероциклических фрагментов в С-28 положение увеличивает цитотоксичность. Кроме того, авторами отмечена потеря или снижение активности для соединений, ацетилированных по С3 положению.

В работе [33] по реакции Манниха, катализируемой медью, на основе 3-этинил-3-гидрокси-луп-20(29)-енов (соединения **31** и **32**) были получены гидроксипропаргильные производные **316-330** (схема 1.30) [71].



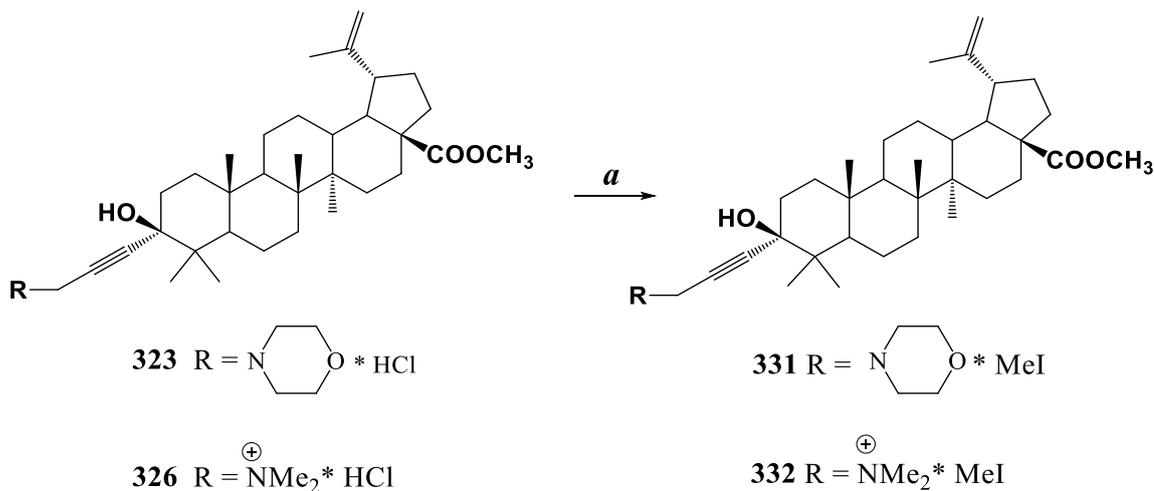
Реагенты и условия: а. (R_2NH), параформ, CuI (кат.), ДМСО, 40 °С.

Схема 1.30

Реакцию Манниха проводили с использованием алкинолов **31** и **33** в ДМСО взаимодействием с вторичными аминами, водным формалином и CuI, используемым в качестве катализатора. Время реакции составило от одного до нескольких дней [71] (схема 1.30).

Для синтеза соответствующих пропаргиламинов **316-330** использовались ациклические и циклические вторичные амины. Все соединения были выделены в виде их гидрохлоридов, а медный катализатор удаляли путем флэш-хроматографии. На основе пропаргиламинов **323** и **326** получены соответствующие соли **331** и **332** взаимодействием с MeI (схема 1.31) [72].

Производные **319** и **320** проявили высокую цитотоксичность. В то же время они оказались менее растворимы по сравнению с бетулиновой кислотой. Следовательно, хорошая растворимость – это не решающий фактор для достижения высокой цитотоксичности.



Реагенты и условия: a. *i.* KOH; *ii.* MeI, Et₂O, 25 °C.

Схема 1.31

Предыдущие исследования, касающиеся трансформаций по положению C28 [15, 16, 73-75], подчеркнули необходимость присутствия карбоксильной или карбонильной группы в этом положении для получения достаточно высокой цитотоксичности. Авторы отмечают, что пропаргиламины **316-330** в основном проявили более высокую цитотоксичность, чем природная бетулиновая кислота. Также на активность оказывает влияние вторичный амин. Самая высокая

активность была обнаружена для производного *N*-метилпиперазина **325** со значениями IC_{50} 2.5-5.8 μ M для различных клеточных линий рака человека. Объемные и более гидрофобные заместители (как в соединениях **324** и **330**) приводили к снижению активности. Соединение **329**, несущее дигексиламинный заместитель, показало значительно более низкую активность, чем все другие производные. Для метилйодидов **331** и **332** обнаружено снижение активности, но более высокая селективность по отношению к различным клеточным линиям.

1.4 Заключение по литературному обзору

Таким образом, анализ литературных данных продемонстрировал, что введение алкинильных фрагментов в структуру пентациклических тритерпеноидов, а также проведение дальнейших модификаций на их основе, является актуальным и перспективным направлением поиска новых фармакологических агентов. Нельзя не отметить удобство и селективность «click» реакции аминоалкилирования по Манниху. Проведена оценка структура-активность тритерпеновых производных с выявлением направлений химических трансформаций, положительно влияющих на проявление противоопухолевой активности.

Введение фармакофорных агентов осуществлено в следующие ключевые позиции тритерпенового остова:

- для тритерпеноидов лупанового типа в положения C2, C3, C28, C30;
- для тритерпеноидов олеананового типа в положения C2, C3 и C28.

Для C28-эфиров бетулина установлено, что противораковая активность зависит непосредственно от алкинильного заместителя, и убывает в следующем порядке: пропаргил > 3-бутинил = этил > 2-бутинил. При этом введение эфирного фрагмента, несущего алкинильную функцию в положении C3, приводит к полной потере противораковой активности. Следует отметить, что 28-*O*-пропиноилбетулин проявил цитотоксическую активность, которая выше в 500 раз, чем у бетулина.

Исследование противораковой активности оснований Манниха, полученных на основе алкинилтритерпеноидов, продемонстрировало зависимость как от функционального положения в структуре тритерпенового остова, так и от самого аминного заместителя. Введение аминоалкильного фрагмента в положение C28 структуры лупанов приводит к повышению цитотоксичности по сравнению с исходными соединениями при условии, что терминальный аминный заместитель мал (или это циклический амин среднего размера, содержащий дополнительную третичную аминогруппу).

Для алкинильных производных по положению C3 – для положительного эффекта необходимо наличие карбоксильной или карбонильной функции в положении C28. Объемные и более гидрофобные заместители в положении C3 приводят к снижению противораковой активности.

Основания Манниха интересны с точки зрения получения на их основе растворимых форм. Так, перевод пропаргиламинов в соответствующие соли реакцией с MeI приводил к повышению активности по сравнению с исходными соединениями. С другой стороны, для аналогичных производных по положению C3 наблюдается снижение активности, но повышение селективности. При этом хорошая растворимость не является обязательным условием для достижения высокой цитотоксичности.

Продемонстрирована актуальность модификации самих пропаргиламинов. Так гидрирование тройной связи в C28-пропаргиламине привело к увеличению противораковой активности.

На основе click-реакции получены конъюгаты ряда лупана. AZT (30-Азидо-30-дезокситимидин – клинически использованный нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (NRTI)), был конъюгирован с 3-*O*-(30,30-диметилсукцинил)-бетулином в положении C28 с использованием различных связывающих агентов. Конъюгат с 3-*O*-3',3'-диметилсукцинильной эфирной группой с боковой цепочкой в положении C3 и пропинилэфирной группой в положении C28 проявил мощную анти-ВИЧ активность.

Таким образом, синтез новых алкинилтритерпеноидов, а также проведение синтетических трансформаций на их основе, с целью выявления закономерности структура-активность является актуальным направлением органической и биоорганической химии.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведение направленных синтетических трансформаций растительных метаболитов с целью усиления природной биологической активности, ослабления нежелательных побочных эффектов и появления новых фармакологических свойств является одной из важнейших задач тонкого органического синтеза и медицинской химии. Природные пентациклические тритерпеноиды проявляют широкий спектр биологической активности и привлекают внимание в качестве базовых платформ для разработки лекарственных препаратов благодаря экономической доступности и низкой токсичности [76].

Одним из успешных направлений является введение разнообразных гетероциклических фрагментов в боковые цепи природных молекул, либо их аннелирование с кольцами тритерпенового остова [7]. На примере CDDO (2-циано-3,12-диоксоolean-1,9(11)-диен-28-овая кислота) видно, что при разработке фармакологических агентов большое значение имеют трансформации с более глубоким изменением скелета [77]. Эта стратегия последних лет подтверждается данными по изучению активности природных нор- и секо-тритерпеноидов, которые могут быть полезны для дизайна и синтеза новых фармакологических агентов из доступных метаболитов [78-80].

В литературном обзоре были рассмотрены различные варианты введения 1,2,3-триазольного фрагмента в молекулу тритерпена с использованием Cu-катализируемого циклоприсоединения алкинов к азидам с получением соединений, обладающих ценными биологическими свойствами. К таким примерам можно отнести синтез производных, конъюгированных с биологически активными веществами, такими как углеводы, азидотимидин и др. При этом в литературе отсутствуют примеры синтеза 1,2,3-триазолилпроизводных, где в качестве линкера использованы протеиногенные аминокислоты, за исключением модификации CDDO. Следует заметить, что в описанных примерах в качестве исходных платформ использовались, в основном, нативные тритерпеноиды и их простые аналоги (C3- и/или C28-эфирные производные, -ацилаты и др.), а конкретно

тритерпеновые алкины представляли из себя пропаргилированные аналоги по положениям C3, C28, реже C2. При этом введение терминальной тройной связи в молекулу тритерпеноида является важным не только с точки зрения увеличения биологической активности и модификаций с формированием триазольного кольца, но и расширения других направлений модификаций. Например, синтез оснований Манниха на основе ацетиленовых производных представлен в литературе незначительно, несмотря на проявленные цитотоксические свойства аминоалкильных производных некоторых представителей ряда лупана.

Другим направлением синтеза биологически активных соединений является введение индольного фрагмента в молекулу тритерпеноида. Реакцией Фишера были получены соединения с противораковыми [54, 81, 82] и антидиабетическими [83-85] свойствами. В литературе имеются данные успешной модификации индольного фрагмента. Так, например, окисленные производные 2,3-индоло-28-оксо-аллобетулона обладают противовирусной активностью [86]. В то же время практически отсутствуют данные о синтезе *N*-замещенных по индольному кольцу тритерпеноидов, в частности, с тройной связью.

Таким образом, дальнейшее развитие работ в направлении синтеза альтернативных оригинальных тритерпеновых алкинов и их модификаций, представляется актуальным.

В качестве исходных соединений были выбраны модифицированные тритерпеноиды ряда лупана, олеанана, урсана, даммарана (Рисунок 2.1).

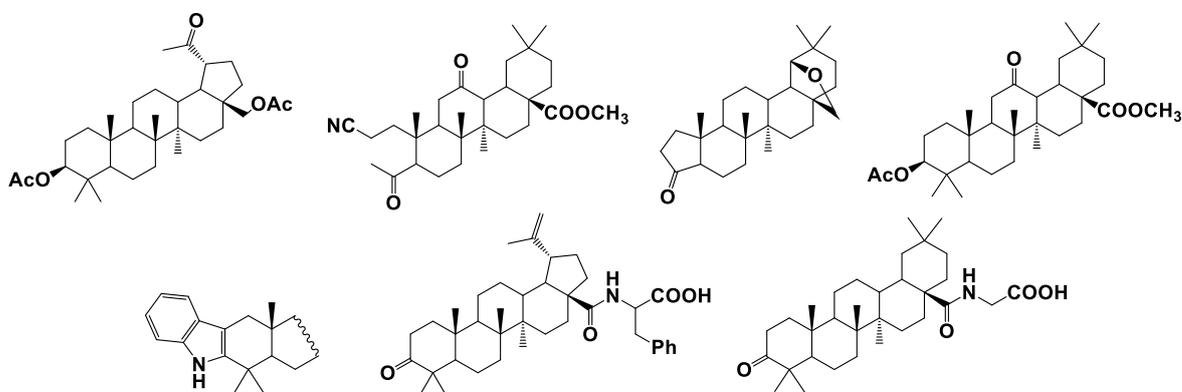


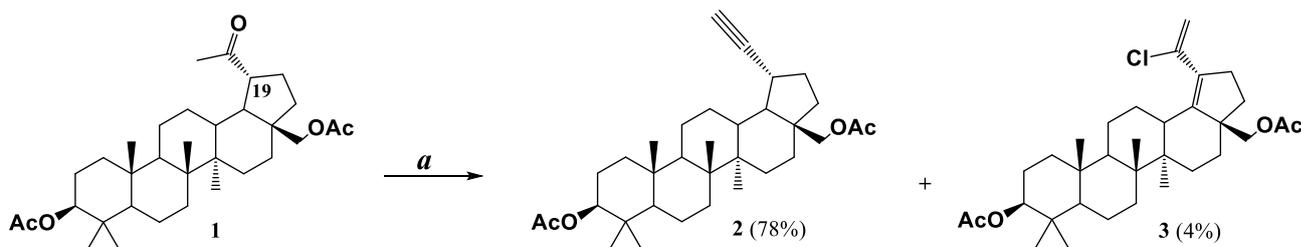
Рисунок 2.1 – Модифицированные тритерпеноиды как основа для синтеза три-, тетразолов и оснований Манниха

2.1 Алкинилтритерпеноиды в синтезе 1,2,3-триазилилпроизводных и оснований Манниха

Среди разнообразных типов реакций 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к алкинам («Click»-реакции) является одним из эффективных методов синтеза разнообразных триазолов. Данная реакция нашла широчайшее применение в органической химии, в том числе в модификациях природных соединений с получением триазолов, макроциклов, димерных продуктов и т.д. [87]. На основе природных тритерпеноидов, методом 1,3-диполярного циклоприсоединения наиболее часто модифицируют производные с пропаргильным заместителем в положениях C3 [23, 24, 45, 49], C28 [30, 52, 54-56, 89, 90], реже по C2 [37]. Другим примером может служить модификация C30-азидопроизводных [38-40], получаемых через стадию аллильного бромирования лупанов по изопропенильной группе.

2.1.1 Синтез C19- и C5-алкинилтритерпеноидов и их модификация с использованием реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения и Манниха

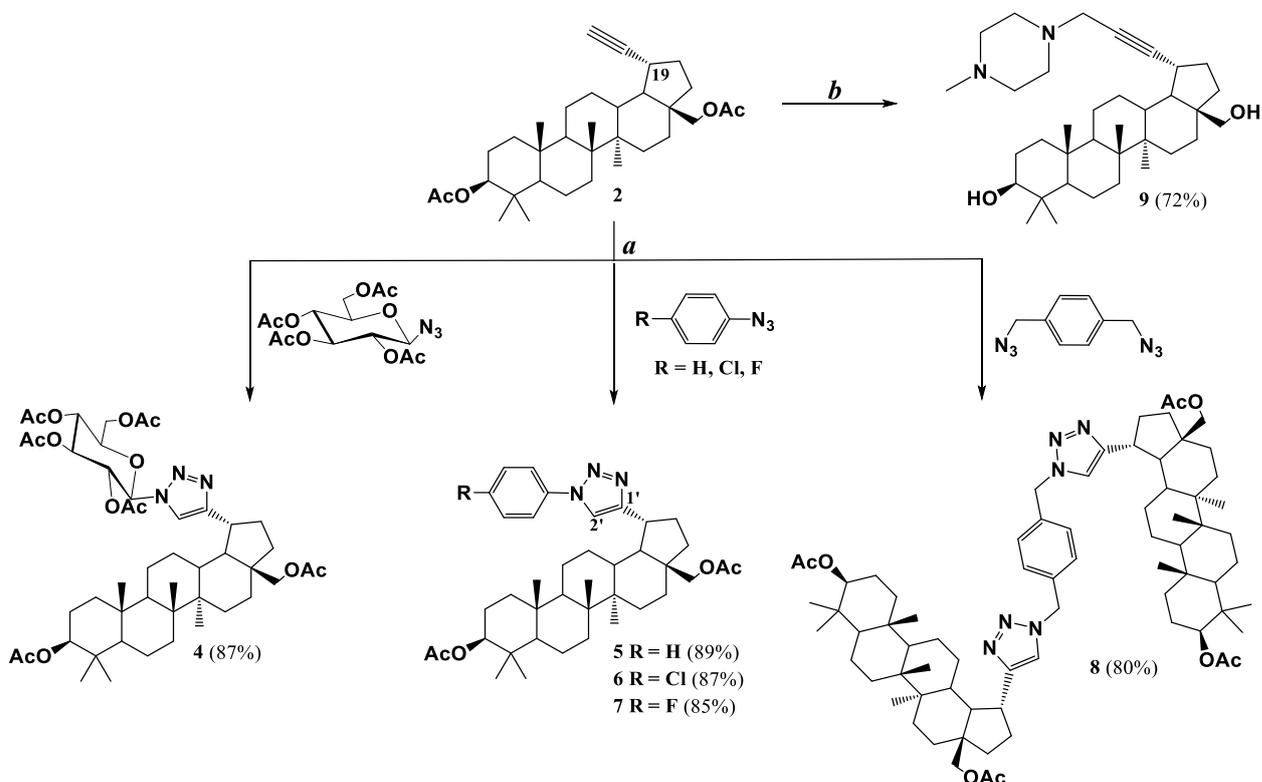
Для введения фрагмента алкина в положение C19, 3,28-диацетокси-20-оксобетулин **1** вовлекали во взаимодействие с PCl_5 в среде сухого пиридина в присутствии каталитического количества ДМАП с получением соединения **2** с выходом 85% (по сравнению с ранее предложенным методом с выходом 78% [19]) и минорного продукта 3,28-диацетокси-18(19),20(29)-диен-30-хлоро-бетулина **3** (выход 4%) (схема 2.1).



Реагенты и условия: а. PCl_5 , ДМАП, пиридин, 100 °С.

Схема 2.1

Синтез C19-(1,2,3-триазилил)-производных осуществляли взаимодействием алкина **2** с азидом пентацетата глюкозы, азидобензолом и его хлор- и фторзамещенными аналогами, а также с 1,4-бис(азидометил)бензолом которые предварительно получали по известным методикам [91].



Реагенты и условия: а. соответствующий азид, 0.01 экв. $[\text{Cu}(\mu\text{-OH})(\text{TMEDA})]_2\text{Cl}_2$, CH_2Cl_2 , 23 °С, аргон; б. 1. NaOH, MeOH, 64 °С; 2. N-метилпиперазин, параформ, CuI, NaOAc, 1,4-диоксан, 60 °С.

Схема 2.2

Как правило, реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения проходит под действием катализатора Cu(I), генерируемого *in situ* из $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в присутствии аскорбата натрия в воде. Первоначально, реакция **2** с 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-1-азидо-1-дезоксид-β-D-глюкопиранозой в стандартных условиях ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, аскорбат натрия, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$) приводила к искомому 1,2,3-триазолу **4** с выходом 20%. Проведение процесса в различных растворителях (MeOH/ H_2O , *tert*-BuOH/ H_2O , ТГФ/ H_2O), а также повышение температуры процесса до 60°C не привело к увеличению выхода продукта реакции. В связи с этим, реакция **2** с азидом сахара была исследована в присутствии различных катализаторов меди, часто

используемых в данном процессе. Так, реакция в присутствии CuSO_4/Cu в *tert*-BuOH/ H_2O приводила к повышению выхода триазола до 60%. Проведение реакции в присутствии коммерчески доступного биядерного комплекса $[\text{Cu}(\mu\text{-OH})(\text{TMEDA})]_2\text{Cl}_2$ в среде сухого CH_2Cl_2 позволило увеличить выход соединения **4** до 87% после 10 ч реакции.

Ароматические C19-(1,2,3-триазоллил)-производные **5-7** были получены в аналогичных условиях в присутствии $[\text{Cu}(\mu\text{-OH})(\text{TMEDA})]_2\text{Cl}_2$ с выходами 85-89%. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения алкина **2** и 1,4-бис(азидометил)бензола получен ожидаемый 1:2-аддукт **8** с выходом 80% (схема 2.2).

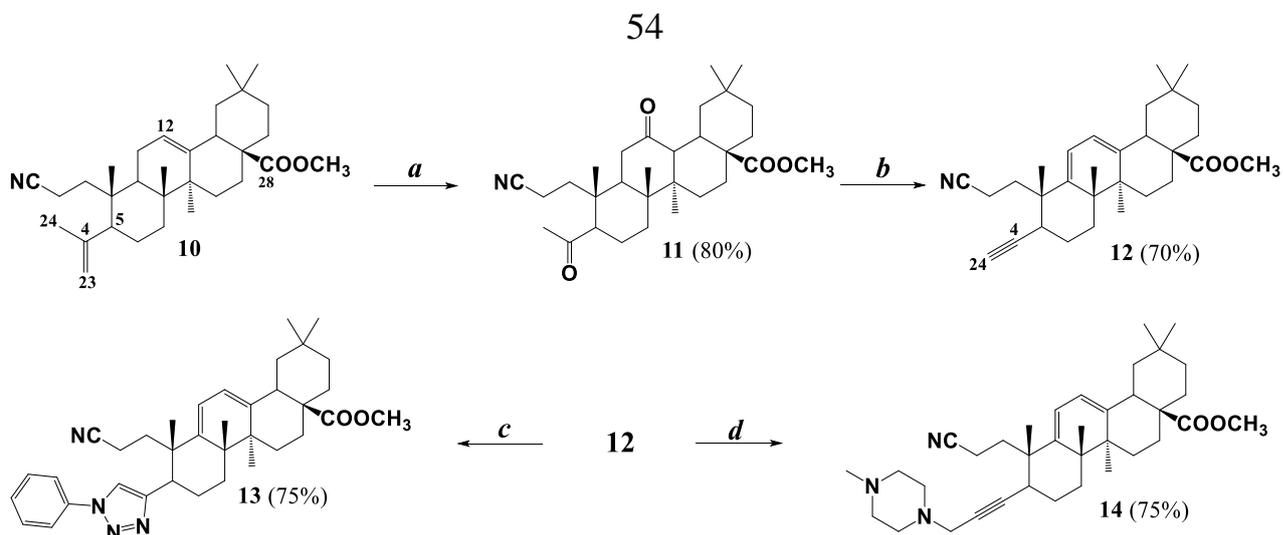
Структура соединений **4-8** установлена с использованием методов ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H присутствовал характерный сигнал атома водорода триазоллилфрагмента в области δ 7.21-7.63 м.д. Протон при аномерном атоме углерода углеводного фрагмента в соединении **4** проявлялся в виде дублета (J 9.0 Гц) при δ 5.81 м.д.. Сигналы ароматических протонов соединений **5-7** обнаруживались в области δ 7.21-7.75 м.д. в виде мультиплетов, а для соединения **8** в виде уширенного синглета в области δ 7.18 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C характерными были сигналы углеродов двойной связи триазольного кольца δ 117-119 м.д. (C2') и 154-155 м.д. (C1'). В случае дитриазола **8** ЯМР спектры подтвердили, что две тритерпеновые части – магнитно-эквивалентны, что свидетельствует о симметричности структуры. В масс-спектре соединения **8** отображается характерный молекулярный пик $[\text{M} + \text{H}]^+$ при m/z 1201.

Другим активно развивающимся направлением модификации алкинилпроизводных является реакция Манниха, которая приводит к соединениям с противоопухолевой [19], гепатопротекторной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью [92, 93]. С другой стороны, введение фрагмента пиперазина в структуру тритерпеноидов положительно влияет на фармакологические свойства. Так, *N*-алкил- и *N*-ацилпиперазиниламиды лупановых кислот проявили высокую активность в отношении опухолевых клеток SEM-13, U-937 и MT-4 [94]. Для *N*-метилпиперазиниламида аминопропокси-

бетулиновой кислоты отмечена цитотоксичность *in vitro* в отношении клеток 9 различных типов рака человека [95]. Разнообразные ацилпиперазинилпроизводные бетулиновой кислоты ингибировали рост 5 линий раковых клеток человека [96]. Известна противомикробная активность *N*-метилпиперазиниламидов широкого ряда тритерпеновых кислот [97].

На основе соединения **2** деацетилированием с использованием NaOH в метаноле был получен C19-алкинил-29-нор-бетулин, который далее вовлекали во взаимодействие с *N*-метилпиперазином в условиях реакции Манниха (параформальдегид, NaOAc, CuI), с получением пропаргиламиноалкильного производного **9** с выходом 72% (схема 2.2). В спектре ЯМР ^1H основания Манниха наблюдались сигналы фрагмента *N*-метилпиперазина: метильной группы в виде синглета в области δ 2.27 м.д. и метиленовых групп в виде мультиплета в области δ 2.38-2.71 м.д.

A-секо-тритерпеноиды, содержащие изопрופןильную группу, легко трансформируемую в алкинильную через стадии окисления озоном и дегидрогалогенирования, так же могут служить исходной платформой для синтеза алкинилпроизводных. По этому пути нами из метилового эфира 2-циано-3,4-секо-4,12-диоксо-олеаноловой кислоты, полученного озонлизом метил *A*-секо-олеаноата **10** [98], синтезирован 2-циано-3,4-секо-5-алкинил-олеан-9(11),12(13)-диен **12** с выходом 70% (схема 2.3). Строение полученных соединений было подтверждено методом ЯМР спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ^{13}C соединения **11** отсутствовали сигналы C4(23) и C12(13) двойных связей, и наблюдались сигналы в области δ 209.2 и 210.1 м.д., соответствующие C4 и C12 углеродным атомам, соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **12** присутствовали характерные сигналы ацетиленового фрагмента при δ 71.5 (C24), 83.8 (C4) м.д., а также в области δ 2.12 м.д. (H24) в спектре ЯМР ^1H . Сигналы углеродных атомов двойных связей C9(11) и C12(13) обнаруживались при δ 151.9 (125.9) и 128.9 (150.2) м.д., соответственно.



Реагенты и условия: а. O_3 , CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ C$; б. PCl_5 , ДМАП, пиридин, $100\text{ }^\circ C$; в. $C_6H_5N_3$, Na-*L*-Asc, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, ДМФА, $40\text{ }^\circ C$; д. *N*-метилпиперазин, параформ, NaOAc, CuI, 1,4-диоксан, $60\text{ }^\circ C$.

Схема 2.3

Образование соединения **12** происходит за счет первоначального присоединения двух молекул галогена к карбонильным атомам углерода (C4 и C12) и последующим элиминированием молекулы галогеноводорода с образованием конечного ацетилена в кольце А. Сигматропный сдвиг в кольце С приводит к образованию диенового фрагмента (схема 2.4).

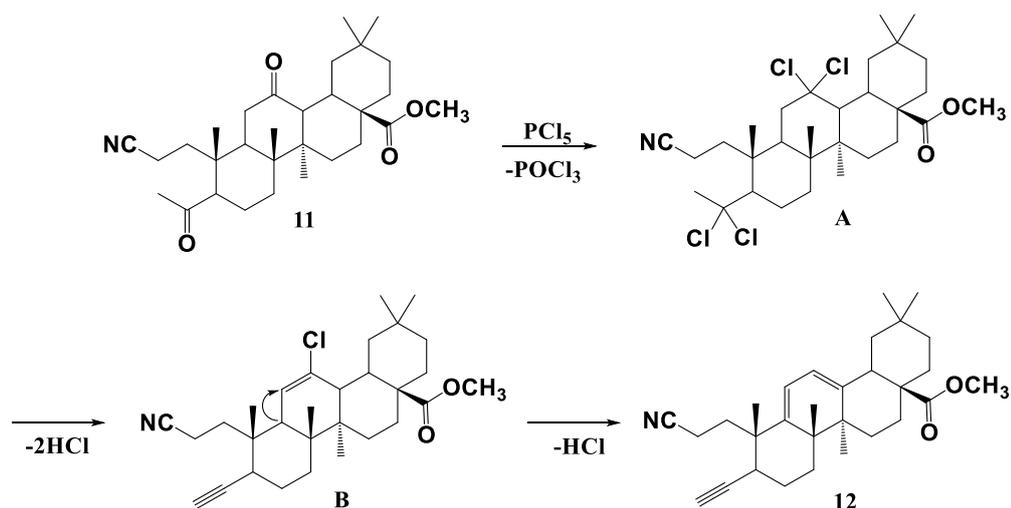


Схема 2.4

Реакцией алкина **12** с азидобензолом в присутствии $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ и аскорбата натрия в ДМФА было получено 1,2,3-триазолилпроизводное **13** с выходом 75%.

Взаимодействие **12** с *N*-метилпиперазином в условиях реакции Манниха приводило к пропаргиламиноалкильному производному **14** (выход 75%) (схема 2.3). Структура полученных соединений была подтверждена методом ЯМР спектроскопии. Для соединения **13** сигнал протона триазолилфрагмента наблюдался в области δ 7.65 м.д. в спектре ЯМР ^1H . В спектре ЯМР ^{13}C присутствовали сигналы атомов гетерокольца при δ 118.5 м.д. (CH) и 150.4 м.д. (C). В спектре ЯМР ^1H основания Манниха **14** сигнал метильной группы *N*-метилпиперазина наблюдался в виде синглета при 2.20 м.д., а также ключевыми были сигналы тройной связи при δ 80.7 и 90.1 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C .

Таким образом, путем последовательных реакций (озонолиз исходных продуктов, взаимодействие с PCl_5) были получены новые оригинальные C19- и C5-алкинилпроизводные ряда лупана и олеанана. Реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения и Манниха на их основе были получены новые производные с *N*-содержащими гетероциклическими фрагментами в боковой цепи.

Результаты данных исследований опубликованы в работах [99, 100].

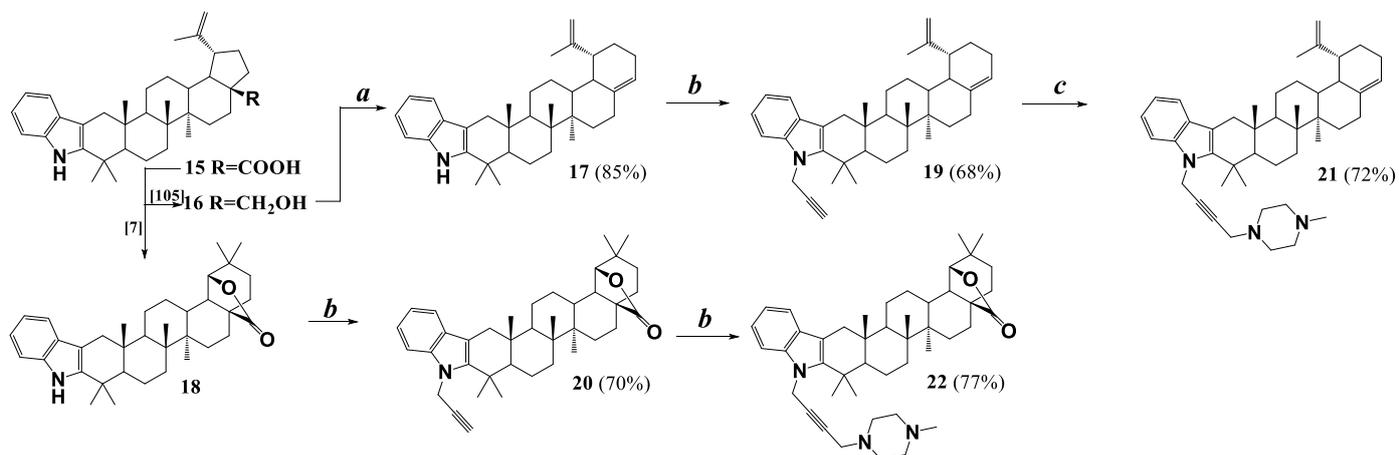
2.1.2 *N*-пропаргилирование индолотритерпеноидов и их модификация с использованием реакции Манниха

В данном разделе представлен первый пример *N*-пропаргилирования индолотритерпеноидов и их применение в синтезе оснований Манниха.

Первым этапом являлся синтез исходных молекул, содержащих только один реакционный центр в структуре во избежание побочных процессов. 2,3-Индоло-бетулиновую кислоту **15** модифицировали по кольцу E восстановлением карбоксильной группы с использованием LiAlH_4 до 2,3-индоло-бетулина **16** и далее реакцией с POCl_3 до *абео*-лупана **17**. 2,3-Индоло-28-оксоаллобетулон **18** получали в результате перегруппировки Вагнера-Меервейна соединения **15** в присутствии муравьиной кислоты (схема 2.5).

Взаимодействием индолов **17** и **18** с пропаргилбромидом в присутствии NaN в ДМФА получены *N*-замещенные производные **19** и **20** с выходами 68 и 70%,

соответственно. Структура соединений **19** и **20** была установлена методом ЯМР-спектроскопии: в спектре ЯМР ^1H наблюдалось исчезновение сигналов NH -группы при δ 7.71 и 7.76 м.д; сигналы концевого углеродного атома ацетиленовой группы наблюдались при δ 72.2 и 72.3 м.д. (ЯМР ^{13}C) и протона при δ 2.38 и 1.88 м.д. (ЯМР ^1H), соответственно.



Реагенты и условия: а. POCl_3 , пиридин, $100\text{ }^\circ\text{C}$; б. $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, NaN , ДМФА, $0\text{-}5\text{ }^\circ\text{C}$; с. *N*-метилпиперазин, параформ, NaOAc , CuI , 1,4-диоксан, $60\text{ }^\circ\text{C}$.

Схема 2.5

Реакция *N*-пропаргилиндолов **19** и **20** с *N*-метилпиперазином в условиях реакции Манниха приводила к образованию индоло-*N*-метилпиперазиновых конъюгатов **21** и **22** с выходами 72 и 77% (схема 2.5). Спектры ЯМР ^1H оснований Манниха **21** и **22** содержали характерные сигналы *N*-метилпиперазинового фрагмента: синглет в области δ 2.20-2.40 м.д., соответствующий протонам метильной группы и мультиплет при δ 2.38-2.78 и 2.44-2.80 м.д., характерный метиленовым протонам.

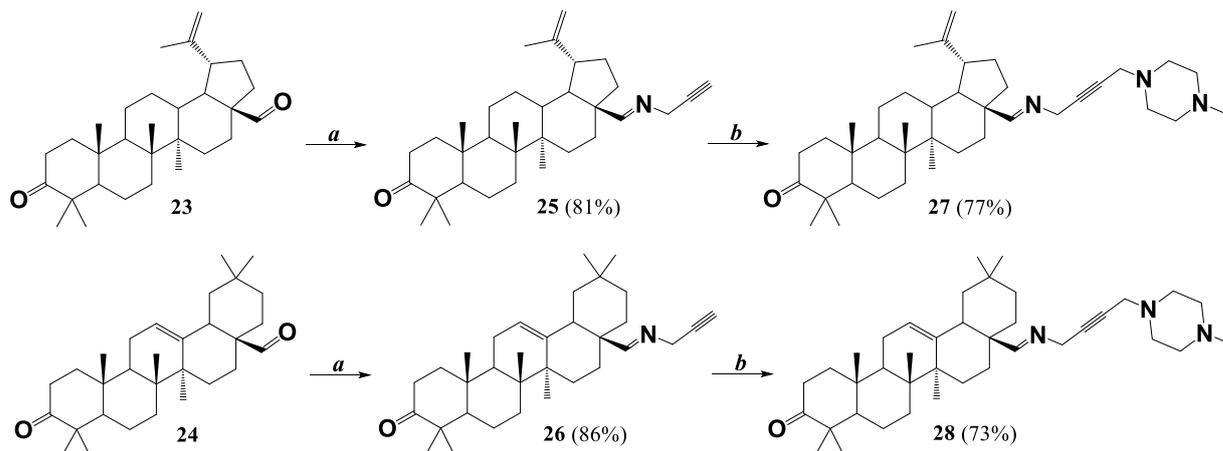
Таким образом, осуществлен первый синтез *N*-алкилированных тритерпеновых индолов с фрагментом пропаргила и описана их модификация с использованием Cu(I) катализируемой реакции Манниха.

Результаты данных исследований опубликованы в [101].

2.1.3 Синтез и аминоалкилирование тритерпеновых альдиминов

Как указывалось выше, основные примеры введения тройной связи включают *O*- и *N*-пропаргилирование гидрокси- и карбокси-групп тритерпеноидов. О вовлечении C28-карбонильной группы бетулинового альдегида в синтез терминальных алкинов упоминалось в работах [19, 89] (см. главу 1, схема 1.1)

Учитывая литературные данные, мы провели взаимодействие бетулонового **23** и олеанонового **24** альдегидов, полученных из бетулина и эритродиола по методу [17], с пропаргиламином при кипячении в метаноле в присутствии NaOAc с образованием альдиминов **25** и **26** с выходами 81 и 86% (схема 2.6). Взаимодействие алкинильных производных **25** и **26** с *N*-метилпиперазином в условиях реакции Манниха привело к продуктам аминоалкилирования **27** и **28** с выходами 77 и 73% (схема 2.6)



Реагенты и условия: а. $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, NaOAc, MeOH, 60 °С; б. *N*-метилпиперазин, параформ, NaOAc, CuI, 1,4-диоксан, 60 °С.

Схема 2.6

Строение соединений **25-28** подтверждено методами ЯМР спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР ^1H альдиминов **25** и **26** наблюдались: характерный синглет протонов ацетиленового фрагмента в области δ 2.32 и 2.38 м.д. и сигналы протонов метиленовых групп при δ 4.00 и 4.22 м.д., а так же синглет H28 иминофрагмента в области δ 7.28 и 7.72 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C наблюдалось исчезновение сигнала

альдегидной группы при $\delta \sim 203\text{-}205$ м.д. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C оснований Манниха **27** и **28** содержали набор сигналов, характерный данным соединениям.

Таким образом, показана возможность введения пропаргильного фрагмента в структуру тритерпеноидов через иминную группу, модификация которой позволила получить новые основания Манниха с *N*-метилпиперазинильным заместителем в положении C28.

Результаты данных исследований опубликованы в [102].

2.1.4 Синтез C17-метилоксазолилпроизводных в реакции *N*-пропаргилирования тритерпеновых кислот

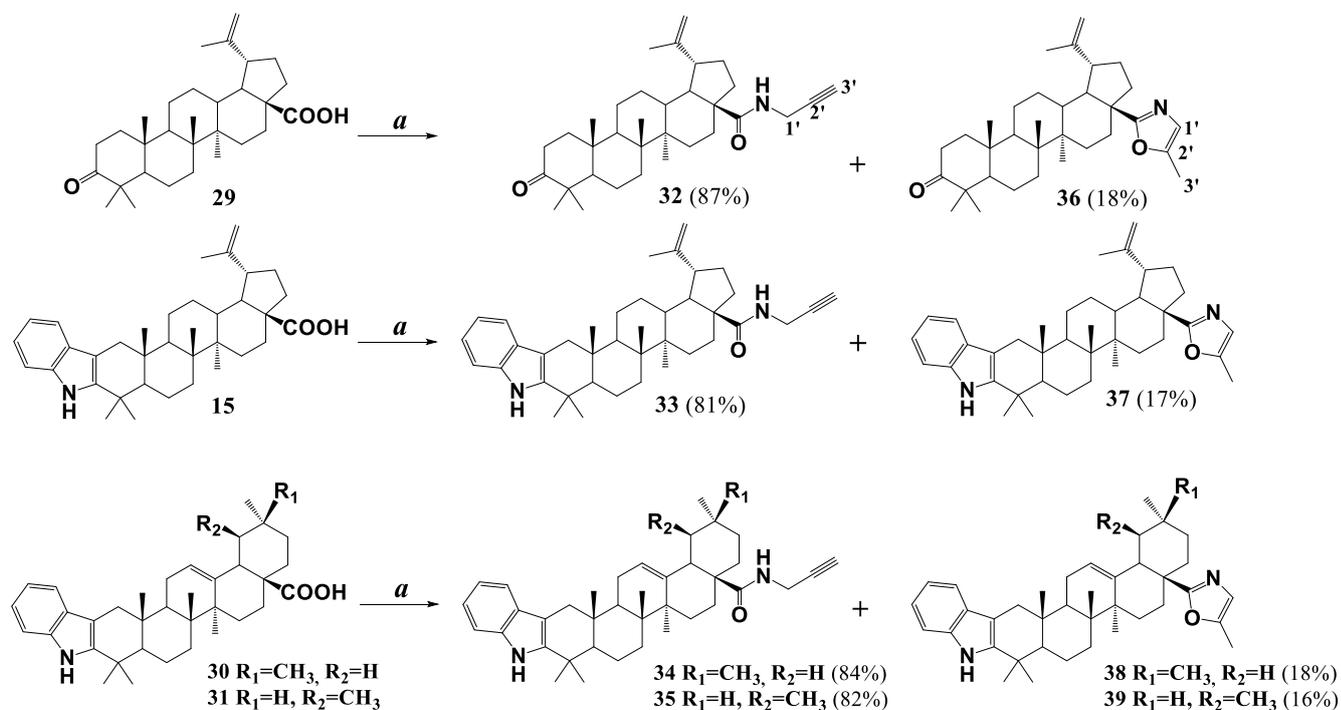
Несмотря на многочисленные работы по получению тритерпеновых пропаргиламидов [42], в литературе не содержится упоминаний о возможности их превращения в метилоксазолы, хотя оксазолы легко получают по внутримолекулярной экзо-циклоизомеризации *N*-пропаргиламидов под действием сильных кислот, оснований или протекающие с участием катализаторов на основе переходных металлов [103, 104].

При осуществлении реакции *N*-пропаргилирования тритерпеновых кислот **15**, **29-31** с гидрохлоридом пропаргиламина хлорангидридным методом, обнаружено, что наряду с основными пропаргиламидами **32-35** (выход 82-87%) образуются продукты C17-метилоксазолы **36-39** (18-26%), структура которых была идентифицирована одно- и двумерными методами ЯМР.

В ЯМР спектрах пропаргиламидов **32-35** присутствовали характерные сигналы амидной связи при $\delta \sim 178$ м.д. (ЯМР ^{13}C), ацетиленового фрагмента при $\delta 71.6\text{-}80.0$ м.д. (ЯМР ^{13}C) и $\delta 2.21\text{-}2.23$ м.д. (ЯМР ^1H).

Использование двумерных корреляционных методик позволило выявить характерные в углеродном спектре соединения **36** сигналы четвертичного атома C2' при $\delta 147.7$ м.д., метина C1' при $\delta 121.2$ м.д. и карбоксимидатной группы C28 при $\delta 166.9$ м.д. Корреляции протона CH-1' ($\delta_{\text{H}} 6.67$ м.д.) с четвертичными атомами углерода C2' ($\delta_{\text{C}} 147.7$ м.д.) и C28 ($\delta_{\text{C}} 166.9$ м.д.), а также наличие кросс-пиков

протонов $\text{CH}_3\text{-}3'$ (δ_{H} 2.32 м.д.) с атомами углерода $\text{C}1'$ ($\text{C}2'$)-ненасыщенной связью в спектре НМВС, подтвердили образование метилоксазольного цикла. Положение метилоксазольного фрагмента при $\text{C}17$ определяли по НМВС-корреляциям протонов циклов D, E: $\text{H}_{\alpha\alpha}\text{-}16$ (δ_{H} 1.61 м.д.), $\text{H}_{\alpha}\text{-}22$ (δ_{H} 1.98 м.д.), $\text{H}_{\beta}\text{-}22$ (δ_{H} 1.53 м.д.) и $\text{H}18$ (δ_{H} 1.78 м.д.) с четвертичным $\text{C}28$ (Приложение. Рисунок А. 1).



Реагенты и условия: а. *i* $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , 20 °С; *ii* $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 20 °С.

Схема 2.7

Предположение, что оксазолилпроизводные образуются из пропаргиламинов по пути I не подтверждается (рисунок 2.2). Попытки превращения пропаргиламинов в оксазолы при нагревании в присутствии кислотного (*p*-TsOH) или основного катализатора (NaN, K_2CO_3) не увенчались успехом. По-видимому, образование оксазолов проходит по альтернативному пути из первичного интермедиата А, образующегося при взаимодействии галогенангидрида тритерпеновой кислоты с пропаргиламидом. Последующий [1,4]-сигматропный сдвиг протона к концевому углеродному атому тройной связи и замыкание

цвиттер-иона В в гетероцикл С, сопровождающийся сдвигом двойной связи, завершает синтез (путь II) (рисунок 2.2).

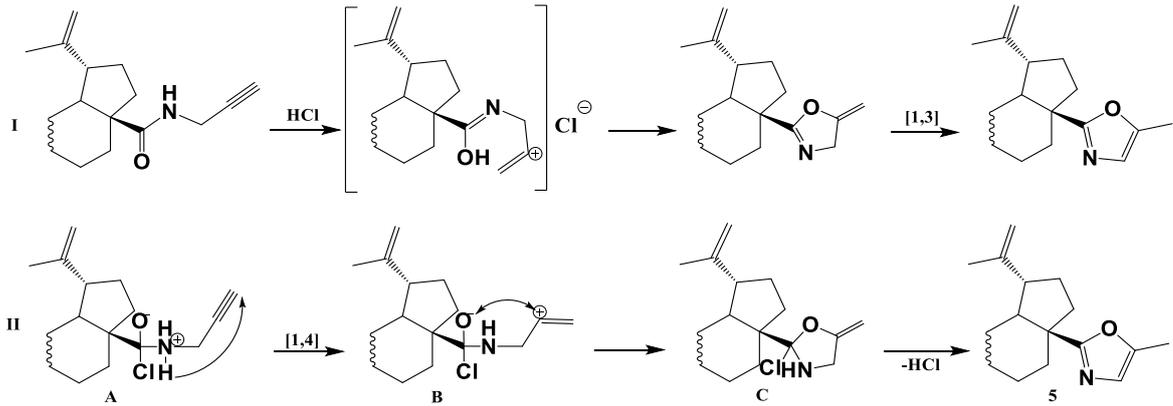


Рисунок 2.2 – Вероятный путь образования метилоксазолилпроизводных

Конъюгацией пропаргиламидов индолокислот **33-35** с *N*-метилпиперазином и морфолином в условиях реакции Манниха (вторичный амин, параформальдегид, NaOAc, CuI) были получены пропаргиламиноалкилпроизводные **40-45** (рисунок 2.3).

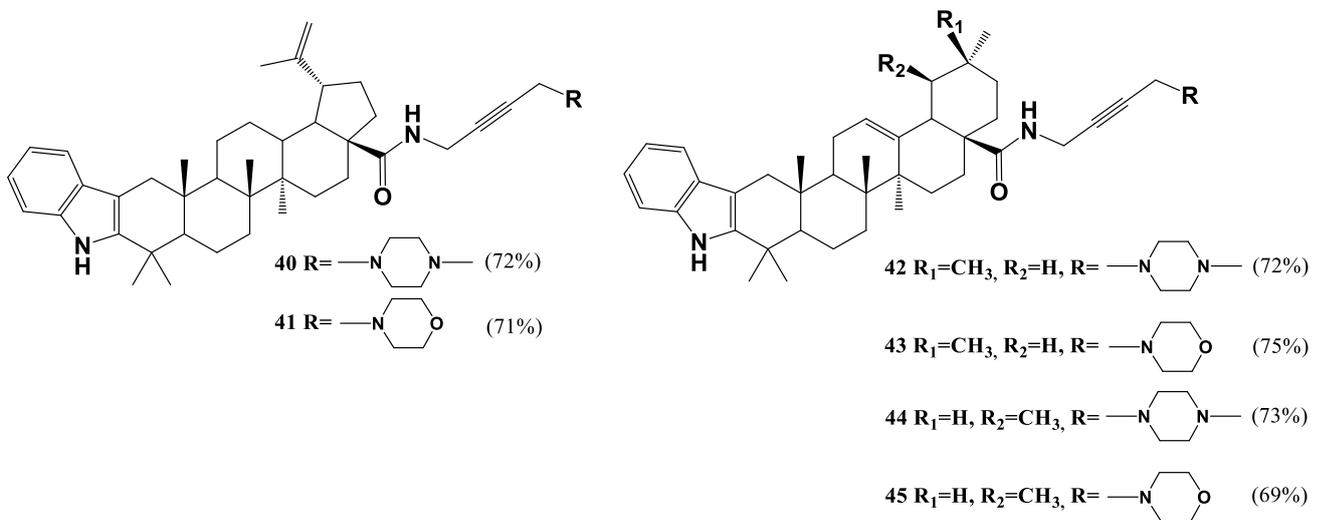
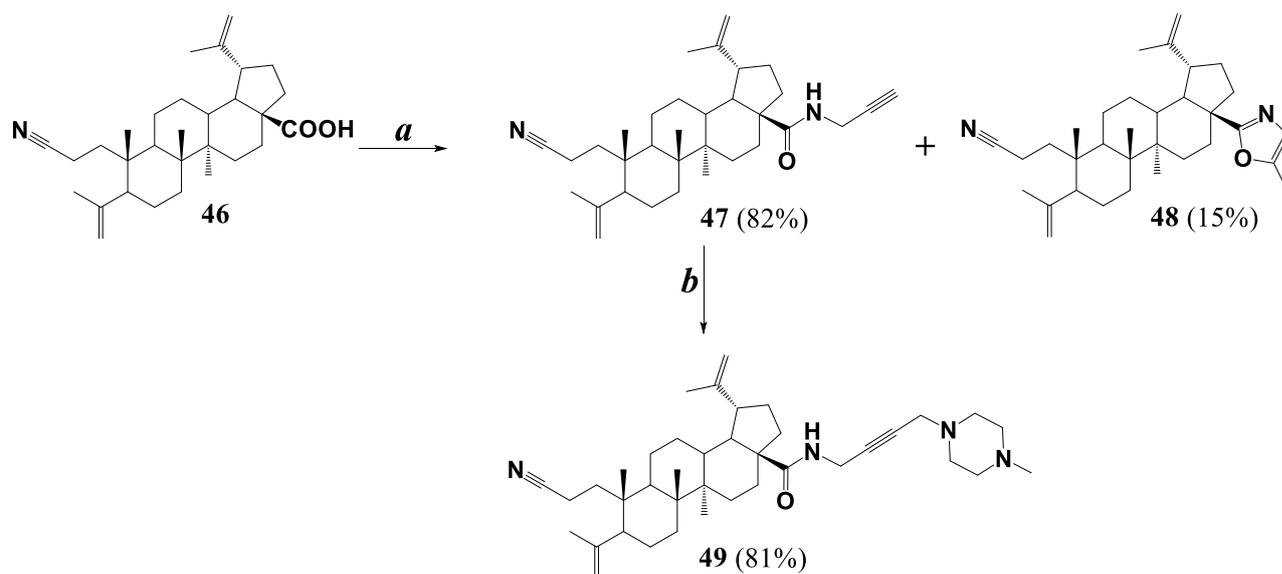


Рисунок 2.3 – Пропаргиламиноалкильные производные ряда лупана, олеанана и урсана

Для расширения библиотеки алкинилпроизводных и оснований Манниха было осуществлено пропаргилирование 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-бетулиновой кислоты **46** (схема 2.8). В результате реакции, кроме ожидаемого

алкинилпроизводного **47** (выход 82%), был выделен продукт циклизации **48** с выходом 15%.



Реагенты и условия: а. *i* $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , 20°C ; *ii* $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 20°C ; б. *N*-метилпиперазин, параформ, NaOAc , CuI , 60°C .

Схема 2.8

Для расширения библиотеки соединений Манниха, соединение **47** вовлекали в реакцию с *N*-метилпиперазином и параформальдегидом в присутствии CuI с получением пропаргиламиноалкильного производного **49** (выход 81%) (схема 2.8).

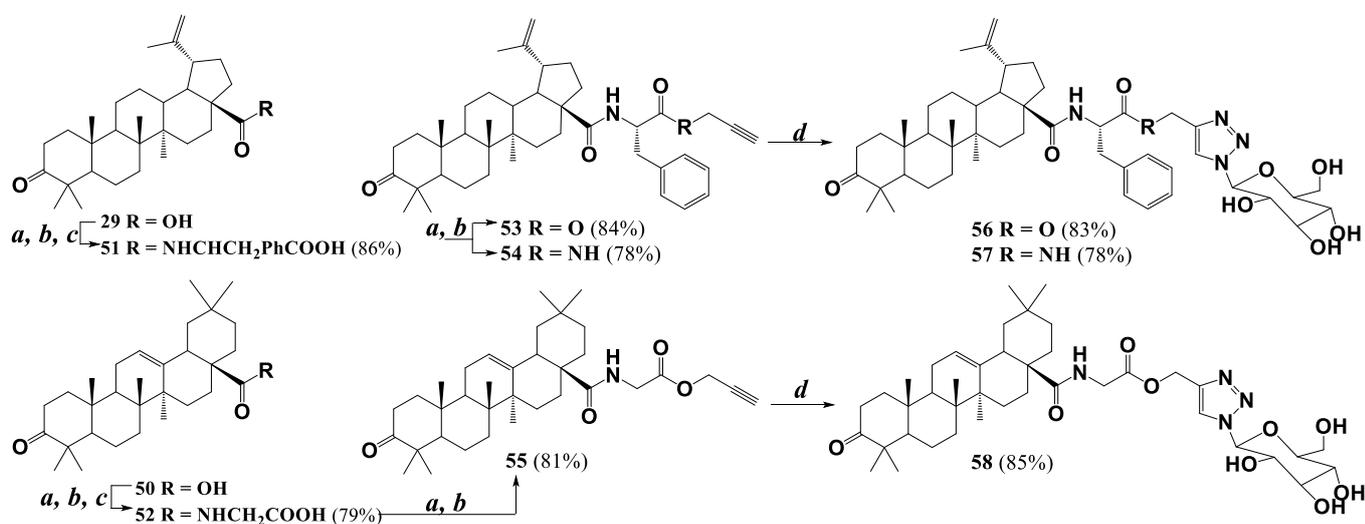
Таким образом, получена серия оснований Манниха индолотритерпеноидов. Впервые были выделены и охарактеризованы продукты внутренней циклоизомеризации – С17-метилоксазолилпроизводные, образующиеся в реакции *N*-пропаргиллирования тритерпеновых кислот с использованием пропаргиламина гидрохлорида.

Результаты исследований опубликованы в [105, 106].

2.1.5 Синтез и модификация спейсированных аминокислотами алкинилтритерпеноидов

В данном разделе описан синтез новых гибридных молекул, имеющих в своей структуре тритерпеновый остов, *L*-аминокислоту и связанный с ними 1,2,3-

триазилилуглеводный фрагмент. В качестве исходных соединений использовали биологически активные бетулоновую **29** и олеаноновую **50** кислоты [20-22]. Первоначально, на основе кислот **29**, **50** хлорангидридным методом синтезировали амиды с метиловыми эфирами *L*-глицина или *L*-фенилаланина с последующим деблокированием метоксильной защиты до кислот **51** и **52** (схема 2.9). Отметим, что глицинамидные производные тритерпеновых кислот обладают цитотоксичностью [93-95]. Дальнейшее пропаргилирование по концевой карбоксильной группе через стадию образования хлорангидридов приводило к образованию алкинилацилатов **53**, **55** или алкиниламида **54**.



Реагенты и условия: а. $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , $20\text{ }^\circ\text{C}$; б. $\text{GlyOMe}\cdot\text{HCl}$, $\text{PheOMe}\cdot\text{HCl}$, $\text{ONCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ или $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , $25\text{ }^\circ\text{C}$; в. 4H NaOH , MeOH-THF (1:1), $20\text{ }^\circ\text{C}$; д. $\beta\text{-D-глюкопиранозилазид}$, $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Na-L-Asc , $\text{tert-BuOH-H}_2\text{O}$ (1:1), $20\text{ }^\circ\text{C}$.

Схема 2.9

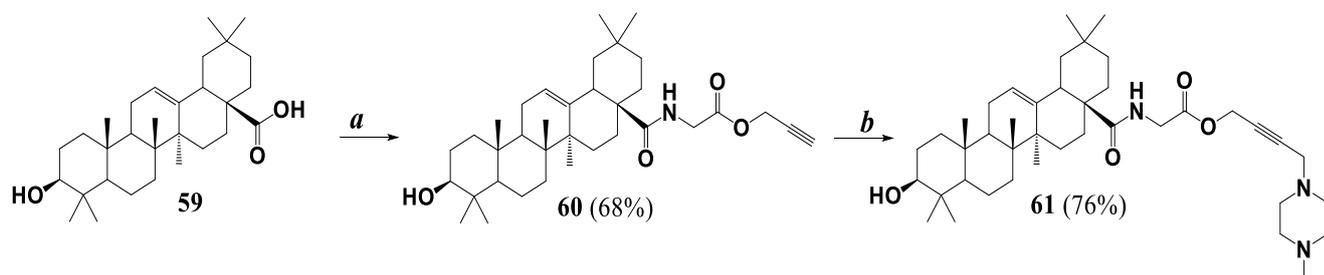
Об образовании соединений судили на основании ЯМР спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР ^1H **53** и **55** характерным был сигнал амидной связи при δ 5.59 и 6.50 м.д. соответственно. В спектре соединения **54** сигналы двух амидных связей обнаруживались при δ 6.15 м.д. и δ 6.61 м.д. Сигнал концевого алкинильного фрагмента соединений **53-55** проявлялся в области δ 2.17-2.50 м.д. в виде характерного синглета. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы амидных и эфирных связей

регистрировались в области δ 176-178 м.д., δ 168.6-169.4 м.д., соответственно, алкинильного фрагмента – в области δ 71-79 м.д.

Полученные алкинилпроизводные вводили в Cu(I)-катализируемую реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с β -D-глюкопиранозилазидом в среде *tert*-BuOH/H₂O, результатом которой являлось образование целевых гибридных триазилилпроизводных **54-58** с выходами 78-84%.

В спектрах ЯМР ¹H формирование 1,2,3-триазольного цикла подтверждалось наличием сигнала метинового протона в виде синглета в области δ 7.75-8.02 м.д., а также характерным сигналом аномерного протона фрагмента β -D-глюкопиранозы в виде дублета (*J* 7.5 Гц) при δ 5.53-5.61 м.д.

Другой способ получения гибридного алкинилтритерпеноида (с выходом 68%) заключался в конъюгации олеаноловой кислоты с пропаргилловым эфиром дициклогексилкарбодиимидным методом (схема 2.10). Дальнейшее взаимодействие с *N*-метилпиперазином в условиях реакции Манниха (параформ, CuI) привело к образованию соединения **61** с выходом 75%.



Реагенты и условия: а. 2-пропаргилглицинат гидрохлорид, DCC, HOBT, *i*Pr₂NEt, ДМФА, 20 °С; б. *N*-метилпиперазин, параформальдегид, NaOAc, CuI, 60 °С.

Схема 2.10

Структура соединения установлена с использованием метода ЯМР спектроскопии. В спектре ЯМР ¹³C наблюдаются характерные сигналы амидной при δ 178.4 м.д. и карбонильной групп при δ 169.5 м.д. Кроме того, в спектрах ЯМР ¹H наблюдаются сигналы фрагмента *N*-метилпиперазина: метильной группы в виде синглета в области δ 2.21 м.д. и метиленовых групп в виде мультиплета в области δ 2.38-2.71 м.д.

Таким образом, предлагаемый нами подход позволяет синтезировать полигибридные молекулы на основе глицин- и фенилаланинамидов тритерпеновых кислот с фрагментами 1,2,3-триазолила или вторичного амина.

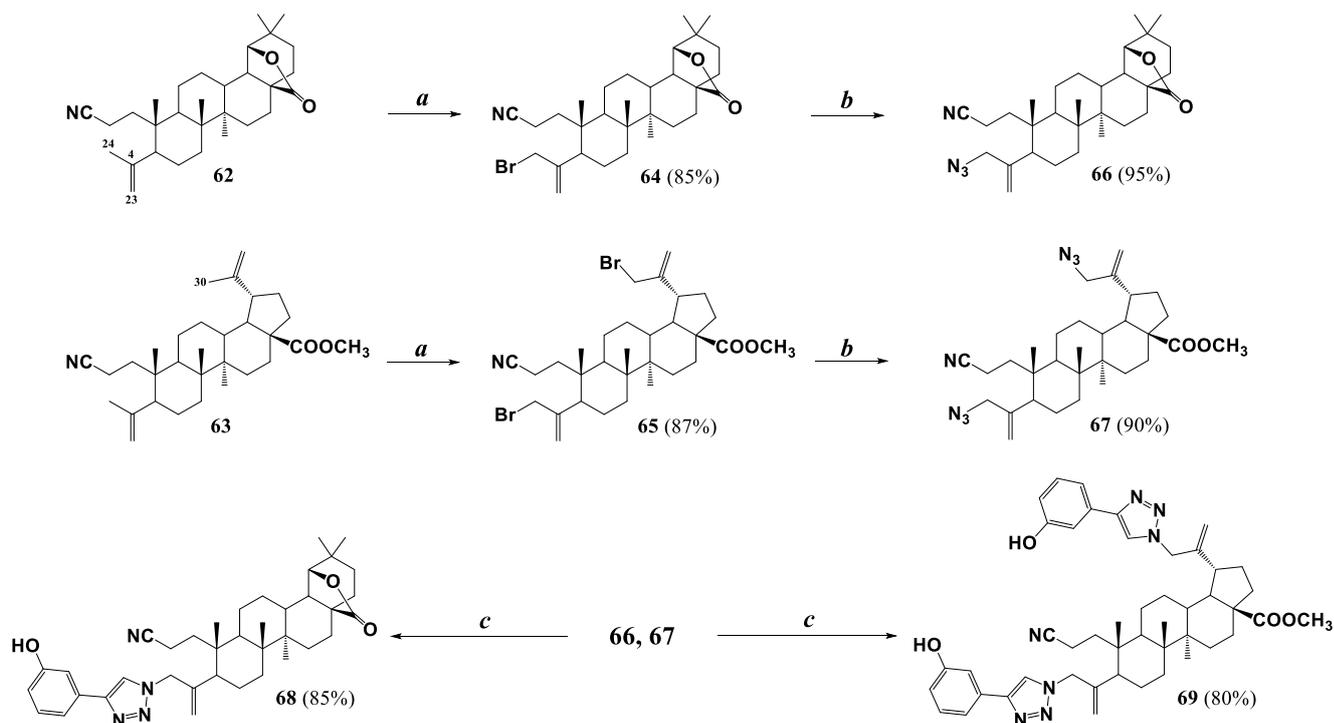
2.2 Синтез 1,2,3-триазолилпроизводных на основе 2-циано-3,4-секо-азидотритерпеноидов

Одним из способов подготовки введения гетероциклического фрагмента в молекулу является синтез С30-бромпроизводных, которые легко превращаются в С30-азидотритерпеноиды путем взаимодействия их с азидом натрия. Данный способ не нашел широкого применения. В литературе сообщалось об использовании бетулиновой кислоты либо ее ацилированных аналогов [38-43], а также аллильном бромировании 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-тритерпеноидов [44].

Введение гетероциклических фрагментов в структуру А-секо-тритерпеноидов практически не изучено, в связи с чем нами проведен ряд таких превращений. Исходные соединения **62** и **63**, полученные из бетулоновой кислоты реакцией оксимирования и перегруппировкой Бекмана II рода, бромировали *N*-бромсукцинимидом. Так, из 2-циано-3,4-секо-28-оксо-аллобетуллона **62** получили 24-бромпроизводное **64** (выход 85%), дальнейшее взаимодействие которого с азидом натрия приводило к образованию соединения **66** с выходом 95% (схема 2.11). Очистку соединений проводили колоночной хроматографией, используя в качестве элюента систему растворителей петролейный эфир-этилацетат (15:1→9:1).

Структура соединений установлена методом ЯМР спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ¹H 24-бромида **64** протоны метиленовой группы наблюдались в виде дублетов (*J* 10.3 Гц) в области 3.85 и 4.00 м.д. Появление азидной группы смещало сигналы в более сильное поле до 3.60 и 3.78 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C наблюдается сдвиг сигналов С4(23) двойной связи (146(114)→144(117) м.д.). Для соединения **66** наблюдается появление сигнала при 57 м.д., характерного для метиленового углерода при азидной функции.

Аналогичные превращения были проведены на метиловом эфире 2-циано-3,4-секо-бетулоновой кислоте **63**, которая содержит два реакционных центра для бромирования. Взаимодействие с 2 эквивалентами NBS приводило к образованию продукта полного присоединения 24,30-дибромопроизводного **65** с выходом 87%. Взаимодействием **65** с NaN_3 в описанных выше условиях получен соответствующий бис-азид **67** с выходом 90%.



Реагенты и условия: а. NBS, CCl_4 , 70°C ; б. NaN_3 , MeCN, 80°C ; в. 3-ОН-Ph-C \equiv CH, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Na-L-Asc, ДМФА, 50°C .

Схема 2.11

Структура соединений **65** и **67** подтверждена методами ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ^1H 24,30-дибромопроизводного **64** протоны C24- и C30-метиленовых групп наблюдались в виде синглетов в области δ 3.65, 3.68 (H24) и 4.0 м.д. (H30). Замена атома брома на азидо-фрагмент смещал сигналы в область δ 3.77 и 3.80 м.д. (H24), тогда как протоны при C30 резонировали в области δ 3.67 м.д.

Полученные азиды **65** и **67** вводили в Cu-катализируемую реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с 3-гидроксифенилацетиленом с получением соответствующих 1,2,3-триазолилпроизводных **68** и **69** с выходами 80 и 85%,

соответственно. Спектры ЯМР ^1H этих соединений содержали набор сигналов в области: синглет при δ 4.95 м.д., соответствующий H30 соединения **69**, дублет дублетов при δ 4.89-5.10, протон триазольного кольца резонировал в области δ ~7.75 м.д. в виде синглета.

Таким образом, нами получены новые моно- и ди-1,2,3-триазолилпроизводные на основе 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-тритерпеноидов.

Результаты исследований опубликованы в [107].

2.3 Синтез и модификация новых цианоэтильных производных тритерпеноидов и стероидов

Введение нитрильной группы в структуру тритерпеноида является одним из способов усиления биологической активности. Метил бардоксолон (CDDO-Me) и его производные, имеющие CN-группу в C2-положении, оказались в разы эффективнее нативной олеаноловой кислоты как противовоспалительные и противоопухолевые агенты [108-110]. Метилловый эфир 2-циано-3,12-диоксо-1(2),11(9)-диен-11-дезоксоглициретиновой кислоты (метил солоксолон), являющийся аналогом CDDO-Me, проявляет высокую противоопухолевую активность, в том числе в отношении линии клеток, обладающих фенотипом множественной лекарственной устойчивости [111].

Нитрильная группа, как функциональный фрагмент, является основой для дальнейших модификаций и получения производных с ценными фармакологическими свойствами. Например, восстановление цианоэтокси-фрагментов привело к аминопропокси-тритерпеноидам с противоопухолевой и противовирусной активностью [112, 113]. Цианогруппа легко превращается в тетразольный цикл, появление которого положительно сказывается на фармакологических свойствах тритерпеноидов [114, 115].

Нитрильные группы могут быть введены в структуру тритерпеноидов несколькими способами (рисунок 2.4). Например, синтез CDDO и его аналогов включает раскрытие изоксазольного цикла, сочлененного с кольцом А

тритерпеноидов [77]. В результате перегруппировки Бекмана второго рода тритерпеновых С3-оксимов образуются 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-тритерпеноиды [115]. Введение нитрильного фрагмента по карбоксильной группе описано на примере взаимодействия урсоловой кислоты с хлорацетонитрилом с получением цианометильного эфира [114].

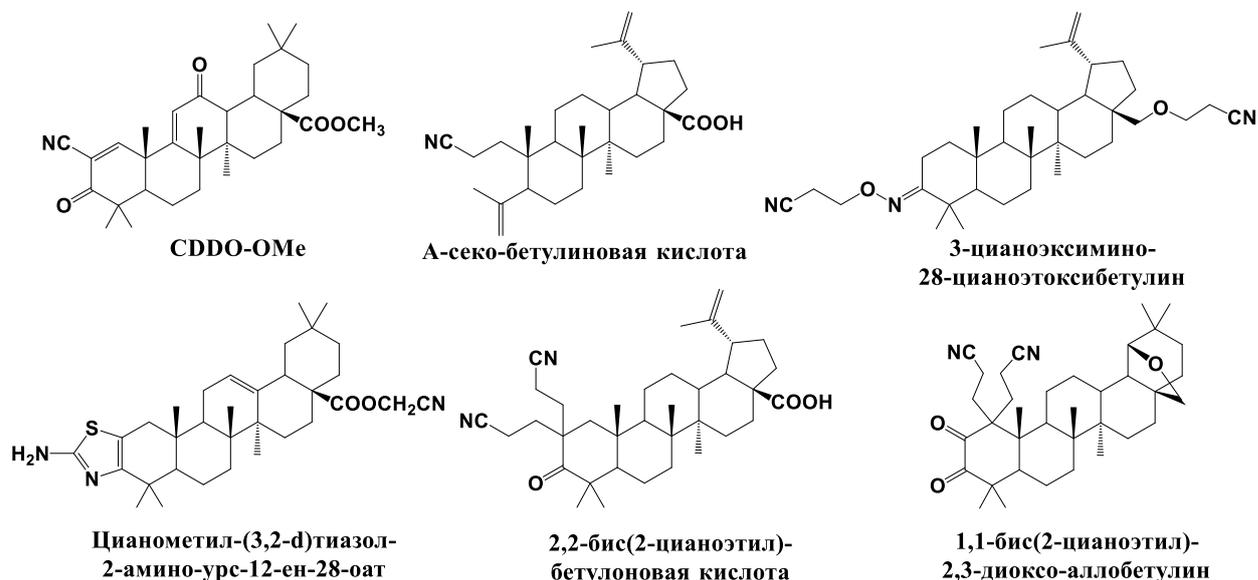


Рисунок 2.4 – Примеры тритерпеноидов с нитрильной группой

Наибольшее внимание, наряду с перегруппировкой Бекмана, получила реакция цианэтилирования тритерпеноидов по гидроксид-, оксимино-, аминогруппам [116]. Введение бис-цианоэтильного фрагмента в α -положение к 3-оксо-группе с образованием С2-бисцианоэтил-производных описано на примере метилбетулоната и глицирретовой кислоты [117, 118], цианэтилирование 2,3-диоксоаллобетулина привело к С1-бисцианоэтил-производному [119].

Введение нитрильной группы в молекулу также можно осуществить в условиях реакции Кневенагеля путем взаимодействия карбонильной группы терпеноида с малонитрилом. Однако поиск литературы в данной области ограничился работами по введению цианогрупп таким способом только на монотерпеновых субстратах [120, 121].

Принимая во внимание тот факт, что введение нитрильной группы с использованием реакции цианоэтилирования в молекулы стероидного типа в литературе практически не представлено, нами были выбраны метил 3-оксо-

литохолат и ситостерол как представители данного класса для проведения и изучения реакций цианоэтилирования и дальнейшего 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к нитрилам.

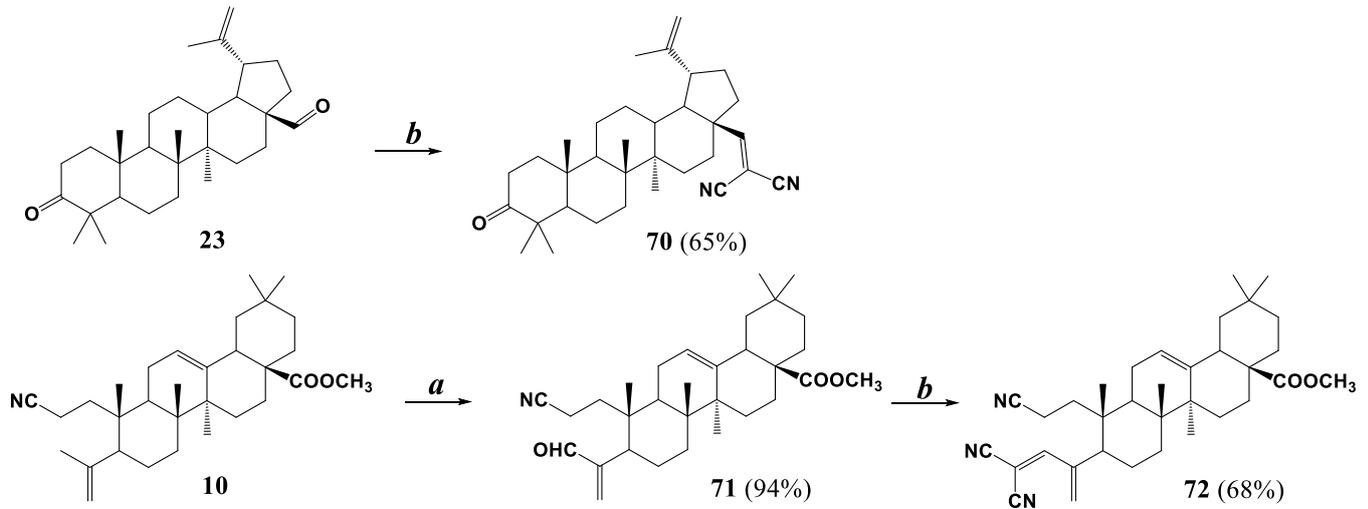
2.3.1 Реакция конденсации Кневенагеля тритерпеновых альдегидов с малононитрилом

Несмотря на динамичный ежегодный рост новых синтетических производных тритерпеноидов, среди этого разнообразия модификация альдегидной группы используется в меньшей степени, чем трансформации с участием C2, C3, C28, C20(29) атомов. Описано введение тройной связи путем нуклеофильного присоединения ацетиленсодержащих реагентов [19]. Нами в разделе 2.1.3 представлен первый синтез тритерпеновых пропаргилальдиминов и их модификация по реакции Манниха. Известно, что карбонильная группа используется в реакции конденсации Кневенагеля с малононитрилом. Вводимые в структуру нитрильные группы можно использовать в синтезе тетразолов, аминопроизводных и других превращений.

Учитывая вышесказанное, мы осуществили первый синтез непредельных нитрилов конденсацией Кневенагеля тритерпеновых альдегидов с малононитрилом (схема 2.12).

В качестве исходных структур использовали бетулоновый (**23**) и метил 2-циано-3,4-секо-4-аль-12-ен-олеаноловый (**71**) альдегиды. Соединение **71** получали окислением C24-метильной группы соединения **10** с использованием SeO₂ в 1,4-диоксане по методу [122] с выходом 94%. Взаимодействие альдегидов **23** и **71** с малононитрилом в пиридине приводило к образованию C28- и C24-непредельных нитрилов **70** и **72** со средним выходом 65%. Структура соединений **70** и **72** была подтверждена методами ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ¹H **70** и **72** наблюдался характерный синглет в области δ ~8 м.д., соответствующий протону при двойной C28 или C24 связи. В спектре ЯМР ¹³C этих же соединений присутствовали сигналы четвертичных углеродных атомов нитрильных групп при

$\delta \sim 108$ и ~ 115 м.д., тогда как атомы углерода C28 и C24 резонировали в области $\delta \sim 169$ м.д.



Реагенты и условия: а. SeO_2 , 1,4-диоксан, 100°C ; б. $\text{CH}_2(\text{CN})_2$, пиридин, 100°C .

Схема 2.12

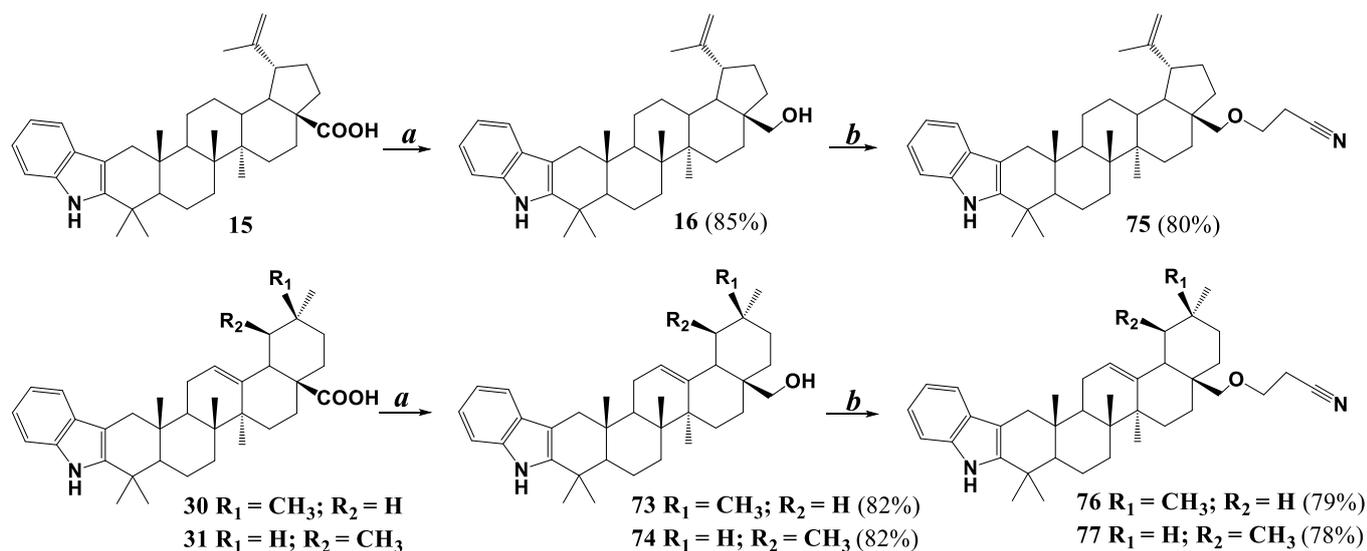
Таким образом, впервые на основе тритерпеновых альдегидов конденсацией Кневенагеля с малонитрилом синтезированы непредельные C28 и C24 дицианопроизводные.

2.3.2 Синтез 2,3-индоло-28-*O*-цианоэтоксипроизводных тритерпеноидов

Несмотря на значительное количество работ, посвященных синтезу и модификациям индолотритерпеноидов, в литературе отсутствуют примеры введения фармакофорных фрагментов по *NH*-группе индольного кольца, за исключением описанного нами синтеза тритерпеновых индоло-*N*-пропаргилпроизводных (см. раздел 2.1.2).

Об успешном цианоэтировании *NH*-группы индола и его производных сообщалось еще в середине прошлого века [123, 124], в связи с чем мы поставили задачу изучить возможность цианоэтирования *NH*-группы индольного фрагмента в молекуле тритерпеноида. В качестве исходных соединений использовали 2,3-индолотритерпеновые кислоты **15**, **30** и **31**. Их восстановление алюмогидридом лития затронуло карбоксильную группу и привело к образованию

соответствующих производных бетулина, эритродиола и уваола **16**, **73** и **74** с удовлетворительными выходами. Цианоэтированием соединений **16**, **73** и **74** двухкратным избытком акрилонитрила в 1,4-диоксане в присутствии 30% КОН и ТЭБАХ получены С28-цианоэтоксипроизводные **75-77** с выходами 78-80% (схема 2.13), что говорит о хемоселективности реакции.



Реагенты и условия: а. LiAlH_4 , ТГФ, 60 °С; б. $\text{CH}_2=\text{CHCN}$, 30% КОН, ТЭБАХ, 1,4-диоксан, 25 °С.

Схема 2.13

Строение полученных соединений установлено методами ЯМР спектроскопии. В спектрах соединений **16**, **73-74** наблюдались характерные сигналы метиленовой группы $\text{C}(28)\text{H}_2$ в виде дублетов в области δ 3.28-3.88 м.д. (ЯМР ^1H) и при δ 68-78 м.д. (ЯМР ^{13}C). В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **75-77** наблюдался характерный сигнал углеродных атомов нитрильной группы при δ 118-119 м.д.

Таким образом, цианоэтирование тритерпеновых индолов не затрагивает NH -группу индола, и в случае С28-гидроксипроизводных происходит хемоселективное образование 28-*O*-цианоэтоксипроизводных.

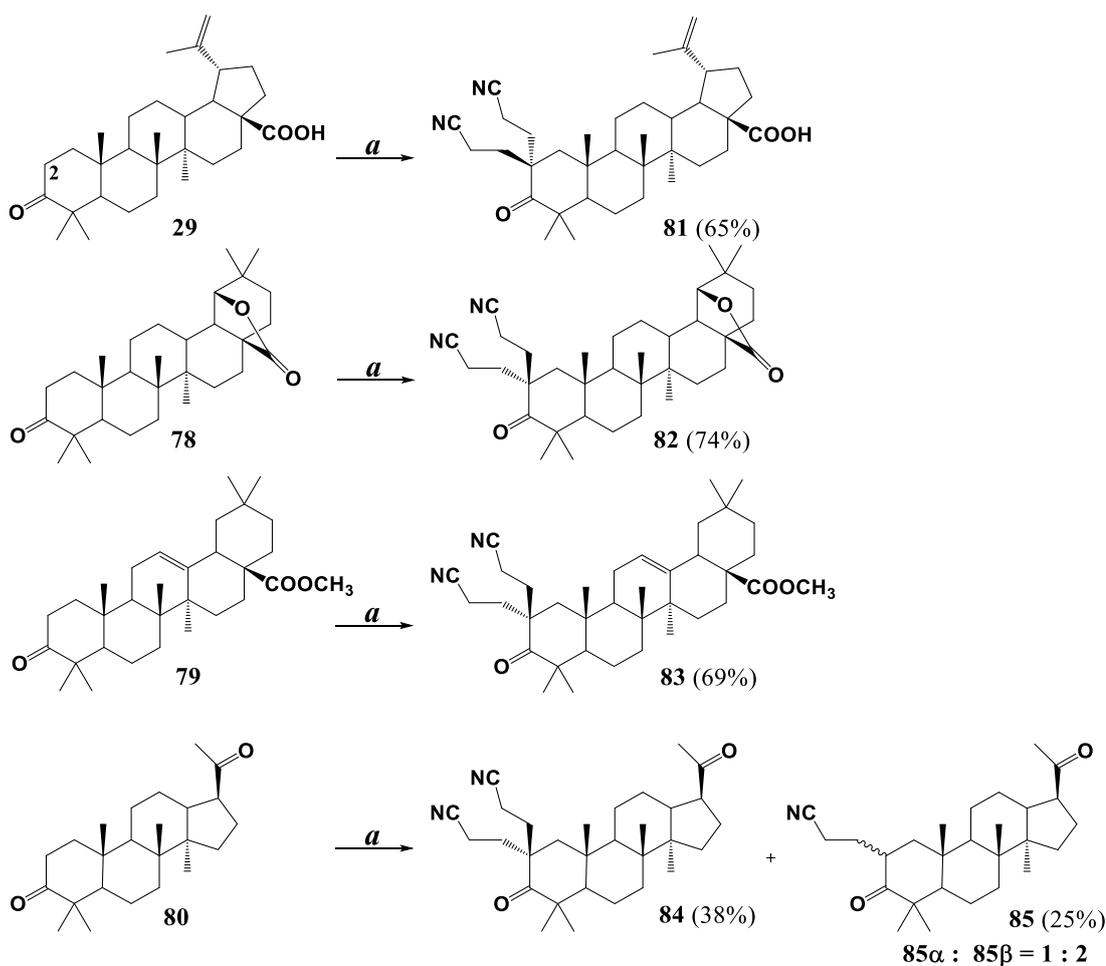
Результаты исследований опубликованы в [125].

2.3.3 Синтез моно-, ди- и трицианоэтильных производных тритерпеноидов ряда лупана, олеанана, даммарана и метил литохолата

Учитывая малочисленные данные об особенностях взаимодействия акрилонитрила с оксо-тритерпеноидами различных остовов, нами была поставлена задача синтеза новых цианоэтильных производных и изучения влияния особенностей структуры заместителей на процесс протекания реакции. В качестве объектов мы использовали оксо-тритерпеноиды ряда лупана, олеанана, даммарана. Принимая во внимание тот факт, что данный тип превращений на стероидах практически не представлен, метиловый эфир 3-оксо-литохоловой кислоты был выбран в качестве исходной молекулы стероидного типа для участия в реакции цианоэтилирования.

Взаимодействие бетулоновой кислоты **29**, 28-оксо-аллобетулона **78** и метилового эфира олеаноновой кислоты **79** с избытком акрилонитрила в диоксане в присутствии 30% КОН и ТЭБАХ проходило с образованием соответствующих 2,2-бисцианоэтильных производных **81-83** с выходами 65-74% (схема 2.14). Попытки увеличить выход продуктов реакции путем варьирования количества акрилонитрила, изменения природы растворителя или температурного режима не привели к положительному результату.

Цианоэтилирование представителя ряда даммарана – холлонгдиона **80** проходило с в соотношении 1:2 (схема 2.14). По-видимому, наличие более близко расположенного к реакционному центру ацетильного заместителя в положении С17 кольца образованием 2,2-бисцианоэтил-производного **84** (выход 38%) и хроматографически неразделимой смеси **85** (выход 25%), состоящей из 2 α - и 2 β -моноцианоэтильных производных D соединения **80** создает определенные стерические препятствия для появления второй этилцианогруппы в положении С2 кольца А. Дальнейшее взаимодействие продукта монозамещения **85** с акрилонитрилом до **84** протекало крайне медленно и с неполной конверсией.



Реагенты и условия: а. $\text{CH}_2=\text{CHCN}$, 30% KOH, ТЭБАХ, 1,4-диоксан, 25 °С.

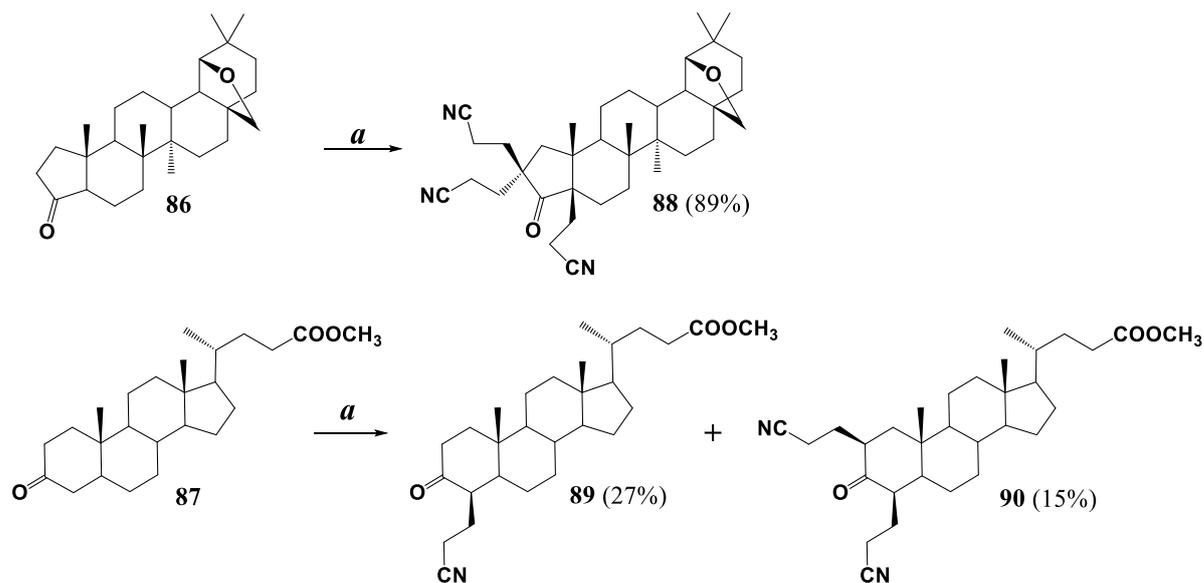
Схема 2.14

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **81-84** наблюдаются сигналы двух цианоэтильных фрагментов: два сигнала атомов углерода нитрильных групп с химическими сдвигами в области 118–120 м.д., два сигнала метиленовых атомов углерода в α -положении к группе CN (δ 12–13 м.д.) и два сигнала β -метиленовых атомов углерода (δ ~32 и ~37 м.д.). Доказательством присоединения двух цианоэтильных фрагментов к одному и тому же атому C2 служат кросс-пики { ^1H , ^{13}C } HMBC протонов в α -положении к группам CN (δ 2.0-2.3 м.д.) с четвертичным атомом C2 (δ ~48.2 м.д.), с которым, в свою очередь, взаимодействуют протоны при атоме C1.¹ В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C смеси диастереомеров **85 α** и **85 β** наблюдается двойной набор сигналов в соотношении 1:2. Использование двумерных гомо- и

¹ Двумерные корреляционные исследования выполнены с.н.с. лаб. ФХМА УФИЦ УФИХ РАН, к.х.н. Лобовым А.Н.

гетероядерных экспериментов позволило провести отнесение сигналов к 2 α - и 2 β - (2-цианоэтильным) производным. В спектре преобладающего изомера **85 β** найдены NOESY кросс-пики между протонами H2 (δ 2.97 м.д.) и α -ориентированными протонами H5 (δ 1.81 м.д.) и C28H3 (δ 1.12 м.д.), что указывает на β -конфигурацию 2-цианоэтильного заместителя. Для минорного изомера **85 α** кросс-пики наблюдались между H2 (δ 2.89 м.д.) и протонами метильных групп C19H3 и C29H3, что соответствует α -ориентации 2-цианоэтильного заместителя (Приложение. Рисунок А. 2 и А. 3).

3-Оксо-соединения **86** и **87** отличались наличием трех или четырех реакционноспособных атомов водорода в α -положениях по отношению к 3-оксо-группе кольца А. Взаимодействие соединения **86** с акрилонитрилом в описанных выше условиях приводило к 2,2,5 β -трицианоэтил-производному **88** с выходом 89% (схема 2.15).



Реагенты и условия: а. $\text{CH}_2=\text{CHCN}$, 30% KOH, ТЭБАХ, 1,4-диоксан, 25 °С.

Схема 2.15

Получить ди- или моноцианоэтил-производное не удалось даже при стехиометрическом соотношении реагентов. Цианоэтилирование метилового эфира литохолевой кислоты **87** приводило к 4 β -цианоэтил- **89** (27%) и 2 β ,4 β -дицианоэтил- **90** (15%) производным (схема 2.15). Необходимо отметить, что в данном случае наблюдается общее снижение выхода, реакция проходит

преимущественно по положению С4. Образование продукта полного цианоэтилирования по α -положениям С2 и С4 не обнаружено.

Структура и стереохимия соединений **88-90** установлена с использованием двумерных корреляционных методов ЯМР. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **88** наряду с сигналами и характерными взаимодействиями $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ двух цианоэтильных фрагментов, присоединенных к кольцу А в положении С2, наблюдается третий набор сигналов цианоэтильного фрагмента (δ_{C} 11.69, 31.45, 119.23 м.д.). Положение третьей 2-цианоэтильной группы было установлено на основании данных спектра $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC, в котором присутствуют кросс-пики протонов метиленовой группы С38 (δ 2.01 и 2.35 м.д.) с четвертичным атомом С5 (δ 56.74 м.д.), а также взаимодействия HMBC H6 α /C37, C25H3/C5, C37H2/C6 и C37H2/C10. В результате анализа спектра $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ NOESY были найдены кросс-пики C25H3/C37H2, H6 α /C37H2, что позволяет утверждать, что цианоэтильный фрагмент в положении С5 имеет в β -конфигурацию (Приложение. Рисунок А. 4). В спектрах ЯМР ^{13}C и ^{15}N соединения **89** найдены сигналы цианоэтильной группы (δ_{C} 22.51, 15.31, 120.08, δ_{N} 244.51 м.д.). Кросс-пики H6 α /C4, H5/C26, C27H2/C4 и C26H2/C5 в спектре $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC свидетельствуют о том, что 2-цианоэтильный фрагмент находится в положении С4 (δ 49.67 м.д.). β -Ориентация 2-цианоэтильной группы при С4 была определена с помощью спектров NOESY и COSY-DQF. В спектрах NOESY проявляются корреляции между H4 (δ 2.78 м.д.) и H9 (δ 1.58 м.д.), а в спектре ЯМР ^1H наблюдается трансдиаксиальная КССВ $^3J_{4,5}$ 11.8 Гц, что указывает на α -ориентацию протона H4 (Приложение. Рисунок А. 5). В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C динитрила **90** наблюдаются сигналы двух 2-цианоэтильных фрагментов. Согласно данным спектров HMBC, цианоэтилирование прошло по положениям С2 и С4, на что указывают кросс-пики C29H2/C2, C26H2/C4. Для протонов при С2 и С4 в спектре ЯМР ^1H наблюдаются константы $^3J_{2,1a}$ 13.8 и $^3J_{4,5}$ 11.9 Гц, которые характерны для аксиальных протонов в α -ориентации. В спектрах NOESY в пользу 2 β , 4 β -бис(2-цианоэтил) производного свидетельствуют кросс-пики между протонами H2 (δ 2.60 м.д.) и H4 (δ 2.86 м.д.) и корреляции этих

протонов с протоном Н9 (δ Н 1.65 м.д.), α -конфигурация которого следует из исходного соединения (Приложение. Рисунок А. 6).²

Таким образом, синтезированы новые цианоэтильные производные тритерпеноидов и стероидов [126]. Установлено, что направление и выход продуктов реакции в значительной степени зависит от структуры полициклического остова, в том числе к типу заместителей в положении С17.

Результаты исследований опубликованы в [126].

2.3.4 Синтез 1,2,3,4-тетразолилпроизводных на основе 2-циано-этил-/этоксиди 3,4-секо-2-циано-4(23)ен-тритерпеноидов

Известно, что тетразольный цикл является перспективным фармакофорным фрагментом, часто используемым при разработке новых лекарств. Этот гетероцикл является стабильным биоизостерическим аналогом карбоновой и цис-амидной функциональных групп [127]. За последнее десятилетие успешно использовался синтетический подход введения фрагментов изомерных форм тетразола (NH-незамещенные, NH-замещенные, 1H-1-замещенные и др.) в структуру молекул при разработке перспективных противоопухолевых агентов. (рисунок 2.5).

Среди полусинтетических тетразолил-производных природных соединений (биогенных кислот, пептидов, стероидов, тритерпеноидов) были обнаружены соединения с умеренными противоопухолевыми свойствами [114, 123]. 3-О-замещенные производные урсоловой кислоты, содержащие в С28-положении тетразольный фрагмент, проявили потенциальную противоопухолевую активность, связанную с ингибированием транскрипции HIF-1 α со значениями IC₅₀ 0.8 и 4.7 μ М [115]. Представлен синтез тритерпеноидов с фрагментами тетразола ряда даммарана, лупана, олеанана и урсана [128-131], полученных модификацией цианоэтоксипроизводных.

² Двумерные корреляционные исследования выполнены с.н.с. лаб. ФХМА УФИЦ УФИХ РАН, к.х.н. Лобовым А.Н.

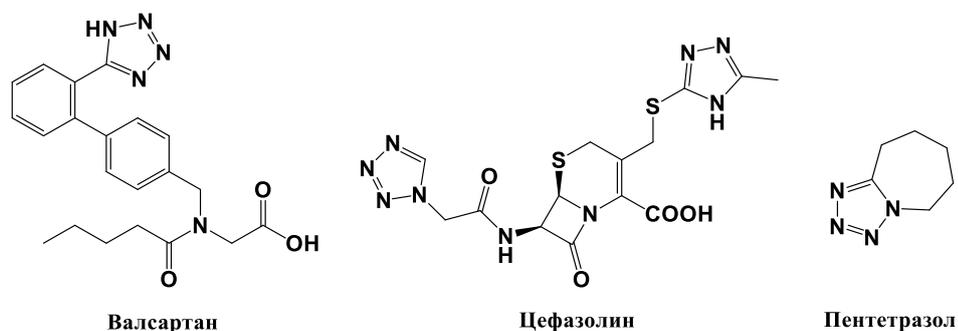


Рисунок 2.5 – Противоопухолевые агенты с фрагментом тетразола

Основываясь на продуктах цианэтилирования тритерпеноидов и 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-производных, доступных в результате перегруппировки Бекмана, представлял интерес синтез модификантов с введением фрагмента тетразола по положениям C2, C3 и C12 остова.

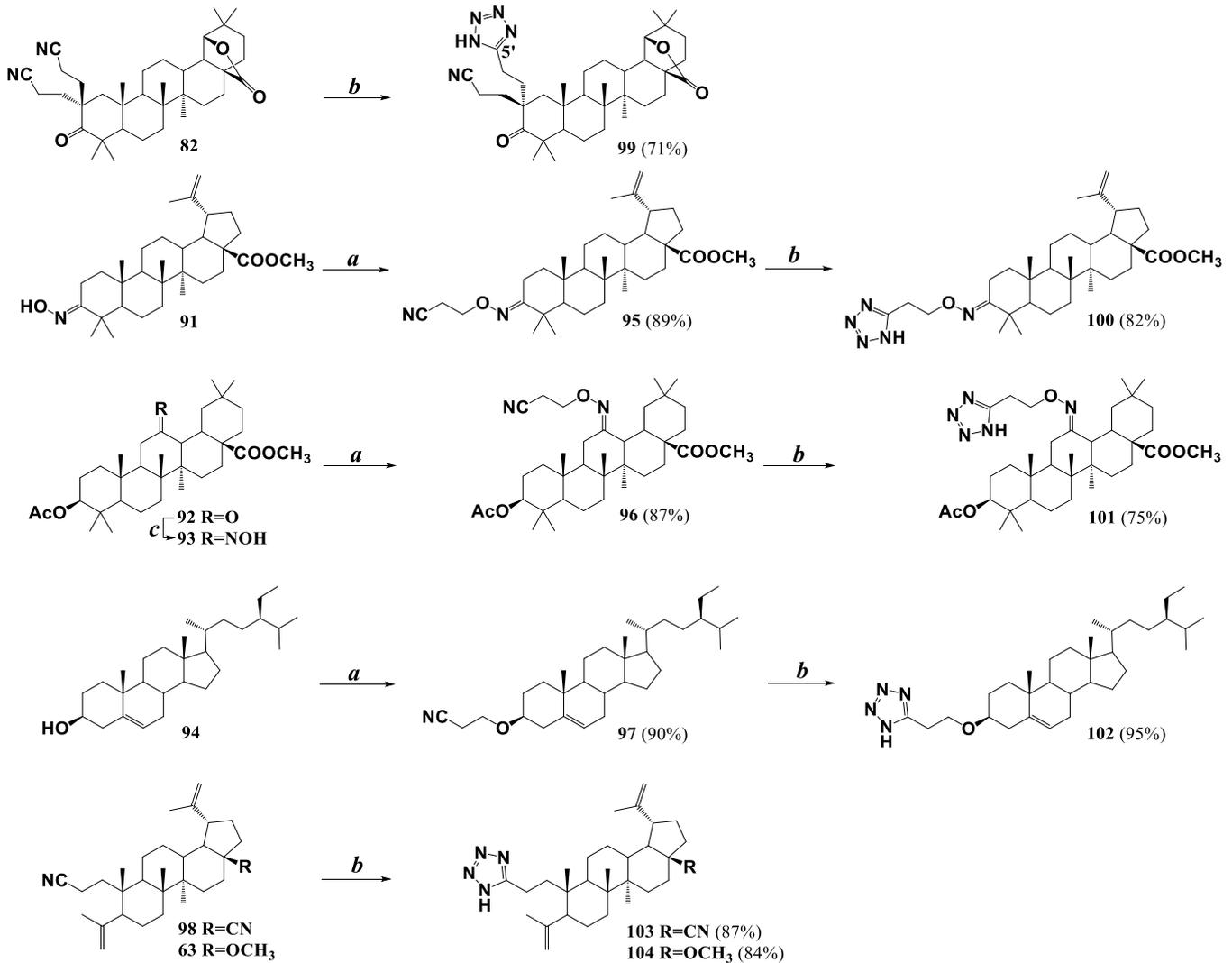
Основным способом получения тетразолов является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилов к азидам. В качестве исходных объектов использовали 2,2-дициано-28-оксо-аллобетулон **82**, 3-*N*- и 12-*N*-цианоэтокси-иминотритерпеноиды **95** и **96**, 3-*O*-цианоэтокси-ситостерол **97**, полученные по известной методике [126] (схема 2.16). 12-Оксо-группу метил 3-ацетокси-олеаноата **92** получали в результате окисления озоном C12(13)-ненасыщенной связи согласно [70]. Оксиминопроизводные **91** и **93** получали стандартно действием гидросиламина гидрохлорида в пиридине при кипячении.

В результате взаимодействия цианоэтилпроизводных **82**, **95-97** с NaN_3 при кипячении в среде ДМФА в присутствии хлорида аммония получили тетразолил-производные **99-101** с выходами 71-95% после хроматографической очистки.

Взаимодействие А-секо-нитрилов **63** и **98** с азидом натрия в аналогичных условиях привело к образованию тетразоло-производных **103** и **104** (схема 2.16). В случае соединения **103** реакция проходила хемоселективно по положению C3, что можно объяснить возможными стерическими затруднениями положения C28.

Наибольший выход реакции (95%) наблюдался в синтезе соединения **102** на основе 3-*O*-цианэтил-ситостерола, что указывает на возможное влияние стерических факторов. Наличие 23,24-гем-диметильных групп в структуре тритерпеноидов **99** и **100** в целом снижало выход реакции на 15-20%. Затрудненный

подход NaN_3 к кольцу С также могло быть причиной уменьшения выхода 12-*N*-оксимино-производного **101**. Выход продуктов реакции на основе А-секо-производных был сравним с выходом соединений **100-102**. Реакция соединения **82** проходила с наименьшим выходом и с образованием моно-тетразолилпроизводного **96**, несмотря на попытки увеличить время реакции и количество реагентов, что указывает не только на влияние гем-диметильных групп, но и на стерическое влияние второй цианоэтильной группы.



Реагенты и условия: а. $\text{CH}_2=\text{CHCN}$, 30% KOH , ТЭБАХ, 1,4-диоксан, 25 °С; б. NaN_3 , NH_4Cl , ДМФА, 150 °С; с. $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOAc , EtOH , 70 °С.

Схема 2.16

Строение синтезированных соединений **99-104** подтверждено данными ЯМР спектроскопии. В спектрах отсутствовал сигнал нитрильной группы в области 118-

120 м.д. и наблюдался характерный сигнал в области 154-156 м.д., соответствующий C5' углеродному атому тетразольного цикла. В спектре ЯМР ^{13}C соединений **99** и **103** наблюдалось исчезновение только одного сигнала нитрильной группы, а доказательством циклизации по α -цианоэтильной группе соединения **99** являются двумерные гомо- и гетероядерные эксперименты. В спектре NOESY наблюдались кросс-пики для метиленовых протонов при C5' (δ_{H} 2.33 и 2.42 м.д.) с сигналом метильной группы C25 (δ_{H} 0.73 м.д.), что указывает на β -ориентацию цианоэтильного заместителя. Для тетразолил-этильного заместителя наблюдаются NOESY кросс-пики сигналов H_B-34 (δ_{H} 2.43 м.д.) и H_A-35 (δ_{H} 2.68 м.д.) с сигналом α -ориентированной метильной группы C23 при δ_{H} 1.18 м.д., что также подтверждает (*R*)-конфигурацию C2 хирального центра (Приложение. Рисунок А. 7). Таким образом, методом 1,3-диполярного циклоприсоединения азиды натрия к нитрилам осуществлен синтез новых производных тритерпеноидов и стероидов, содержащих 1,2,3,4-(тетразол-5-ил)-этоксильный и –этокси-иминный фрагменты в положениях C2, C3, C12 а так же в C3 положении А-секо-производных ряда лупана. Установлено, что на выход продукта реакции влияют стерические факторы, а именно влияние 23,24-гем-диметильных групп и наличие второй цианоэтильной группы в положении C2.

2.4 Противоопухолевая активность новых производных тритерпеноидов

Изучение противоопухолевой активности проводили в Национальном институте рака США (NCI, Germantown, MD, USA) в отношении 60 клеточных линий 9 типов рака (Приложение Б. 1-11).

Показано, что среди C19- и C5-алкинилпроизводных соединений **9** обладает умеренной активностью в отношении клеточных линий лейкемии (SR 20.14%) и рака толстой кишки (HTC-15 29.16%, HT29 27.28%). В ряду замещенных по NH-положению индольного кольца производных основание Манниха **22** оказалось активным в отношении клеточных линий лейкемии (CCRF-CEM -0.75%, K-562%

12.66%, SR 0.53%), рака ЦНС (U251 25.04) и толстой кишки (HT29 30.37). Пропаргилальдимин ряда лупана **25** вызывал гибель клеток линий лейкемии (HL-60(TB)) и рака почек (IGROV1, UO-31) со значениями -14.26%, -10.91% и -78.19%, соответственно. Среди пропаргиламиноалкильных производных 2,3-индотритерпеновых кислот соединение **42** оказалось наиболее активным в отношении клеток лейкемии (SR -2.2%) и немелкоклеточного рака легких (NCI-H460 (-25.3%))

Наиболее активные соединения **48** и **104** были исследованы на цитостатическую активность в отношении тех же 60 клеточных линий при пяти концентрациях (100, 10, 1.0, 0.1 и 0.01 μM). Результаты получены в виде значений GI_{50} (молярная концентрация соединения вызывающая ингибирование 50% раковых клеток) (Приложение. Таблица В. 1-4, Таблица Г. 1).

Соединение **48** проявило высокую противоопухолевую активность в отношении всех клеточных линий со значением GI_{50} в диапазоне от 1.03 до 16.4 μM . Наибольшая противораковая активность наблюдалась в отношении немелкоклеточного рака легкого со значением GI_{50} 1.03 μM (NCIH322M), 1.56 μM (HOP-92) и 1.90 (NCI-H522); значение GI_{50} в отношении всех лейкозных клеточных линий варьировалось от 2.44 до 2.99 μM . Соединение **48** было цитотоксичным в отношении клеточных линий меланомы со значением GI_{50} 1.95 μM (LOX IMVI), 2.38 μM (UACC-62) и 2.65 μM (MALME-3M); в отношении клеточных линий рака почек с GI_{50} 2.80 μM (CAKI-1), 2.14 μM (RXF 393), 1.40 μM (TK-10); в отношении клеточной линии рака предстательной железы PC-3 с GI_{50} 1.83 μM и рака молочной железы с GI_{50} 2.53 μM (MDA-MB-231/ATCC), 2.87 μM (MCF7), 3.00 μM (MDA-MB-468).

Для соединения **104** значение GI_{50} находилось в диапазоне от 3.46 до 53.4 μM . Наибольшая ингибирующая активность наблюдалась в отношении клеточных линий рака предстательной железы с GI_{50} 3.46 μM (PC-3). Соединение **104** также проявило умеренную противоопухолевую активность в отношении клеточных линий лейкемии со значением GI_{50} 4.07 μM (RPMI-8226) и 6.72 μM (CCRF-CEM),

немелкоклеточного рака легких (НОР-92 $GI_{50}=8.08 \mu M$), меланомы (UACC-62 $GI_{50}=5.35$).

Изучение антидиабетической активности проводили во Вьетнамской академии наук и технологий (VAST, Ханой). 3-*O*-[2-(1*H*-тетразол-5-ил)этил]-24-этилхолан-5-ен **102** был выявлен как наиболее активный ингибитор α -глюкозидазы со значением $IC_{50} 0.04 \mu M$ (препарат сравнения акарбоза $IC_{50} 189 \mu M$).

2.4.1 Молекулярный докинг

Согласно литературным данным, тритерпеноиды могут влиять на молекулярный путь регуляции окислительного стресса Keap1-Nrf2 [132, 133]. Окислительный стресс может привести к повреждению внутриклеточных структур и развитию злокачественных клеток. Белок Keap1 является репрессором фактора транскрипции Nrf2, активирующего транскрипцию генов белков, нейтрализующих вредные для клетки соединения [134]. Мы провели молекулярное моделирование³ возможного взаимодействия наиболее активного нового соединения **48** с белком Keap1 по сравнению с известным ингибитором Cpd16 (Рисунок 2.6).

Сайт связывания домена Кельча представляет собой глубокую цилиндрическую полость гидрофильной природы, в основном представленную полярными аминокислотными остатками. Симметричная молекулярная структура молекулы Cpd16 имеет два полярных центра в виде сульфоксильных групп, которые участвуют в образовании водородных связей с аминокислотными остатками SER508 и SER602. Конформация Cpd16 в центре полости стабилизируется благодаря стековым взаимодействиям метоксифенильных заместителей. π -Система нафталинового центра молекулы может электростатически взаимодействовать с катионом гуанидина аминокислотного остатка ARG415 (A). Соединение **42** может успешно встраиваться в полость домена Кельча, занимая молекулярный объем, близкий к Cpd16 (B). Соединение **42**

³ Молекулярное моделирование выполнено в программе Автодок в Ина с.н.с. лаб. метаболитных средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, к.х.н. Бабковым Д.А.

имеющее несколько полярных центров за счет атомов азота в метилоксазольном заместителе и цианогруппе, способных образовывать водородные связи, может взаимодействовать с аминокислотными остатками ARG415 и GLN530, соответственно. Цикл оксазола может образовывать стековое взаимодействие с π -системой TYR334 (C).

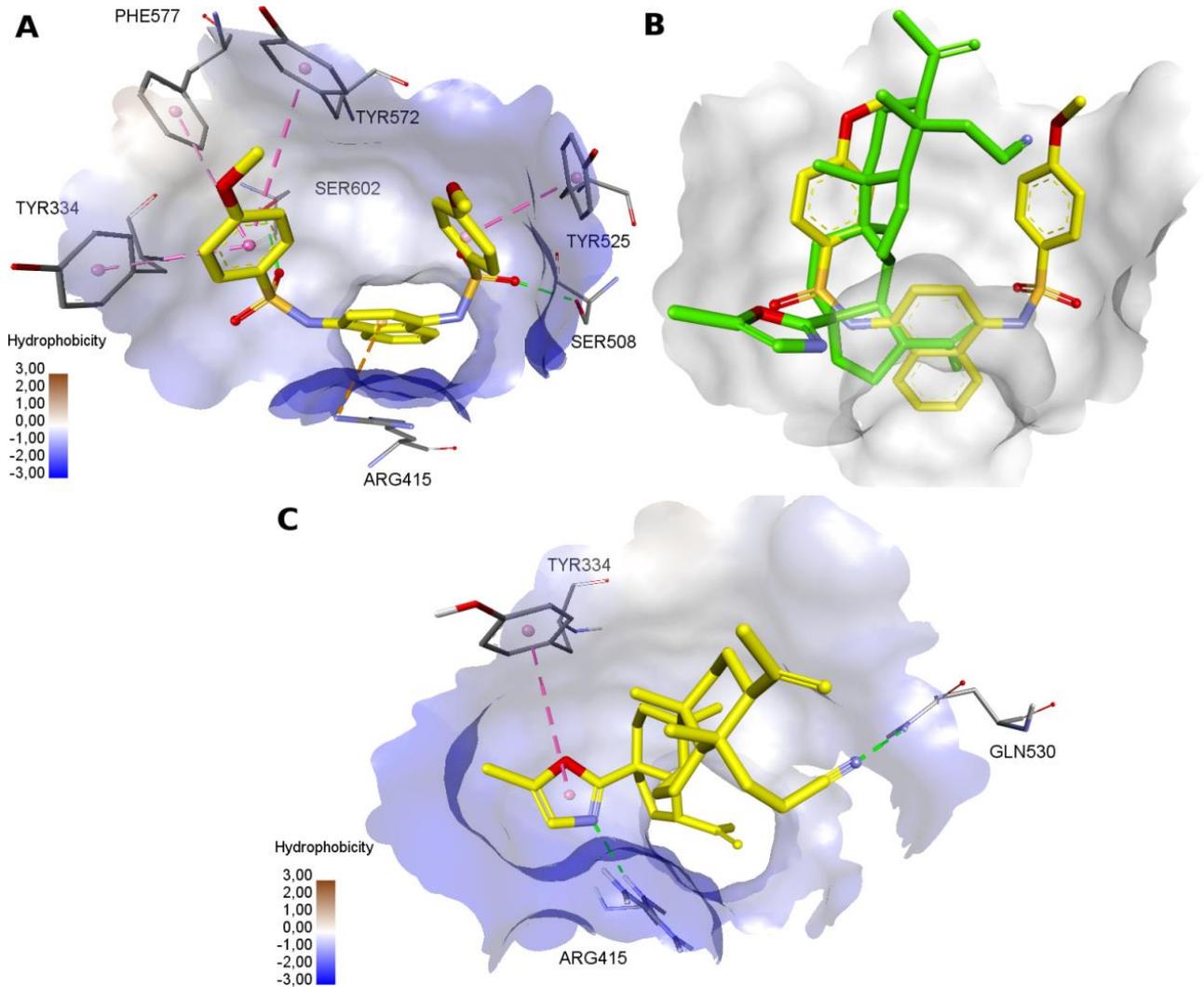


Рисунок 2.6 – Стыковка в кельчском домене Кеар1. Нековалентные взаимодействия наиболее благоприятных вариантов стыковки соединений: А- Srpd16 (-6,714 ккал/моль) и В-48 (-4,677 ккал/моль) показаны пунктирными линиями: зеленые-водородные связи, оранжевые-электростатические взаимодействия, фиолетовые-стековые взаимодействия (гидрофобные взаимодействия опущены). Б - суперпозиция структур на активном сайте

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерчески доступные реагенты (чистота $\geq 98\%$). Температуры плавления определяли на микростолике “Rapido PHMK05” (Nagema, Германия). Оптическое поглощение измеряли на поляриметре “Perkin-Elmer 241 MC” (PerkinElmer, США) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ – этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100-120 °С в течение 2-3 мин. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе Euro EA-3000 (Eurovector, Италия), основной стандарт ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO₂ (Silica 60, Macherey-Nagel). Масс-спектры соединений снимали на приборе LCMS-2010 EV (Shimadzu, Япония). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III (Bruker, США) с рабочей частотой 500.13 МГц (¹H) и 125.47 МГц (¹³C) с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Соединения **1** [21], **10**, [135], **15** [136], **16** [136], **18** [84], **23** [137], **24** [137], **29** [137], **30** [139], **31** [138], **32** [140], **33** [136], **46** [115], **62** [115], **63** [115], **78** [137], **79** [141], **80** [142], **86** [143], **91** [116], **95** [116] получали согласно описанным ранее методикам.

3.1 Общие методики синтеза

А: Методика синтеза C19- и C5-алкинилпроизводных Смесь 1 ммоль исходного тритерпеноида, 0.21 г (1 ммоль) PCl₅ и каталитического количества ДМАП в 15 мл осушенного пиридина кипятили с обратным холодильником 2 ч. Реакционную массу выливали в H₂O/H⁺ (50 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, очищали

колоночной хроматографией на Al_2O_3 (элюент петролейный эфир/этилацетат 90:10→85:15 для **2**, 15:1→9:1 для **12**.)

Б: Методика синтеза оснований Манниха. К раствору 1 ммоль исходного тритерпеноида в 12 мл безводного 1,4-диоксана в атмосфере аргона последовательно прибавляли 0.3 г (10 ммоль) параформа, 0.13 мл (1.2 ммоль) *N*-метилпиперазина или 0.10 мл (1.2 ммоль) морфолина, 0.41 г (5 ммоль) NaOAc и 0.01 г (0.05 ммоль) CuI. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течении 10 ч. По окончании реакции реакцию массу выливали $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ (50 мл), продукт экстрагировали CHCl_3 (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×20 мл), сушили над CaCl_2 , упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 100:0→90:10 CHCl_3 :MeOH).

В: Методика синтеза амидов и эфиров тритерпеновых кислот.

К раствору 1 ммоль исходной кислоты в 15 мл осушенного CH_2Cl_2 добавляли по каплям 0.08 мл (1 ммоль) $(\text{COCl})_2$ и Et_3N (2 капли). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 часа (раствор становился насыщенно желтым). Далее растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса, остаток растворяли в 15 мл осушенного CH_2Cl_2 , добавляли 1.5 ммоль соответствующего реагента (пропаргиловый спирт, гидрохлориды аминокислот или пропаргиламина) 0.04 мл триэтиламина, реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 3 ч. Органический слой разбавляли холодной водой (20 мл) и отделяли. Водный слой экстрагировали хлороформом (2×15 мл), объединенные экстракты промывали 5% HCl (3×15 мл), водой (2×15 мл), сушили над CaCl_2 , растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Очистку экстрактов проводили с использованием колоночной хроматографии на Al_2O_3 элюируя последовательно смесью петролейный эфиром – хлороформ (1:0→1:2).

Г: Общая методика бромирования. Смесь 1 ммоль исходного тритерпеноида и 0.3 г (1.7 ммоль) (для синтеза **64**) или 0.60 г (3.4 ммоль) (для синтеза **65**) *N*-бромсукцинимид в сухом CCl_4 (15 мл) кипятили 2 ч. Далее реакцию смесь выливали в H_2O (30 мл), органический слой отделяли,

промывали H_2O (2×30), сушили над CaCl_2 . Сырой продукт хроматографировали на колонке с SiO_2 элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат (15:1→9:1) с получением кристаллов белого цвета.

Д: Общая методика синтеза азидов тритерпеноидов. Смесь 1 ммоль исходного соединения, 1 ммоль (для синтеза **66**) или 2 ммоль (для синтеза **67**) NaN_3 (0.07 г) в 20 мл сухого MeCN кипятили 24 ч, затем реакционную смесь выливали в $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ (50 мл), осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе. Сырой продукт хроматографировали на колонке с SiO_2 элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат (15:1→9:1) с получением кристаллов белого цвета.

Е. Общая методика реакции Кневенагеля. 1 ммоль исходного соединения **1** и 0.13 г (2 ммоль) $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ в 10 мл пиридина кипятили с обратным холодильником 8 ч. Реакционную массу выливали в $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ (50 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, остаток хроматографировали на Al_2O_3 элюируя смесью петролейный эфир-хлороформ (2:1→0:1).

Ж: Общая методика цианоэтилирования. Смесь 1 ммоль исходного соединения, 0.21 мл (4 ммоль) акрилонитрила, 0.10 г (0.44 ммоль) VnEt_3NCl (триэтилбензиламмоний хлористый) и 0.3 мл 30%-ного КОН в 20 мл 1,4-диоксана перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона 5 ч. Далее реакционную смесь выливали на 100 г льда с 5%-ной HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, хроматографировали на колонке с SiO_2 , элюируя последовательно смесью петролейный эфир–этилацетат (15:1→4:1).

3β,28-Диацетокси-29-нор-луп-20(30)-ин (2). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 0.43 г (85%). R_f 0.81. Т.пл. 198–200°C. $[\alpha]_D^{20} -33$ (с 2.60, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.80, 0.81, 0.82, 0.87, 0.93 5с (15H, 5 CH_3), 1.15–1.85 м (25H, CH, CH_2), 1.99 и 2.01 2с (6H, 2 COCH_3), 2.03 д (1H, H^{30} , J 2.2 Гц), 3.65 и 4.15 оба д (2H, H^{28} , J 7 Гц), 4.42–4.50 м (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.4, 15.8, 15.9, 16.3, 18.0, 20.5, 20.8, 21.1, 21.1, 23.5, 26.4, 26.7, 27.8, 29.4, 29.6, 30.8, 33.9,

36.9, 36.9, 37.6, 38.2, 40.7, 42.5, 45.9, 49.9, 53.8, 55.2, 62.0 (C^{28}), 68.6 (C^{30}), 80.6 (C^3), 89.8 (C^{20}), 170.7, 171.1. MS (APCI): m/z 512 [$M+H$]⁺. Найдено, %: С 77.48; Н 9.97. $C_{33}H_{50}O_4$. Вычислено, %: С 77.60; Н 9.87.

3 β ,28-Диацетокси-20-хлоро-29-нор-луп-18(19),20(30)-диен (3). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 0.02 г (4%). R_f 0.86. Т.пл. 115–117°C. $[\alpha]_D^{20} +26$ (c 1.3, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.82, 0.84, 0.91, 1.05, 1.17 5с (15H, 5CH₃), 1.18–2.20 м (28H, CH и CH₂), 2.01 и 2.19 2с (6H, 2COCH₃), 3.87 и 4.38 оба д (4H, H²⁸, J 11 Гц), 4.45 дд (1H, H³, 1J 10.8 Гц, 2J 5.4 Гц), 5.25 и 5.08 оба уш.с (2H, H³⁰). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ , м.д.: 15.7, 16.5, 16.9, 17.6, 18.3, 20.9, 21.1, 21.4, 23.8, 26.6, 28.0, 28.2, 28.6, 32.5, 34.8, 35.3, 36.9, 37.3, 38.7, 40.6, 40.9, 43.8, 51.1, 52.4, 55.6, 67.2 (C^{28}), 80.9 (C^3), 114.6 (C^{30}), 135.2 (C^{19}), 138.2 (C^{18}), 143.3 (C^{20}), 171.1 (COCH₃), 171.3 (COCH₃). MS (APCI): m/z 546 [$M+H$]⁺. Найдено, %: С 72.90; Н 9.98; О 11.87; Cl 6.72. $C_{33}H_{49}ClO_4$. Вычислено, %: С 72.70; Н 9.06; О 11.74; Cl 6.50.

Методика синтеза соединений 4-8. Раствор 0.51 г (1 ммоль) соединения **2** в 2.5 мл CH_2Cl_2 в атмосфере аргона добавляли к смеси 1 ммоль соответствующего моно-азидо (2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-1-азидо-1-дезоксо- β -D-глюкопираноза (0.38 г), азидобензол (0.13 г), 1-азидо-4-хлорбензол (0.15 г), 1-азидо-4-фторобензол (0.13 г) или 0.04 г (0.5 ммоль) 1,4-бис(азидометил)бензола и $[Cu(\mu-OH)(TMEDA)]_2Cl_2$, (0.005 г, 0.01 ммоль (для **4-7**) или 0,012 г, 0.02 ммоль (для **8**)) в 2.5 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течении 10-12 ч. Растворитель упаривали, сырой остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 элюируя смесью петролейный эфир/диэтиловый эфир 60:40→10:90) с получением **4-8**.

3 β ,28-Диацетокси-19-{1*N*(2,3,4,6-тетраацетилглюкозо-1-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил}-20,29,30-тринор-бетулин (4). Выход 0.77 г (87%). R_f 0.20. Т.пл. 145–148°C. $[\alpha]_D^{20} +4.20$ (c 0.2, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.75, 0.78, 0.79, 0.89, 1.01 5с (15H, 5CH₃), 1.01–1.96 м (25H, CH и CH₂), 1.83, 2.01, 2.02, 2.07, 2.09, 2.19 6с (18H, 6COCH₃), 3.21 м (1H, H¹⁹), 3.84 и 4.15 оба д (2H, H²⁸, J 11 Гц), 3.97–4.00 м (1H, H⁵), 4.45 дд (1H, H³, 1J 10.8 Гц, 2J 5.4 Гц), 4.25 дд (1H, H^{6a'}, 1J 13.0 Гц, 2J 1.5 Гц), 4.35 дд (H, H^{6b'}, 1J 13.0 Гц, 2J 5.0 Гц), 5.24 т (1H, H⁴, J 9.5 Гц), 5.38–5.42 м (2H, H^{2'} и H^{3'}), 5.81 д (1H, H^{1'}, J 9.0 Гц), 7.39 с (1H, H^{triazol}). Спектр ЯМР ^{13}C

(CDCl₃), δ, м.д.: 14.8, 16.1, 16.2, 16.6, 18.2, 20.1, 20.6, 20.6, 20.8, 21.1, 21.4, 23.7, 26.6, 27.1, 28.0, 29.7, 29.8, 32.1, 34.2, 34.3, 36.7, 37.1, 37.3, 37.8, 38.4, 40.9, 42.7, 46.6, 50.2, 52.7, 55.04, 61.7 (C¹), 62.7 (C²⁸), 67.9 (C⁵), 70.3 (C³), 72.9 (C⁴), 75.2 (C²), 81.0 (C³), 85.8 (C⁶), 118.0 (CH^{triazol}), 154.6 (C^{triazol}), 168.5, 169.5, 169.9, 170.5, 171.1, 171.6. MS (APCI): *m/z* 885 [M+H]⁺. Найдено, %: С 63.96; Н 7.98; N 4.98. C₄₇H₆₉N₃O₁₃. Вычислено, %: С 63.85; Н 7.87; N 4.79.

3β,28-Диацетокси-19-{1*N*(фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил}-20,29,30-тринор-бетулин (5). Выход 0.56 г (89%). *R_f* 0.50. Т.пл. 178–181°C. [α]_D²⁰ +35.02 (*c* 0.2, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.79, 0.80, 0.82, 0.96, 1.02 5с (15H, 5CH₃), 1.04–2.40 м (24H, CH и CH₂), 2.02 и 2.18 2с (6H, 2COCH₃), 3.22 м (1H, H¹⁹), 3.85 и 4.33 оба д (2H, H²⁸, *J* 11 Гц), 4.43 дд (1H, H³, ¹*J* 10.8 Гц, ²*J* 5.4 Гц), 7.42 м (1H, H^{arom}), 7.54 дд (2H, H^{arom}, *J* 8.02 Гц, *J* 8.44 Гц), 7.67 с (1H, H^{triazol}), 7.73 д (2H, H^{arom}, *J* 8.44 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.9, 16.2, 16.2, 16.6, 18.3, 20.8, 21.2, 21.4, 23.8, 26.9, 27.1, 28.2, 29.8, 32.6, 34.2, 34.4, 36.9, 37.1, 37.4, 37.9, 38.5, 41.0, 42.8, 46.7, 50.1, 53.0, 55.4, 62.7 (C³), 81.0 (C²⁸), 117.6 (CH^{triazol}), 120.3 (C^{arom}), 120.3 (C^{arom}), 128.5 (C^{arom}), 129.8 (C^{arom}), 129.8 (C^{arom}), 137.4 (C^{arom}), 155.1 (C^{triazol}), 171.1, 171.7. MS (APCI): *m/z* 630 [M+H]⁺. Найдено, %: С 74.52; Н 8.98; N 6.75. C₃₉H₅₅N₃O₄. Вычислено, %: С 74.37; Н 8.80; N 6.67.

3β,28-Диацетокси-20-{1*N*(4-хлорофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил}-20,29,30-тринор-бетулин (6). Выход 0.58 г (87%). *R_f* 0.55. Т.пл. 183–185°C. [α]_D²⁰ +3.34 (*c* 0.2, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.79, 0.80, 0.83, 0.96, 1.03 5с (15H, 5CH₃), 1.04–2.40 м (24H, CH и CH₂), 2.02 и 2.13 2с (6H, 2COCH₃), 3.28 м (1H, H¹⁹), 3.92 и 4.33 оба д (2H, H²⁸, *J* 11 Гц), 4.43 дд (1H, H³, ¹*J* 10.8 Гц, ²*J* 5.4 Гц), 7.48 д (2H, H^{arom}, *J* 8.0 Гц), 7.63 с (1H, H^{triazol}), 7.69 д (2H, H^{arom}, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.9, 16.2, 16.6, 18.3, 20.8, 21.2, 21.4, 23.8, 24.0, 27.0, 27.1, 28.1, 29.8, 32.6, 34.2, 34.4, 36.9, 37.1, 37.4, 37.9, 38.5, 40.9, 42.8, 46.7, 50.1, 53.0, 55.4, 62.7 (C³), 80.9 (C²⁸), 117.5 (CH^{triazol}), 121.5 (2C^{arom}), 129.9 (2C^{arom}), 134.2 (C^{arom}), 135.9 (C^{arom}), 155.4 (C^{triazol}), 171.1, 171.7. MS (APCI): *m/z* 665 [M+H]⁺. Найдено, %: С 70.75; Н 8.30; N 6.15. C₃₉H₅₄ClN₃O₄. Вычислено, %: С 70.51; Н 8.19; N 6.35.

3 β ,28-Диацетокси-19-{1*N*(4-фторофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил}-20,29,30-тринор-бетулин (7). Выход 0.55 г (85%). R_f 0.60. Т.пл. 120–122°C. $[\alpha]_D^{20} +20.20$ (*c* 0.2, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.79, 0.80, 0.82, 0.96, 1.02 5с (15H, 5CH₃), 1.04–2.45 м (24H, CH и CH₂), 2.02 и 2.18 2с (6H, COCH₃), 3.17 м (1H, H¹⁹), 3.81 и 4.35 оба д (2H, H²⁸, J 11 Гц), 4.43 дд (1H, H³, J^1 10.8 Гц, J^2 5.4 Гц), 7.24 дд (2H, H^{arom}, J^1 8.08 Гц, J^2 8.01 Гц), 7.68 с (1H, H^{triazol}), 7.75 дд (2H, H^{arom}, J^1 8.08 Гц, J^2 8.01 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.9, 16.2, 16.2, 16.6, 18.3, 20.8, 21.4, 23.8, 27.0, 27.2, 28.1, 29.8, 30.5, 32.6, 34.2, 34.4, 36.9, 37.2, 37.4, 37.9, 38.5, 41.0, 42.8, 46.7, 50.1, 53.0, 55.5, 62.7 (C³), 81.0 (C²⁸), 116.7 (2C^{arom}), 117.8 (CH^{triazol}), 122.3 (2C^{arom}), 133.7 (C^{arom}), 155.24 (C^{triazol}), 162.3 (C^{arom}), 171.1, 171.7. MS (APCI): m/z 648 [M+H]⁺. Найдено, %: C 72.15; H 8.65; N 6.76. C₃₉H₅₄FN₃O₄. Вычислено, %: C 72.30; H 8.40; N 6.49.

1,4-Бис{19-[3 β ,28-диацетокси-20,29,30-тринор-бетулин]-метил-[1,2,3]триазол-1-ил}этил}бензол (8). Выход 0.97 г (80%). R_f 0.10. Т.пл. 201–204 °C. $[\alpha]_D^{20} +45.01$ (*c* 0.2, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.79, 0.80, 0.82, 0.96, 1.03 5с (30H, 10CH₃), 1.04–2.40 м (48H, CH и CH₂), 2.01 и 2.11 2с (12H, 4COCH₃), 3.12 м (2H, H¹⁹), 3.87 и 4.29 оба д (4H, H²⁸, J 11 Гц), 4.44 дд (2H, H³, J^1 10.8 Гц, J^2 5.4 Гц), 5.49 с (4H, 2CH₂), 7.18 с (4H, H^{arom}), 7.25 с (2H, H^{triazol}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 9, 37.9, 38.5, 38.5, 40.9, 40.9, 42.7, 42.7, 46.6, 46.6, 50.1, 50.1, 53.1, 53.1, 53.5 (2CH₂), 55.5, 55.5, 62.7 (2C²⁸), 81.0 (2C³), 119.8 (2CH^{triazol}), 128.4 (4CH^{arom}), 135.8 (2C^{arom}), 155.0 (2C^{triazol}), 172.1 (2COCH₃), 171.72 (2COCH₃). MS (APCI): m/z 1210 [M+H]⁺. Найдено, %: C 73.68; H 9.02; N 6.80. C₇₄H₁₀₈N₆O₈. Вычислено, %: C 73.47; H 9.00; N 6.95.

19-[1-Метил-4-проп-2-ин-1-ил-пиперазин]-20,29,30-тринор-бетулин (9). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.39 г (72%). R_f 0.28. Т.пл. 178–180°C. $[\alpha]_D^{20} -7$ (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.84, 0.87, 0.94, 1.04, 1.21 5с (15H, 5CH₃), 1.25–1.82 м (27H, CH и CH₂), 2.27 с (3H, NCH₃), 2.38–2.71 м (8H, 4CH₂), 3.22–3.24 м (2H, CH₂), 3.25–3.27 м (1H, H³), 3.48 и 3.89 оба д (2H, J 10, H²⁸). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.8, 16.2, 16.3, 16.6, 18.3, 20.8, 21.2, 21.5, 23.8, 26.8, 27.1, 28.1, 29.7, 29.7, 30.3, 31.4, 34.1, 34.2, 37.2, 37.8, 38.5, 41.0, 42.7, 46.0, 46.1,

47.57, 50.3, 52.1, 54.1, 55.0, 55.4, 62.4, 75.3, 81.1, 90.9. MS (APCI): m/z 540 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 78.15; Н 10.73; N 5.26. $C_{35}H_{58}N_2O_2$. Вычислено, %: С 78.01; Н 10.85; N 5.20.

Метилловый эфир 2-циано-3,4-секо-4,12-диоксо-23-нор-олеан-28-овой кислоты (11). Через раствор 0.47 г (1 ммоль) соединения **10** в 50 мл CH_2Cl_2 при $-60^\circ C$ пропускали 2 экв. озона. Растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 , элюент $CHCl_3$. Выход 0.39 г (80%). R_f 0.58. Т.пл. $160-162^\circ C$. $[\alpha]_D^{20} +17$ (c 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.88, 0.94, 0.96, 1.02, 1.10, 2.15 с (18H, 6 CH_3), 1.10–2.80 м (24H, CH, CH_2), 3.66 с (3H, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 11.4, 15.9, 18.4, 20.4, 21.6, 22.6, 23.1, 27.5, 29.5, 30.6, 30.6, 31.8, 32.8, 33.3, 33.9, 34.3, 36.1, 37.9, 38.6, 40.2, 40.9, 42.3, 47.1, 51.7, 51.9, 55.8, 119.4 (CN), 178.2 (C=O), 209.5 (C^4), 210.8 (C^{12}). MS (APCI): m/z 485 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 74.45, Н 9.42 N 2.82. $C_{30}H_{45}NO_4$. Вычислено, %: С 74.50, Н 9.38, N 2.90

Метилловый эфир 2-циано-3,4-секо-9(11),12(13)-диен-23-нор-5-этинил-олеан-28-овой кислоты (12). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 0.31 г (70%). R_f 0.45. Т.пл. $197-199^\circ C$. $[\alpha]_D^{20} +29$ (c 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.93, 0.95, 0.96, 0.98, 1.25 с (15H, 5 CH_3), 1.20–2.90 м (20H, CH, CH_2), 2.12 с (1H, $C\equiv CH$), 3.65 с (3H, OCH_3), 5.47 и 5.49 д (1H, H^{11} , J 7.7 Гц), 5.59 с (1H, H^{12}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 12.3, 24.3, 25.2, 25.4, 26.0, 26.1, 26.2, 29.1, 29.7, 29.8, 30.6, 32.9, 34.0, 35.3, 35.4, 37.7, 39.4, 41.8, 50.3, 51.5, 51.7, 52.5, 71.5 (C^{24}), 83.8 (C^4), 120.3 (CN), 125.9 (C^{11}), 128.9 (C^{12}), 150.2 (C^{13}), 151.9 (C^9), 178.0 (C=O). MS (APCI): m/z 449 $[M+H]^+$. Найдено, % С 80.49 Н 9.23 N 3.13. $C_{30}H_{41}NO_2$. Вычислено, %: С 80.55, Н 9.31, N 3.05.

Метилловый эфир 2-циано-3,4-секо-9(11),12(13)-диен-23-нор-5-(1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-олеан-28-овой кислоты (13). К раствору 0.45 г (1 ммоль) соединения **12** в 20 мл ДМФА последовательно добавляли 0.12 мл (1 ммоль) азидобензола, 0.03 г (0.12 ммоль) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ и 0.20 г (1 ммоль) Na-*L*-Asc. Реакционную массу перемешивали в течение 10 ч при $40^\circ C$, выливали в 5% HCl (50 мл), осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Продукт очищали

колоночной хроматографией на SiO₂ (элюент CHCl₃/MeOH (100:0→90:10)). Выход 0.43 г (75%). *R_f* 0.31. Т.пл. 203–205°C. $[\alpha]_D^{20} +41$ (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.90, 0.92, 0.97, 1.02, 1.23 с (15H, 5CH₃), 1.20–3.40 м (20H, CH и CH₂), 3.68 с (3H, OCH₃), 5.51 и 5.54 д (1H, H¹¹, *J* 7.7 Гц), 5.73 с (1H, H¹²), 7.68 с (1H, H²), 7.43–7.8 м (5H, H^{arom}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 16.3, 17.7, 20.4, 22.3, 22.5, 24.8, 25.5, 25.6, 27.6, 29.4, 31.1, 34.1, 36.5, 40.2, 40.7, 42.4, 44.8, 45.4, 48.6, 49.8, 50.3, 53.4, 118.5 (C²), 120.3 (CN), 124.7 (C^{arom}), 125.8 (C¹¹), 129.0 (C¹²), 133.3 (C^{arom}), 136.6 (C^{arom}), 136.9 (C^{arom}), 150.4 (C¹), 150.7 (C¹³), 152.0 (C⁹), 178.5 (C=O). MS (APCI): *m/z* 568 [M+H]⁺. Найдено, %: C 76.35, H 8.24, N 9.74. C₃₆H₄₆N₄O₂. Вычислено, %: C 76.29, H 8.18, N 9.89.

Метилловый эфир 2-циано-3,4-секо-9(11),12(13)-диен-23-нор-5-(((4-N-метилпиперазин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-олеан-28-овой кислоты (14). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.42 г (75%). *R_f* 0.28. Т.пл. 147–149°C. $[\alpha]_D^{20} +14$ (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.95, 0.97, 1.00, 1.05, 1.21 с (15H, 5CH₃), 1.16–3.08 м (20H, CH и CH₂), 2.20 с (3H, NCH₃), 2.38–2.78 м (8H, 4CH₂), 3.55 м (2H, CH₂), 3.68 с (3H, OCH₃), 5.52 и 5.57 д (1H, H¹¹, *J* 7.7 Гц), 5.79 с (1H, H¹²). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 11.4, 15.4, 16.9, 18.0, 18.8, 22.9, 23.5, 23.9, 24.8, 25.7, 27.6, 30.7, 31.3, 32.3, 33.0, 33.8, 35.1, 37.4, 38.7, 39.0, 41.3, 41.5, 42.0, 42.2, 45.7, 46.7, 51.5, 52.6, 80.7 (C⁵), 90.1 (C⁴), 120.3 (CN), 122.5 (C¹¹), 128.8 (C¹²), 149.9 (C¹³), 154.2 (C⁹), 178.2 (C=O). MS (APCI): *m/z* 561 [M+H]⁺. Найдено, %: C 77.30, H 9.48, N 7.44. C₃₆H₅₃N₃O₂. Вычислено, %: C 77.24, H 9.54, N 7.51

[3,2b]Индоло-луп-20(29),17(28)-диен (17). Смесь 0.53 г (1 ммоль) соединения **16** и 0.09 мл (1 ммоль) POCl₃ в 15 мл пиридина кипятили 8 ч. Реакционную массу выливали в H₂O/H⁺ (50 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, очищали колоночной хроматографией на Al₂O₃ (элюент петролейный эфир). Выход 0.42 г (85%). *R_f* 0.74. Т.пл. 207–209°C. $[\alpha]_D^{20} +7$ (*c* 0.75, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.92, 1.09, 1.15, 1.24, 1.32 с (15H, 5CH₃), 1.89 с (3H, H³⁰), 1.01–2.31 м (18H, CH и CH₂), 2.88–2.91 м (2H, CH₂), 4.72 и 4.81 оба с (2H, H²⁹, *J* 2.0 Гц), 5.44 с (1H, H²⁸), 7.10–7.51 м (4H, H^{arom}), 7.71 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.8, 16.6, 19.3, 21.4, 21.9, 22.6, 23.9,

26.9, 27.9, 30.9, 32.8, 33.5, 33.9, 34.2, 36.7, 37.4, 38.3, 40.7, 42.4, 44.5, 46.6, 49.4, 53.4, 55.9, 107.1 (C^{arom}), 108.9 (C^{arom}), 110.4 (C^{29}), 118.0 (C^{arom}), 118.6 (C^{arom}), 118.9 (C^{arom}), 120.9 (C^{28}), 128.4 (C^{arom}), 136.2 (C^{arom}), 140.9 (C^{arom}), 141.7 (C^{17}), 151.0 (C^{20}). MS (APCI): m/z $[M+H]^+$ 497. Найдено, %: С 87.22; Н 9.97. $C_{36}H_{49}N$. Вычислено, %: С 87.21; Н 9.96.

Методика синтеза соединений 19 и 20. К 0.50 г (1 ммоль) соединения **17** или 0.53 г (1 ммоль) соединения **18** добавляли суспензию 0.028 г (1.1 ммоль) NaN в 5 мл осушенного ДМФА. После изменения окраски, в реакционную массу по каплям добавляли 0.12 мл (1.5 ммоль) пропаргилбромид и перемешивали при 0-5°C в течение 2 ч. Реакционную массу выливали H_2O/H^+ (10 мл), продукт экстрагировали $CHCl_3$ (3×10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×20 мл), сушили над $CaCl_2$, упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт очищали флеш-хроматографией (элюент петролейный эфир/ Et_2O 9:1→3:1).

[3,2b]Индоло-N-(проп-2-ин-1-ил)-луп-20(29),17(28)-диен (19). Выход 0.36 г (68%). R_f 0.71. Т.пл. 195–197°C. $[\alpha]_D^{20} +36$ (c 0.75, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.90, 1.05, 1.13, 1.21, 1.40 с (15H, 5 CH_3), 1.80 с (3H, H₃₀), 0.95–2.23 м (21H, СН и CH_2), 2.38 с (1H, $C\equiv CH$), 2.84–2.90 м (2H, CH_2), 4.78–4.70 оба д (2H, H²⁹, J 2.0 Гц), 5.04 с (2H, CH_2), 5.40 с (1H, H²⁸), 7.08–7.48 м (4H, H^{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.9, 15.7, 16.6, 19.3, 21.6, 22.5, 23.2, 23.8, 26.8, 28.3, 29.5, 30.4, 30.9, 32.7, 33.9, 34.8, 37.4, 38.3, 40.9, 42.3, 44.4, 46.5, 49.4, 53.3, 55.4, 72.2 (C^{39}), 80.1 (C^{38}), 107.1 (C^{arom}), 108.9 (C^{arom}), 110.4 (C^{29}), 117.9 (C^{arom}), 118.5 (C^{arom}), 118.9 (C^{arom}), 120.9 (C^{28}), 128.3 (C^{arom}), 136.1 (C^{arom}), 140.9 (C^{arom}), 141.7 (C^{17}), 151.0 (C^{20}). MS (APCI): m/z $[M+H]^+$ 535. Найдено, %: С 87.72; Н 9.65. $C_{39}H_{51}N$. Вычислено, %: С 87.75; Н 9.63

[3,2b]Индоло-N-(проп-2-ин-1-ил)-28-оксо-аллобетулон (20). Выход 0.40 г (70%). R_f 0.69. Т.пл. 156–158°C. $[\alpha]_D^{20} +80$ (c 0.75, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.85, 0.88, 0.95, 1.00, 1.18, 1.28, 1.42 7с (21H, 7 CH_3), 1.00–2.23 м (20H, СН и CH_2), 1.88 с (1H, $C\equiv CH$), 2.82–2.92 м (2H, CH_2), 4.02 с (1H, H¹⁹), 5.02 с (2H, CH_2), 7.49–7.02 м (4H, H^{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 13.7, 15.4, 16.8, 19.1, 21.4, 21.6, 23.1, 24.0, 25.6, 26.7, 28.0, 28.8, 29.5, 30.9, 31.9, 32.4, 32.9, 33.1, 34.8, 36.2, 37.5,

38.1, 46.7, 50.1, 50.3, 53.5, 55.6, 72.3 (C^{39}), 78.9 (C^{38}), 86.1 (C^{19}), 106.8 (C^{arom}), 110.4 (C^{arom}), 117.9 (C^{arom}), 118.9 (C^{arom}), 121.4 (C^{arom}), 128.3 (C^{arom}), 136.2 (C^{arom}), 140.9 (C^{arom}), 180.0 (C^{28}). MS (APCI): m/z $[M+H]^+$ 567. Найдено, %: C 82.77; H 9.08; N 2.48. $C_{39}H_{51}NO_2$. Вычислено, %: C 82.78; H 9.09; N 2.48.

[3,2b]Индоло-*N*-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-луп-20(29),17(28)-диен (21). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.47 г (72%). R_f 0.21. Т.пл. 188–189°C. $[\alpha]_D^{20} +97$ (c 0.75, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.89, 1.10, 1.18, 1.32, 1.41, 5с (15H, 5CH₃), 1.78 с (3H, H³⁰), 1.15–2.28 м (22H, CH и CH₂), 2.40 с (3H, NCH₃), 2.38–2.78 м (8H, 4CH₂), 3.21 с (2H, CH₂), 3.69 с (1H, H¹⁸), 4.69–4.78 оба с (2H, H²⁹, J 2.0 Гц), 5.02 с (2H, CH₂), 5.38 с (1H, H²⁸), 7.02–7.48 м (4H, H^{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.9, 15.7, 16.4, 19.3, 21.7, 21.9, 22.4, 23.8, 24.2, 26.9, 28.3, 29.6, 32.7, 33.5, 33.8, 34.9, 35.0, 37.7, 37.9, 39.7, 40.9, 42.3, 44.8, 45.4, 46.0, 46.8, 49.5, 50.6, 54.2, 55.3, 55.5, 78.5 (C^{39}), 81.0 (C^{38}), 108.1 (C^{arom}), 108.9 (C^{arom}), 109.2 (C^{29}), 117.9 (C^{arom}), 118.5 (C^{arom}), 119.1 (C^{arom}), 121.2 (C^{28}), 127.9 (C^{arom}), 137.3 (C^{arom}), 140.4 (C^{arom}), 141.6 (C^{17}), 151.0 (C^{20}). MS (APCI): m/z $[M+H]^+$ 647. Найдено, %: C 83.65; H 9.84; N 6.53. $C_{45}H_{63}N_3$. Вычислено, %: C 83.67; H 9.83; N 6.50.

[3,2b]Индоло-*N*-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-28-оксоаллобетулон (22). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.52 г (77%). R_f 0.23. Т.пл. 165–167°C. $[\alpha]_D^{20} +17$ (c 0.75, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.88, 0.92, 1.00, 1.09, 1.30, 1.32, 1.45 7с (21H, 7CH₃), 2.10–1.30 м (22H, CH и CH₂), 2.20 с (3H, NCH₃), 2.44–2.80 м (8H, 4CH₂), 3.22 с (2H, CH₂), 4.00 с (1H, H¹⁹), 5.05 с (2H, CH₂), 7.05–7.45 м (4H, H^{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 13.7, 15.4, 16.6, 17.0, 19.1, 18.7, 19.4, 21.5, 21.7, 23.9, 25.6, 26.7, 27.9, 28.8, 29.6, 29.7, 31.9, 32.4, 33.1, 33.6, 34.6, 35.0, 36.2, 37.8, 38.1, 39.9, 40.6, 41.7, 46.2, 46.7, 50.3, 53.9, 55.6, 70.9 (C^{39}), 78.2 (C^{38}), 85.9 (C^{19}), 107.9 (C^{arom}), 109.2 (C^{arom}), 117.9 (C^{arom}), 119.2 (C^{arom}), 121.3 (C^{arom}), 127.9 (C^{arom}), 137.3 (C^{arom}), 140.4 (C^{arom}), 179.9 (C^{28}). MS (APCI): m/z $[M+H]^+$ 679. Найдено, %: C, 79.68; H, 9.29; N, 6.27. $C_{45}H_{63}N_3O_2$. Вычислено, %: C, 79.72; H, 9.37; N, 6.20.

Методика синтеза соединений 25 и 26. Смесь 0.44 г (1 ммоль) соединения 23 или 24, 0.05 мл (1 ммоль) пропаргиламина и 0.01 г (0.1 ммоль) NaOAc в 15 мл

осушенного метанола кипятили с обратным холодильником 8 ч. Реакционную массу выливали в $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ (50 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, остаток кристаллизовали из смеси гексан – хлороформ (2:1).

3-Оксо-28-((проп-2-ин-1-ил)имино)-луп-20(29)-ен (25). Выход 0.39 г (81%). R_f 0.54. Т.пл. 134–135°C. $[\alpha]_D^{20} + 17.9^\circ$ (c 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.94, 0.98, 1.02, 1.07, 1.38, 1.75 бс (18H, 6 CH_3), 1.10–2.99 м (25H, CH и CH_2), 2.32 с (1H, $\text{C}\equiv\text{H}$), 4.00 с (2H, H^{31}), 4.70 и 4.85 оба д (2H, H^{29} , J 2.0 Гц), 7.28 с (1H, H^{28}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.6, 14.4, 15.7, 16.2, 19.7, 20.9, 21.0, 21.6, 22.1, 25.9, 26.6, 26.8, 28.1, 29.2, 30.3, 33.5, 34.1, 35.2, 36.2, 39.8, 40.7, 41.6, 46.4, 47.3, 49.9, 50.6, 54.9, 80.9 (C^{33}), 85.4 (C^{32}), 109.9 (C^{29}), 150.1 (C^{20}), 173.2 (C^{28}), 218.1 (C^3). MS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477. Найдено, %: C 83.27; H 10.31; N 2.86. $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{NO}$. Вычислено, %: C 83.31; H 10.38; N 2.94.

3-Оксо-28-((проп-2-ин-1-ил)имино)-олеан-12(13)-ен (26). Выход 0.41 г (86%). R_f 0.61. Т.пл. 160–161°C. $[\alpha]_D^{20} + 8.4^\circ$ (c 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.78, 0.89, 0.90, 1.03, 1.05, 1.12, 1.45 с (21H, 7 CH_3), 1.15–2.55 м (23H, CH, CH_2), 2.38 с (1H, $\text{C}\equiv\text{H}$), 4.22 с (2H, H^{31}), 5.28 с (1H, H^{12}), 7.72 с (1H, H^{28}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.1, 16.9, 19.6, 21.5, 23.5, 23.6, 24.0, 25.9, 26.4, 26.5, 30.7, 31.7, 32.1, 33.2, 33.8, 34.2, 36.7, 39.1, 39.8, 41.7, 41.9, 43.5, 45.9, 46.9, 47.2, 47.4, 55.3, 75.1 (C^{33}), 79.3 (C^{32}), 122.3 (C^{12}), 144.2 (C^{13}), 174.5 (C^{28}), 217.7 (C^3). MS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477. Найдено, %: C 83.25; H 10.29; N 2.85. $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{NO}$. Вычислено, %: C 83.31; H 10.38; N 2.94

3-Оксо-28-{{4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-ил}имино}луп-20(29)-ен (27). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.45 г (77%). R_f 0.35. Т.пл. 197–198°C. $[\alpha]_D^{20} + 45.3^\circ$ (c 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85, 0.95, 0.98, 1.03, 1.08, 1.62 бс (18H, 6 CH_3), 1.20–2.40 м (27H, CH, CH_2), 2.25 с (3H, NCH_3), 2.42–2.56 м (8H, 4 CH_2), 3.30 с (2H, CH_2), 4.30 с (2H, H^{31}), 4.55 и 4.65 оба д (2H, H^{29} , J 2.0 Гц), 8.05 с (1H, H^{28}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.5, 15.7, 15.9, 19.1, 19.6, 21.1, 21.3, 25.4, 26.6, 28.0, 29.2, 29.9, 30.0, 31.9, 33.2, 33.6, 34.1, 36.9, 38.6, 39.5, 39.8, 40.8, 42.9, 45.5, 45.7, 46.1, 47.3, 47.9, 48.3, 49.7, 51.7, 54.9, 55.4, 76.8 (C^{33}), 81.9

(C³²), 109.9 (C²⁹), 150.1 (C²⁰), 170.5 (C²⁸), 218.0 (C³). MS (APCI): m/z [M+H]⁺ 589. Найдено, %: C 79.65; H 10.47; N 7.15. C₃₉H₆₁N₃O. Вычислено, %: C 79.67; H 10.46; N 7.15.

3-Оксо-28-[[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-ил]имино}олеан-12(13)-ен (28). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.43 г (73%). R_f 0.31. Т.пл. 186–187°C. $[\alpha]_D^{20} +25.6^\circ$ (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.78, 0.89, 0.90, 1.03, 1.05, 1.12, 1.45 7с (21H, 7CH₃), 1.15–2.55 м (23H, CH, CH₂), 2.10 с (3H, NCH₃), 2.40–2.70 м (8H, 4CH₂), 3.40 с (2H, CH₂), 4.08 с (2H, H^{3l}), 5.35 с (1H, H¹²), 8.08 с (1H, H²⁸). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.1, 19.6, 21.5, 22.1, 22.7, 22.9, 23.4, 24.5, 26.5, 26.7, 27.7, 29.4, 29.7, 30.6, 33.1, 34.2, 39.2, 40.5, 43.3, 46.9, 47.0, 47.4, 49.1, 54.1, 55.3, 76.8 (C³³), 83.7 (C³²), 123.0 (C¹²), 143.1 (C¹³), 164.1 (C²⁸), 215.5 (C³). MS (APCI): m/z [M+H]⁺ 589 Найдено, %: C 79.66; H 10.46; N 7.13. C₃₉H₆₁N₃O. Вычислено, %: C 79.67; H 10.46; N 7.15.

[3,2b]Индоло-олеан-12(13)-ен-28-пропаргиламид (34). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 0.48 г (84%). R_f 0.70. Т.пл. 210–212°C. $[\alpha]_D^{20} +44.2^\circ$ (с 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.76, 0.80, 0.82, 0.90, 1.02, 1.22, 1.31 7с (21H, 7CH₃), 1.32–2.79 м (21H, CH и CH₂), 2.21 т (1H, CH J 2.4 Гц), 3.90–4.10 м (2H, CH₂), 5.02 с (1H, CH), 6.16 уш. с (1H, NH), 7.09–7.45 м (4H, H^{arom}), 7.79 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.6, 16.7, 19.3, 23.3, 23.5, 23.6, 24.0, 25.6, 27.3, 29.4, 30.7, 31.0, 31.8, 32.2, 32.3, 34.0, 34.1, 36.8, 38.0, 39.5, 42.2, 42.3, 46.2, 46.4, 46.7, 53.1, 71.6 (C³⁹), 80.0 (C³⁸), 106.7, 110.4, 117.9, 118.9, 121.0, 123.4 (C¹²), 128.1, 136.1, 140.8 (C¹³), 144.5, 178.1 (C²⁸). MS (APCI) m/z [M+H]⁺ 566. Найдено, %: C 82.95; H 9.29; N 4.95. C₃₉H₅₂N₂O. Вычислено, %: C 82.93; H 9.28, N 4.96.

[3,2b]Индоло-урс-12(13)-ен-28-пропаргиламид (35). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 0.46 г (82%). R_f 0.73. Т.пл. 215–217°C. $[\alpha]_D^{20} +45.3^\circ$ (с 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.80, 0.90, 1.01, 1.11, 1.19, 1.35, 1.44 7с (21H, 7CH₃), 1.39–2.84 м (21H, CH и CH₂), 2.23 с (1H, CH), 3.90–4.09 дд (2H, CH₂), 4.98 с (1H, CH), 6.17 уш. с (1H, NH), 7.08–7.43 м (4H, H^{arom}), 7.92 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.8, 16.8, 17.2, 19.2, 21.2, 23.2, 23.3, 23.5, 25.0,

27.9, 29.4, 30.9, 31.0, 32.2, 34.0, 37.0, 37.1, 37.9, 39.1, 39.7, 39.8, 42.6, 46.2, 47.9, 53.1, 53.9, 71.7 (C^{39}), 79.7 (C^{38}), 106.7, 110.4, 117.8, 118.8, 121.0, 126.3 (C^{12}), 128.1, 136.1, 139.6 (C^{13}), 140.9, 178.0 (C^{28}). MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 566. Найдено, %: С 82.94; Н 9.27; N 4.95. $C_{39}H_{52}N_2O$. Вычислено, %: С 82.93; Н 9.28; N 4.96.

28-Нор-17-(5-метилоксазол-2-ил)-3-оксо-луп-20(29)-ен (36). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 0.09 г (18%). R_f 0.78. Т.пл. 151–152°C. $[\alpha]_D^{20+21^\circ}$ (c 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.73, 0.81, 0.89, 0.98, 1.03, 1.71 6с (18H, 6 CH_3), 1.05–3.10 м (25H, СН и CH_2), 2.32 с (3H, CH_3), 4.62 и 4.74 оба д (2H, H^{29} , 2J 2.0 Гц), 6.67 с (1H, $H^{1'}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 11.0, 13.9, 14.7, 15.7, 15.9, 19.4, 19.6, 21.4, 25.4, 26.7, 28.9, 30.5, 33.3, 33.6, 34.2 (C^3), 36.9, 37.9, 38.4, 39.6, 40.7, 42.6, 47.1, 47.3, 49.9, 51.3, 54.9, 109.8 (C^{29}), 121.2 ($C^{1'}$), 147.7 ($C^{2'}$), 150.4 (C^{20}), 166.9 (C^{28}), 218.1 (C^3). MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 493. Найдено, %: С 80.55; Н 10.15; N 2.78. $C_{33}H_{49}NO_2$. Вычислено, %: С 80.60; Н 10.04; N 2.85.

[3,2b]Индоло-28-нор-17-(5-метилоксазол-2-ил)-луп-20(29)-ен (37). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 0.09 г (17%). R_f 0.72. Т.пл. 165–166°C. $[\alpha]_D^{20+45^\circ}$ (c 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.89, 1.05, 1.14, 1.21, 1.30, 1.76 7с (18H, 6 CH_3), 1.33–3.20 м (21H, СН и CH_2), 2.25 с (3H, CH_3), 4.65 и 4.76 оба с (2H, H^{29} , 2J 2.0 Гц), 6.42 с (1H, $H^{1'}$), 7.05 тд (1H, H^{33} , $^3J_{33-32}$ 7.5, $^3J_{33-34}$ 7.5, $^4J_{33-35}$ 1.2), 7.12 тд (1H, H^{34} , $^3J_{34-35}$ 7.5, $^3J_{34-33}$ 7.5, $^4J_{34-32}$ 1.2), 7.31 дд (1H, H^{35} , $^3J_{35-34}$ 7.5, $^4J_{35-33}$ 1.2), 7.41 дд (1H, H^{32} , $^3J_{32-33}$ 7.5, $^4J_{32-34}$ 1.2), 7.81 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 19.3, 20.2, 20.8, 21.4, 22.8, 23.2, 23.6, 25.3, 25.8, 26.2, 28.3, 29.5, 31.0, 33.6, 34.0, 34.7, 34.7, 37.5, 38.3, 41.0, 42.8, 46.8, 47.8, 48.8, 49.3, 53.2, 106.9 (C^{arom}), 109.8 (C^{29}), 110.4 (C^{arom}), 117.9 (C^{arom}), 118.9 (C^{arom}), 120.9 (C^{arom}), 121.5 ($C^{1'}$), 128.3 (C^{arom}), 136.2 (C^{arom}), 140.9 (C^{arom}), 147.2 ($C^{2'}$), 150.5 (C^{20}), 165.4 (C^{28}). MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 566. Найдено, %: С 82.88; Н 9.25, N 4.89. $C_{39}H_{52}N_2O$, Вычислено, %: С 82.93; Н 9.28, N 4.96.

[3,2b]Индоло-28-нор-17-(5-метилоксазол-2-ил)-олеан-12(13)-ен (38). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 0.10 г (18%). R_f 0.72. Т.пл. 201–202°C. $[\alpha]_D^{20+7^\circ}$ (c 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.31, 1.22, 1.20, 1.02, 0.95, 0.92, 0.50 7с (21H, 7 CH_3), 1.33–3.20 м (21H, СН и CH_2), 2.28 с (3H, CH_3), 5.44 с (1H,

H¹²), 6.62 с (1H, H^{1'}), 7.10 тд (1H, H³³, ³J₃₃₋₃₂ 7.5, ³J₃₃₋₃₄ 7.5, ⁴J₃₃₋₃₅ 1.2), 7.13 тд (1H, H³⁴, ³J₃₄₋₃₅ 7.5, ³J₃₄₋₃₃ 7.5, ⁴J₃₄₋₃₂ 1.2), 7.28 дд (1H, H³⁵, ³J₃₅₋₃₄ 7.5, ⁴J₃₅₋₃₃ 1.2, 1H), 7.42 дд (1H, H³², ³J₃₂₋₃₃ 7.5, ⁴J₃₂₋₃₄ 1.2), 7.81 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 11.0, 15.5, 16.1, 19.3, 23.2, 23.4, 23.7, 24.0, 26.0, 27.3, 30.7, 31.0, 32.0, 33.1, 34.0, 34.2, 34.7, 36.7, 38.0, 39.4, 41.1, 41.6, 42.0, 46.0, 46.3, 53.2, 106.9 (C^{arom}), 110.3 (C^{arom}), 117.9 (C^{arom}), 118.8 (C^{arom}), 120.9 (C¹²), 121.5 (C^{arom}), 122.9 (C^{1'}), 128.2 (C^{arom}), 136.1 (C^{arom}), 140.8 (C^{arom}), 143.6 (C¹³), 147.5 (C^{2'}), 169.4 (C²⁸). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 566. Найдено, %: C 82.86; H 9.26, N 4.87. C₃₉H₅₂N₂O, Вычислено, %: C 82.93; H 9.28, N 4.96.

[3,2b]Индоло-28-нор-17-(5-метилоксазол-2-ил)-урс-12(13)-ен (39). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 0.09 г (16%). R_f 0.70. Т.пл. 195–196°C. [α]_D²⁰ +36° (с 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.39, 1.30, 1.21, 1.15, 1.02, 0.98, 0.95 7с (21H, 7CH₃), 1.42–2.82 м (21H, CH и CH₂), 2.23 с (3H, CH₃), 5.42 с (1H, H¹²), 6.63 с (1H, H^{1'}), 7.09 тд (1H, H³³, ³J₃₃₋₃₂ 7.5, ³J₃₃₋₃₄ 7.5, ⁴J₃₃₋₃₅ 1.2), 7.12 тд (1H, H³⁴, ³J₃₄₋₃₅ 7.5, ³J₃₄₋₃₃ 7.5, ⁴J₃₄₋₃₂ 1.2), 7.29 дд (1H, H³⁵, ³J₃₅₋₃₄ 7.5, ⁴J₃₅₋₃₃ 1.2), 7.77 уш. с (1H, NH), 7.47 дд (1H, H³², ³J₃₂₋₃₃ 7.5, ⁴J₃₂₋₃₄ 1.2). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 10.9, 15.6, 16.2, 17.2, 19.2, 21.2, 23.2, 23.4, 23.7, 24.8, 27.5, 30.5, 30.9, 31.0, 32.3, 34.0, 36.9, 37.9, 38.9, 39.1, 39.6, 41.9, 42.5 (C^{3'}), 46.2, 53.2, 53.7, 106.9 (C^{arom}), 110.3 (C^{arom}), 117.9 (C^{arom}), 118.8 (C^{arom}), 120.9 (C^{arom}), 121.6 (C^{1'}), 126.1 (C¹²), 128.2 (C^{arom}), 136.1 (C^{arom}), 138.0 (C^{arom}), 140.8 (C¹³), 147.2 (C^{2'}), 169.2 (C²⁸). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 566. Найдено, %: C 82.90; H 9.24, N 4.90. C₃₉H₅₂N₂O, Вычислено, %: C 82.93; H 9.28, N 4.96.

[3,2b]Индоло-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-луп-20(29)-ен-28-амид (40). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.29 г (72%). R_f 0.25. Т.пл. 213–215°C. [α]_D²⁰ +31.3° (с 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.81, 0.85, 0.93, 1.00, 1.05, 1.62 6с (18H, 6CH₃), 1.10–2.38 м (23H, CH и CH₂), 2.30 с (3H, NCH₃), 2.44–2.70 м (8H, 4CH₂), 3.22 с (2H, CH₂), 3.95 и 4.03 оба д (2H, NHCH₂, J 18.4 Гц), 4.62 и 4.74 оба д (2H, H²⁹, ²J 2.0 Гц), 5.58 уш. с (1H, NH), 7.07–7.44 м (4H, H^{arom}), 7.98 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.9, 19.5, 19.7, 21.0, 25.6, 26.7, 29.2, 30.7, 33.5, 34.2, 36.9, 37.7, 37.8, 38.0, 38.1, 39.6, 40.6, 42.5, 44.7, 46.5, 47.3, 49.8,

49.9, 51.1, 51.1, 52.2, 52.5, 52.8, 54.1, 54.1, 55.0, 55.7, 79.1 (C³⁹), 81.1 (C³⁸), 106.3, 109.6 (C²⁹), 110.5, 117.8, 118.6, 120.9, 128.1, 136.3, 144.6, 150.4 (C²⁰), 175.3 (C²⁸). MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 679. Найдено, %: С 79.80; Н 9.55; N 8.20. C₄₅H₆₄N₄O. Вычислено, %: С 79.83; Н 9.53; N 8.28.

[3,2b]Индоло-*N*-(4-(4-морфолин-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-луп-20(29)-ен-28-амид (41). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.47 г (71%). R_f 0.19. Т.пл. 145–146°C. $[\alpha]_D^{20} +21.7^\circ$ (c 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.81, 0.84, 0.93, 1.02, 1.06, 1.62 бс (18H, 6CH₃), 1.10–2.38 м (21H, СН и CH₂), 2.46–2.62 м (4H, 2CH₂), 3.30 с (2H, CH₂), 3.45–3.59 м (4H, 2CH₂), 4.00–4.03 м (2H, NHCH₂), 3.95 и 4.03 оба д (2H, NHCH₂, J 18.4 Гц), 4.62 и 4.74 оба д (2H, H²⁹, ² J 2.0 Гц), 5.58 уш. с (1H, NH), 7.09–7.48 м (4H, H^{arom}), 7.98 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 15.9, 19.5, 21.0, 25.6, 26.7, 29.2, 30.7, 33.5, 34.2, 36.9, 37.7, 37.8, 38.0, 38.1, 39.6, 40.6, 42.5, 44.7, 46.5, 47.3, 49.8, 49.9, 51.1, 51.1, 52.2, 52.5, 52.8, 54.1, 54.1, 55.0, 55.7, 80.3 (C³⁹), 82.5 (C³⁸), 106.3, 109.6 (C²⁹), 110.5, 117.8, 118.6, 120.9, 128.1, 136.3, 144.6, 150.4 (C²⁰), 175.3 (C²⁸). MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 665. Найдено, %: С, 79.55; Н, 9.25; N, 6.31. C₄₄H₆₁N₃O₂. Вычислено, %: С 79.59; Н 9.26; N 6.33.

[3,2b]Индоло-*N*-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-олеан-12(13)-ен-28-амид (42). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.49 г (72%). R_f 0.23. Т.пл. 113–115°C. $[\alpha]_D^{20} +10.3^\circ$ (c 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.81, 0.92, 0.94, 0.99, 1.11, 1.20, 1.31 7с (21H, 7CH₃), 1.32–2.21 м (21H, СН и CH₂), 2.31 с (3H, NCH₃), 2.48–2.71 м (8H, 4CH₂), 3.21 с (2H, CH₂), 3.99 и 4.05 оба д (2H, NHCH₂, J 18.4 Гц), 5.50 с (1H, H¹²), 6.19 уш. с (1H, NH), 7.07–7.44 м (4H, H^{arom}), 7.94 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 15.8, 16.8, 17.2, 19.2, 21.2, 23.2, 23.4, 23.5, 25.0, 25.6, 27.9, 29.4, 30.9, 31.0, 32.2, 34.0, 37.0, 37.1, 37.8, 39.1, 39.7, 39.8, 42.6, 46.2, 46.7, 46.9, 47.9, 51.0, 51.0, 53.1, 54.1, 54.1, 79.1 (C³⁹), 81.1 (C³⁸), 106.3, 110.5, 117.8, 118.7, 120.8, 123.3 (C¹²), 128.1, 136.3, 141.0 (C¹³), 144.6, 177.9 (C²⁸). MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 679. Найдено, %: С 79.80; Н 9.49; N 8.25. C₄₅H₆₄N₄O. Вычислено, %: С 79.83; Н 9.53; N 8.28.

[3,2b]Индоло-*N*-(4-(4-морфолин-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-олеан-12(13)-ен-28-амид (43). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.50 г (75%). R_f 0.19. Т.пл.

130–131°C. $[\alpha]_D^{20} +15.3^\circ$ (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.81, 0.92, 0.94, 0.99, 1.11, 1.19, 1.31 7с (21H, 7CH₃), 1.32–2.15 м (21H, CH и CH₂), 2.44–2.63 м (4H, 2CH₂), 3.31 с (2H, CH₂), 3.44–3.61 м (4H, 2CH₂), 4.01–4.04 м (2H, NHCH₂), 5.51 с (1H, H¹²), 6.19 уш. с (1H, NH), 7.08–7.45 м (4H, H^{arom}), 7.94 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 16.0, 16.7, 17.1, 19.2, 21.3, 23.5, 23.5, 25.0, 25.7, 27.9, 29.6, 30.9, 31.0, 32.3, 34.0, 37.0, 37.1, 37.9, 39.1, 39.8, 42.6, 46.3, 46.7, 46.9, 47.9, 48.4, 49.5, 51.1, 51.1, 64.2, 64.2, 80.1 (C³⁹), 82.3 (C³⁸), 106.4, 110.4, 117.8, 118.7, 120.8, 123.4 (C¹²), 128.1, 136.3, 141.1, 144.6, 177.7 (C²⁸). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 665. Найдено, %: С, 79.50; Н, 9.20; N, 6.25. C₄₄H₆₁N₃O₂. Вычислено, %: С 79.59; Н 9.26; N 6.33

[3,2b]Индоло-*N*-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-урс-12(13)-ен-28-амид (44). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.50 г (73%). *R_f* 0.21. Т.пл. 110–112°C. $[\alpha]_D^{20} +11.2^\circ$ (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.81, 0.89, 0.92, 0.98, 1.08, 1.21, 1.32 7с (21H, 7CH₃), 1.41–2.21 м (21H, CH и CH₂), 2.30 с (3H, NCH₃), 2.44–2.70 м (8H, 4CH₂), 3.22 с (2H, CH₂), 3.95 и 4.03 оба д (2H, NHCH₂, *J* 18.4 Гц), 5.43 с (1H, H¹²), 6.11 уш. с (1H, NH), 7.07–7.44 м (4H, H^{arom}), 7.98 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.8, 16.8, 17.2, 19.2, 21.2, 23.2, 23.4, 23.5, 25.0, 25.6, 27.9, 29.4, 30.9, 31.0, 32.2, 34.0, 37.0, 37.1, 37.8, 39.1, 39.7, 39.8, 42.6, 46.2, 46.7, 46.9, 47.9, 51.0, 51.0, 53.1, 54.1, 54.1, 79.1 (C³⁹), 81.1 (C³⁸), 106.3, 110.5, 117.8, 118.7, 120.8, 126.3 (C¹²), 128.1, 136.3, 139.6 (C¹³), 144.6, 177.7 (C²⁸). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 679. Найдено, %: С, 79.79; Н, 9.51; N, 8.31. C₄₅H₆₄N₄O. Вычислено, %: С 79.83; Н 9.53; N 8.28

[3,2b]Индоло-*N*-(4-(4-морфолин-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-урс-12(13)-ен-28-амид (45). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.46 г (69%). *R_f* 0.20. Т.пл. 127–129°C. $[\alpha]_D^{20} +19.5^\circ$ (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.81, 0.89, 0.94, 0.99, 1.09, 1.20, 1.31 7с (21H, 7CH₃), 1.35–2.19 м (21H, CH и CH₂), 2.46–2.61 м (4H, 2CH₂), 3.29 с (2H, CH₂), 3.45–3.64 м (4H, 2CH₂), 4.02–4.05 м (2H, NHCH₂), 5.44 с (1H, H¹²), 6.14 уш. с (1H, NH), 7.05–7.47 м (4H, H^{arom}), 7.94 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.8, 16.8, 17.2, 19.2, 21.2, 23.2, 23.4, 23.5, 25.0, 25.6, 27.9, 29.4, 30.9, 31.0, 32.2, 34.0, 37.0, 37.1, 37.8, 39.1, 39.7, 39.8, 42.6, 46.2, 46.7, 46.9, 47.9, 51.0, 53.1, 54.1, 54.1, 80.4 (C³⁹), 82.1 (C³⁸), 106.3, 110.5, 117.8, 118.7, 120.8, 126.3

(C¹²), 128.1, 136.3, 139.6 (C¹³), 144.6, 177.7 (C²⁸). MS (APCI) m/z [M+H]⁺ 665. Найдено, %: С, 79.56; Н, 9.28; N, 6.24. C₄₄H₆₁N₃O₂. Вычислено, %: С 79.59; Н 9.26; N 6.33

***N*-(Проп-2-ин-1-ил)-2-циано-2,4-секо-3-нор-луп-4(23),20(29)-диен-28-амид (47)**. Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.40 г (82%). R_f 0.64. Т.пл. 178–180°C. $[\alpha]_D^{20+25}$ (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.81, 0.98, 1.03, 1.70, 1.73 5с (15H, 5CH₃), 1.10–3.12 м (25H, CH и CH₂), 2.20 с (1H, H³), 4.00 оба д (2H, NHCH₂, *J* 13.2 Гц, *J* 2.4 Гц), 4.62 д (2H, H²³, *J* 5.2 Гц), 4.86 и 4.72 оба с (2H, H²⁹, ²*J* 2.0 Гц), 5.82 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 11.4, 14.5, 16.1, 19.5, 19.9, 21.6, 22.8, 24.2, 25.3, 29.0, 29.3, 30.7, 32.7, 33.5, 34.5, 37.6, 38.1, 39.5, 40.5, 40.7, 42.8, 46.6, 50.0, 50.5, 55.6, 71.1 (C²), 80.1 (C¹), 109.7 (C²⁹), 113.9 (C²³), 120.3 (C³), 147.0 (C⁴), 150.6 (C²⁰), 175.8 (C²⁸). MS (APCI) m/z [M+H]⁺ 490. Найдено, %: С 81.15; Н 9.83; N 5.69. C₃₃H₄₈N₂O. Вычислено, %: С 81.10; Н 9.90; N 5.73.

28-Нор-17-(5-метилоксазол-2-ил)-2-циано-3,4-секо-3-нор-луп-4(23),20(29)-диен (48). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.07 г (15%). R_f 0.72. Т.пл. 184–185°C. $[\alpha]_D^{20} -10^\circ$ (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.81, 0.85, 0.98, 1.68, 1.72 5с (15H, 5CH₃), 1.02–3.08 м (25H, CH и CH₂), 2.30 с (3H, CH₃), 4.62 с (2H, H²³), 4.88 и 4.78 оба с (2H, H²⁹, ²*J* 2.0 Гц), 6.61 с (1H, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 11.4, 14.6, 15.8, 19.4, 21.5, 22.8, 24.2, 25.0, 28.9, 29.6, 30.4, 31.1, 32.6, 33.1, 34.5, 37.6, 38.3, 39.4, 45.5, 43.0 (C³), 47.0, 48.8, 49.7, 50.5, 51.1, 109.9 (C²⁹), 113.9 (C²³), 120.3 (C³), 121.8 (C¹), 147.0 (C⁴), 147.1 (C²), 150.4 (C²⁰), 166.4 (C²⁸). MS (APCI) m/z [M+H]⁺ 490. Найдено, %: С 81.16; Н 9.89; N 5.70. C₃₃H₄₈N₂O. Вычислено, %: С 81.10; Н 9.90; N 5.73.

***N*-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-2-циано-3,4-секо-3-нор-луп-4(23),20(29)-диен-28-амид (49)**. Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.49 г (81%), вещества белого цвета. R_f 0.24. Т.пл. 174–178 °С. $[\alpha]_D^{20+13.3}$ (*c* 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.80, 0.95, 0.98, 1.15, 1.62, 1.70 6с (18H, 6CH₃), 1.20–2.30 м (22H, CH и CH₂), 2.40 с (3H, NCH₃), 2.60–3.10 м (8H, 4CH₂), 3.25 с (2H, CH₂), 4.00 м (2H, NHCH₂), 4.55 и 4.60 д (2H, H²⁹), 4.69–4.80 (2H, H²³), 6.20 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 11.4, 14.4, 16.0, 18.4, 19.3, 19.8, 21.5,

22.7, 24.1, 25.2, 27.3, 29.1, 29.2, 30.6, 32.6, 33.2, 34.4, 37.4, 38.0, 39.4, 40.4, 40.6, 42.7, 43.6, 46.5, 46.7, 49.8, 49.9, 50.4, 53.8, 55.4, 76.6 (C³³), 82.7 (C³²), 109.5 (C²⁹), 113.9 (C²³), 120.3 (CN), 147.0 (C⁴), 150.7 (C²⁰), 175.9 (C²⁸). MS (APCI) m/z [M+H]⁺ 602. Найдено, %: C 77.87; H 10.15; N 9.25. C₃₉H₆₀N₄O. Вычислено, %: C 77.95; H 10.06; N 9.32

***N*-(3,28-диоксолуп-20(29)-ен-28-ил)-L-фенилаланин (51).** Синтез осуществлялся по методу В. Снятие метильной защиты осуществляли с использованием 4Н NaOH в смеси ТГФ/MeOH с получением соединения **51**. Выход 0.52 г (86%), вещества белого цвета. R_f 0.54. Т.пл. 146–148°C. [α]_D²⁰+91.3° (с 0.02с5, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.81, 0.85, 0.93, 1.00, 1.05, 1.63 бс (18H, 6CH₃), 1.10–2.35 м (24H, CH и CH₂), 3.00–3.18 м (2H, H³²), 4.59 с (2H, H⁴⁰), 4.63 д (1H, H^{29b}, ²J 2.0 Гц), 4.75 д (1H, H^{29a}, ²J 2.0 Гц), 4.80–4.84 м (1H, H³¹), 5.90 уш. с (1H, NH), 7.10–7.30 м (5H, H^{arom}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.9, 19.4, 19.7, 21.0, 25.6, 26.6, 29.2, 30.7, 33.5, 34.1, 36.9, 37.6, 38.0, 38.1, 39.6, 40.6, 42.5, 44.7, 46.5, 47.3, 49.8, 49.9, 52.2 (C⁴⁰), 52.5, 52.8, 55.0 (C³¹), 55.7, 55.8, 109.4 (C²⁹), 127.1 (C^{arom}), 128.3 (C^{arom}), 128.7 (C^{arom}), 129.0 (C^{arom}), 129. (C^{arom}), 136.1 (C^{arom}), 150.7 (C²⁰), 173.2 (C³⁹), 175.7 (C²⁸), 218.0 (C³). MS (APCI) m/z [M+H]⁺ 603. Найдено, %: C 77.85; H 9.23; N 2.31. C₃₉H₅₅NO₄. Вычислено, %: C 77.83; H 9.21; N 2.33.

Проп-2-ин-1-ил-N-[3,28-диоксолуп-20(29)-ен-28-ил]-L-фенилаланинат (53). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 0.54 г (84%), вещества белого цвета. R_f 0.44. Т.пл. 205–207°C. [α]_D²⁰+10.3° (с 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.81, 0.85, 0.93, 1.00, 1.05, 1.62 бс (18H, 6CH₃), 1.10–2.45 м (26H, CH и CH₂), 2.31 с (1H, H⁴²), 2.98–3.18 м (2H, H³²), 4.62 д (1H, H^{29b}, ²J 2.0 Гц), 4.74 д (1H, H^{29a}, ²J 2.0 Гц), 4.76 с (2H, H⁴⁰), 5.59 уш. с (1H, NH), 7.09–7.31 м (5H, 5H^{arom}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.9, 19.5, 19.7, 21.0, 25.6, 26.7, 29.2, 30.7, 33.5, 34.2, 36.9, 37.7, 37.8, 38.0, 38.1, 39.6, 40.6, 42.5, 44.7, 46.5, 47.3, 49.8, 49.9, 52.2, 52.5, 52.8, 55.0, 55.7, 55.8, 74.4 (C⁴²), 78.7 (C⁴¹), 109.6 (C²⁹), 127.2 (C³⁶), 128.5 (C³⁵), 128.5 (C³⁷), 129.5 (C³⁴), 129.5 (C³⁸), 135.7 (C³³), 150.4 (C²⁰), 168.6 (C³⁹), 176.2 (C²⁸), 218.0 (C³). MS (APCI) m/z [M+H]⁺ 641. Найдено, %: C 78.81; H 8.94; N 2.20. C₄₂H₅₇NO₄. Вычислено, %: C 78.83; H 8.98; N 2.19.

***N*-[3,28-диоксолуп-20(29)-ен-28-ил]-(*N*-[проп-2-ин-1-ил])-*L*-**

фенилаланинамид (54). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 0.50 г (78%), вещества бежевого цвета. R_f 0.35. Т.пл. 178–179°C. $[\alpha]_D^{20} + 4.3^\circ$ (c 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.81, 0.85, 0.93, 1.00, 1.06, 1.61 б с (18H, 6 CH_3), 1.10–2.45 м (25H, CH и CH_2), 2.17 с (1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.89–3.21 м (2H, H^{32}), 4.21–4.32 м (2H, H^{40}), 4.52–4.53 м (1H, H^{31}), 4.62 д (1H, H^{29b} , 2J 2.0 Гц), 4.74 д (1H, H^{29a} , 2J 2.0 Гц), 6.15 уш.с (1H, NH), 6.61 уш.с (1H, NH), 7.10–7.29 м, (5H, 5 H^{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.9, 19.5, 21.1, 21.4, 25.6, 26.6, 29.0, 29.2, 29.4, 30.8, 33.5, 33.6, 34.1, 36.9, 37.2, 37.3, 37.8, 38.1, 39.6, 40.7, 42.5, 46.6, 47.3, 49.9, 53.4, 54.0, 55.0, 55.7, 55.8, 71.7 (C^{42}), 79.1 (C^{41}), 109.5 (C^{29}), 127.1 (C^{arom}), 128.3 (C^{arom}), 128.7 (C^{arom}), 129.0 (C^{arom}), 129.1 (C^{arom}), 136.6 (C^{arom}), 150.6 (C^{20}), 169.1 (C^{39}), 177.1 (C^{28}), 218.1 (C^3). MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 640. Найдено, %: С 78.91; Н 9.13; N 4.37. $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 78.95; Н 9.15; N 4.38.

Проп-2-ин-1-ил *N*-[3,28-диоксо-олеан-12-ен-28-ил]-глицинат (55). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 0.45 г (81%), вещества белого цвета. R_f 0.54. Т.пл. 180–182°C. $[\alpha]_D^{20} + 31.3^\circ$ (c 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 1.00, 1.09, 1.12 7с (21H, 7 CH_3), 1.30–2.00 м (24H, CH и CH_2), 2.50 с (1H, H^{35}), 3.85–4.05 м (2H, H^{31}), 4.71 с (2H, H^{33}), 5.39 с (1H, H^{12}), 6.50 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.2, 16.4, 17.2, 19.5, 20.1, 21.0, 21.2, 21.5, 22.8, 23.3, 23.5, 24.8, 26.5, 27.8, 30.8, 32.2, 34.1, 36.6, 39.0, 39.3, 39.5, 39.7, 41.48 (C^{31}), 42.4, 46.7, 47.4, 52.7 (C^{33}), 53.6, 55.1, 75.5 (C^{35}), 76.9 (C^{34}), 123.1 (C^{12}), 141.2 (C^{13}), 169.4 (C^{32}), 178.1 (C^{28}). MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 551. Найдено, %: С 76.45; Н 9.36; N 2.51. $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 76.46; Н 9.35; N 2.55.

Общая методика получения соединений 56-58.

К раствору 1 ммоль соединений **53-55** в 20 мл смеси *трет*-BuOH/ H_2O (2:1) при перемешивании последовательно добавляли 0.20 г (1 ммоль) β -D-глюкопиранозилазида, раствор 0.028 г (0.12 ммоль) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 0.1 мл H_2O и раствор 0.20 г (1 ммоль) Na-*L*-Asc в 0.1 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивали 10 часов при 40°C. Органическую фазу отделяли, промыли водой (3×50) и сушили над CaCl_2 . Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насос, остаток

хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью хлороформ-метанол (100:0→90:10).

1-(β-D-Глюкопиранозил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил-метил-N-[3,28-диоксолуп-20(29)-ен-28-ил]-L-фенилаланинат (56). Выход 0.70 г (83%), вещества желтого цвета. R_f 0.18. Т.пл. 171–173°C. $[\alpha]_D^{20} + 15.3^\circ$ (c 0.001, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.81, 0.84, 0.93, 1.01, 1.05, 1.62 с (18H, 6 CH_3), 1.10–2.45 м (30H, СН и CH_2), 3.05–3.21 м (2H, H^{32}), 3.58–3.63 м (1H, $\text{H}^{5'}$), 3.74–3.89 м (4H, $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{6'}$), 4.05–4.15 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 4.62 д (1H, H^{29b} , 2J 2.0 Гц), 4.74 д (1H, H^{29a} , 2J 2.0 Гц), 5.12 с (2H, H^{40}), 5.54 д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 7.5 Гц), 5.71 уш. с (1H, NH), 7.09–7.29 м (5H, $5\text{H}^{\text{аром}}$), 7.75 с (1H, H^{42}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.9, 19.5, 19.7, 21.0, 25.6, 26.7, 29.2, 30.7, 33.5, 34.2, 36.9, 37.7, 37.8, 38.1, 39.6, 40.6, 42.5, 44.7, 46.5, 47.3, 49.8, 49.9, 52.2, 52.5, 52.8, 55.0, 55.7, 55.8, 55.9, 62.5, 69.5, 71.7, 77.0, 79.8, 87.3, 109.6 (C^{29}), 123.9 (C^{42}), 127.3 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 128.4 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 128.7 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 129.6 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 129.8 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 135.7 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 146.8 (C^{41}), 150.4 (C^{20}), 170.1 (C^{39}), 175.1 (C^{28}), 218.1 (C^3). Найдено, %: С 68.18; Н 8.10; N 6.60. MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 846. $\text{C}_{48}\text{H}_{68}\text{N}_4\text{O}_9$. Вычислено, %: С 68.22; Н 8.11; N 6.63.

N-[3,28-диоксолуп-20(29)-ен-28-ил]-N-[1-(β-D-Глюкопиранозил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил-метил]-L-фенилаланинамид (57). Выход 0.66 г (78%), вещества бежевого цвета. R_f 0.11. Т.пл. 125–127°C. $[\alpha]_D^{20} + 21.5^\circ$ (c 0.001, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.81, 0.84, 0.94, 1.00, 1.06, 1.61 с (18H, 6 CH_3), 1.10–2.45 м (29H, СН и CH_2), 2.89–3.21 м (2H, H^{32}), 3.57–3.61 м (1H, $\text{H}^{5'}$), 3.76–3.83 м (4H, $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{6'}$), 4.04–4.10 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 4.61–4.64 м (2H, H^{40}), 4.57–4.61 м (1H, H^{31}), 4.62 д (1H, H^{29b} , 2J 2.0 Гц), 4.75 д (1H, H^{29a} , 2J 2.0 Гц), 5.61 д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 7.5 Гц), 6.15 уш.с (1H, NH), 6.61 уш.с (1H, NH), 7.10–7.29 м (5H, $5\text{H}^{\text{аром}}$), 8.02 с (1H, H^{35}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.9, 19.5, 21.1, 21.4, 25.6, 26.6, 29.0, 29.2, 29.4, 30.8, 33.5, 33.6, 34.1, 36.9, 37.2, 37.3, 37.8, 38.1, 39.6, 40.7, 42.5, 46.6, 47.3, 49.9, 53.4, 54.0, 55.0, 55.7, 55.8, 62.4, 70.0, 71.7, 77.0, 79.8, 85.4, 109.5 (C^{29}), 122.8 (C^{42}), 127.1 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 128.3 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 128.7 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 129.0 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 129.1 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 136.6 ($\text{C}^{\text{аром}}$), 145.4 (C^{41}), 150.6 (C^{20}), 169.0 (C^{39}), 176.1 (C^{28}), 218.1 (C^3). MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 845.

Найдено, %: С 68.27; Н 8.20; N 8.27. $C_{48}H_{69}N_5O_8$. Вычислено, %: С 68.30; Н 8.24; N 8.30.

1-(β-D-Глюкопиранозил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил-метил-N-[3,28-диоксоолеан-12-ен-28-ил]-глицинат (58). Выход 0.64 г (85%), вещества бежевого цвета. R_f 0.15. Т.пл. 135–137°C. $[\alpha]_D^{20} + 7.3^\circ$ (с 0.001, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.75, 0.81, 0.85, 0.90, 1.00, 1.09, 1.12 7с (21H, 7 CH_3), 1.30–2.62 м (27H, СН и CH_2), 3.57–3.61 м (1H, H^5), 3.93–3.98 м (2H, H^{3l}), 3.75–3.83 м (4H, $H^{3'}$, $H^{4'}$, H^6), 4.08–4.03 м (1H, H^2), 5.01 с (2H, H^{33}), 5.39 с (1H, H^{l2}), 5.53 д (1H, $H^{l'}$, J 7.5 Гц), 6.71 уш. с (1H, NH), 7.85 с (1H, H^{35}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 15.3, 16.5, 17.1, 19.5, 21.2, 23.2, 25.0, 26.5, 27.1, 27.3, 30.2, 30.4, 32.1, 32.4, 32.6, 33.7, 36.7, 38.4, 39.2, 40.9, 41.1, 41.5 (C^{3l}), 46.1, 46.3, 47.4, 47.6, 47.8, 55.3, 55.9, 64.5, 69.5, 72.7, 77.0, 79.8, 88.3, 122.8 (C^{35}), 123.5 (C^{l2}), 141.3 (C^{l3}), 143.7 (C^{34}), 169.2 (C^{32}), 179.5 (C^{28}). Найдено, %: С 65.20; Н 8.20; N 7.40. $C_{41}H_{62}N_4O_9$. MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 756. Вычислено, %: С 65.23; Н 8.28; N 7.42.

Проп-2-ин-1-ил-N-[(3β)-гидрокси-28-оксоолеан-12-ен-28-ил]глицинат (60). К раствору 0.46 г (1 ммоль) олеаноловой кислоты **59** в 20 мл ДМФА последовательно прибавляли 0.20 г (1.5 ммоль) DCC, 0.14 г (1.2 ммоль) HOBT, 0.14 г (1.2 ммоль) iPr_2NEt и 0.15 г (1.5 ммоль) гидрихлорид 2-пропинилглицината (синтезирован согласно [25]). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 25°C, далее разбавляли 20 мл диэтилового эфира, экстрагировали $CHCl_3$ (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали 10% Na_2CO_3 (2×10 мл), водой (2×20 мл), сушили над $CaCl_2$, упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент 50:50→80:20 петролейный эфир/ диэтиловый эфир). Выход 0.31 г (68%). Т. пл. 187–189°C. $[\alpha]_D^{20} + 51^\circ$ (с 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.69, 0.80, 0.85, 0.90, 1.00, 1.09, 1.12 7с (21H, 7 CH_3), 1.30–2.31 м (24H, СН и CH_2), 2.50 с (1H, СН), 3.20 м (1H, H^3), 3.85–4.05 дд (2H, $NHCH_2$, 1J 17.1 Гц, 2J 2.8 Гц), 4.71 с (2H, OCH_2), 5.38 с (1H, H^{l2}), 6.50 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 15.2, 16.4, 17.2, 19.5, 21.0, 21.2, 21.5, 22.8, 23.3, 23.5, 24.8, 26.5, 27.8, 30.8, 32.2, 34.1, 36.6, 39.0, 39.3, 39.5, 39.7, 41.5, 42.4, 46.7, 47.4, 52.7, 53.6, 55.1, 75.5, 76.9, 79.4, 122.6, 144.9, 169.4 (C^{32}), 178.4 (C^{28}).

MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 553. Найдено, %: С 78.91; Н 9.13; N 4.37. $C_{35}H_{53}NO_4$. Вычислено, %: С 76.18; Н 9.68; N 2.54.

28-N-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-бут-2-ин-1-ил]-глицинамид олеаноловой кислоты (61). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 0.51 г (76%). R_f 0.20. Т. пл. 115–117°C. $[\alpha]_D^{20} -20^\circ$ (c 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.69, 0.78, 0.83, 0.87, 0.91, 0.96, 1.12 7с (21H, 7 CH_3), 1.12–2.78 м (35H, CH и CH_2), 2.21 с (3H, NCH_3), 3.20 м (1H, H^3), 2.38–2.71 (8H, 4 CH_2), 3.22 м (2H, CH_2), 3.81 и 4.18 оба д (2H, $NHCH_2$, J 18.4 Гц), 4.74 с (2H, OCH_2), 5.39 с (1H, H^{12}), 6.61 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 15.4, 15.6, 16.5, 18.3, 23.5, 23.6, 23.8, 25.8, 27.1, 27.3, 28.1, 30.7, 32.4, 33.0, 34.1, 36.9, 38.5, 38.7, 39.3, 41.4, 41.9, 42.0, 46.3, 46.6, 47.6, 49.4, 53.0, 53.8, 55.1, 78.9, 79.5, 81.2, 123.2, 144.3, 169.5, 178.4. MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 665. Найдено, %: С 74.16; Н 9.85; N 6.28; O 5.92. $C_{41}H_{65}N_3O_4$. Вычислено, %: С 74.17; Н 9.87; N 6.33; O 9.64.

2-Циано-3,4-секо-24-бромо-4(23)-ен-28-оксо-аллобетулон (64). Синтез осуществлялся по методу Г. Выход 0.45 г (85%). R_f 0.84. Т.пл. 167–169°C. $[\alpha]_D^{20} +17.3$ (c 0.025, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.81, 0.89, 0.98, 1.07, 1.70 5с (15H, 5 CH_3), 1.10–2.40 м (24H, CH, CH_2), 3.85 и 4.00 оба д (2H, H^{24} , J 10.2 Гц), 3.95 м (1H, H^{19}), 5.02 и 5.40 оба с (2H, H^{23}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 11.4, 13.5, 14.1, 15.6, 20.2, 21.7, 22.7, 23.9, 24.1, 25.5, 25.9, 27.8, 28.7, 31.9, 32.1, 32.3, 33.6, 34.3, 36.0, 39.7, 40.3, 41.1, 46.1, 46.6, 50.6, 85.9 (C^{19}), 114.1 (C^{23}), 120.2 (CN), 146.9 (C^4), 179.7 (C^{28}). MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 530. $C_{30}H_{44}BrNO_2$. Найдено, %: С 67.85; Н 8.41; Br 15.11; N 2.69. Вычислено, %: С 67.91; Н 8.36; Br 15.06; N 2.64.

Метилый эфир 2-циано-3,4-секо-20,24-дибромо-4(23),20(29)-диен-луп-28-овой кислоты (65). Синтез осуществлялся по методу Г. Выход 0.54 г (87%). R_f 0.81. Т.пл. 112–114°C. $[\alpha]_D^{20} +29.8$ (c 0.025, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.82, 0.94, 0.98 3с (9H, 3 CH_3), 1.10–3.02 м (25H, CH, CH_2), 3.66 (3H, OCH_3), 3.65–3.68 м (2H, H^{24}), 4.00 с (2H, H^{30}), 4.61 и 4.85 оба с (2H, H^{29}), 5.02 и 5.14 оба с (2H, H^{23}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 11.5, 14.2, 16.0, 19.8, 21.7, 22.8, 24.2, 29.4, 32.1, 32.7, 33.1, 34.4, 36.6, 38.1, 39.5, 40.4, 40.6, 42.7, 43.0, 47.6, 49.5, 50.5, 50.8, 51.4, 56.4, 113.5 (C^{29}), 114.0 (C^{23}), 120.2 (CN), 146.9 (C^4), 151.2 (C^{20}), 176.3 (C^{28}). MS (APCI) m/z

$[M+H]^+$ 625. $C_{31}H_{45}Br_2NO_2$. Найдено, %: С 59.80; Н 7.19; Br 25.55; N 2.31. Вычислено, %: С 59.72; Н 7.27; Br 25.63; N 2.25.

3,4-Секо-2-циано-24-азидо-4(23)-ен-28-оксо-аллобетулон (66). Синтез осуществлялся по методу Д. Выход 0.47 г (95%). R_f 0.80. Т.пл. 179–180°C. $[\alpha]_D^{20} +85$ (*c* 0.025, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.83, 0.89, 0.90, 1.00, 1.02 с (15H, 5 CH_3), 1.00–2.35 м (24H, CH и CH_2), 3.60 и 3.78 оба д (2H, H^{24} , *J* 14 Гц), 3.95 м (1H, H^{19}), 5.05 и 5.25 оба с (2H, H^{23}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 11.5, 13.5, 15.5, 19.7, 21.7, 23.9, 24.9, 25.5, 25.9, 27.8, 28.7, 31.9, 32.2, 32.3, 33.6, 34.5, 35.9, 39.7, 40.2, 40.3, 41.1, 46.1, 46.6, 47.2, 57.2 (C^{24}), 85.9 (C^{19}), 117.7 (C^{23}), 119.8 (CN), 144.6 (C^4), 179.6 (C^{28}). MS (APCI) *m/z* $[M+H]^+$ 492. $C_{30}H_{44}N_4O_2$. Найдено, %: С 73.20; Н 9.16; N 11.30. Вычислено, %: С 73.13; Н 9.00; N 11.37.

Метилый эфир 2-циано-3,4-секо-20,24-диазидо-4(23),20(29)-диен-луп-28-овой кислоты (67). Синтез осуществлялся по методу Д. Выход 0.49 г (90%). R_f 0.79. Т.пл. 149–151°C. $[\alpha]_D^{20} +6.3$ (*c* 0.025, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.81, 0.95, 0.99 3с (9H, 3 CH_3), 1.10–2.90 м (25H, CH, CH_2), 3.67 (3H, O CH_3), 3.77–3.80 м (2H, H^{24}), 3.67 с (2H, H^{30}), 5.02 и 5.05 оба с (2H, H^{29}), 4.98 и 5.21 оба с (2H, H^{23}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 11.5, 14.5, 15.9, 19.3, 21.7, 25.0, 26.5, 29.6, 31.8, 31.9, 32.8, 34.6, 36.6, 38.0, 39.6, 40.3, 40.5, 42.7, 43.4, 47.2, 50.3, 51.4, 55.5, 56.5, 57.3, 111.7 (C^{29}), 117.7 (C^{23}), 119.8 (CN), 144.7 (C^4), 148.9 (C^{20}), 176.3 (C^{28}). MS (APCI) *m/z* $[M+H]^+$ 549. $C_{31}H_{45}N_7O_2$. Найдено, %: С 67.81; Н 8.15; N 17.84. Вычислено, %: С 67.98; Н 8.28; N 17.90.

Общая методика синтеза 68 и 69. К смеси 0.50 г (1 ммоль) соединения **66** или 0.55 г (1 ммоль) **67** и 0.04 г (0.2 ммоль) или 0.08 г (0.4 ммоль) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ в 5 мл ДМФА прибавляли 0.12 мл (1 ммоль) или 0.24 (2 ммоль) 3-гидрокси-фенилацетилена. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли 0.02 г (0.1 ммоль) или 0.04 г (0.2 ммоль) Na-*L*-Asc и перемешивали при 50°C 24 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O/H^+ , выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной pH, сушили на воздухе. Полученное вещество хроматографировали на SiO_2 используя в качестве элюента хлороформ.

24-(3-Гидрокси-1,2,3-триазол-1-ил)-4(23)-ен-28-оксо-аллобетулон (68).

Выход 0.52 г (85%). R_f 0.79. Т.пл. 197–199°C. $[\alpha]_D^{20} +13$ (c 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85, 0.87, 0.91, 1.02, 1.05 с (15H, 5 CH_3), 1.10–2.55 м (25H, CH и CH_2), 3.90 м (1H, H^{19}), 4.89 и 4.98 дд (2H, H^{24}), 5.10 и 5.15 оба с (2H, H^{23}), 7.10–7.85 м (4H, H^{arom}), 8.10 с (1H, $\text{H}^{\text{triazol}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 11.5, 13.6, 15.5, 19.8, 21.7, 23.9, 25.4, 25.5, 25.8, 27.7, 28.7, 29.7, 31.8, 32.2, 32.3, 33.6, 34.7, 35.9, 39.9, 40.2, 40.3, 41.0, 46.0, 46.5, 56.8 (C^{24}), 85.9 (C^{19}), 115.8 (C^{23}), 115.9 (C^{arom}), 118.6 (C^{arom}), 119.2 ($\text{C}^{1'}$), 119.8 (CN), 126.6 (C^{arom}), 127.4 (C^{arom}), 127.5 (C^{arom}), 145.3 (C^4), 147.4 ($\text{C}^{2'}$), 163.8 (C^{arom} -OH), 179.7 (C^{28}). MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 612. $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено, %: C 74.65; H 8.35; N 9.24. Вычислено, %: C 74.72; H 8.25; N 9.17.

Метилловый эфир 24,30-ди(3-гидрокси-1,2,3-триазол-1-ил)-луп-4(23),20(29)-диен-28-овой кислоты (69). Выход 0.63 г (80%). R_f 0.79. Т.пл. 174–176°C. $[\alpha]_D^{20} +27.6$ (c 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.81, 0.89, 0.90 3с (9H, 3 CH_3), 1.15–3.40 м (28H, CH, CH_2), 3.69 (3H, OCH_3), 4.95 с (2H, H^{30}), 4.90 и 5.05 оба с (2H, H^{29}), 4.80 и 5.10 оба с (2H, H^{23}), 5.05 и 5.10 дд (2H, H^{24}), 6.95–7.96 м (8H, H^{arom}), 8.10 с (1H, $\text{H}^{\text{triazol}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 11.9, 13.7, 15.4, 16.7, 21.5, 21.9, 23.6, 26.8, 28.3, 31.1, 32.4, 33.6, 33.9, 35.4, 36.7, 38.4, 40.9, 40.9, 45.1, 47.2, 49.8, 51.3, 54.3, 55.6, 58.1, 106.4 (C^{29}), 115.8 (C^{23}), 115.4 (2C, C^{arom}), 116.7 (2C, C^{arom}), 119.8 (2C, C^{arom}), 120.3 (2C, $\text{C}^{1'}$), 120.1 (CN), 128.9 (2C, C^{arom}), 129.0 (2C, C^{arom}), 145.5 (C^4), 147.5 (C^{20}), 148.0 (2C, $\text{C}^{2'}$), 160.4 (2C, C^{arom} -OH), 176.5 (C^{28}). MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 785. $\text{C}_{47}\text{H}_{57}\text{N}_7\text{O}_4$. Найдено, %: C 72.23; H 7.21; N 12.45. Вычислено, %: C 72.00; H 7.33; N 12.51.

3-Оксо-28-((метилен)малононитрил)-луп-20(29)-ен (70). Синтез

осуществлялся по методу Е. Выход 0.32 г (65%). R_f 0.25. Т.пл. 145–147°C. $[\alpha]_D^{20} +58.9^\circ$ (c 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.82, 0.84, 0.87, 1.00, 1.05, 1.65 6с (18H, 6 CH_3), 1.10–2.55 м (28H, CH, CH_2), 4.65 и 4.70 оба с (2H, H^{29}), 7.6 с (1H, H^{28}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.2, 25.5, 26.5, 28.8, 29.1, 29.7, 32.2, 33.5, 34.1, 36.8, 38.7, 39.5, 39.7, 39.8, 40.6, 42.2, 42.6, 47.7, 47.8, 49.5, 49.8, 53.6, 54.8, 59.3 (C^{17}), 89.6 (C^{31}), 110.8 (C^{29}), 111.1 (CN), 113.1 (CN), 148.2 (C^{20}), 176.7 (C^{28}), 217.9

(C³). MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 486. C₃₃H₄₆N₂O. Найдено, %: C 81.56; H 9.41; N 5.64. Вычислено, %: C 81.43; H 9.53; N 5.76.

Метилловый эфир 2-циано-3,4-секо-4-аль-4(23),12(13)-диен-олеан-28-овой кислоты (71). Смесь 0.47 г (1 ммоль) соединения **10** и 0.19 г (1.75 ммоль) в 10 мл 1,4-диоксана кипятили с обратным холодильником 4 ч. Реакционную массу выливали в H₂O/H⁺ (50 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, остаток хроматографировали на Al₂O₃ элюируя петролейным эфиром. Выход 0.45 г (94%). R_f 0.75. Т.пл. 99–101°C. $[\alpha]_D^{20} +37.1^\circ$ (c 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.80, 0.85, 0.98, 1.00, 1.15 5с (15H, 5CH₃), 1.20–2.90 м (23, CH, CH₂), 3.60 с (3H, CH₃), 5.30 с (1H, H¹²), 6.20 и 6.35 оба с (2H, H²³), 9.50 с (1H, H²³). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 11.4, 16.9, 18.8, 22.9, 23.5, 24.8, 25.7, 27.6, 30.7, 31.3, 32.3, 33.1, 33.8, 35.1, 37.4, 38.7, 39.0, 41.4, 41.5, 42.0, 42.3, 45.7, 46.7, 51.6, 120.5 (CN), 121.5 (C¹²), 138.2 (C²³), 144.1 (C¹³), 152.1 (C⁴) 178.2 (C²⁸), 195.1 (C⁴). MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 481. C₃₁H₄₅NO₃. Найдено, %: C 77.55; H 9.37; N 2.84. Вычислено, %: C 77.62; H 9.46; N 2.92.

Метилловый эфир 2-циано-3,4-секо-4-((метилен)малононитрил)-4(23),12(13)-диен-олеан-28-овой кислоты (72). Синтез осуществлялся по методу **Е**. Выход 0.45 г (68%). R_f 0.75. Т. пл. 126–128°C. $[\alpha]_D^{20} +61.1^\circ$ (c 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.82, 0.84, 0.90, 0.93, 1.12 5с (15H, 5CH₃), 1.05–2.90 м (23, CH, CH₂), 3.60 с (3H, CH₃), 5.30 м (2H, H²³), 5.16 с (1H, H¹²), 7.39 с (1H, H²⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 23.5, 24.1, 25.0, 25.7, 27.6, 27.8, 28.1, 29.6, 30.7, 31.2, 32.2, 33.1, 35.4, 36.7, 37.8, 39.7, 39.1, 40.3, 40.6, 42.5, 44.4, 46.7, 48.4, 51.6, 97.4 (C³¹), 115.8 (CN), 119.6 (CN), 121.4 (CN), 123.7 (C¹²), 132.6 (C²³), 144.2 (C¹³), 149.9 (C⁴), 176.5 (C⁴), 178.2 (C²⁸). MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 529. C₃₄H₄₅N₃O₂. Найдено, %: C 77.45; H 8.64; N 7.81. Вычислено, %: C 77.38; H 8.59; N 7.96.

Общая методика получения соединений 16, 73-74

К раствору 0.53 г (1 ммоль) соединения **15**, **30** или **31** в 20 мл тетрагидрофурана добавляли 0.50 г (13 ммоль) LiAlH₄. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. После окончания реакции в остывшую реакционную массу медленно добавляли 150 г воды, далее смесь

экстрагировали хлороформом. Органический слой отделяли и промывали 5% раствором HCl, водой до нейтральной среды, сушили над CaCl₂, растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Остаток хроматографировали на колонке с Al₂O₃ элюируя последовательно смесью петролейный эфир-хлороформ (1:0→1:1).

[3,2b]Индоло-луп-20(29)-ен-28-ол (16). Выход 0.44 г (85%). *R_f* 0.64. Т. пл. 250–252°C. $[\alpha]_D^{20} + 27.9^\circ$ (*c* 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.90, 1.04, 1.10, 1.21, 1.30, 1.60 бс (18H, 6CH₃), 1.50–2.85 м (23H, CH, CH₂), 3.38 и 3.88 оба д (2H, H²⁸, *J* 8.9 Гц), 4.64 и 4.75 оба д (2H, H²⁹, *J* 2.0 Гц), 7.06 тд (1H, H³³, ³*J*₃₃₋₃₂ 7.5, ³*J*₃₃₋₃₄ 7.5, ⁴*J*₃₃₋₃₅ 1.2 Гц), 7.12 тд (1H, H³⁴, ³*J*₃₄₋₃₅ 7.5, ³*J*₃₄₋₃₃ 7.5, ⁴*J*₃₄₋₃₂ 1.2 Гц), 7.30 дд (1H, H³⁵, *J*₃₅₋₃₄ 7.5, ⁴*J*₃₅₋₃₃ 1.2 Гц), 7.43 дд (1H, H³², ³*J*₃₂₋₃₃ 7.5, ⁴*J*₃₂₋₃₄ 1.2 Гц), 7.78 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 19.3, 20.2, 21.4, 22.7, 23.2, 25.3, 25.4, 26.2, 27.2, 28.3, 29.2, 29.8, 30.9, 31.0, 33.5, 34.0, 34.7, 37.3, 38.3, 41.0, 42.8, 46.8, 47.8, 48.7, 49.3, 60.6 (C²⁸), 106.9 (C²⁹), 109.8 (C²), 110.4 (C^{arom}), 117.9 (C^{arom}), 118.9 (C^{arom}), 120.9 (C^{arom}), 128.3 (C^{arom}), 136.2 (C^{arom}), 140.9 (C³), 150.5 (C²⁰). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 514. C₃₆H₅₁NO. Найдено, %: C 84.23; H 10.19; N 2.67. Вычислено, %: C 84.15; H 10.01; N 2.73.

[3,2b]Индоло-олеан-12(13)-ен-28-ол (73). Выход 0.42 г (82%). *R_f* 0.67. Т. пл. 230–232°C. $[\alpha]_D^{20} + 13.5^\circ$ (*c* 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.83, 0.88, 0.97, 1.04, 1.23, 1.28, 1.35 7с (21H, 7CH₃), 1.30–2.80 м (21H, CH, CH₂), 3.30 и 3.67 оба д (2H, H²⁸, *J* 11.0 Гц), 5.32 (1H, уш. с, H¹²), 7.09 тд (1H, H³³, ³*J*₃₃₋₃₂ 7.5, ³*J*₃₃₋₃₄ 7.5, ⁴*J*₃₃₋₃₅ 1.2 Гц), 7.13 тд (1H, H³⁴, ³*J*₃₄₋₃₅ 7.5, ³*J*₃₄₋₃₃ 7.5, ⁴*J*₃₄₋₃₂ 1.2 Гц), 7.30 дд (1H, H³⁵, ³*J*₃₅₋₃₄ 7.5, ⁴*J*₃₅₋₃₃ 1.2 Гц), 7.45 (1H, H³², ³*J*₃₂₋₃₃ 7.5, ⁴*J*₃₂₋₃₄ 1.2 Гц), 7.79 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.1, 23.7, 24.8, 25.6, 26.8, 30.9, 31.0, 31.2, 31.7, 32.1, 33.1, 33.8, 34.0, 34.8, 37.0, 37.5, 38.0, 40.0, 41.1, 42.5, 44.7, 46.3, 49.8, 51.1, 53.1, 69.8 (C²⁸), 106.9 (C²), 110.4 (C^{arom}), 117.9 (C^{arom}), 118.9 (C^{arom}), 120.9 (C^{arom}), 122.7 (C¹²), 128.3 (C^{arom}), 136.2 (C^{arom}), 140.9 (C¹³), 144.0 (C³). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 514. C₃₆H₅₁NO. Найдено, %: C 84.25; H 10.17; N 2.65. Вычислено, %: C 84.15; H 10.01; N 2.73.

[3,2b]Индоло-урс-12(13)-ен-28-ол (74). Выход 0.42 г (82%). R_f 0.65. Т. пл. 235–236°C. $[\alpha]_D^{20+9^\circ}$ (c 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.80, 0.90, 1.01, 1.11, 1.19, 1.35, 1.44 7с (21H, 7CH₃), 1.50–2.85 м (21H, CH, CH₂), 3.28 и 3.62 оба д (2H, H²⁸, J 11.0 Гц), 5.30 с (1H, H¹²), 7.08 тд (1H, H³³, $^3J_{33-32}$ 7.5, $^3J_{33-34}$ 7.5, $^4J_{33-35}$ 1.2 Гц), 7.13 тд (1H, H³⁴, $^3J_{34-35}$ 7.5, $^3J_{34-33}$ 7.5, $^4J_{34-32}$ 1.2 Гц), 7.29 дд (1H, H³⁵, $^3J_{35-34}$ 7.5, $^4J_{35-33}$ 1.2 Гц), 7.43 дд (1H, H³², $^3J_{32-33}$ 7.5, $^4J_{32-34}$ 1.2 Гц), 7.79 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.0, 16.7, 17.5, 19.4, 19.9, 21.4, 23.3, 23.4, 23.6, 26.1, 30.7, 31.1, 32.4, 34.1, 35.3, 37.2, 37.9, 38.1, 39.5, 39.5, 40.2, 42.3, 46.4, 53.2, 54.2, 70.0 (C28), 106.9 (C2), 110.4 (C^{arom}), 117.9 (C^{arom}), 118.9 (C^{arom}), 120.9 (C^{arom}), 125.4 (C12), 128.3 (C^{arom}), 136.2 (C^{arom}), 138.6 (C13), 140.9 (C3). MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 514. C₃₆H₅₁NO. Найдено, %: C 84.21; H 10.20; N 2.60. Вычислено, %: C 84.15; H 10.01; N 2.73.

[3,2b]Индоло-28-О-(2-цианоэтил)-луп-20(29)-ен (75). Синтез осуществлялся по методу Ж. Выход 0.45 г (80%). R_f 0.54. Т. пл. 185–186°C. $[\alpha]_D^{20+26.7^\circ}$ (c 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.90, 1.05, 1.12, 1.21, 1.30, 1.60 6с (18H, 6CH₃), 1.48–2.49 м (23H, CH и CH₂), 2.59 т (2H, H³⁸, J 6.3 Гц), 3.20 и 3.60 оба д (2H, H²⁸, J 8.6 Гц), 3.68 т (2H, H³⁷, J 6.4 Гц), 4.62 и 4.73 оба д (2H, H²⁹, J 2.0 Гц), 7.06 тд (1H, H³³, $^3J_{33-32}$ 7.5, $^3J_{33-34}$ 7.5, $^4J_{33-35}$ 1.2 Гц), 7.11 тд (1H, H³⁴, $^3J_{34-35}$ 7.5, $^3J_{34-33}$ 7.5, $^4J_{34-32}$ 1.2 Гц), 7.31 дд (1H, H³⁵, $^3J_{35-34}$ 7.5, $^4J_{35-33}$ 1.2 Гц), 7.44 дд (1H, H³², $^3J_{32-33}$ 7.5, $^4J_{32-34}$ 1.2 Гц), 7.77 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.8, 15.8, 16.3, 18.9, 19.2, 21.4, 23.1, 25.4, 27.3, 29.8, 29.9, 30.8, 33.4, 34.1, 34.7, 37.3, 37.8, 38.3, 41.0, 42.8, 47.3, 47.4, 48.1, 48.8, 49.2, 53.2, 66.3, 69.9 (C²⁸), 107.0 (C²⁹), 109.8 (C2), 110.4 (C^{arom}), 117.9 (C^{arom}), 118.2 (CN), 118.9 (C^{arom}), 121.0 (C^{arom}), 128.4 (C^{arom}), 136.2 (C^{arom}), 140.9 (C³), 150.5 (C²⁰). MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ 567. C₃₉H₅₄N₂O. Найдено, %: C 82.60 H 9.55 N 4.87. Вычислено, %: C 82.63; H 9.60; N 4.94.

[3,2b]Индоло-28-О-(2-цианоэтил)-олеан-12(13)-ен (76). Синтез осуществлялся по методу Ж. Выход 0.45 г (79%). R_f 0.56. Т. пл. 189–190°C. $[\alpha]_D^{20+15.4^\circ}$ (c 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.82, 0.87, 0.92, 1.06, 1.20, 1.25, 1.32 7с (21H, 7CH₃), 1.30–3.05 м (21H, CH, CH₂), 2.58 т (2H, H³⁸, J 6.4 Гц), 3.15 и 3.45 оба д (2H, H²⁸, J 8.9 Гц), 3.62 т (2H, H³⁷, J 6.4 Гц), 5.31 уш. с (1H, H¹²),

7.09 тд (1H, H³³, ³J₃₃₋₃₂ 7.5, ³J₃₃₋₃₄ 7.5, ⁴J₃₃₋₃₅ 1.2 Гц), 7.12 тд (1H, H³⁴, ³J₃₄₋₃₅ 7.5, ³J₃₄₋₃₃ 7.5, ⁴J₃₄₋₃₂ 1.2 Гц), 7.29 дд (1H, H³⁵, ³J₃₅₋₃₄ 7.5, ⁴J₃₅₋₃₃ 1.2 Гц), 7.47 дд (1H, H³², ³J₃₂₋₃₃ 7.5, ⁴J₃₂₋₃₄ 1.2 Гц), 7.77 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 11.1, 14.1, 15.8, 16.6, 18.8, 19.3, 22.9, 23.3, 23.9, 25.6, 28.9, 29.7, 30.5, 31.7, 32.0, 33.2, 34.0, 34.1, 36.7, 37.9, 38.9, 39.9, 41.8, 42.6, 46.3, 53.2, 66.0, 78.1 (C²⁸), 106.9 (C²), 110.4 (C^{arom}), 117.9 (C^{arom}), 118.3 (CN), 118.9 (C^{arom}), 120.9 (C^{arom}), 122.6 (C¹²), 128.2 (C^{arom}), 136.1 (C^{arom}), 140.8 (C¹³), 144.1 (C³). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 567. C₃₉H₅₄N₂O. Найдено, %: С 82.57 Н 9.49 N 4.85. Вычислено, %: С 82.63; Н 9.60; N 4.94.

[3,2b]Индоло-28-О-(2-цианоэтил)-урс-12(13)-ен (77). Синтез осуществлялся по методу Ж. Выход 0.44 г (78%). R_f 0.56. Т. пл. 184–186°C. [α]_D²⁰+13.7° (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.98, 1.03, 1.12, 1.19, 1.25, 1.32, 1.47 7с (21H, 7CH₃), 1.50–2.82 м (21H, CH и CH₂), 2.60 т (2H, H³⁸, J 6.4 Гц), 3.10 и 3.51 оба д (2H, H²⁸, J 8.9 Гц), 3.62 т (2H, H³⁷, J 6.4 Гц), 5.28 уш. с (1H, H¹²), 7.11 тд (1H, H³³, ³J₃₃₋₃₂ 7.5, ³J₃₃₋₃₄ 7.5, ⁴J₃₃₋₃₅ 1.2 Гц), 7.13 тд (1H, H³⁴, ³J₃₄₋₃₅ 7.5, ³J₃₄₋₃₃ 7.5, ⁴J₃₄₋₃₂ 1.2 Гц), 7.32 дд (1H, H³⁵, ³J₃₅₋₃₄ 7.5, ⁴J₃₅₋₃₃ 1.2), 7.46 дд (1H, H³², ³J₃₂₋₃₃ 7.5, ⁴J₃₂₋₃₄ 1.2 Гц), 7.84 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 16.03, 16.8, 17.5, 18.8, 19.3, 21.4, 23.3, 23.3, 23.5, 23.6, 26.1, 30.8, 31.1, 32.3, 34.1, 36.1, 37.2, 38.0, 38.0, 39.4, 39.5, 40.2, 42.2, 46.4, 53.2, 54.5, 65.9, 78.5 (C²⁸), 106.9 (C²), 110.5 (C^{arom}), 117.9 (C^{arom}), 118.1 (CN), 118.9 (C^{arom}), 120.9 (C^{arom}), 125.3 (C¹²), 128.3 (C^{arom}), 136.2 (C^{arom}), 138.8 (C¹³), 140.9 (C³). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 567. C₃₉H₅₄N₂O. Найдено, %: С 82.60 Н 9.55 N 4.87. Вычислено, %: С 82.63; Н 9.60; N 4.94.

2,2-Бисцианоэтил-бетулоновая кислота (81). Синтез осуществлялся по методу Ж. Выход 0.36 г (65%) вещества белого цвета. R_f 0.34. Т.пл. 146–148°C. [α]_D²⁰+91.3° (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.69 с (3H, H²⁵), 0.95 с (3H, H²⁶), 1.03 с (3H, H²⁷), 1.06 с (3H, H²⁴), 1.08 кв.д (1H, H^{12a}, ²J 13.3, ³J_{12a-11a} 13.3, ³J_{12a-13} 13.3, ³J_{12a-11b} 3.7 Гц), 1.14 с (3H, H²³), 1.24 д.д.д (1H, H^{15a}, ²J 13.3, ³J_{15a-16a} 3.3, ³J_{15a-16b} 2.6 Гц), 1.30 кв.д (1H, H^{11a}, ²J 13.3, ³J_{11a-9} 13.3, ³J_{11a-12a} 13.3, ³J_{11a-12b} 4.8 Гц), 1.35 д (1H, H^{1b}, ²J 14.3 Гц), 1.42 м (1H, H⁹), 1.43 м (1H, H^{6a}), 1.43 м (1H, H^{21a}), 1.44 т.д (1H, H^{16a}, ²J 13.3, ³J_{16a-15a} 13.3, ³J_{16a-15b} 3.3 Гц), 1.44 м (1H, H^{11b}), 1.45 м (1H, H^{6b}), 1.45 м (1H, H^{7a}), 1.45 м (1H, H^{7b}), 1.50 м (1H, H^{22a}), 1.53 т.д (1H, H^{15a}, ²J 13.3, ³J_{15a-16a}

13.3, $^3J_{15a-16a}$ 3.9, Гц), 1.66 м (1H, H⁵), 1.66 м (1H, H¹⁸), 1.68 м (1H, H^{34b}), 1.70 с (1H, H³⁰), 1.76 д.д.д.д (1H, 2J 13.3, $^3J_{12a-11a}$ 4.8, $^3J_{12a-13}$ 3.4, $^3J_{12a-11a}$ 3.0 Гц, H¹²), 1.91 д.д.д (1H, H^{31b}, 2J 14.3, $^3J_{31b-32b}$ 11.1, $^3J_{31b-32a}$ 5.5 Гц), 1.94 м (1H, H^{34a}), 1.94 д (1H, H^{1a}, 2J 14.3 Гц), 2.00 м (1H, H^{22a}), 2.01 м (1H, H^{21a}), 2.02 д.д.д (1H, H^{32b}, 2J 16.8, $^3J_{32b-31b}$ 11.1, $^3J_{32b-31a}$ 3.8 Гц), 2.13 д.д.д (1H, H^{31a}, 2J 14.3, $^3J_{31a-32a}$ 11.0, $^3J_{31a-32b}$ 3.8 Гц), 2.18 д.д.д (1H, H^{35b}, 2J 16.6, $^3J_{35b-34b}$ 10.3, $^3J_{35b-34a}$ 5.5 Гц), 2.24 м (1H, H^{32a}), 2.25 д.д.д (1H, $^3J_{13-12a}$ 13.3, $^3J_{13-18}$ 10.8, $^3J_{13-12a}$ 3.4 Гц), 2.29 д.д.д (1H, H¹³, 2J 16.6, $^3J_{35a-34a}$ 10.8, $^3J_{35a-34b}$ 5.8 Гц, H^{35a}), 2.29 м (1H, H^{16a}), 3.00 т.д (1H, H¹⁹, $^3J_{19-18}$ 10.8, $^3J_{19-20a}$ 10.8, $^3J_{19-20a}$ 5.0 Гц), 4.62 д (1H, H^{29b}, 2J 2.0 Гц), 4.74 д (1H, H^{29a}, 2J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 12.3 (C³²), 12.5 (C³⁵), 14.6 (C²⁷), 15.4 (C²⁶), 17.6 (C²⁵), 19.4 (C³⁰), 20.2 (C⁶), 21.7 (C¹¹), 23.0 (C²⁴), 25.5 (C¹²), 29.6 (C¹⁵), 30.1 (C²³), 30.5 (C²¹), 32.0 (C¹⁶), 32.3 (C³⁴), 32.7 (C⁷), 36.8 (C¹⁰), 37.0 (C²²), 37.4 (C³¹), 38.5 (C¹³), 40.6 (C⁸), 42.6 (C¹⁴), 46.1 (C⁴), 46.9 (C¹⁹), 48.2 (C²), 49.1 (C¹⁸), 49.8 (C⁹), 51.2 (C⁵), 51.6 (C¹), 56.4 (C¹⁷), 109.9 (C²⁹), 118.7 (C³³), 119.5 (C³⁶), 150.1 (C²⁰), 182.4 (C²⁸), 218.7 (C³). Спектр ¹⁵N (CDCl₃), δ, м.д.: 246.06 (C36N); 247.27 (C33N). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 562. C₃₆H₅₂N₂O₃. Найдено, %: C 77.15; H 9.30; N 5.10. Вычислено, %: C 77.10; H 9.35; N 5.00.

2,2-Бисцианозтил-28-оксоаллобетулон (82). Синтез осуществлялся по методу Ж. Выход 0.42 г (74%) вещества белого цвета. R_f 0.45. Т.пл. 157–159°C. [α]_D²⁰+25.2° (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.72 с (3H, H²⁵), 0.92 с (3H, H²⁷), 0.93 с (3H, H²⁶), 0.97 с (3H, H²⁹), 1.04 с (3H, H³⁰), 1.05 д.т.д (1H, H^{12a}, 2J 13.3, $^3J_{12a-13}$ 12.9, $^3J_{12a-11a}$ 12.9, $^3J_{11a-12a}$ 4.0 Гц), 1.08 с (3H, H²⁴), 1.15 с (H, H²³), 1.25 д.д.д (1H, H^{15a}, 2J 13.6, $^3J_{15a-16a}$ 4.7, $^3J_{15a-16a}$ 3.0 Гц), 1.30 кв.д (1H, H^{12a}, 2J 12.9, $^3J_{11a-9}$ 12.9, $^3J_{11a-12a}$ 12.9, $^3J_{11a-12a}$ 3.3 Гц), 1.33 т.д (1H, H^{15a}, 2J 13.6, $^3J_{15a-16a}$ 13.6, $^3J_{15a-16a}$ 4.6 Гц), 1.37 м (1H, H^{7a}), 1.39 м (1H, H^{1b}), 1.40 м (1H, H¹³), 1.41 м (1H, H^{16a}), 1.44 м (1H, H^{6a}), 1.46 м (1H, H^{6a}), 1.46 м (1H, H⁹), 1.46 м (1H, H^{21a}), 1.46 м (1H, H^{21a}), 1.51 м (1H, H^{7a}), 1.52 м (1H, H^{11a}), 1.55 м (1H, H^{22a}), 1.55 м (1H, H^{22a}), 1.67 м (1H, H^{34a}), 1.68 м (1H, H⁵), 1.70 д.кв (1H, H^{12a}, 2J 13.3, $^3J_{12a-11a}$ 3.3, $^3J_{12a-11a}$ 3.3, $^3J_{12a-13}$ 3.3 Гц), 1.84 д (1H, H^{12a}, $^3J_{18-13}$ 11.0 Гц), 1.89 д.д.д (1H, H^{16a}, 2J 13.6, $^3J_{16a-15a}$ 4.7, $^3J_{16a-15a}$ 3.0 Гц), 1.93 м (1H, H^{31a}), 1.98 м (1H, H^{34a}), 2.00 м (1H, H^{1a}), 2.03 м (1H, H^{32a}), 2.17 м (1H, H^{31a}), 2.21 м (1H, H^{35a}), 2.26 м (1H, H^{32a}), 2.32 м (1H, H^{35a}), 3.95 с (1H, H¹⁹). Спектр ЯМР ¹³C

(CDCl₃), δ, м.д.: 12.4 (C³²), 12.6 (C³⁵), 13.6 (C²⁷), 14.9 (C²⁶), 18.0 (C²⁵), 20.0 (C⁶), 21.7 (C¹¹), 23.0 (C²⁴), 23.9 (C²⁹), 25.5 (C¹⁶), 26.4 (C¹²), 27.8 (C¹⁵), 28.7 (C³⁰), 30.1 (C²³), 31.9 (C²²), 32.1 (C⁷), 32.3 (C²¹), 32.3 (C³⁴), 33.6 (C²⁰), 36.1 (C¹³), 36.9 (C¹⁰), 37.6 (C³¹), 40.1 (C¹⁴), 40.4 (C⁸), 46.1 (C⁴), 46.1 (C¹⁷), 46.7 (C¹⁸), 48.2 (C²), 50.4 (C⁹), 51.2 (C⁵), 51.9 (C¹), 85.9 (C¹⁹), 118.6 (C³³), 119.5 (C³⁶), 179.7 (C²⁸), 218.5 (C³). Спектр ¹⁵N (CDCl₃), δ, м.д.: 245.92 (C36N); 247.17 (C33N). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 562. C₃₆H₅₂N₂O₃. Найдено, %: C 77.15; H 9.30; N 5.10. C₃₆H₅₂N₂O₃. Вычислено, %: C 77.10; H 9.35; N 5.00.

Метилловый эфир 2,2-дицианоэтил-олеаноновая кислота (83). Синтез осуществлялся по методу Ж. Выход 0.40 г (69%) вещества белого цвета. R_f 0.44. Т.пл. 142–144°C. [α]_D²⁰+31.3° (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.77 с (3H, H²⁶), 0.78 с (3H, H²⁵), 0.91 с (3H, H²⁹), 0.94 с (3H, H³⁰), 1.10 с (3H, H²⁴), 1.13 м (1H, H^{15э}), 1.16 с (3H, H²³), 1.17 м (1H, H^{19э}), 1.18 с (3H, H²⁷), 1.26 м (1H, H^{21э}), 1.36 м (1H, H^{21а}), 1.40 м (1H, H^{7э}), 1.41 д (1H, H^{1b}, ²J 14.0), 1.47 м (1H, H^{6а}), 1.47 м (1H, H^{6э}), 1.50 м (1H, H^{7а}), 1.60 м (1H, H^{22э}), 1.62 м (1H, H^{15а}), 1.64 м (1H, H^{16э}), 1.65 м (1H, H⁹), 1.66 д.д (1H, H^{19а}, ²J 13.1, ³J_{19а-18} 14.1 Гц), 1.67 м (1H, H⁵), 1.68 м (1H, H^{22а}), 1.68 м (1H, H^{34b}), 1.90 м (1H, H^{11э}), 1.91 д (1H, H^{1а}, ²J 14.0 Гц), 1.92 м (1H, H^{31b}), 1.95 м (1H, H^{34а}), 1.98 м (1H, H^{11а}), 1.99 м (1H, H^{16а}), 2.02 м (1H, H^{32b}), 2.13 м (1H, H^{31а}), 2.22 д.д.д (1H, H^{35b}, ²J 16.5, ³J_{35b-34b} 10.3, ³J_{35b-34а} 6.1 Гц), 2.26 м (1H, H^{32а}), 2.30 д.д.д (1H, H^{35а}, ²J 16.5, ³J_{35а-34а} 11.0, ³J_{35а-34b} 5.5 Гц), 2.89 д.д (1H, H¹⁸, ³J_{18-19а} 14.1, ³J_{18-19э} 4.9 Гц), 3.63 с (3H, H³⁷), 5.32 т (1H, H¹², ³J₁₂₋₁₁ 3.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 12.3 (C³²), 12.6 (C³⁵), 16.4 (C²⁶), 17.1 (C²⁵), 20.3 (C⁶), 23.1 (C¹⁶), 23.3 (C²⁴), 23.6 (C¹¹), 23.6 (C³⁰), 25.8 (C²⁷), 27.7 (C¹⁵), 30.4 (C²³), 30.7 (C²⁰), 31.5 (C⁷), 32.3 (C²²), 32.4 (C³⁴), 33.1 (C²⁹), 33.9 (C²¹), 36.7 (C¹⁰), 37.5 (C³¹), 39.2 (C⁸), 41.5 (C¹⁸), 42.0 (C¹⁴), 45.9 (C¹⁹), 46.2 (C⁴), 46.8 (C⁹), 46.8 (C¹⁷), 48.1 (C²), 51.2 (C¹), 51.6 (C³⁷), 51.6 (C⁵), 118.6 (C³³), 119.4 (C³⁶), 121.8 (C¹²), 143.9 (C¹³), 178.2 (C²⁸), 218.6 (C³). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 576. C₃₇H₅₄N₂O₃. Найдено, %: C 77.28; H 9.45; N 4.85. Вычислено, %: C 77.31; H 9.47; N 4.87.

2,2-Бисцианоэтил-холлонгдион (84). Синтез осуществлялся по методу Ж. Выход 0.18 г (38%) вещества белого цвета. R_f 0.28. Т.пл. 197–199°C. [α]_D²⁰+85.1° (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.72 с (3H, H¹⁹), 0.92 с (3H, H³⁰), 1.01

с (3H, H¹⁸), 1.09 с (3H, H²⁹), 1.16 с (3H, H²⁸), 1.21 м (1H, H^{15a}), 1.23 д.д.д.д (1H, H^{12a}, ²J 12.4, ³J_{12a-11a} 12.2, ³J_{12a-13} 11.9, ³J_{12a-11э} 3.9 Гц), 1.32 т.д.д (1H, H^{11a}, ²J 12.2, ³J_{11a-12a} 12.2, ³J_{11a-9} 12.4, ³J_{11a-12э} 3.7 Гц), 1.35 д.т (1H, H^{11a}, ²J 12.6, ³J_{7э-6a} 3.1, ³J_{7э-6э} 3.1 Гц), 1.41 д (1H, H^{1b}, ²J 14.5 Гц), 1.43 д.д (1H, H⁹, ³J_{9-11a} 12.4, ³J_{9-11э} 2.6 Гц), 1.47 м (1H, H^{6э}), 1.49 т.д.д (1H, H^{6a}, ²J 13.5, ³J_{6a-5} 13.5, ³J_{6a-7a} 12.6, ³J_{6a-7э} 3.1 Гц), 1.50 м (1H, H^{11э}), 1.61 т.д (1H, H^{7a}, ²J 12.6, ³J_{7a-6a} 12.6, ³J_{7a-6э} 3.7 Гц), 1.66 м (1H, H^{34э}), 1.66 м (1H, H^{15э}), 1.70 м (1H, H^{12э}), 1.71 м (1H, H⁵), 1.71 м (1H, H^{16э}), 1.94 д.д.д (1H, H^{31a}, ²J 13.7, ³J_{31a-32a} 11.1, ³J_{31a-32э} 5.3 Гц), 1.96 м (1H, H^{1a}), 1.97 м (1H, H¹³), 1.98 м (1H, H^{16a}), 1.98 м (1H, H^{34a}), 2.03 м (1H, H^{32э}), 2.15 с (3H, H²¹), 2.16 м (1H, H^{31э}), 2.20 д.д.д (1H, H^{35a}, ²J 16.6, ³J_{35a-34a} 10.6, ³J_{35a-34э} 5.5 Гц), 2.25 д.д.д (1H, H^{32a}, ²J 16.1, ³J_{32a-31a} 11.1, ³J_{32a-31э} 5.6 Гц), 2.32 д.т (1H, H^{35э}, ²J 16.6, ³J_{35э-34a} 5.3, ³J_{35э-34э} 5.3 Гц), 2.62 т.д (1H, H¹⁷, ³J₁₇₋₁₃ 11.0, ³J_{17-16a} 11.0, ³J_{17-16э} 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 12.4 (C³²), 12.6 (C³⁵), 14.8 (C¹⁸), 15.7 (C³⁰), 17.7 (C¹⁹), 20.1 (C⁶), 21.9 (C¹¹), 23.1 (C²⁹), 25.5 (C¹²), 26.0 (C¹⁶), 30.1 (C²¹), 30.1 (C²⁸), 31.4 (C¹⁵), 32.3 (C³⁴), 34.0 (C⁷), 36.8 (C¹⁰), 37.5 (C³¹), 40.2 (C⁸), 44.8 (C¹³), 46.2 (C⁴), 48.2 (C²), 49.9 (C⁹), 49.9 (C¹⁴), 51.5 (C⁵), 51.9 (C¹), 53.9 (C¹⁷), 118.7 (C³³), 119.5 (C³⁶), 212.0 (C²⁰), 218.5 (C³). Спектр ¹⁵N (CDCl₃), δ, м.д.: 247.42 (C36N); 247.42 (C33N). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 466. C₃₀H₄₄N₂O₂. Найдено, %: C 77.50; H 9.47; N 6.10. Вычислено, %: C 77.54; H 9.54; N 6.03.

2α-Цианоэтил-холлонгдион (85a). Синтез осуществлялся по методу Ж. Выход 0.03 г (8%), вещества белого цвета. R_f 0.32. Т.пл.смеси 178–180°C. (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.85 с (3H, H³⁰), 1.05 с (3H, H¹⁸), 1.06 с (3H, H²⁸), 1.07 м (1H, H^{1a}), 1.09 с (3H, H²⁹), 1.14 д.д (1H, H⁵, ³J_{5-6a} 12.1, ³J_{5-6э} 6.0 Гц), 1.18 с (3H, H¹⁹), 1.20 м (1H, H^{12a}), 1.22 м (1H, H^{15a}), 1.34 м (1H, H^{7э}), 1.34 м (1H, H⁹), 1.38 м (1H, H^{11a}), 1.50 м (1H, H^{6э}), 1.51 м (1H, H^{31э}), 1.53 м (1H, H^{11э}), 1.58 м (1H, H^{7a}), 1.61 м (1H, H^{6a}), 1.66 м (1H, H^{15э}), 1.68 м (1H, H^{12э}), 1.70 м (1H, H^{16э}), 1.96 м (1H, H^{16a}), 1.96 м (1H, H¹³), 2.05 м (1H, H^{1э}), 2.08 м (1H, H^{31a}), 2.14 с (3H, H²¹), 2.48 м (1H, H^{32a}), 2.48 м (1H, H^{32э}), 2.58 т.д (1H, H¹⁷, ³J₁₇₋₁₃ 11.1, ³J_{17-16a} 11.1, ³J_{17-16э} 6.3 Гц), 2.89 д.д.т (1H, H², ³J_{2-1a} 13.4, ³J_{2-31a} 8.1, ³J_{2-1э} 5.1, ³J_{2-31э} 5.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.4 (C³²), 15.8 (C¹⁸), 15.8 (C³⁰), 16.4 (C¹⁹), 19.2 (C⁶), 21.4 (C²⁹), 21.5 (C¹¹), 24.9 (C²⁸), 25.4 (C¹²), 26.0 (C¹⁶), 26.2 (C³¹), 30.1 (C²¹), 31.5 (C¹⁵), 35.2 (C⁷), 37.7 (C¹⁰), 40.3

(C²), 40.6 (C⁸), 44.8 (C¹³), 48.2 (C¹), 48.8 (C⁴), 50.0 (C¹⁴), 50.3 (C⁹), 54.1 (C¹⁷), 58.1 (C⁵), 119.7 (C³³), 212.1 (C²⁰), 216.4 (C³). Спектр ¹⁵N (CDCl₃), δ, м.д.: 245.22 (C33N). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 413. C₂₇H₄₁NO₂. Найдено, %: С 78.70; Н 10.10; N 3.35. Вычислено, %: С 78.78; Н 10.04; N 3.40.

2β-Цианоэтил-холлонгдион (9β). Синтез осуществлялся по методу Ж. Выход 0.07 г (17%) вещества белого цвета. R_f 0.32. Т.пл. смеси 178–180°C. (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.70 с (3H, H¹⁹), 0.92 с (3H, H³⁰), 0.98 с (3H, H¹⁸), 1.05 с (3H, H²⁹), 1.12 с (3H, H²⁸), 1.22 м (1H, H^{12a}), 1.22 м (1H, H^{15a}), 1.24 м (1H, H^{1a}), 1.32 м (1H, H^{11a}), 1.34 м (1H, H^{7э}), 1.42 м (1H, H^{11э}), 1.49 м (1H, H^{6a}), 1.49 м (1H, H^{6э}), 1.49 м (1H, H^{25э}), 1.51 м (1H, H⁹), 1.63 м (1H, H^{7a}), 1.66 м (1H, H^{15э}), 1.67 м (1H, H^{12э}), 1.70 м (1H, H^{16э}), 1.81 д.д (1H, ³J_{5-6a} 11.4, ³J_{5-6э} 4.4 Гц, H⁵), 1.96 м (1H, H^{16a}), 1.97 м (1H, H¹³), 1.99 м (1H, H^{1э}), 2.01 м (1H, H^{31a}), 2.15 с (3H, H²¹), 2.43 м (1H, H^{32a}), 2.43 м (1H, H^{32э}), 2.62 т.д (1H, H¹⁷, ³J₁₇₋₁₃ 10.9, ³J_{17-16a} 10.9, ³J_{17-16э} 6.1 Гц), 2.97 д.т.д (1H, H², ³J_{2-31a} 10.5, ³J_{2-1a} 9.3, ³J_{2-1э} 9.3, ³J_{2-31э} 4.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.8 (C¹⁸), 15.1 (C³²), 15.7 (C³⁰), 18.8 (C¹⁹), 19.3 (C²⁹), 19.9 (C⁶), 22.4 (C¹¹), 25.7 (C¹²), 25.8 (C³¹), 25.9 (C¹⁶), 29.0 (C²⁸), 30.1 (C²¹), 31.5 (C¹⁵), 34.2 (C⁷), 36.9 (C¹⁰), 39.5 (C²), 40.4 (C⁸), 45.1 (C¹³), 47.0 (C⁴), 48.9 (C¹), 49.9 (C¹⁴), 50.2 (C⁹), 52.7 (C⁵), 54.0 (C¹⁷), 119.7 (C³³), 212.2 (C²⁰), 219.2 (C³). Спектр ¹⁵N (CDCl₃), δ, м.д.: 245.22 (C33N). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 413. C₂₇H₄₁NO₂. Найдено, %: С 78.70; Н 10.10; N 3.35. Вычислено, %: С 78.78; Н 10.04; N 3.40.

2,2,5β-Трицианоэтил-4,23,24-тринор-19β,28-эпокси-18α-олеан-3-он (88). Синтез осуществлялся по методу Ж. Выход 0.50 г (89%) вещества белого цвета. R_f 0.31. Т.пл. 171–173°C. [α]_D²⁰+9.2° (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.77 с (3H, H²⁴), 0.81 с (3H, H²⁶), 0.89 м (1H, H^{11a}), 0.94 с (3H, H²⁷), 0.97 с (3H, H²³), 1.02 т.д (1H, H^{6a}, ²J 15.0, ³J_{6a-5a} 15.0, ³J_{6a-5э} 3.9 Гц), 1.06 с (1H, H²²), 1.11 д.д.д (1H, H^{14э}, ²J 12.7, ³J_{14э-15a} 3.8, ³J_{14э-15э} 2.8 Гц), 1.22 м (1H, H^{5a}), 1.24 д.д.д (1H, H^{20э}, ²J 13.2, ³J_{20э-21a} 4.9, ³J_{20э-21э} 1.3 Гц), 1.27 м (1H, H^{6э}), 1.30 м (1H, H^{21э}), 1.32 м (1H, H^{15э}), 1.36 д.д (1H, H⁸, ³J_{8-10a} 13.3, ³J_{8-10э} 3.5 Гц), 1.39 м (1H, H^{10a}), 1.40 м (1H, H^{21a}), 1.41 т.д (1H, H^{15a}, ²J 13.7, ³J_{15a-14a} 13.7, ³J_{15a-14э} 3.8 Гц), 1.48 м (1H, H¹³), 1.50 д (1H, H^{1b}, ²J 14.5 Гц), 1.50 м (1H, H¹⁷), 1.50 м (1H, H^{14a}), 1.51 м (1H, H^{20a}), 1.60 д.т.д (1H, H^{10э}, ²J 13.2, ³J_{10э-}

11a 3.5, $^3J_{10\alpha-9}$ 3.5, $^3J_{10\alpha-11\alpha}$ 2.7 Гц), 1.73 д.д.т (1H, H^{11 α} , 2J 13.2, $^3J_{11\alpha-10\alpha}$ 3.4, $^3J_{11\alpha-10\alpha}$ 2.7, $^3J_{11\alpha-12}$ 2.7 Гц), 1.78 д.т (1H, H^{28 α} , 2J 15.4, $^3J_{28\alpha-29\alpha}$ 8.3, $^3J_{28\alpha-29\alpha}$ 8.3 Гц), 1.85 м (1H, H^{34 α}), 1.85 м (1H, H^{34 α}), 1.89 м (1H, H^{28 α}), 1.90 м (1H, H^{31 α}), 1.96 д.д.д (1H, 2J 13.4, $^3J_{5\alpha-6\alpha}$ 3.9, $^3J_{5\alpha-6\alpha}$ 2.8 Гц, H^{5 α}), 2.01 д.д.д (1H, H^{35 α} , 2J 17.0, $^3J_{35\alpha-34\alpha}$ 8.9, $^3J_{35\alpha-34\alpha}$ 6.4 Гц), 2.16 д.д.д (1H, H^{31 α} , 2J 15.0, $^3J_{31\alpha-32\alpha}$ 9.1, $^3J_{31\alpha-32\alpha}$ 5.8 Гц), 2.24 д (1H, H^{1 α} , 2J 14.5 Гц), 2.35 д.д.д (1H, H^{35 α} , 2J 17.0, $^3J_{35\alpha-34\alpha}$ 9.9, $^3J_{35\alpha-34\alpha}$ 6.8 Гц), 2.40 д.д.д (1H, H^{29 α} , 2J 17.1, $^3J_{29\alpha-28\alpha}$ 8.3, $^3J_{29\alpha-28\alpha}$ 1.0 Гц), 2.47 м (1H, H^{32 α}), 2.49 д.д.д (1H, H^{29 α} , 2J 17.1, $^3J_{29\alpha-28\alpha}$ 8.3, $^3J_{28\alpha-29\alpha}$ 6.0 Гц), 3.46 д (1H, H^{25 b} , 2J 8,0 Гц), 3.53 с (1H, H¹⁸), 3.75 д (1H, H^{25 α} , 2J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 11.7 (C³⁵), 12.2 (C²⁹), 12.4 (C³²), 13.5 (C²⁴), 14.7 (C²³), 19.1 (C²²), 23.5 (C¹⁰), 23.7 (C⁵), 24.6 (C²⁶), 26.1 (C¹⁵), 26.4 (C¹⁴), 26.5 (C¹¹), 27.6 (C⁶), 28.8 (C²⁷), 31.5 (C³⁴), 31.5 (C³¹), 32.6 (C²⁰), 33.1 (C²⁸), 34.8 (C¹²), 36.3 (C¹⁹), 36.6 (C²¹), 39.6 (C⁷), 40.7 (C¹³), 43.4 (C⁸), 44.3 (C⁹), 45.1 (C¹), 46.6 (C¹⁷), 47.3 (C²), 50.4 (C⁹), 56.8 (C⁴), 71.2 (C²⁵), 87.9 (C¹⁸), 118.6 (C³⁰), 118.9 (C³³), 119.2 (C³⁶), 221.9 (C³). Спектр ¹⁵N (CDCl₃), δ , м.д.: 246.54 (C39N); 247.60 (C33N); 249.05 (C36N). MS (APCI) m/z [M+H]⁺ 559. C₃₆H₅₁N₃O₂. Найдено, %: C 77.49; H 9.25; N 7.50. Вычислено, %: C 77.51; H 9.22; N 7.53.

Метилловый эфир 4 β -цианоэтил-3-оксо-холан-24-овой кислоты (89).

Синтез осуществлялся по методу Ж. Выход 0.12 г (27%), Т.пл. 111–113°C. $[\alpha]_D^{20} + 80.1^\circ$ (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.69 с (3H, H¹⁸), 0.92 д (3H, H²¹, $^3J_{25-18}$ 6.5 Гц), 1.02 с (3H, H¹⁹), 1.09 м (1H, H^{7 α}), 1.10 м (1H, H^{15 α}), 1.13 м (1H, H¹⁷), 1.14 м (1H, H¹⁴), 1.22 т.д (1H, H^{12 α} , 2J 12.5, $^3J_{12\alpha-11\alpha}$ 12.5, $^3J_{12\alpha-11\alpha}$ 3.2 Гц), 1.32 м (1H, H^{16 α}), 1.33 м (1H, H^{22 α}), 1.37 м (1H, H^{1 α}), 1.37 м (1H, H^{11 α}), 1.43 м (1H, H²⁰), 1.47 м (1H, H⁵), 1.47 м (1H, H^{11 α}), 1.51 к.в.д (1H, H⁸, $^3J_{8-9}$ 10.7, $^3J_{8-14}$ 10.7, $^3J_{8-7\alpha}$ 10.7, $^3J_{8-7\alpha}$ 3.1 Гц), 1.54 м (1H, H^{7 α}), 1.58 м (1H, H⁹), 1.60 м (1H, H^{6 α}), 1.62 м (1H, H^{15 α}), 1.80 м (1H, H^{6 α}), 1.80 м (1H, H^{22 α}), 1.84 м (1H, H^{26 α}), 1.84 м (1H, H^{26 α}), 1.88 д.т.д (1H, H^{16 α} , 2J 13.5, $^3J_{16\alpha-15\alpha}$ 9.4, $^3J_{16\alpha-17}$ 9.4, $^3J_{16\alpha-15\alpha}$ 6.1 Гц), 2.02 д.т (1H, H^{12 α} , 2J 12.5, $^3J_{12\alpha-11\alpha}$ 2.5, $^3J_{12\alpha-11\alpha}$ 2.5 Гц), 2.09 д.д.д (1H, H^{1 α} , 2J 14.0, $^3J_{1\alpha-2\alpha}$ 5.1, $^3J_{1\alpha-2\alpha}$ 3.3 Гц), 2.20 д.д.д (1H, H^{2 α} , 2J 13.6, $^3J_{2\alpha-1\alpha}$ 3.7, $^3J_{2\alpha-1\alpha}$ 3.3 Гц), 2.22 д.д.д (1H, H^{23 α} , 2J 15.5, $^3J_{23\alpha-22\alpha}$ 9.8, $^3J_{23\alpha-22\alpha}$ 6.6 Гц), 2.36 д.д.д (1H, H^{23 α} , 2J 15.5, $^3J_{23\alpha-22\alpha}$ 10.2, $^3J_{23\alpha-22\alpha}$ 5.2 Гц), 2.44 т.д (1H, H^{2 α} , 2J 13.6, $^3J_{2\alpha-1\alpha}$ 13.6, $^3J_{2\alpha-1\alpha}$ 5.1 Гц), 2.47 м (1H, H^{27 α}), 2.47 м (1H, H^{27 α}), 2.78 д.т (1H, H⁴, $^3J_{4-5}$

11.8, $^3J_{4-26a}$ 5.5, $^3J_{4-5a}$ 5.5 Гц), 3.67 с (3H, H²⁵). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 12.1 (C¹⁸), 15.3 (C²⁷), 18.3 (C²¹), 21.7 (C¹¹), 22.5 (C²⁶), 23.3 (C¹⁹), 23.4 (C⁶), 24.1 (C¹⁵), 25.5 (C⁷), 28.2 (C¹⁶), 30.9 (C²²), 31.1 (C²³), 35.8 (C²⁰), 35.6 (C⁸), 36.1 (C¹⁰), 37.6 (C²), 37.7 (C¹), 40.0 (C¹²), 41.8 (C⁹), 42.8 (C¹³), 46.1 (C⁴), 49.4 (C⁵), 51.5 (C²⁵), 55.9 (C¹⁷), 56.3 (C¹⁴), 120.1 (C²⁸), 174.7 (C²⁴), 213.1 (C³). Спектр ¹⁵N (CDCl₃), δ, м.д.: 244.51 (C28N). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 443. C₂₈H₄₃NO₃. Найдено, %: С 76.10; Н 9.77; N 3.10. Вычислено, %: С 76.15; Н 9.81; N 3.17.

Метилловый эфир 2β,4β-дицианоэтил-3-оксо-холан-24-овой кислоты (90).

Синтез осуществлялся по методу Ж. Выход 0.08 г (15%). Т.пл. 115–117°C. [α]_D²⁰+20.1° (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.69 с (3H, H¹⁸), 0.92 д (3H, H²¹, $^3J_{21-20}$ 6.5 Гц), 1.02 с (3H, H¹⁹), 1.07 м (1H, H^{7a}), 1.10 т (1H, H^{1a}, 2J 13.8, $^3J_{1a-2}$ 13.8 Гц), 1.10 м (1H, H^{15a}), 1.13 м (1H, H¹⁷), 1.14 м (1H, H¹⁴), 1.27 м (1H, H^{12a}), 1.31 м (1H, H^{16a}), 1.33 м (1H, H^{22a}), 1.37 кв.д (1H, H^{11a}, 2J 12.5, $^3J_{11a-12a}$ 12.5, $^3J_{11a-9}$ 12.5, $^3J_{11a-12a}$ 3.6 Гц), 1.42 м (1H, H²⁰), 1.45 м (1H, H^{29a}), 1.48 м (1H, H⁵), 1.49 м (1H, H^{11a}), 1.51 м (1H, H⁸), 1.55 м (1H, H^{7a}), 1.60 м (1H, H^{6a}), 1.62 м (1H, H^{15a}), 1.65 д.д.д (1H, H⁹, $^3J_{9-11a}$ 12.5, $^3J_{9-8}$ 10.7, $^3J_{9-11a}$ 4.0 Гц), 1.79 м (1H, H^{6a}), 1.80 м (1H, H^{22b}), 1.84 м (1H, H^{26a}), 1.84 м (1H, H^{26b}), 1.87 д.т.д (1H, H^{16a}, 2J 13.4, $^3J_{16a-15a}$ 8.1, $^3J_{16a-17}$ 8.1, $^3J_{16a-15a}$ 5.2 Гц), 2.04 д.т (1H, H^{12a}, 2J 12.5, $^3J_{12a-11a}$ 3.6, $^3J_{12a-11a}$ 3.1 Гц), 2.06 д.кв (1H, H^{29b}, 2J 14.1, $^3J_{29b-30a}$ 7.0, $^3J_{29b-2}$ 7.0, $^3J_{29b-30b}$ 7.0 Гц), 2.13 д.д (1H, H^{1a}, 2J 13.8, $^3J_{1a-2}$ 4.7 Гц), 2.22 д.д.д (1H, H^{23a}, 2J 15.4, $^3J_{23a-22a}$ 9.6, $^3J_{23a-22b}$ 6.5 Гц), 2.36 д.д.д (1H, H^{23b}, 2J 15.4, $^3J_{23b-22a}$ 10.1, $^3J_{23b-22b}$ 5.3 Гц), 2.44 м (4H, H^{27a}, H^{27a}, H^{30a}, H^{30b}), 2.60 м (1H, H²), 2.86 д.д.д (1H, H⁴, $^3J_{4-5}$ 11.9, $^3J_{4-26a}$ 5.6, $^3J_{4-26b}$ 3.3 Гц), 3.67 с (3H, H²⁵). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 12.1 (C¹⁸), 15.1 (C³⁰), 15.1 (C²⁷), 18.3 (C²¹), 21.5 (C¹¹), 22.3 (C²⁶), 23.3 (C¹⁹), 23.4 (C⁶), 24.1 (C¹⁵), 25.2 (C²⁹), 25.4 (C⁷), 28.2 (C¹⁶), 30.9 (C²²), 31.1 (C²³), 35.4 (C²⁰), 35.8 (C⁸), 36.7 (C¹⁰), 39.9 (C¹²), 42.4 (C⁹), 42.8 (C¹³), 43.9 (C²), 45.1 (C¹), 46.4 (C⁴), 50.8 (C⁵), 51.5 (C²⁵), 55.9 (C¹⁷), 56.2 (C¹⁴), 119.5 (C³¹), 119.8 (C²⁸), 174.7 (C²⁴), 212.7 (C³). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 443. C₃₁H₄₆N₂O₃. Найдено, %: С 75.57; Н 9.45; N 5.45. Вычислено, %: С 75.26; Н 9.37; N 5.66.

Метилловый эфир 3β-ацетокси 12-N-((оксимино)цианоэтил)-олеан-28-овой кислоты (96). Синтез осуществлялся по методу Ж. Выход 0.51 г (87%). Т.пл.

139–141°C. $[\alpha]_D^{20} + 17.8^\circ$ (*c* 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.82, 0.85, 0.86, 0.87, 0.90, 0.92, 1.33 7с (21H, 7CH₃), 1.00–2.98 м (22H, CH и CH₂), 2.24 с (3H, COCH₃), 2.51 д (2H, CH₂), 3.69 с (3H, OCH₃), 4.21 т (2H, CH₂), 4.48 дд (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 19.8, 20.5, 21.3, 22.6, 23.1, 23.3, 27.3, 27.8, 30.6, 31.6, 32.4, 32.9, 33.1, 33.5, 34.4, 36.1, 36.7, 36.9, 37.5, 38.4, 40.9, 41.1, 41.7, 43.2, 47.3, 48.0, 51.8, 55.1, 59.8, 67.5, 80.4 (C³), 117.8 (CN), 160.5 (C¹²), 170.9 (COCH₃), 178.7 (COOCH₃). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 584. C₃₅H₅₄N₂O₅. Найдено, %: C 72.20; H 9.45; N 4.74. Вычислено, %: C 72.13; H 9.34; N 4.81.

3-О-[цианоэтил]-24-этилхолан-5-ен (97). Выход 0.42 г (90%). Т.пл. 147–149°C. $[\alpha]_D^{20} + 47.9^\circ$ (*c* 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.81, 0.82, 0.83, 0.86, 0.91, 0.92 6с (18H, 6CH₃), 0.98–2.37 м (29H, CH и CH₂), 2.58 т (2H, CH₂), 3.21 м (1H, H³), 3.68 т (2H, CH₂), 5.35 т (1H, H⁶). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 19.3, 20.2, 21.2, 23.0, 24.3, 26.0, 28.8, 29.1, 31.8, 32.4, 33.7, 34.6, 35.4, 35.7, 36.8, 37.0, 38.8, 39.7, 40.0, 42.3, 42.5, 44.7, 45.8, 50.1, 54.3, 56.0, 56.4, 62.6, 79.7 (C³), 118.0 (CN), 121.9 (C⁶), 140.4 (C⁵). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 469. C₃₂H₅₃NO. Найдено, %: C 72.20; H 9.45; N 4.74. Вычислено, %: C 82.16; H 11.42; N 2.99.

2β-Цианоэтил-2α-[2-(1H-тетразол-5-ил)этил]-3-оксо-28-оксо-аллобетулон (99). Выход 0.43 г (71%). Т.пл. 121–123°C, $[\alpha]_D^{20} + 87.1^\circ$ (*c* 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.73 с (3H, H²⁵), 0.91 с (3H, H²⁷), 0.92 с (3H, H²⁶), 0.98 с (3H, H²⁹), 1.04 с (3H, H³⁰), 1.04 дтд (1H, H^{12ax}, ²*J* 13.1, ³*J*_{12ax-11ax} 13.1, ³*J*_{12ax-13} 11.2, ³*J*_{11ax-12eq} 4.0 Гц), 1.08 с (3H, H²⁴), 1.18 с (3H, H²³), 1.27 м (1H, H^{15eq}), 1.29 м (1H, H^{11ax}), 1.30 м (1H, H^{15ax}), 1.38 ддд (1H, H¹³, ³*J*_{13-12ax} 11.2, ³*J*₁₃₋₁₈ 11.2, ³*J*_{13-12eq} 3.8 Гц), 1.39 м (1H, H^{7ax}), 1.43 м (1H, H^{16ax}), 1.44 м (1H, H^{6eq}), 1.46 м (1H, H^{21eq}), 1.46 м (1H, H^{21ax}), 1.47 м (1H, H^{6ax}), 1.48 м (1H, H^{7eq}), 1.49 дд (1H, H⁹, ³*J*_{9-11ax} 11.2, ³*J*_{9-11eq} 2.8 Гц), 1.50 д (1H, H^{1ax}, ²*J* 13.8 Гц), 1.53 м (1H, H^{11eq}), 1.55 м (1H, H^{22eq}), 1.55 м (1H, H^{22ax}), 1.68 дк (1H, H^{12eq}, ²*J* 13.1, ³*J*_{12eq-11ax} 3.2, ³*J*_{12eq-11eq} 3.2, ³*J*_{12eq-13} 3.2 Гц), 1.80 дд (1H, H⁵, ³*J*_{5-6ax} 10.1, ³*J*_{5-6eq} 3.4 Гц), 1.86 д (1H, H¹⁸, ³*J*₁₈₋₁₃ 11.0), 1.88 дт (1H, H^{16eq}, ²*J* 13.6, ³*J*_{16eq-15ax} 3.2, ³*J*_{16eq-15eq} 3.2 Гц), 1.96 д (1H, H^{1eq}, ²*J* 13.8), 1.98 м (1H, H^{34A}), 2.00 м (1H, H^{34B}), 2.10 м (1H, H^{31A}), 2.33 ддд (1H, H^{35A}, ²*J* 16.6, ³*J*_{35A-34B} 9.5, ³*J*_{35A-34A} 6.5 Гц), 2.42 ддд (1H, H^{35B}, ²*J* 16.6, ³*J*_{35B-34A} 10.5, ³*J*_{35B-34B} 5.5 Гц), 2.43 м (1H, H^{31B}), 2.68 (ддд,

1H, H^{32A}, ²J 15.7, ³J_{32A-31A} 12.8, ³J_{32A-31B} 3.4 Гц), 3.00 ддд (H, H^{32B}, ²J 15.7, ³J_{32B-31B} 12.5, ³J_{32B-31A} 4.1 Гц), 3.98 с (1H, H¹⁹), 11.18 уш.с (1H, NH). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 12.4 (C³²), 13.5 (C²⁷), 14.9 (C²⁶), 18.0 (C²⁵), 18.6 (C³⁵), 20.0 (C⁶), 21.6 (C¹¹), 23.3 (C²⁴), 23.9 (C²⁹), 25.4 (C¹⁶), 26.3 (C¹²), 27.7 (C¹⁵), 28.7 (C³⁰), 30.0 (C²³), 31.8 (C²²), 32.1 (C⁷), 32.3 (C²¹), 32.5 (C³¹), 33.5 (C²⁰), 36.1 (C¹³), 36.9 (C¹⁰), 38.9 (C³⁴), 40.0 (C¹⁴), 40.3 (C⁸), 46.1 (C⁴), 46.2 (C¹⁷), 46.6 (C¹⁸), 48.4 (C²), 50.1 (C⁹), 50.7 (C⁵), 52.2 (C¹), 86.2 (C¹⁹), 120.3 (CN), 155.6 (C^{tetrazol}), 180.4 (C²⁸), 219.4 (C³). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 605. C₃₆H₅₃N₅O₃. Найдено, %: C 71.53; H 8.71; N 11.55. Вычислено, %: C 71.61; H 8.85; N 11.60.

Метилловый эфир 3-[2-(1H-тетразол-5-ил)этоксиимино]-луп-20(29)-ен-28-овой кислоты (100). Выход 0.48 г (82%). Т.пл. 179–181°C. [α]_D²⁰+13.5° (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.78, 1.00, 1.02, 1.32, 1.40, 1.68 бс (18H, 6CH₃), 1.10–3.70 м (29H, CH и CH₂), 3.68 с (3H, OCH₃), 4.63–4.75 д (2H, H²⁹), 9.15 уш.с (1H, NH). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.6, 15.5, 15.7, 19.3, 19.8, 21.5, 22.6, 23.6, 25.4, 29.6, 30.5, 30.8, 32.0, 33.1, 35.7, 36.1, 36.9, 38.2, 40.4, 40.6, 42.3, 42.5, 46.9, 48.7, 49.3, 50.7, 51.3, 52.7, 56.5, 109.7 (C²⁹), 150.3 (C²⁰), 151.7 (C^{tetrazol}), 163.6 (C³), 176.6 (C²⁸). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 581. C₃₄H₅₃N₅O₃. Найдено, %: C 70.65; H 9.15; N 12.00. Вычислено, %: C 70.73; H 9.21; N 12.08.

Метилловый эфир 3β-ацетокси 12-N-[2-(1H-тетразол-5-ил)этоксиимино]-олеан-28-овой кислоты (101). Выход 0.47 г (75%). Т.пл. 154–156°C. [α]_D²⁰+9.1° (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.81, 0.85, 0.86, 0.90, 0.91, 0.93, 0.95 бс (21H, 7CH₃), 1.00–4.50 м (30H, CH и CH₂), 2.05 с (3H, COCH₃), 8.05 уш.с (1H, NH). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.2, 15.7, 16.4, 18.0, 19.8, 21.3, 21.3, 22.6, 23.2, 24.7, 27.4, 27.8, 30.8, 31.5, 32.7, 33.1, 33.5, 34.4, 36.1, 36.5, 36.9, 37.7, 40.1, 40.9, 43.3, 47.3, 48.1, 52.0, 55.1, 69.7, 80.5 (C³), 154.4 (C^{tetrazol}), 162.6 (C¹²), 171.1 (COCH₃), 179.1 (COOCH₃). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 627. C₃₅H₅₅N₅O₅. Найдено, %: C 67.26; H 8.95; N 11.27. Вычислено, %: C 67.17; H 8.86; N 11.19.

3-O-[2-(1H-тетразол-5-ил)этил]-24-этилхолан-5-ен (102). Выход 0.49 г (95%). Т.пл. 203–205°C. [α]_D²⁰+40.5° (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.68 с (3H, H¹⁸), 0.81 д (3H, H²⁶, ³J 6.8 Гц), 0.84 д (3H, H²⁷, ³J 6.8 Гц), 0.85 т (3H, H²⁴, ³J 7.2), 0.92 д.д.д (1H, H⁹, ³J_{9-11ax} 12.1, ³J₉₋₈ 10.6, ³J_{9-11eq} 4.9 Гц), 0.92 д (3H, H²¹, ³J

6.5 Гц), 0.93 м (1H, H²⁴⁻²), 0.99 д.д.д (1H, H¹⁴, ³J_{14-15ax} 11.9, ³J₁₄₋₈ 10.6, ³J_{14-15eq} 5.2 Гц), 1.00 с (3H, H¹⁹), 1.02 м (1H, H^{22A}), 1.03 м (1H, H^{1ax}), 1.07 м (1H, H^{15ax}), 1.10 м (1H, H¹⁷), 1.15 д.д.д. (1H, H^{12ax}, ²J 12.5, ³J_{12ax-11ax} 11.0, ³J_{12ax-11eq} 4.7 Гц), 1.18 м (2H, H²³), 1.25 м (2H, H²⁴⁻¹), 1.27 м (1H, H^{16eq}), 1.33 м (1H, H^{22B}), 1.35 м (1H, H²⁰), 1.44 кв.д (1H, H⁸, ³J₈₋₉ 10.6, ³J₈₋₁₄ 10.6, ³J_{8-7ax} 10.6, ³J_{8-7eq} 4.8 Гц), 1.46 м (1H, H^{11ax}), 1.47 м (1H, H^{2ax}), 1.49 м (1H, H^{11eq}), 1.52 д.д.д.д (1H, H^{7ax}, ²J 16.9, ³J_{7ax-8} 10.6, ⁵J_{7ax-4ax} 3.5, ³J_{7ax-6} 2.4 Гц), 1.57 м (1H, H^{15eq}), 1.67 м (1H, H²⁵), 1.85 м (1H, H^{16ax}), 1.86 м (1H, H^{1eq}), 1.90 м (1H, H^{2eq}), 1.97 д.д.д.д (1H, H^{7eq}, ²J 16.9, ³J_{7eq-6} 5.4, ³J_{7eq-8} 4.8, ⁵J_{7eq-4ax} 2.7 Гц), 2.01 д.т (1H, H^{12eq}, ²J 12.5, ³J_{12eq-11ax} 3.5, ³J_{12eq-11eq} 3.5 Гц), 2.21 д.д.д.т (1H, H^{4ax}, ²J 12.9, ³J_{4ax-3} 11.4, ⁵J_{4ax-7ax} 3.5, ⁵J_{4ax-6} 2.4, ⁵J_{4ax-7eq} 2.4 Гц), 2.35 д.д.д. (1H, H^{4eq}, ²J 12.9, ³J_{4eq-3} 4.5, ⁴J_{4eq-2eq} 2.1 Гц), 3.24 т.т (1H, H³, ³J_{3-2ax} 11.4, ³J_{3-4ax} 11.4, ³J_{3-2eq} 4.5, ³J_{3-4eq} 4.5 Гц), 3.28 т (2H, H²⁹, ³J 5.9 Гц), 3.85 т (2H, H²⁸, ³J 5.9 Гц), 5.34 тд (1H, H⁶, ³J_{6-7eq} 5.4, ³J_{6-7ax} 2.4, ³J_{6-4ax} 2.4 Гц). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 11.8 (C¹⁸), 11.9 (C²⁴²), 18.7 (C²¹), 19.0 (C²⁶), 19.3 (C¹⁹), 19.8 (C²⁷), 21.0 (C¹¹), 23.0 (C²⁴⁻¹), 24.3 (C¹⁵), 24.8 (C²⁹), 26.1 (C²³), 28.2 (C¹⁶), 28.4 (C²), 29.1 (C²⁵), 31.8 (C⁸), 31.9 (C⁷), 33.9 (C²²), 36.2 (C²⁰), 36.8 (C¹⁰), 37.1 (C¹), 39.0 (C⁴), 39.7 (C¹²), 42.3 (C¹³), 45.8 (C²⁴), 50.1 (C⁹), 56.1 (C¹⁷), 56.7 (C¹⁴), 64.3 (C²⁸), 79.8 (C³), 122.2 (C⁶), 140.1 (C⁵), 154.3 (C³⁰). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 512. C₃₂H₅₄N₄O. Найдено, %: С 75.15; Н 10.59; N 10.84. Вычислено, %: С 75.24; Н 10.66; N 10.97.

2-[2-(1H-тетразол-5-ил)]-3,4-секо-28-циано-луп-4(23),20(29)-диен (103).

Выход 0.41 г (87%). Т.пл. 135–137°C. [α]_D^{20+7°} (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.89, 1.02, 1.15, 1.68, 1.73 с (15H, 5CH₃), 1.20–3.00 м (25H, СН и СН₂), 4.65 и 4.70 д (2H, H²⁹), 4.78 и 4.85 д (2H, H²³), 9.68 уш.с (1H, NH). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.8, 16.1, 17.8, 18.0, 19.3, 20.2, 21.4, 23.0, 24.5, 25.0, 29.2, 31.0, 33.0, 35.8, 36.7, 39.7, 40.5, 40.9, 41.4, 42.9, 48.8, 49.4, 50.6, 57.8, 111.2 (C²⁹), 113.8 (C²³), 123.6 (CN), 147.4 (C⁴), 148.1 (C²⁰), 157.2 (C^{tetrazol}). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 477. C₃₀H₄₅N₅. Найдено, %: С 75.62; Н 9.47; N 14.81. Вычислено, %: С 75.74; Н 9.53; N 14.72.

Метилловый эфир 2-[2-(1H-тетразол-5-ил)]-3,4-секо-луп-4(23),20(29)-диен-28-овой кислоты (104). Выход 0.40 г (84%). Т.пл. 113–115°C. [α]_D^{20+26.7°} (с 0.025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.85 с (3H, H²⁵), 0.98 с (3H, H²⁶), 1.01

с (3H, H²⁷), 1.03 д.т.д (1H, H^{12ax}, ²J 13.2, ³J_{12ax-11ax} 12.3, ³J_{12ax-13} 12.3, ³J_{12ax-11eq} 3.9 Гц), 1.20 д.д.д. (1H, H^{15eq}, ²J 12.8, ³J_{15eq-16ax} 3.9, ³J_{15eq-16eq} 3.0 Гц), 1.33 м (1H, H^{7eq}), 1.35 д.т.д (1H, H^{11ax}, ²J 13.1, ³J_{11ax-9} 12.3, ³J_{11ax-12ax} 12.3, ³J_{11ax-12eq} 3.8 Гц), 1.38 м (1H, H^{6eq}), 1.39 м (1H, H^{15ax}), 1.39 м (1H, H^{21eq}), 1.39 м (1H, H^{11eq}), 1.39 м (1H, H^{16ax}), 1.42 м (1H, H^{22ax}), 1.45 д.д.д (1H, H^{7ax}, ²J 13.6, ³J_{7ax-6ax} 12.3, ³J_{7ax-6eq} 3.4 Гц), 1.60 т (1H, H¹⁸, ³J₁₈₋₁₃ 11.4, ³J₁₈₋₁₉ 11.4 Гц), 1.65 д.д (1H, H⁹, ³J_{9-11ax} 12.3, ³J_{9-11eq} 3.2 Гц), 1.68 с (3H, H³⁰), 1.69 д.д.д (1H, H^{1A}, ²J 13.1, ³J_{1A-2B} 14.7, ³J_{1A-2A} 5.5 Гц), 1.70 м (1H, H^{12eq}), 1.70 с (3H, H²⁴), 1.79 д.д.д.д (1H, H^{6ax}, ²J 13.8, ³J_{6ax-5} 12.6, ³J_{6ax-7ax} 12.3, ³J_{6ax-7eq} 3.9 Гц), 1.82 д.д.д (1H, H^{1B}, ²J 13.1, ³J_{1B-2A} 15.1, ³J_{1B-2B} 3.7 Гц), 1.89 м (1H, H^{22eq}), 1.90 м (1H, H^{21ax}), 2.10 д.д (1H, H⁵, ³J_{5-6ax} 12.6, ³J_{5-6eq} 3.2 Гц), 2.24 д.д.д (1H, H¹³, ³J_{13-12ax} 12.3, ³J₁₃₋₁₈ 11.4, ³J_{13-12eq} 3.4 Гц), 2.24 м (1H, H^{16eq}), 2.84 д.д.д (1H, H^{2A}, ²J 13.2, ³J_{2A-1B} 15.1, ³J_{2A-1A} 5.5 Гц), 2.99 д.д.д (1H, H¹⁹, ³J₁₉₋₁₈ 11.4, ³J_{19-21ax} 11.1, ³J_{19-21eq} 4.2 Гц), 3.05 д.д.д (1H, H^{2B}, ²J 13.2, ³J_{2B-1A} 14.7, ³J_{2B-1B} 3.7 Гц), 3.68 с (3H, H³⁵), 4.60 д (1H, H^{29A}, ²J 2.1 Гц), 4.67 д (1H, H^{23A}, ²J 2.1 Гц), 4.73 д (1H, H^{29B}, ²J 2.1 Гц), 4.79 д (1H, H^{23B}, ²J 2.1 Гц). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.6 (C²⁷), 16.0 (C²⁶), 17.8 (C²), 19.3 (C³⁰), 20.1 (C²⁵), 21.5 (C¹¹), 22.9 (C²⁴), 24.4 (C⁶), 25.3 (C¹²), 29.6 (C¹⁵), 30.5 (C²¹), 32.0 (C¹⁶), 32.7 (C⁷), 36.7 (C¹), 36.9 (C²²), 38.2 (C¹³), 39.6 (C¹⁰), 40.4 (C⁸), 40.9 (C⁹), 42.8 (C¹⁴), 46.9 (C¹⁹), 49.3 (C¹⁸), 50.6 (C⁵), 51.3 (C³⁵), 56.5 (C¹⁷), 109.7 (C²⁹), 113.6 (C²³), 147.6 (C⁴), 150.4 (C²⁰), 157.1 (C³), 176.8 (C²⁸). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ 482. C₃₀H₄₈N₄O. Найдено, %: С 74.84; Н 10.16; N 11.57. Вычислено, %: С 74.95; Н 10.06; N 11.65.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполнения диссертационной работы были получены новые оригинальные структуры, содержащие фрагмент алкина: по C5- и C19-положениям; в индольном кольце и по C28-альдегидной группе. Получены новые гибридные алкинилпроизводные, структура которых содержит аминокислоту и 1,2,3-триазольное кольцо, связывающие углеводный и тритерпеновый фрагменты. На основе полученных алкинилтритерпеноидов Cu(I)-катализируемыми «click»-реакцией и реакцией Манниха были получены новые 1,2,3-триазолил- и пропаргиламиноалкильные производные. Изучен потенциал изопронильной группы А-секо тритерпеноидов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с получением 1,2,3-триазолил- и 1,2,3,4-тетразолилпроизводных. Впервые показана возможность вовлечения тритерпеновых субстратов в реакцию Кневенагеля с получением неопределенных C28- и C24-бис-цианопроизводных. Скрининг противоопухолевой и антидиабетической активности показал перспективность создания тритерпеновых аналогов в качестве основы для направленной разработки биологически активных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Путем последовательных трансформаций (озонолиз, взаимодействие с PCl_5) осуществлен синтез нового 2-циано-3,4-секо-5-алкинил-олеан-9(11),12(13)-диена. Cu-катализируемым 1,3-диполярным циклоприсоединением C19- и C5-алкинилпроизводных ряда лупана и олеанана с азидом пентаацетата глюкозы, азидобензолом и его хлор- и фторзамещенными аналогами, а так же с 1,4-бис(азидометил)бензолом синтезированы новые C19- и C5-(1,2,3-триазолил)-производные.
2. Синтезированы новые алкинилпроизводные тритерпеноидов путем *N*-алкилирования индольного кольца 2,3-индоло-*абео*-луп-17(22),20(29)-диена и 2,3-индоло-28-оксоаллобетулона пропаргилбромидом в присутствии NaN в ДМФА или взаимодействием бетулонового и олеанонового альдегидов с пропаргиламином в присутствии NaOAc в метаноле. Полученные алкин-содержащие соединения являлись ключевыми полупродуктами в синтезе оснований Манниха.
3. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения тритерпеновых алкинов с β -D-глюкопиранозилазидом или конъюгацией с *N*-метилпиперазином в условиях реакции Манниха синтезированы гибридные молекулы, в которых фрагмент углевода или вторичного амина спейсированы протеиногенными аминокислотами. Впервые реакция CuAAC применена к глубоко модифицированным лупановым аналогам – 24-азидо- или 24,30-диазидо-2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-тритерпеноидам.
4. Установлено, что в результате реакции хлорангидридов тритерпеновых кислот с гидрохлоридом пропаргиламина в присутствии Et_3N в хлористом метиле наряду с ожидаемыми алкиниламидами образуются продукты их внутримолекулярной циклоизомеризации – C17-метилоксазолил-производные с выходами 15-18%.
5. Получены новые производные тритерпеноидов, содержащие фрагмент нитрила в положениях C2, C3, C12, C28 или C4 остова, путем α -

цианоэтилирования 3-оксо-тритерпеноидов различного строения акрилонитрилом в присутствии ТЭБАХ и 30%-ного КОН или нуклеофильного присоединения дицианометана к бетулоновому альдегиду и метил 2-циано-3,4-секо-4-аль-олеаноату. 1,3-Диполярным циклоприсоединением тритерпеновых нитрилов с NaN_3 в присутствии NH_4Cl в ДМФА синтезированы С2-, С3-, С12-1,2,3,4-(тетразол-5-ил)-этокси- и этокси-иминопроизводные.

6. В результате биотестирования 3,4-секо-тритерпеноиды с метилоксазолил- и тетразолил-фрагментами показали широкий спектр противоопухолевой активности *in vitro* с минимальными значениями GI_{50} 1.03 μM (немелкоклеточный рак легких NCI-H322M) и 3.46 μM (рак почек PC-3). 3-*O*-[2-(1*H*-тетразол-5-ил)этил]-24-этилхолан-5-ен ингибировал фермент α -глюкозидазу со значением IC_{50} 0.04 μM .

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВИЧ – Вирус иммунодефицита человека
- ДИК – N,N-Диизопропилкарбодиимид
- ДМАП – Диметиламинопиридин
- ДМФА – Диметилформаид
- ДМЭ – Диметиловый эфир
- ДЦК – 1,3-Дициклогексилкарбодиимид
- ТБАФ – Тетрабутиламмоний фторид
- ТГФ – Тетрагидрофуран
- ТЭБАХ – Триэтилбензиламмоний хлористый
- ЯМР – Ядерно-магнитный резонанс
- AZT – Азидотимидин
- CD – Циклодекстрин
- DCC – 1,3-Дициклогексилкарбодиимид
- EC₅₀ – Полумаксимальная эффективная концентрация
- GPa – Гликогенфосфорилаза
- HOBT – Гидроксibenзотриазол
- IC₅₀ – Концентрация полумаксимального ингибирования
- NBS – N-бромсукцинимид
- Na-L-Asc – L-аскорбат натрия
- SAR – Structure-activity relationship (взаимосвязь структура-активность)
- TBDPS – *трет*-Бутилфенилсилиловый эфир

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Semi-synthesis of acylated triterpenes from olive-oil industry wastes for the development of anticancer and anti-hiv agents / A. Parra, S. Martin-Fonseca, F. Rivas [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 74. – P. 278-301.
2. Synthesis of cytotoxic 2,2-difluoroderivatives of dihydrobetulinic acid and allobetulin and study of their impact on cancer cells / L. Borkova, L. Jasikova, J. Rehulka [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 96. – P. 482-490.
3. Investigation of antimalarial activity, cytotoxicity and action mechanism of piperazine derivatives of betulinic acid / G. N. S. Silva, D. C. Schuck, L. N. Cruz [et al.] // *Trop. Med. Int. Health.* – 2015. – V. 20. – No. 1. – P. 29-39.
4. Hepatoprotective properties of oleanolic and ursolic acids in antitubercular drug-induced liver damage / G. A. Gutiérrez-Rebolledo, A. G. Siordia-Reyes, M. Meckes-Fischer [et al.] // *Asian Pac. J. Trop. Med.* – 2016. – V. 9. – No. 7. – P. 644-651.
5. Nephroprotective role of resveratrol and ursolic acid in aristolochic acid intoxicated zebrafish / Y.-J. Ding, C.-Y. Sun, C.-C. Wen [et al.] // *Toxins.* – 2015. – V. 7. – No. 1. – P. 97-109.
6. Aiken, C. Betulinic acid derivatives as HIV-1 antivirals / C. Aiken, C. H. Chen // *Trends Mol. Med.* – 2005. – V. 11. – No. 1. – P. 31-36.
7. Pentacyclic Triterpenoids with nitrogen- and sulfur-containing heterocycles: synthesis and medicinal significance / M. Kvasnica, M. Urban, N. J. Dickinson [et al.] // *Nat. Prod. Rep.* – 2015. – V. 32. – No. 9. – P. 1303-1330.
8. Synthesis and biological activity of 2,3-secotriterpene acid mono- and diamides / I. A. Tolmacheva, E. V. Igosheva, I. B. Vikharev [et al.] // *Bioorg. Khim.* – 2013. – V. 39. – No. 2. – P. 212-220.
9. Biologically active triterpenoids usable as prodrugs / M. Urban, M. Kvasnica, N. Dickinson [et al.] // *Terpenoids and Squalene: Biosynthesis, Functions and Health Implications.* ed. by A.R. Bates. – 2015. – P. 25-50.

10. 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. – No. 8. – P. 949-958.
11. Synthesis and evaluation of isatin analogs as caspase-3 inhibitors: introduction of a hydrophilic group increases potency in a whole cell assay / W. Chu, J. Rothfuss, D. Zhou [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – No. 8. – P. 2192-2197.
12. Albada, B. Organometallic-peptide bioconjugates: synthetic strategies and medicinal applications / B. Albada, N. Metzler-Nolte // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – P. 11797-11839.
13. Butler, M. S. Natural product and natural product derived drugs in clinical trials / M. S. Butler, A. A. B. Robertson, M. A. Cooper // *Nat. Prod. Rep.* – 2014. – V. 31. – P. 1612-1661.
14. Vandekerckhove, S. Exploration of aziridine- and β -lactam-based hybrids as both bioactive substances and synthetic intermediates in medicinal chemistry / S. Vandekerckhove, M. D'hooghe // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21. – P. 3643-3647.
15. Csuk, R. Synthesis, cytotoxicity and liposome preparation of 28-acetylenic betulin derivatives / R. Csuk, A. Barthel, R. Kluge // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – No. 20. – P. 7252-7259.
16. Synthesis and biological evaluation of antitumour-active betulin derivatives / R. Csuk, A. Barthel, R. Kluge [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – P. 1344-1355.
17. Синтез 3-О-ацетилбетулинового и бетулонового альдегидов по Сверну и фармакологическая активность их оксимов / О. Б. Флехтер, О.Ю. Ашавина, Е.И. Бореко [и др.] // *Хим.-фарм. журнал.* – 2002. – Т. 36. – №. 6. – С. 21-24.
18. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность (обзор) / Г.А. Толстикова, О.Б. Флехтер, Э.Э. Шульц [и др.] // *Химия в интересах устойчивого развития.* – 2005. – №1. – С. 1-30.

19. Cytotoxic betulin-derived hydroxypropargylamines trigger apoptosis / R. Csuk, R. Szczepek, B. Siewert [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21. – P. 425-435.
20. Физер, Л. Органическая химия Углубленный курс / Л. Физер, М. Физер; пер. с англ. под ред. Н. С. Вульфсона – М.: Химия, – 1966. – Т. 1. – 256 с.
21. Synthesis of terminal acetylenes using POCl_3 in pyridine as applied to natural triterpenoids / O.B. Kazakova, N.I. Medvedeva, G.A. Tolstikov [et al.] // *Mendeleev Commun.* – 2010. – V. 20. – P. 234-236.
22. 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 [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – No. 15. – P. 1987-1989.
23. 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 [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 102. – P. 93-105.
24. 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 [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 63. – P. 782-792.
25. PI3K Target based novel cyano derivative of betulinic acid induces its signalling inhibition by down-regulation of pGSK3 β and cyclin D1 and potentially checks cancer cell proliferation / R. Majeed, A. Hussain, P. L. Sangwan [et al.] // *A. Mol. Carcinog.* – 2016. – V. 55. – No. 5. – P. 964-976.
26. General metal-free route towards the synthesis of 1,2,3-triazoles from readily available primary amines and ketones / J. Thomas, S. Jana, J. John [et al.] // *Chem. Commun.* – 2016. – V. 52. – No. 14. – P. 2885-2888.
27. A convergent synthesis of novel alkyne-azide cycloaddition congeners of betulinic acid as potent cytotoxic agent / N. A. Dangroo, J. Singh, S. K. Rath [et al.] // *Steroids.* – 2017. – V. 123. – P. 1-12.
28. Prodrugs of triterpenoids and their derivatives / M. Zhou, R.-H. Zhang, M. Wang [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 131. – P. 222-236.

- 29.Synthesis, encapsulation and antitumor activity of new betulin derivatives / R. Csuk, A. Barthel, R. Sczepek [et al.] // Arch. Pharm. (Weinheim). – 2011. – V.344. – No. 1. – P. 37-49.
- 30.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 [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – V. 108. – P. 104-116.
- 31.Convergent synthesis of novel alkyne–azide cycloaddition congeners of betulinic acid as potent cytotoxic agent / N. A. Dangroo, J. Singh, S. K. Rath [et al.] // Steroids – 2017. – V. 123. – P. 1–12.
- 32.Leishmanicidal and cytotoxic activity of hederagenin-bistriazolyl derivatives / D. Rodríguez-Hernández, L. C. A. Barbosa, A. J. Demuner [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – V. 140. – P. 624-635.
- 33.Synthesis of antitumor-active betulinic acid derived hydroxypropargylamines by copper-catalyzed Mannich reactions / R. Csuk, R. Nitsche, S. Sczepek [et al.] // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2013. – V. 346. – P. 232–246.
- 34.Conjugation of a nonspecific antiviral sapogenin with a specific HIV fusion inhibitor: A promising strategy for discovering new antiviral therapeutics / C. Wang, L. Lu, H. Na [et al.] // J. Med. Chem. – 2014. – V. 57. – No. 17. – P. 7342-7354.
- 35.Synthesis, structure and cytotoxic activity of new acetylenic derivatives of betulin / S. Boryczka, E. Bębenek, J. Wietrzyk [et al.] // Molecules. – 2013. – V. 18. – P. 4526-4543.
- 36.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. Y. Spivak, R. R. Gubaidullin, Z. R. Galimshina [et al.] // Tetrahedron. – 2016 – V. 72. – No. 9. – P. 1249-1256.
- 37.Effective synthesis of novel furan-fused pentacyclic triterpenoids via anionic 5-exo dig cyclization of 2-alkynyl-3-oxotriterpene acids / R. R. Gubaidullin, D. S. Yarmukhametova, D. A. Nedopekina [et al.] // Arkivoc. – 2017. – Part V. – P. 100-116.

38. 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 [et al.] // *Chem. Nat. Compd.* – 2013. – V. 49. – P. 657-664.
39. 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.
40. Cytotoxic conjugates of betulinic acid and substituted triazoles prepared by Huisgen Cycloaddition from 30-azidoderivatives. / V. Sidova, P. Zoufaly, J. Pokorny [et al.] // *PLoS ONE* – 2017. – V.12. – e0171621.
41. Synthesis and characterization of new conjugates of betulin diacetate and bis(triphenylsilyl)betulin with substituted triazoles / J. Pokorny, V. Horka, V. Sidova [et al.] // *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly.* – 2018. – V. 149. – No. 4. – P. 839–845.
42. Pokorny, J. Click reaction in chemistry of triterpenes – advances towards development of potential therapeutics / J. Pokorny, L. Borkova, M. Urban // *Curr. Med. Chem.* – 2018. – V. 25 – No. 5. – P. 636-658.
43. Волкова, А. Н. Синтез новых азотсодержащих производных тритерпеноидов лупанового ряда: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. хим. наук: 02.00.03 / Волкова А. Н.; Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. – Новосибирск, 2014. – 24 с.
44. Synthesis, cytotoxic evaluation, and molecular docking studies of the semi-synthetic “triterpenoid-steroid” hybrids / I. A. Tolmacheva, A. V. Nazarov, D. V. Eroshenko [et al.] // *Steroids.* – 2018. – V.140. – P. 131-143.
45. Synthesis and evaluation of novel oleanolic acid derivatives as potential antidiabetic agents / L. Zhang, X. Jia, J. Dong [et al.] // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2014. – V. 83. – No. 3. – P. 297-305.
46. 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 [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 102. – P. 93-105.

47. Synthesis of glucoconjugates of oleanolic acid as inhibitors of glycogen phosphorylase / K. Cheng, J. Liu, X. Liu [et al.] // *Carbohydr. Res.* – 2009. – V. 344. – No. 7. – P. 841-850.
48. Synthesis of oleanolic acid dimers as inhibitors of glycogen phosphorylase / K. Cheng, J. Liu, H. Sun [et al.] // *Chem. Biodivers.* – 2010. – V. 7. – No. 3. – P. 690-697.
49. 1,2,3-Triazole-substituted oleanolic acid derivatives: synthesis and antiproliferative activity / M. W. Pertino, C. Lopez, C. Theoduloz [et al.] // *Molecules.* – 2013. – V. 18. – No. 7. – P. 7661-7674.
50. Synthesis and evaluation of novel oleanolic acid derivatives as potential antidiabetic agents / L. Zhang, X. Jia, J. Dong [et al.] // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2014. – V. 83. – No. 3. – P. 297-305
51. β -Acetoxy-lup-20(29)-en-28-yl 1H-1,2,4-triazole-1-carboxylate / R. C. Santos, A. Matos Beja, J. a. R. Salvador [et al.] // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* – 2010. – V. 66. – No. 11. – P. 3041-3041.
52. Synthesis and cytotoxic evaluation of novel ester-triazole-linked triterpenoid-AZT conjugates / T. A. Dang Thi, N. T. Kim Tuyet, C. Pham The [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – No. 22. – P. 5190-5194.
53. Synthesis and cytotoxic evaluation of novel amide-triazole-linked triterpenoid-AZT conjugates / T. A. Dang Thi, N. T. Kim Tuyet, C. Pham The [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – No. 1. – P. 218-224.
54. Synthesis and cytotoxicity of Baylis-Hillman template derived betulonic acid-triazole conjugates / P. Suman, A. Patel, L. Solano [et al.] // *Tetrahedron.* – 2017. – V. 73. – No. 29. – P. 4214-4226.
55. Rapid access to new bioconjugates of betulonic acid via click chemistry / S. F. Vasilevsky, A. I. Govdi, I. V. Sorokina [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – No. 1. – P. 62-65.
56. 1,3-Cycloaddition synthesis of 1,2,3-triazole conjugates of betulonic acid with peptides / A. I. Govdi, S. F. Vasilevsky, V. G. Nenajdenko [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2011, – V. 60. – No. 11. – P. 2401-2405.

57. Synthesis and anti-HCV entry activity studies of β -cyclodextrin–pentacyclic triterpene conjugates / S. Xiao, Q. Wang, L. Si [et al.] // *ChemMedChem* – 2014. – V. 9. – No. 5. – P. 1060-1070.
58. Synthesis and biological evaluation of novel pentacyclic triterpene α -cyclodextrin conjugates as HCV entry inhibitors / S. Xiao, Q. Wang, L. Si [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 124. – P. 1-9.
59. Synthesis of ferrocene conjugates with di- and triterpenes by click chemistry method / L. V. Anikina, D. A. Shemyakina, L. V. Pavlogradskaya [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2014. – V. 50. – P. 1180-1183.
60. Development of oleanane-type triterpenes as a new class of HCV entry inhibitors / F. Yu, Q. Wang, Z. Zhang [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2013. – 56. – No. 11. – P. 4300-4319.
61. A Library of 1,2,3-triazole-substituted oleanolic acid derivatives as anticancer agents: design, synthesis, and biological evaluation / G. Wei, W. Luan, S. Wang [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2015, – V. 13. – No. 5. – P. 1507-1514.
62. Highly potent anti-leishmanial derivatives of hederagenin, a triperpenoid from *Sapindus saponaria* l / D. Rodríguez-Hernández, L. C. A. Barbosa, A. J. Demuner [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 124. – P. 153-159.
63. Novel hederagenin-triazolyl derivatives as potential anti-cancer agents / D. Rodríguez-Hernández, A. J. Demuner, L. C. A. Barbosa [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 115. – P. 257-267.
64. Synthesis and biological evaluation of ursolic acid-triazolyl derivatives as potential anti-cancer agents / S. Rashid, B. A. Dar, R. Majeed [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 66. – P. 238-245.
65. Conjugation of a nonspecific antiviral sapogenin with a specific HIV Fusion inhibitor: a promising strategy for discovering new antiviral therapeutics / C. Wang, L. Lu, H. Na [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – No. 17. – P. 7342-7354.

66. Synthesis and binding ability of 1,2,3-triazole-based triterpenoid receptors for recognition of Hg^{2+} / J. Hu, M. Zhang, L. B. Yu [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20. – No. 15. – P. 4342-4345.
67. Synthesis and evaluation of triazole linked glycosylated 18β -glycyrrhetic acid derivatives as anticancer agents / P. K. Parida, A. Sau, T. Ghosh [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – No. 16. – P. 3865-3868.
68. General metal-free route towards the synthesis of 1,2,3- triazoles from readily available primary amines and ketones / J. Thomas, S. Jana, J. John [et al.] // *Chem. Commun.* – 2016. – V. 52. – No. 14. – P. 2885-2888.
69. Synthesis of new C-2 triazole-linked analoges of triterpenoid pentacyclic saponins / A. Yu. Spivak, Z. R. Galimshina, D. A. Nedopekina [et al.] // *Chem Nat Compounds.* – V. 54. – No. 2. – P. 315-323.
70. Roman, G., Mannich bases in medicinal chemistry and drug design / G. Roman // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2015. – V. 89. – P. 743-816.
71. Bieber, L. W. Mild and efficient synthesis of propargylamines by copper-catalyzed Mannich reaction / L. W. Bieber, M. F. da Silva // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. – P. 8281-8283.
72. Hennion, G. F. The Reaction of formaldehyde and secondary amines with some olefins / G. F. Hennion, C. C. Price, V. C. Wolff // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – V. 77. – P. 4633-4636.
73. Synthesis and biological evaluation of antitumor-active gamma-butyrolactone substituted betulin derivatives / R. Csuk, A. Barthel, S. Schwarz [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – P. 2549-2558.
74. Kim, D. S. H. L. P Synthesis of betulinic acid derivatives with activity against human melanoma / D. S. H. L. Kim, J. M. Pezzuto, E. Pisha // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1998. – No. 8. – P. 1707-1712.
75. Synthesis and cytotoxic activity of A-ring modified betulinic acid derivatives / Y. You, Y. Kim, N. Nam [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – No. 13. – P. 3137-3140.

76. 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.
77. Synthesis and anticancer activity of CDDO and CDDO-Me, two derivatives of natural triterpenoids / R. Borella, L. Forti, L. Gibellini [et al.] // *Molecules.* – 2019. – V. 24. – No. 22. – Article No 4097.
78. Synthetic modification and cytotoxic evaluation of 2-cyano-3,4-secotriterpenic methylketones / A. Nazarov, I. Tolmacheva, A. Zhukova [et al.] // *Chemical Papers.* – 2019. – V. 73 – No. 7. – P. 1767-1775.
79. Konysheva, A. V. Synthesis, cyclization, and cytotoxic activity of 2,3-secolupane triterpenoids with an ethylketone fragment / A. V. Konysheva, D. V. Eroshenko, V. V. Grishko // *Nat. Prod. Commun.* – 2019. – V. 14. – No. 10. – P. 1-6.
80. Synthesis, modification, and cytotoxic evaluation of 2,3-secotriterpenic β -ketoesters / D. V. Eroshenko, G. F. Krainova, A. V. Konysheva [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. – V. 28. – No. 23-24. – P. 3752-3760.
81. Ursolic acid derivatives for pharmaceutical use: a patent review (2012-2016) / H. Hussain, I. R. Green, I. Ali [et al.] // *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* – 2017. – V. 27. – P. 1061-1072.
82. Synthesis, crystal structure and antitumor activity of a new indolequinone derivative of ursolic acid / Y. Hao, D. Hua, T. Miao [et al.] // *Chinese Journal of Structural Chemistry.* – 2016. – V. 35. – P. 1167-1173.
83. Inhibition of α -glucosidase by synthetic derivatives of lupane, oleanane, ursane and dammarane triterpenoids / E. F. Khusnutdinova, I. E. Smirnova, G.V. Giniyatullina [et al.] // *Nat. Prod. Comm.* – 2016. – V. 11. – P. 33-35.
84. Synthesis and evaluation of 2,3-indolo-triterpenoids as new α -glucosidase inhibitors / E. F. Khusnutdinova, I. E. Smirnova, O. B. Kazakova [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2017. – V. 26. – P. 2737-2742.
85. Synthesis and biological evaluation of heterocyclic ring-substituted maslinic acid derivatives as novel inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B / W.W. Qiu, Q. Shen, F. Yang [et al.] // *Bioor. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – P. 6618-6622.

86. Synthesis of A-ring quinolones, nine-membered oxolactams and spiroindoles by oxidative transformations of 2,3-indolotriterpenoids / E. F. Khusnutdinova, O. B. Kazakova, A. N. Lobov [et al.] // *Org Biomol. Chem.* – 2019. V. 17. – No. 3. – P. 585-597.
87. Alkaloids and isoprenoids modification by copper(I)-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition (Click Chemistry): toward new functions and molecular architectures / K. Kacprzak, I. Skiera, M. Piasecka [et al.] // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – P. 5689-5743.
88. Synthesis of new betulonic 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 [et al.] // *Med. Chem. Commun.* – 2015. – V. 6. – P. 230-238.
89. Synthesis, encapsulation and antitumor activity of new botulin derivatives / R. Csuk, A. Barthel, R. Sczepek [et al.] // *Archiv der Pharmazie.* – 2011. – V. 344. – P. 37-49.
90. Synthesis, structural studies, and cytotoxic evaluation of novel ursolic acid hybrids with capabilities to arrest breast cancer cell in mitosis / B. Pattnaik, J. K. Lakshmi, R. Kavitha [et al.] // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2017. – V. 19. – No. 3. – P. 260-271.
91. Schulz, M. New macrocyclic bistriazolophanes with thioindigo chromophore / M. Schulz, J. Christoffers // *Tetrahedron.* – 2013. – V. 69. – No. 2. – P. 802-809.
92. Acetylenic derivatives of betulonic acid amide as a new type of compounds possessing spasmolytic activity / A. I. Govdi, I. V. Sorokina, D. S. Baev [et al.] // *Russian Chem. Bull.* – 2015. – V. 64. – No. 6. – P. 1327-1334.
93. Efficient synthesis of the first betulonic acid-acetylene hybrids and their hepatoprotective and anti-inflammatory activity / S. F. Vasilevsky, A. I. Govdi, E. E. Shults [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – P. 5164-5169.
94. *N*-Этилпиперазиламид бетулоновой кислоты как противоопухолевое средство тритерпеновой природы: патент RU2445317C1 Российская Федерация / А. Г. Покровский, М. А. Покровский, И. Я. Майнагашев, Н. Ф.

Салахутдинов, Г. А Толстиков; заявитель и правообладатель Учреждение Российской академии наук Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН – No. 2010144219/04А; заявл. 28.10.10; опубл. 20.03.12.

95. Synthesis and anticancer activity of aminopropoxytriterpenoids / G. V. Giniyatyllina, I. E. Smirnova, O. B. Kazakova [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2015. – V. 24. – P. 3423-3436.
96. Design, synthesis and biological evaluation of novel betulinic acid derivatives / S. Yang, N. Liang, H. Li [et al.] // *Chem. Cent. J.* – 2012. – V. 6. – No. 1. – Article No. 141.
97. Synthesis, modification, and antimicrobial activity of the *N*-methylpiperazinyl amides of triterpenic acids / O. B. Kazakova, G. V. Giniyatyllina, G. A. Tolstikov [et al.] // *Russ. J. Biorg. Chem.* – 2010. – V. 36. – P. 383-386.
98. Chemoselective oxidation of oleanolic acid derivatives with ozone / O. B. Kazakova, N. I. Medvedeva, O. S. Kukovinetc [et al.] // *Chem. Nat. Comp.* – 2010. – V. 46. – P. 397–399.
99. Synthesis of lupane mono- and bis-C19-(1,2,3-triazolyl)-triterpenoids by "Click" Reaction / E. F. Khusnutdinova, P. Brémond, A. V. Petrova [et al.] // *Letters in Organic Chemistry.* – 2017. – V. 14. – No.10. – P. 743–747.
100. Синтез и селективная цитотоксичность оснований Манниха на основе новых C19- и C28-алкинилтритерпеноидов / Э. Ф. Хуснутдинова, Г. Н. Апрышко, А. В. Петрова [и др.] // *Биоорганическая химия.* – 2018. – Т. 44. – № 1. – С. 104–109.
101. N-propargylation of indolo-triterpenoids and their application in Mannich reaction / E. F. Khusnutdinova, A. V. Petrova, G. M. Bashirova [et al.] // *Molbank.* – 2019. – V. 2. – M1065.
102. Синтез и аминоалкилирование тритерпеновых пропаргилальдиминов / А. В. Петрова, Э. Ф. Хуснутдинова, А. Г. Мустафин [и др.] // *Журнал органической химии.* – 2020. – V. 56. – No. 1. – P. 140-143.

103. Transition metal-mediated synthesis of monocyclic aromatic heterocycles / A. V. Gulevich, A. S. Dudnik, N. Chernyak [et al.] // Chem. Rev. – 2013. – V. 113. – P. 3084-3213.
104. Hu, Y. Cyclization reactions of propargylic amides: mild access to N-heterocycles / Y. Hu, X. Xin, B. Wan // Tetrahedron Lett. – 2015. – V. 56. – No.1. – P. 32-52.
105. Synthesis and cytotoxicity of 28-*N*-propargylaminoalkylated 2,3-indolotriterpenic acids / E. F. Khusnutdinova, A. V. Petrova, O. S. Kukovinets [et al.] // Nat. Prod. Comm. – 2018. – V. 13. – No. 6. – P. 665-668.
106. Synthesis of C17-[5-methyl-1,3]-oxazoles by *N*-propargylation of triterpenic acids and evaluation of their cytotoxic activity / E. F. Khusnutdinova, A. V. Petrova, A. N. Lobov [et al.] // Nat. Prod. Res. – 2020. – DOI: 10.1080/14786419.2020.1744139. Version of Record online: 28 March 2020.
107. 1,2,3-триазольные производные на основе глицин- и фенилаланинамидов тритерпеновых кислот / Э. Ф. Хуснутдинова, А. В. Петрова, Л. Н. Фасхутдинова [и др.] // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – № 4. – С. 636-639.
108. Mathis, B. J. CDDO and its role in chronic diseases / B. J. Mathis, T. Cui // Adv. Exp. Med. Biol. – 2016. – V. 929. – P. 291-314.
109. Ayeleso, T. B. Oleanolic acid and its derivatives: biological activities and therapeutic potential in chronic disease. / T. B. Ayeleso, M. G. Matumba, E. Mukwevho. // Molecules. – 2017. – V. 22. – No. 11. – P. 1915.
110. Design, synthesis, and biological activity of second-generation synthetic oleanane triterpenoids / L. Fu, Q. X. Lin, E. O. Onyango [et al.] // Org. Biomol. Chem. – 2017. – V. 15. – P. 6001-6005.
111. Противоопухолевое средство тритерпеновой природы, полученное модификацией глициретовой кислоты: патент RU2401273C1 Российская Федерация / Саломатина О.В., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А., Логашенко Е.Б., Зенкова М.А., Власов В.В.; Заявитель и правообладатель Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук – No. 2009111737/04A; заявл. 30.03.09; опубл. 10.10.10.

112. Synthesis and antitumor activity of aminopropoxy derivatives of betulin, erythrodiol, and uvaol / O. B. Kazakova, G. V. Giniyatullina, G. A. Tolstikov [et al.] // Russ. J. Bioorg. Chem. – 2011. – V. 37. – No. 3. – P. 369-379.
113. Betulin and ursolic acid synthetic derivatives as inhibitors of Papilloma virus / O. B. Kazakova, G. V. Giniyatullina, E. Yu. Yamansarov [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – V. 20. – No. 14. – P. 4088-4090.
114. Design, synthesis, and biological evaluation of novel nitrogen heterocycle-containing ursolic acid analogs as antitumor agents / W. Wang, L. Lei, Z. Liu [et al.] // Molecules. – 2019. – V. 24. – No.5. – Article No. 877.
115. The Beckmann rearrangement applied to ursolic acid with antimalarial activity in medicinal chemistry studies / L. Dalla-Vechia, A. Dasonville-Klimpt, P. Grellier [et al.] // Letters in Organic Chemistry. – 2012. – V. 9. – No. 2. – P. 92-95.
116. Гиниятуллина, Г. В. Синтез и модификация О- и N-аминопропилтритерпеноидов: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. хим. наук: 02.00.03 / Гиниятуллина Г. В. – Уфа, 2010. – 23 с.
117. Synthetic transformations of higher terpenoids: XXIV. synthesis of cyanoethyl derivatives of lupane triterpenoids and their transformation into 1,2,4-oxadiazoles / A. N. Antimonova, N. V. Uzenkova, N. I. Petrenko [et al.] // Russ. J. Org. Chem. – 2011. – V. 47. – No. 4. – 589-601.
118. 2,2-Disubstituted derivatives of 3,11-dioxo-18alpha- and 18beta-olean-12-en-30-oic acid: патент GB1214192A Великобритания / Khokhar A.Q., Askam V.; заявитель и правообладатель Biorex Laboratories Ltd – No. 51804/68; заявл. 01.11.68; опубл. 02.12.70.
119. Addition of cyanoethyl groups to ring A of triterpenoids / N. V. Galaiko, I. A. Tolmacheva, E. V. Igosheva [et al.] // Chem. Nat. Compnd. – 2018. – V. 54. – No. 2. – P. 305-309.

120. Competing Michael and Knoevenagel reaction of terpenoids with malonitrile on basic Cs-beta zeolite / K. P. Volcho, S. Yu. Kurbakova, D. V. Korchagina [et al.] // *J. Mol. Cat. A: Chem.* – 2003. – V. 195. – P. 263-274.
121. Reaction of some terpenoids with malonitrile in the presence of hydrotalcite / T. M. Khomenko, K. P. Volcho, A. V. Toktarev [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2005. – V. 41. – No. 6. – P. 838-842.
122. Nazarov, M. A. The synthesis of α,β -unsaturated $18\alpha\text{H},19\beta\text{H}$ -ursane methyl ketones. / M. A. Nazarov, I. A. Tolmacheva, V. V. Grishko. // *Arkivoc.* – 2019. – V. 6 – P. 267-276.
123. Blume, R. C. Formylation and cyanoethylation of substituted indoles / R. C. Blume, H. G. Lindwall // *J. Org Chem.* – 1945. – V. 10. – No. 3. – P. 255-258.
124. Basanagoudar, L. D. Synthesis of 1-(3-aminopropyl)indoles and 3-indol-1-ylpropionic acids / L. D. Basanagoudar, S. Siddappa // *J. Chem. Soc. C: Organic* – 1967. – P. 2599-2601.
125. Синтез и цитотоксичность индольных производных бетулина, эритродиола и уваола / Э. Ф. Хуснутдинова, А. В. Петрова, Г. Н. Апрышко [и др.] // *Биоорганическая химия.* – 2018. – Т. 44. – № 3. – С. 316–324.
126. Синтез новых цианоэтилпроизводных на основе 3-оксо-тритерпеноидов / Э. Ф. Хуснутдинова, А. В. Петрова, А. И. Попцов [и др.] // *Журнал органической химии.* – 2017. – Т. 53. – № 8. – С. 1181–1188.
127. Herr, R.J. 5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: Medicinal chemistry and synthetic methods / R. J. Herr // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – V.10. – P. 3379-3393.
128. Popova, E. A. Tetrazole derivatives as promising anticancer agents / E. A. Popova, A. V. Protas, R. E. Trifonov // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2018. – V. 17. – No. 14. – P. 1856-1868.
129. Synthesis of tetrazol-5-ylethyl derivatives of dipterocarpol / A. S. Kaledina, A. D. Zorina, V. V. Anokhina [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2015. – V. 51. – No. 11. – P. 1674-1675.

130. Synthesis and anti-influenza activity of 2-cyanoethoxy and 2-(1H-tetrazol-5-yl)ethoxy derivatives of dammarane-type triterpenoids / A. D. Zorina, A. S. Kaledina, I. A. Motsepuro [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2017. – V. 53. – No. 11. – P. 1710-1716.
131. Synthesis of 2-cyanoethoxy and 2-(1H-tetrazol-5-yl)ethoxy derivatives of glycyrrhetic acid methyl ester / A. D. Zorina, V. L. Polozova, S. A. Marchenko [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2018. – V. 54. – No. 12. – P. 1868-1870.
132. Liby, K. T. Synthetic oleanane triterpenoids: multifunctional drugs with a broad range of application for prevention and treatment of chronic disease / K. T. Liby, M. B. Sporn // *Pharmacol. Rev.* – 2012. – V. 64 – No. 4. – P. 972-1003.
133. The Keap1-Nrf2-ARE pathway as a potential preventive and therapeutic target: an update / M. C. Lu, J. A. Ji, Z. Y. Jiang [et al.] // *Med. Res. Rev.* – 2016. – V. 35 – No. 5. – P. 924-963.
134. The Keap1-Nrf2 pathway: promising therapeutic target to counteract ROS-mediated damage in cancers and neurodegenerative disease / P. Deshmukh, S. Unni, G. Krishnappa [et al.] // *Biophys. Rev.* – 2017. – V. 9 – No. 1. – P. 41-56.
135. Kazakova, O. B. Chemoselective oxidation of oleanolic acid derivatives with ozone / O. B. Kazakova, N. I. Medvedeva // *Chem nat compounds.* – 2010. – V. 46 – No. 3. – P. 397-399.
136. Synthesis and cytotoxic activity of heterocyclic ring-substituted betulinic acid derivatives / V. Kumar, N. Rani, P. Aggarwal [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – V. 18. – No. 18. – P. 5058-5062.
137. Synthesis of 3-O-acetylbetulinic and betulonic aldehydes according to svern and the pharmacological activity of related oximes / O. B. Flekhter, O. Y. Ashavina, E. I. Boreko [et al.] // *Pharm. Chem. J.* – 2002. – V. 36. – P. 303-306.
138. Synthesis, in vitro antimicrobial and cytotoxic activities of new carbazole derivatives of ursolic acid / W. Gu, Y. Hao, G. Zhang [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – V. 25. – P. 554-557.

139. Finlay, H. J. Synthesis of novel [3,2-b]indole fused oleanolic acids as potential inhibitors of cell proliferation / H. J. Finlay, T. Honda, G. W. Gribble // *Arkivoc.* – 2002. – V. 12. – P. 38-46.
140. Synthesis, structure and cytotoxic activity of acetylenic derivatives of betulonic and betulinic acids / E. Bębenek, E. Chrobak, J. Wietrzyk [et al.] // *J. Mol. Struct.* – 2016. – V. 1106. – P. 210-219.
141. Heterocycle-fused lupane triterpenoids inhibit *Leishmania donovani* amastigotes / R. Haavikko, A. Nasereddin, N. Sacerdoti-Sierra [et al.] // *Med. Chem. Comm.* – 2014. – V. 5. – P. 445-451.
142. One-pot synthesis of hollongdione from dipterocarpol / I. E. Smirnova, O. B. Kazakova, T. T. Huong Do [et al.] // *Nat. Prod. Commun.* – 2014. – V.9. – No. 10. – P. 1417-1420.
143. Synthetic transformation of higher triterpenoids: XI. Synthesis of A-nor-5bH-19b,28-epoxy-18a-olean-3-one derivatives / N. I. Medvedeva, O. B. Flekhter, E. V. Tret'yakova [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2004. – V.40. – P. 1092-1097.

Приложение А
(справочное)

Двумерные HMBC (черные стрелки) и NOESY (синяя стрелка) корреляции соединений **36**, **85 β** , **85 α** , **88-90**

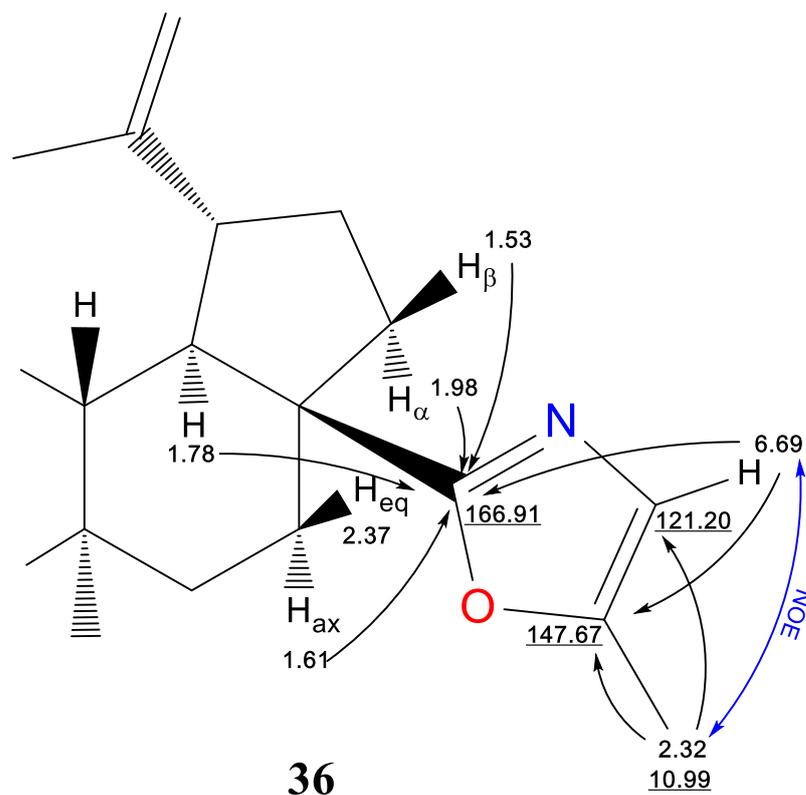


Рисунок А. 1 – Двумерные корреляции соединения **36**

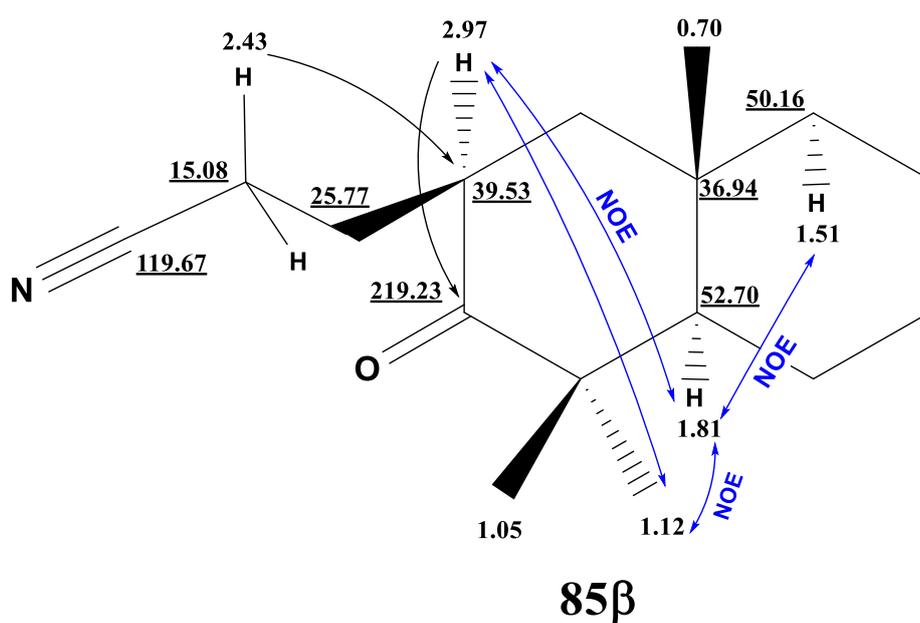


Рисунок А. 2 – Двумерные корреляции соединения **85 β**

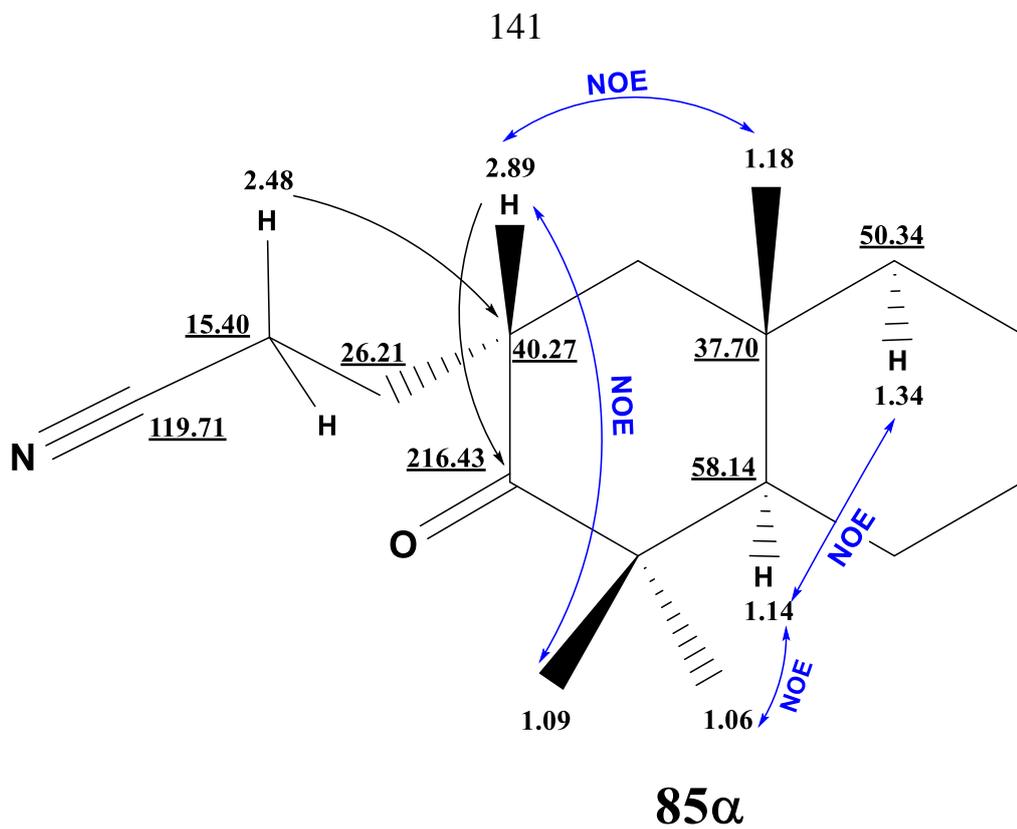


Рисунок А. 3 – Двумерные корреляции соединения **85α**

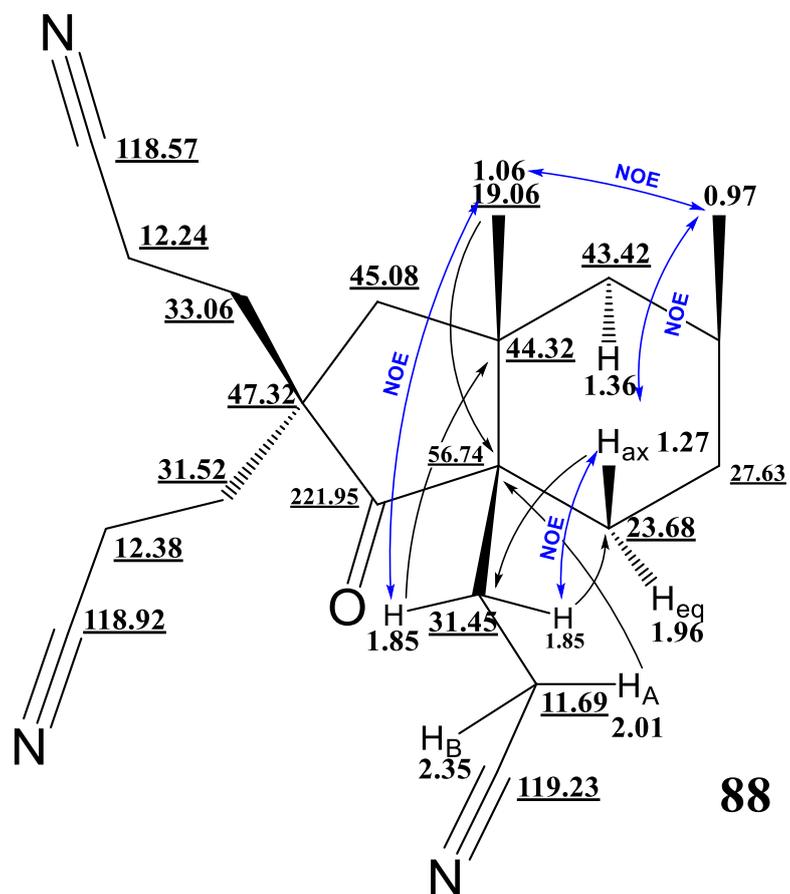
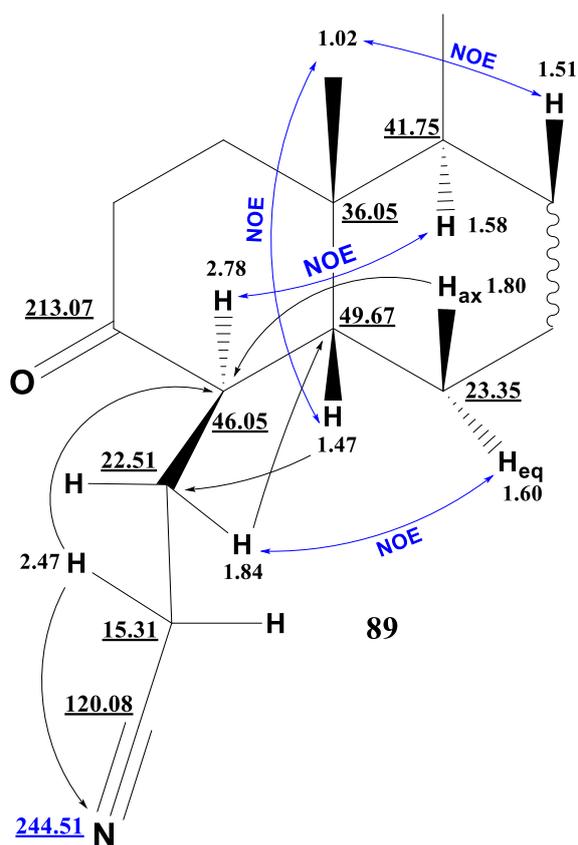
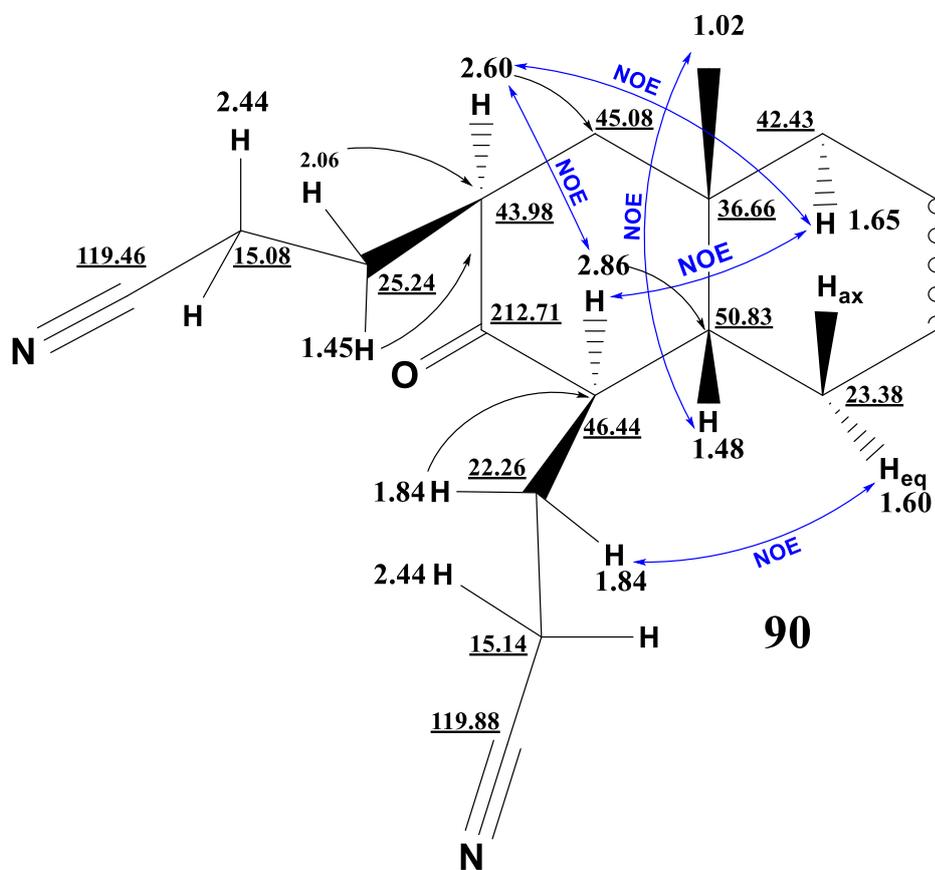


Рисунок А. 4 – Двумерные корреляции соединения **88**

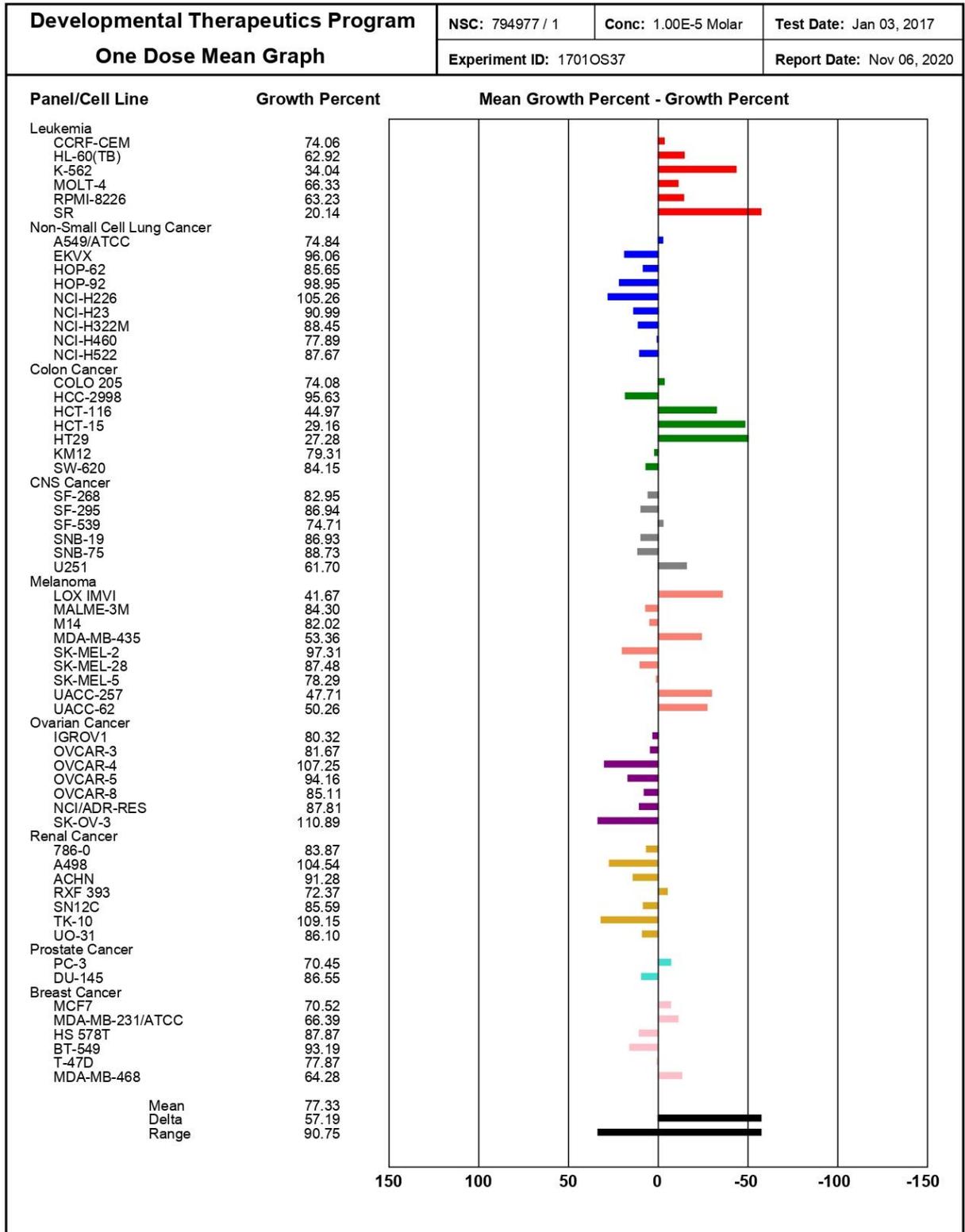
Рисунок А. 5 – Двумерные корреляции соединения **89**Рисунок А. 6 – Двумерные корреляции соединения **90**

Приложение Б

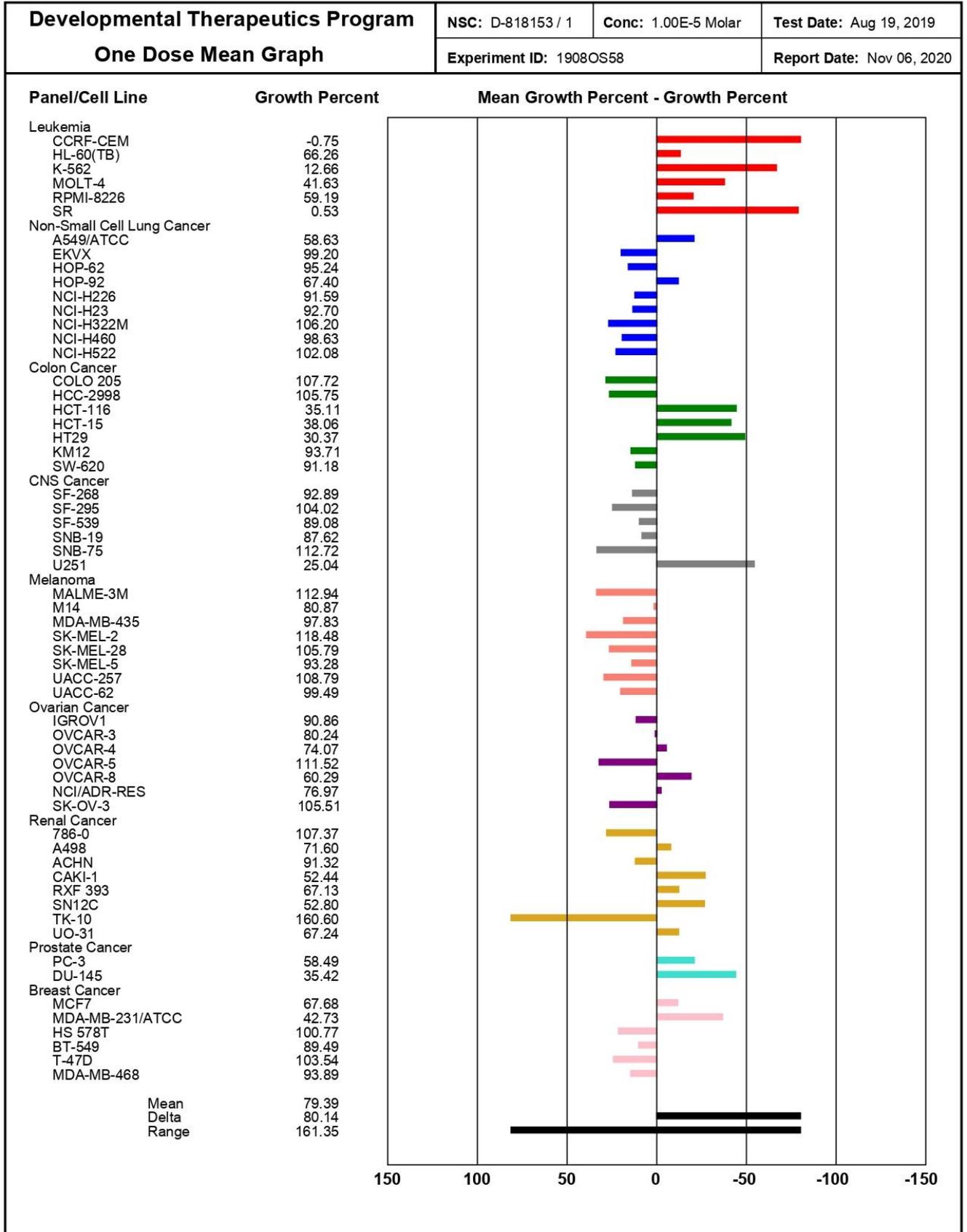
(справочное)

Данные противораковой активности *in vitro* соединений 9, 22, 25, 40, 42, 44, 48, 61, 66, 101, 104 в отношении 60 клеточных линий в концентрациях 10 μM

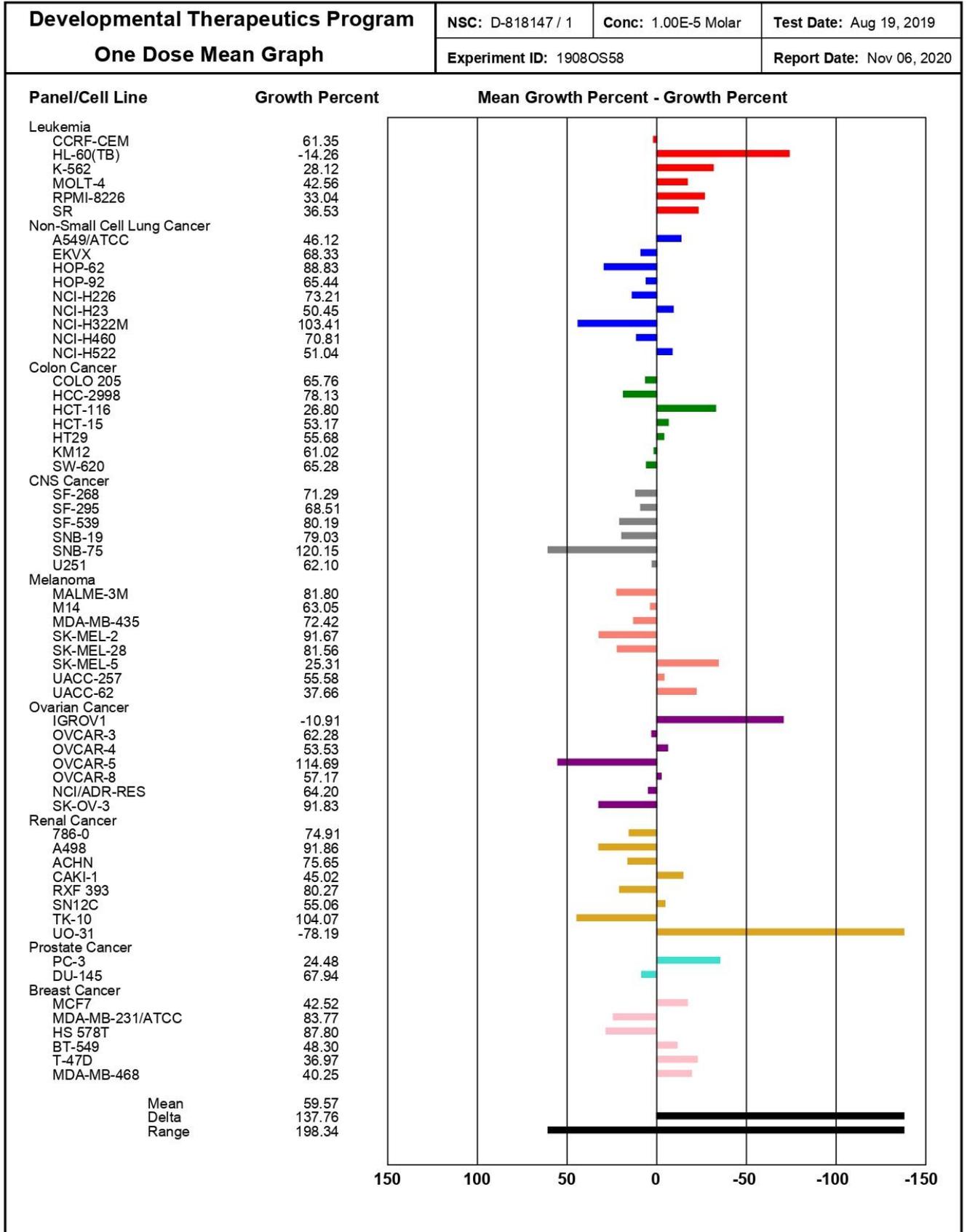
Б. 1 – Противораковая активность *in vitro* соединения 9



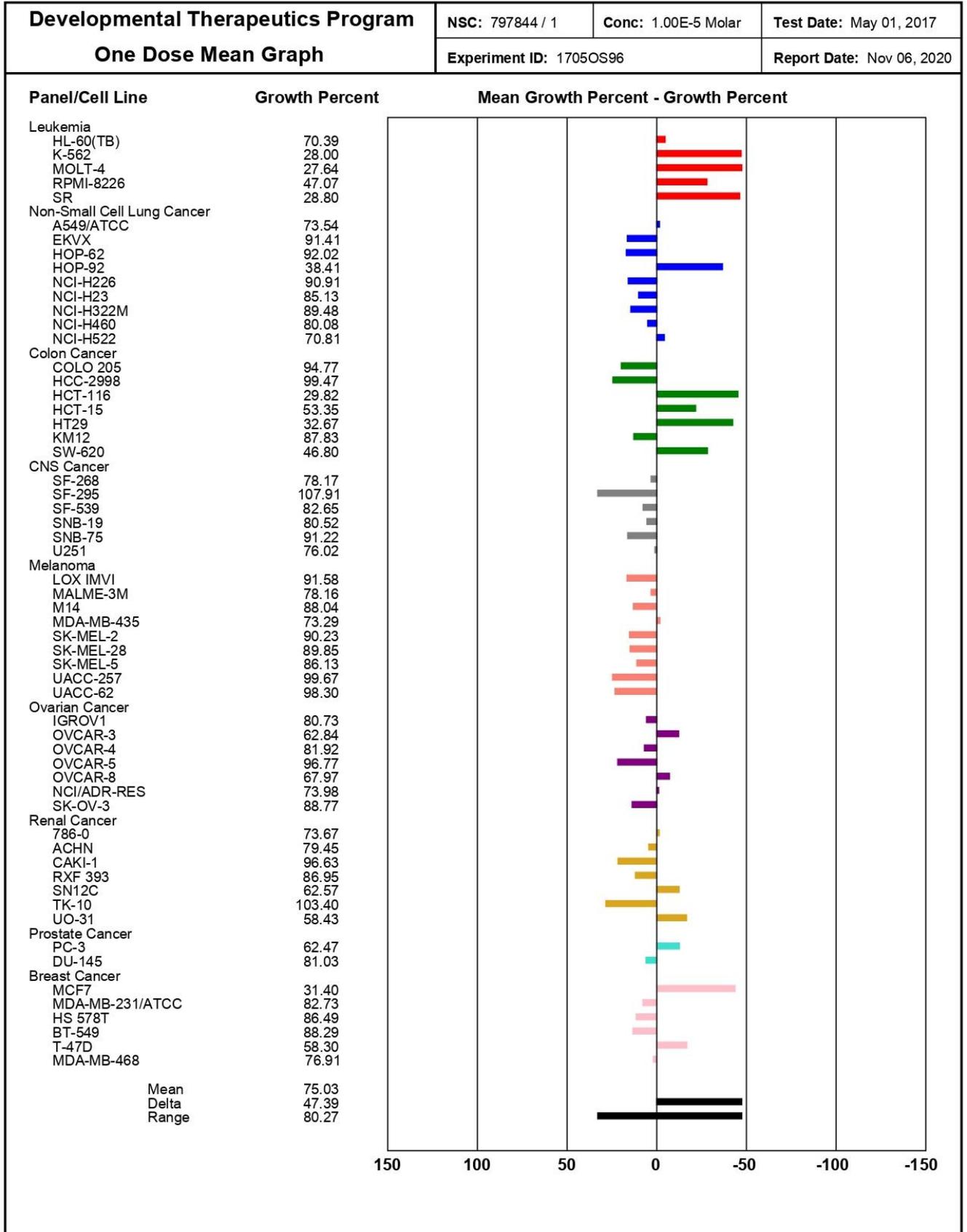
Б. 2 – Противораковая активность *in vitro* соединения 22



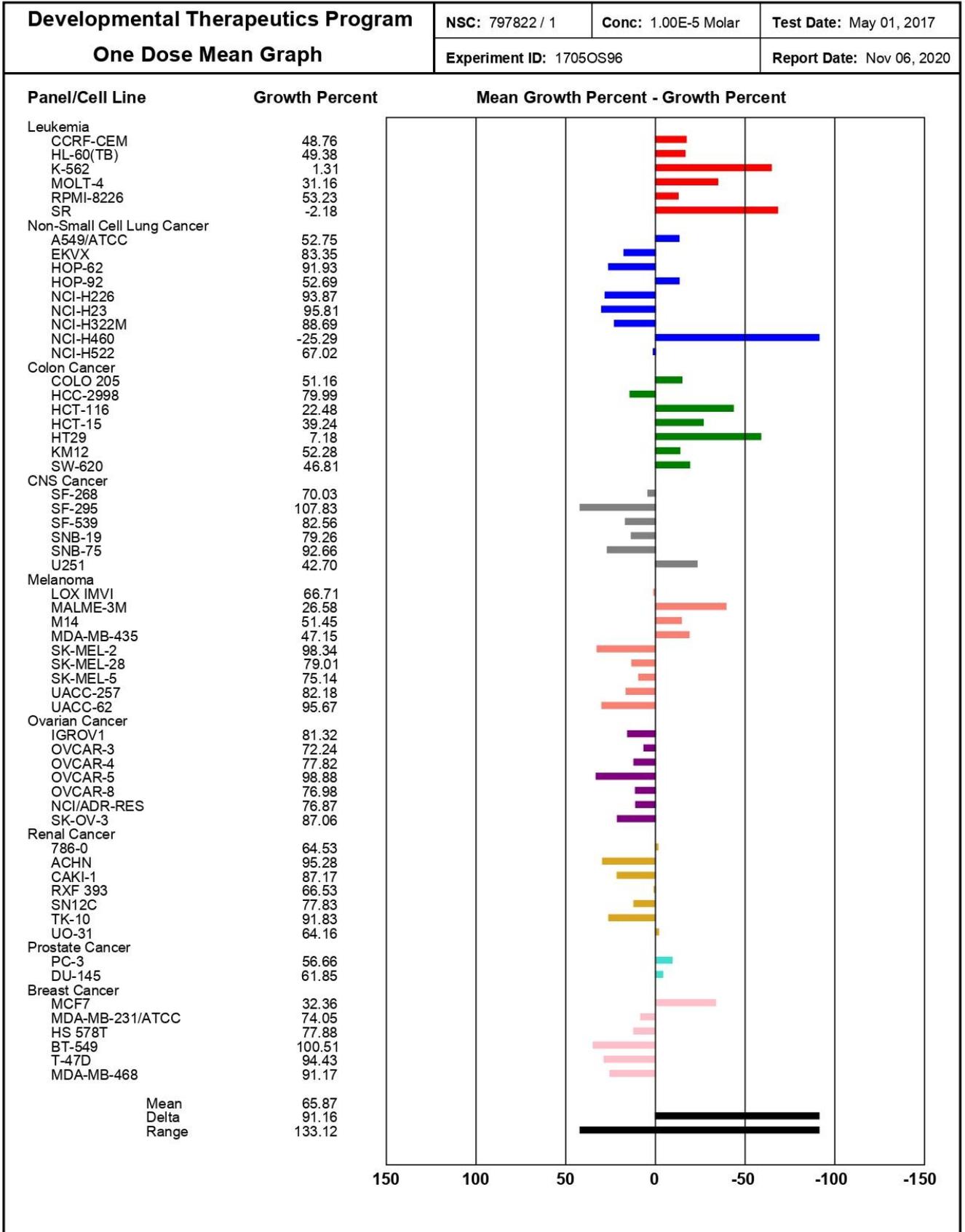
Б. 3 – Противораковая активность *in vitro* соединения 25



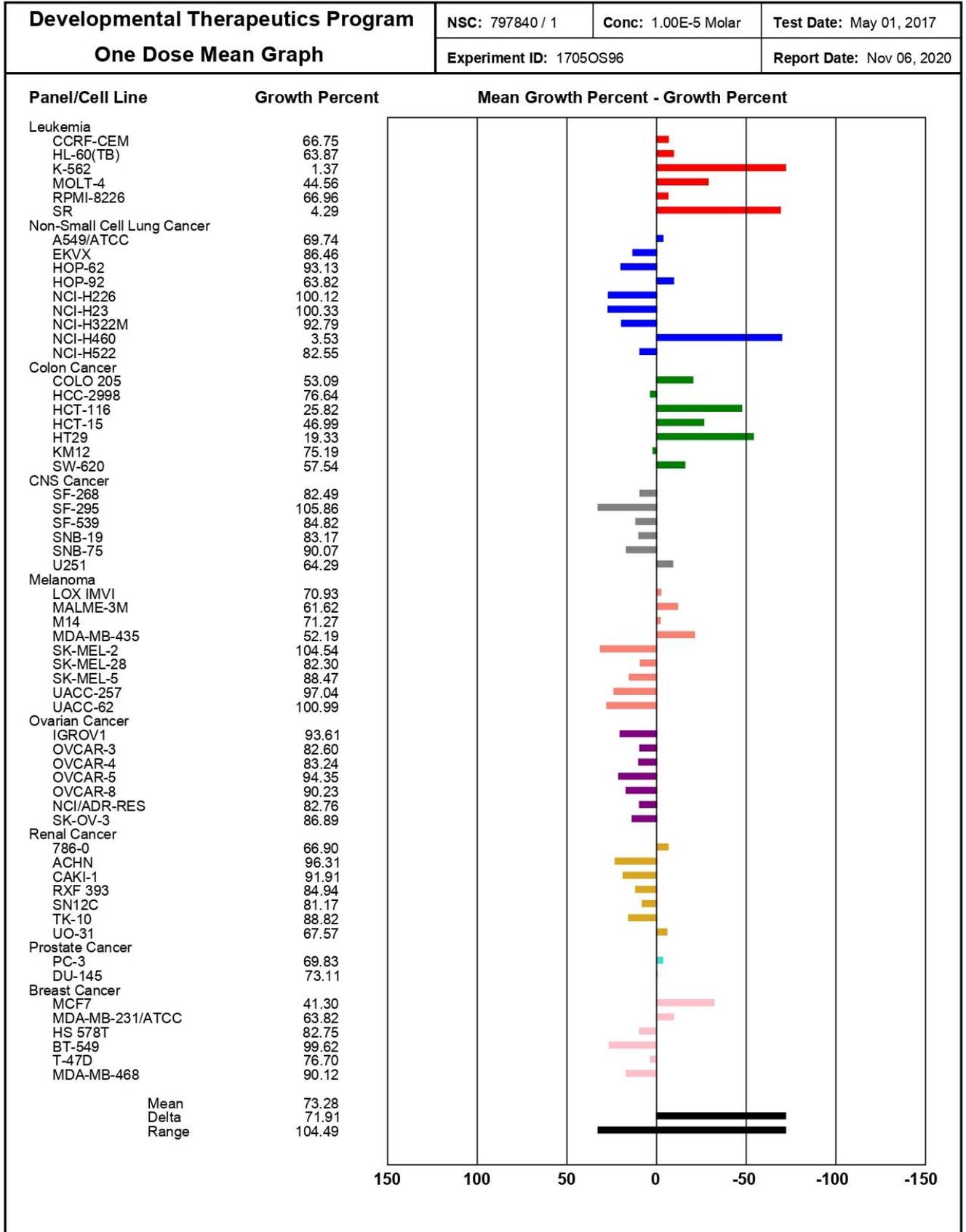
Б. 4 – Противораковая активность *in vitro* соединения 40



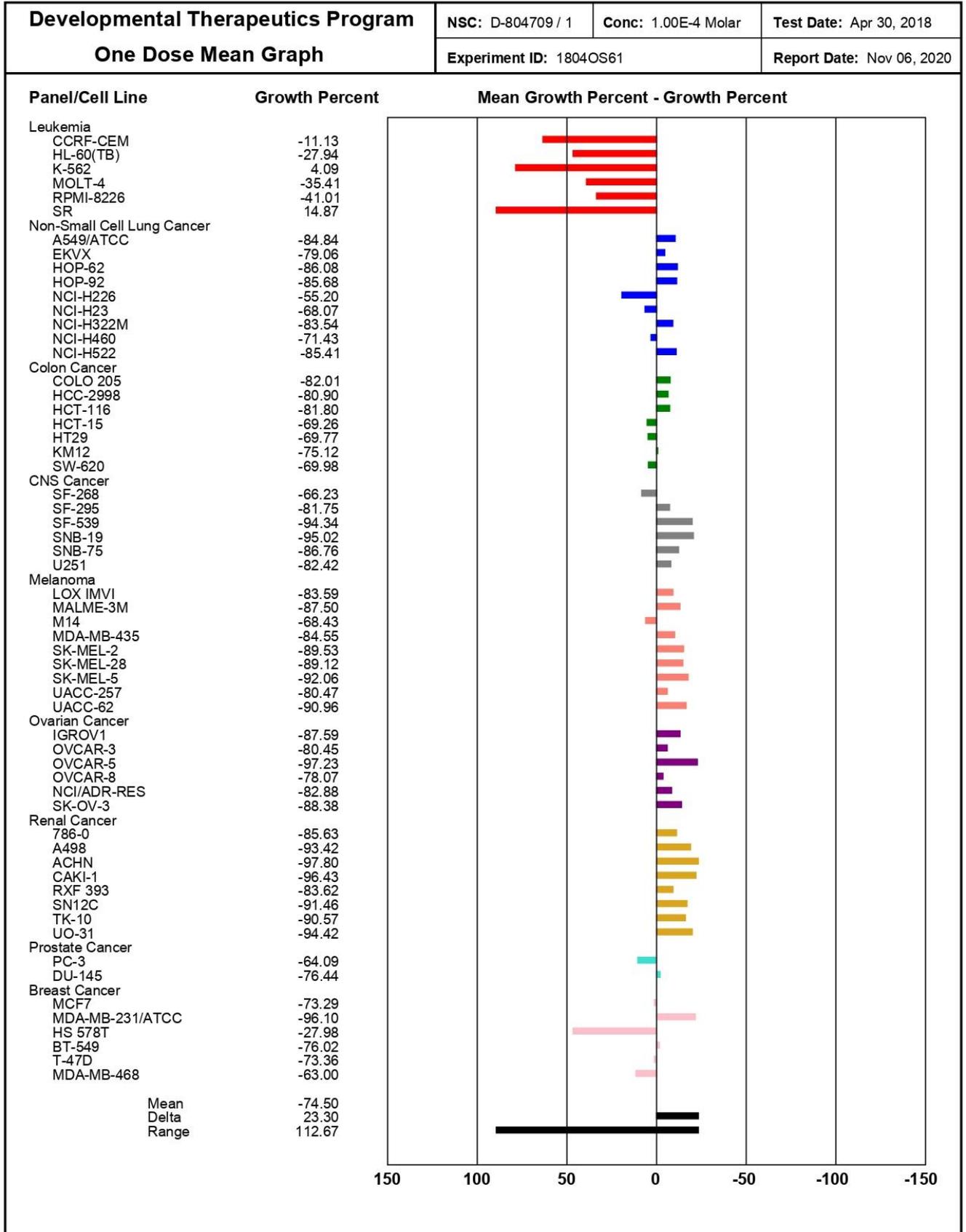
Б. 5 – Противораковая активность *in vitro* соединения 42



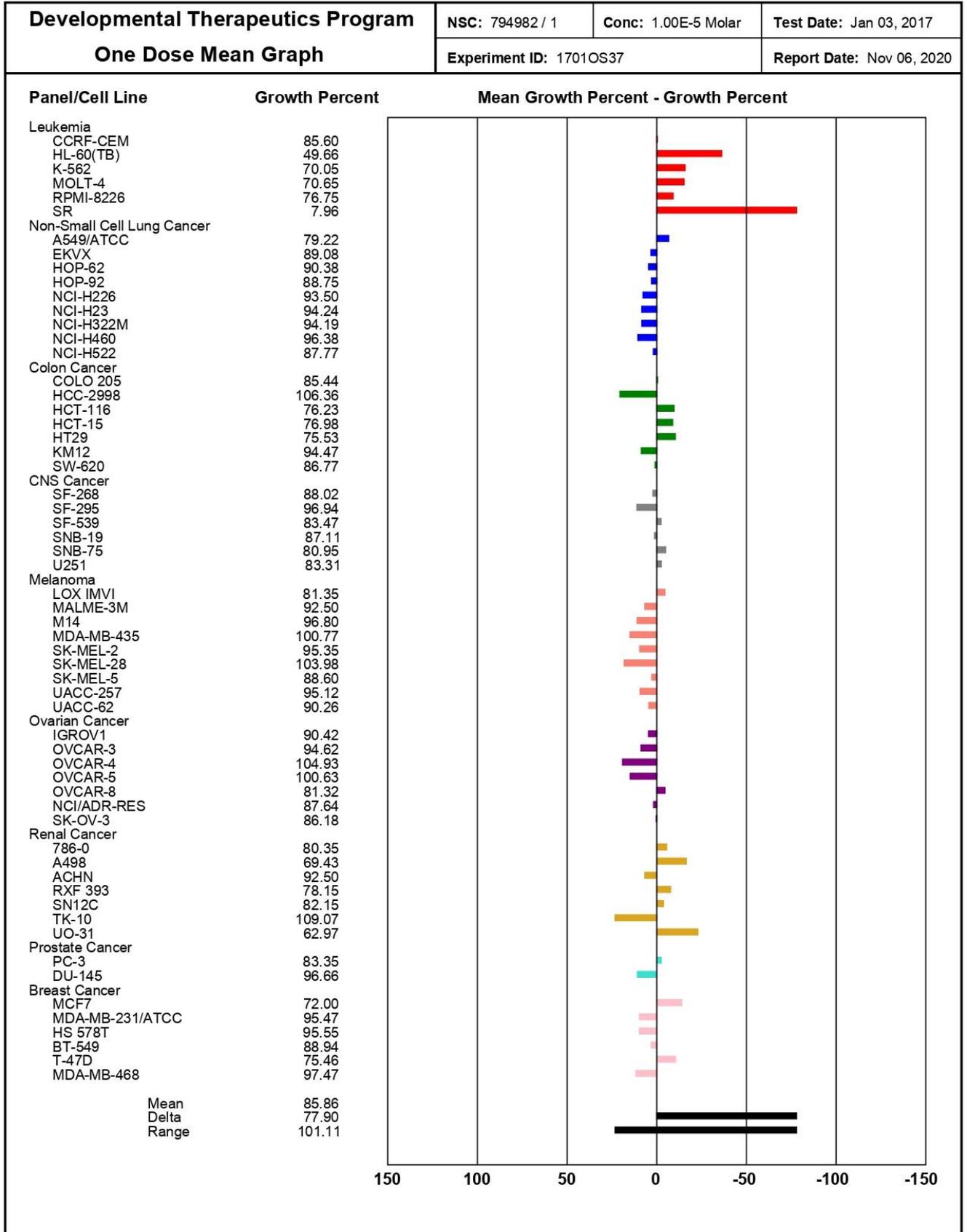
Б. 6 – Противораковая активность *in vitro* соединения 44



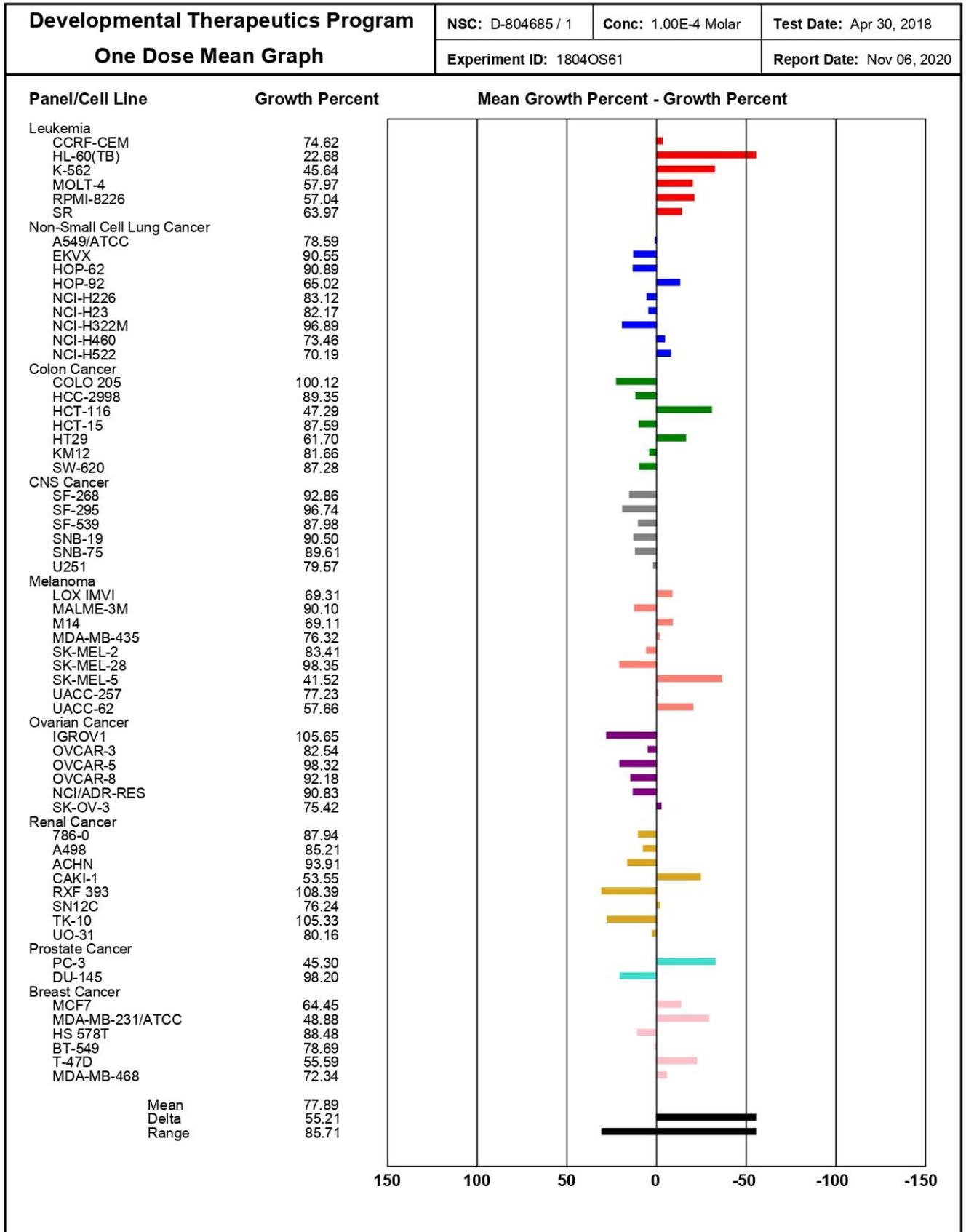
Б. 7 – Противораковая активность *in vitro* соединения 48



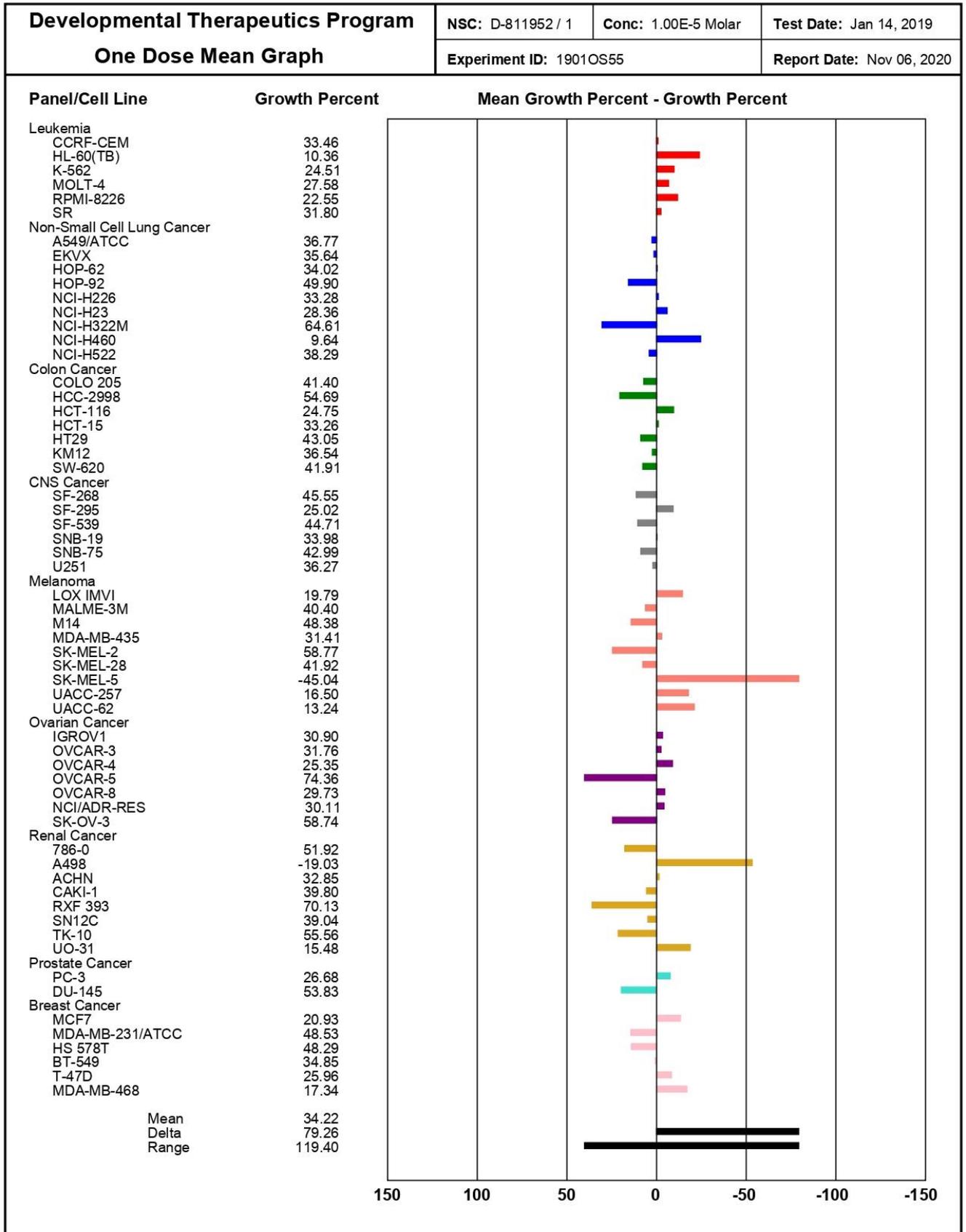
Б. 8 – Противораковая активность *in vitro* соединения 61



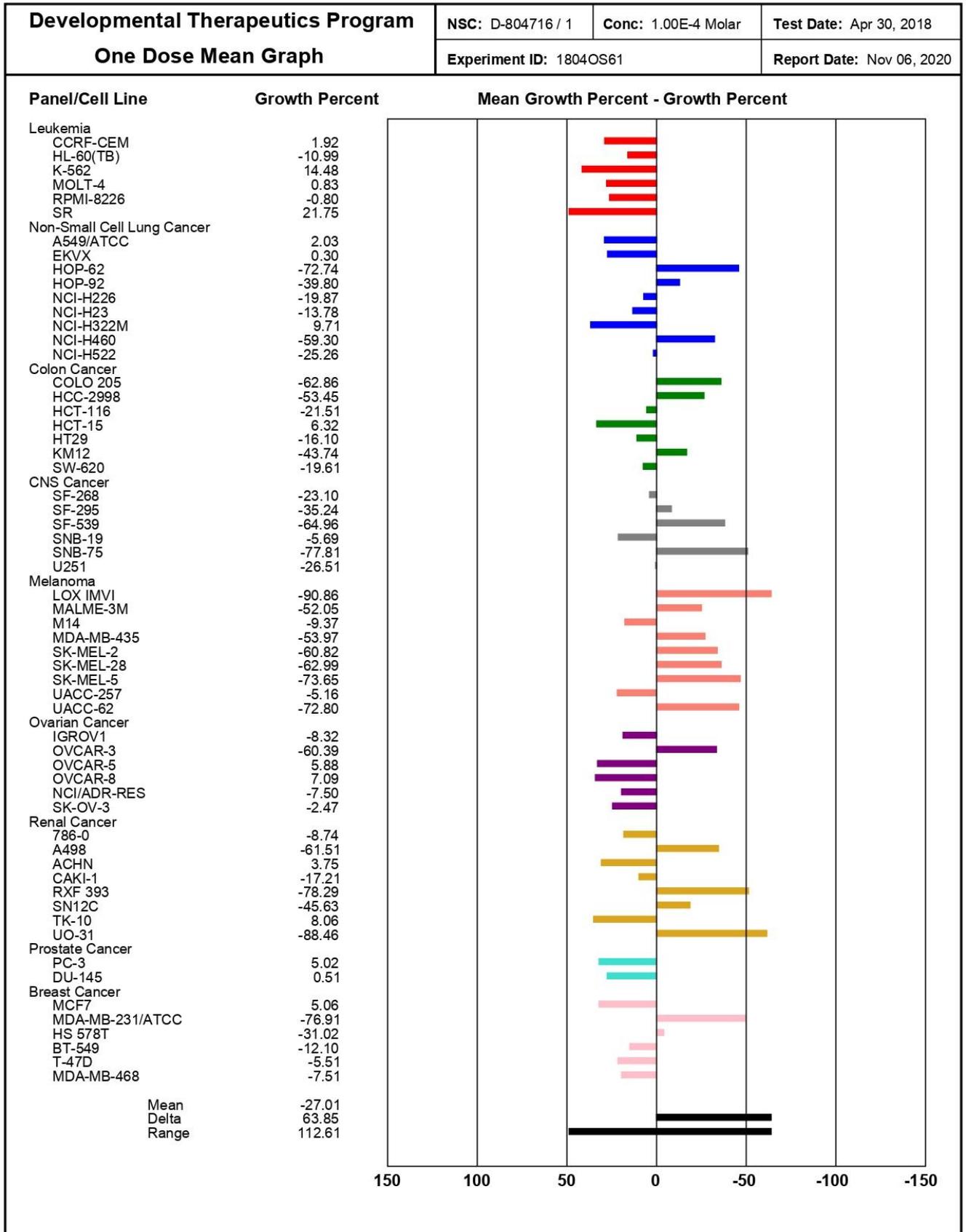
Б. 9 – Противораковая активность *in vitro* соединения 66



Б. 10 – Противораковая активность *in vitro* соединения 101



Б. 11 – Противораковая активность *in vitro* соединения 104



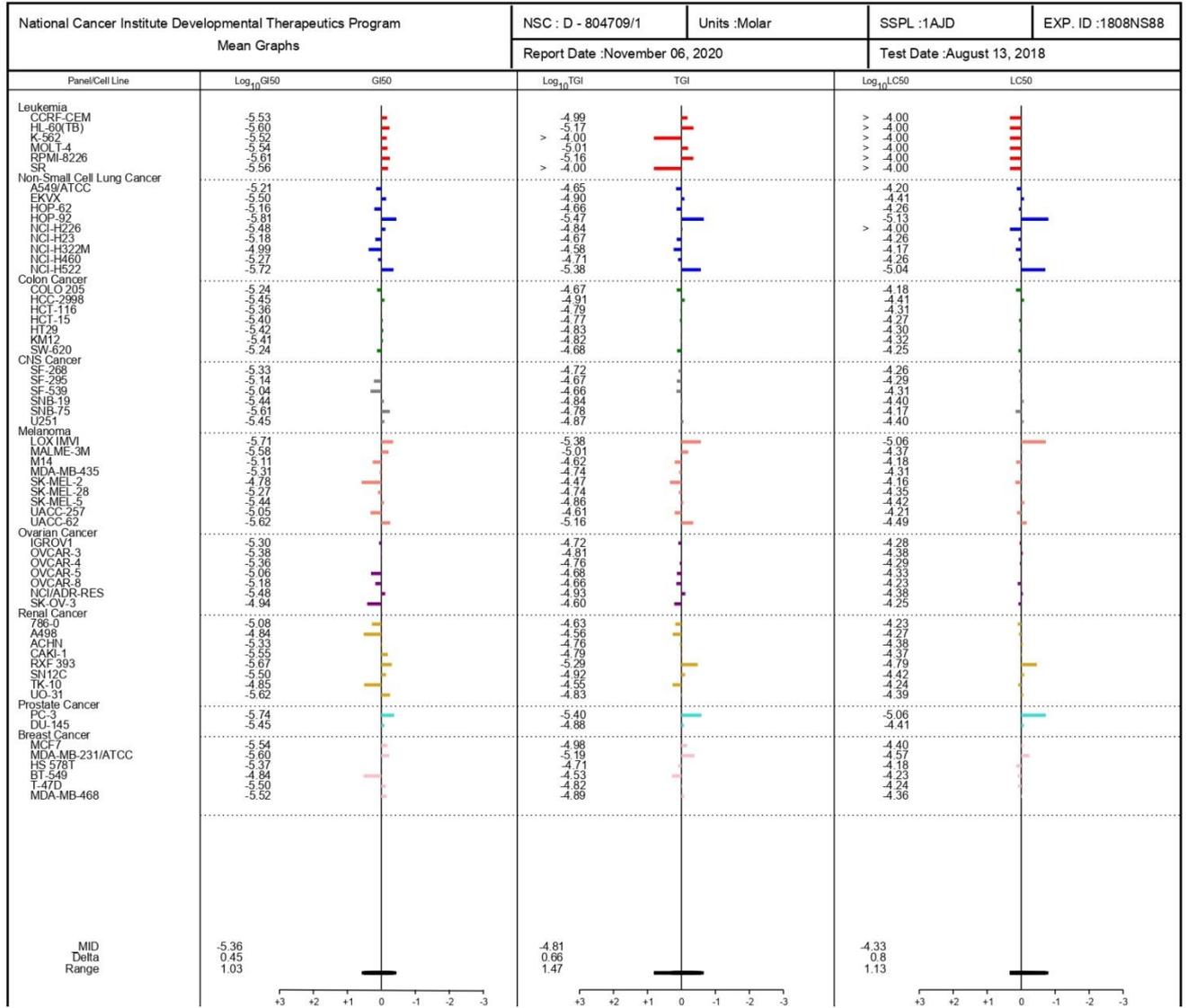
Приложение В
(справочное)

Противораковая активность *in vitro* соединений **48** и **104** в отношении 60
клеточных линий в концентрациях 0.01 – 100 μM

В. 1 – Противораковая активность *in vitro* соединения **48**

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : D - 804709 / 1			Experiment ID : 1808NS88					Test Type : 08			Units : Molar				
Report Date : November 06, 2020			Test Date : August 13, 2018					QNS :			MC :				
COMI : 164B2-pr-1			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : 1AJD							
Panel/Cell Line	Time Zero	Log10 Concentration										GI50	TGI	LC50	
		Ctrl	Mean Optical Densities					Percent Growth							
		-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0				
Leukemia															
CCRF-CEM	0.602	3.161	3.153	3.071	2.996	0.609	0.430	100	96	94	.	-29	2.93E-6	1.02E-5	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.729	3.112	3.063	2.994	2.999	0.591	0.441	98	95	95	-19	-40	2.49E-6	6.83E-6	> 1.00E-4
K-562	0.207	2.495	2.552	2.450	2.366	0.234	0.282	103	98	94	1	3	2.99E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MOLT-4	0.625	3.020	3.068	2.979	2.838	0.621	0.450	102	98	92	.	-28	2.85E-6	9.82E-6	> 1.00E-4
RPMI-8226	0.802	2.674	2.712	2.609	2.539	0.659	0.456	102	97	93	-18	-43	2.44E-6	6.90E-6	> 1.00E-4
SR	0.196	0.681	0.665	0.643	0.610	0.220	0.241	97	92	85	5	9	2.75E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.421	2.321	2.268	2.284	2.176	1.159	0.116	97	98	92	39	-72	6.19E-6	2.23E-5	6.28E-5
EKVX	0.918	2.524	2.450	2.474	2.346	1.084	0.068	95	97	89	10	-93	3.13E-6	1.26E-5	3.85E-5
HOP-62	0.475	1.663	1.628	1.636	1.604	0.971	0.082	97	98	95	42	-83	6.99E-6	2.16E-5	5.46E-5
HOP-92	0.810	1.486	1.420	1.381	1.341	0.247	0.059	90	84	79	-70	-93	1.56E-6	3.39E-6	7.38E-6
NCI-H226	0.929	2.361	2.337	2.353	2.263	1.066	0.470	98	99	93	10	-49	3.28E-6	1.45E-5	> 1.00E-4
NCI-H23	0.661	2.279	2.243	2.241	2.210	1.303	0.128	98	98	96	40	-81	6.54E-6	2.14E-5	5.56E-5
NCI-H322M	0.478	1.566	1.485	1.417	1.430	1.039	0.137	93	86	88	52	-71	1.03E-5	2.63E-5	6.69E-5
NCI-H460	0.451	3.318	3.325	3.340	3.313	1.367	0.094	100	101	100	32	-79	5.42E-6	1.94E-5	5.46E-5
NCI-H522	0.696	2.214	2.076	2.134	2.081	0.305	0.137	91	95	91	-56	-80	1.90E-6	4.16E-6	9.07E-6
Colon Cancer															
COLO 205	0.416	2.085	2.132	2.059	2.137	0.975	0.134	103	98	103	33	-68	5.79E-6	2.14E-5	6.66E-5
HCC-2998	0.458	1.755	1.712	1.675	1.738	0.582	0.037	97	94	99	10	-92	3.51E-6	1.24E-5	3.86E-5
HCT-116	0.179	2.260	2.239	2.203	2.265	0.642	0.033	99	97	100	22	-82	4.41E-6	1.64E-5	4.94E-5
HCT-15	0.362	2.486	2.301	2.336	2.256	0.858	0.083	91	93	89	23	-77	3.94E-6	1.71E-5	5.38E-5
HT29	0.258	2.042	2.098	2.076	1.993	0.542	0.057	103	102	97	16	-78	3.81E-6	1.48E-5	5.04E-5
KM12	0.568	2.912	3.043	2.962	2.827	0.985	0.102	106	102	96	18	-82	3.89E-6	1.51E-5	4.77E-5
SW-620	0.213	1.874	1.828	1.756	1.751	0.825	0.044	97	93	93	37	-79	5.81E-6	2.08E-5	5.59E-5
CNS Cancer															
SF-268	0.499	1.877	1.855	1.803	1.750	0.912	0.106	98	95	91	30	-79	4.68E-6	1.89E-5	5.44E-5
SF-295	1.198	3.286	3.212	3.192	3.179	2.088	0.142	96	95	95	43	-88	7.22E-6	2.12E-5	5.11E-5
SF-539	0.917	2.445	2.417	2.497	2.478	1.645	0.055	98	103	102	48	-94	9.05E-6	2.17E-5	4.89E-5
SNB-19	0.562	2.261	2.223	2.144	2.101	0.877	0.020	98	93	91	19	-97	3.66E-6	1.45E-5	3.94E-5
SNB-75	0.939	1.664	1.500	1.490	1.449	1.069	0.341	77	76	70	18	-64	2.44E-6	1.66E-5	6.80E-5
U251	0.370	1.945	1.916	1.877	1.844	0.594	0.027	98	96	94	14	-93	3.54E-6	1.36E-5	3.98E-5
Melanoma															
LOX IMVI	0.594	3.216	3.153	3.133	3.074	0.245	0.007	98	97	95	-59	-99	1.95E-6	4.14E-6	8.76E-6
MALME-3M	0.610	1.612	1.580	1.484	1.486	0.604	0.127	97	87	87	.	-79	2.65E-6	9.75E-6	4.23E-5
M14	0.462	2.279	2.216	2.234	2.184	1.273	0.133	97	97	95	45	-71	7.80E-6	2.43E-5	6.55E-5
MDA-MB-435	0.476	2.507	2.477	2.461	2.404	1.077	0.067	98	98	95	30	-86	4.87E-6	1.80E-5	4.88E-5
SK-MEL-2	1.109	2.435	2.476	2.444	2.428	2.232	0.268	103	101	99	85	-76	1.64E-5	3.37E-5	6.90E-5
SK-MEL-28	0.668	2.062	2.084	2.132	1.989	1.139	0.039	102	105	95	34	-94	5.42E-6	1.84E-5	4.51E-5
SK-MEL-5	0.751	2.879	2.884	2.867	2.766	1.076	0.019	100	99	95	15	-98	3.65E-6	1.37E-5	3.79E-5
UACC-257	0.768	2.007	1.963	1.915	1.937	1.362	0.187	96	93	94	48	-76	9.02E-6	2.44E-5	6.20E-5
UACC-62	1.093	3.214	3.134	3.088	3.008	0.909	0.195	96	94	90	-17	-82	2.38E-6	6.96E-6	3.22E-5
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.374	1.799	1.748	1.711	1.691	0.834	0.066	96	94	92	32	-82	5.07E-6	1.91E-5	5.21E-5
OVCAR-3	0.486	1.704	1.779	1.728	1.651	0.754	0.032	106	102	96	22	-93	4.16E-6	1.55E-5	4.20E-5
OVCAR-4	0.755	1.825	1.862	1.780	1.761	1.026	0.143	103	96	94	25	-81	4.38E-6	1.73E-5	5.11E-5
OVCAR-5	0.708	1.481	1.501	1.452	1.406	1.075	0.007	103	96	90	47	-99	8.73E-6	2.11E-5	4.62E-5
OVCAR-8	0.261	1.396	1.385	1.398	1.362	0.710	0.061	99	100	97	40	-77	6.57E-6	2.19E-5	5.90E-5
NCI/ADR-RES	0.545	1.961	1.961	1.942	1.923	0.641	0.082	100	99	97	7	-85	3.33E-6	1.19E-5	4.16E-5
SK-OV-3	0.827	1.893	1.940	1.912	1.918	1.445	0.114	104	102	102	58	-86	1.14E-5	2.52E-5	5.60E-5
Renal Cancer															
786-0	0.493	2.215	2.057	2.059	2.012	1.294	0.103	91	91	88	46	-79	8.23E-6	2.34E-5	5.86E-5
A498	1.443	2.180	2.150	2.137	2.084	2.013	0.050	96	94	87	77	-97	1.44E-5	2.78E-5	5.40E-5
ACHN	0.599	2.426	2.387	2.362	2.229	1.156	0.006	98	96	89	30	-99	4.65E-6	1.72E-5	4.18E-5
CAKI-1	0.590	2.299	2.173	2.099	1.803	1.002	0.044	93	88	71	24	-93	2.80E-6	1.61E-5	4.31E-5
RXF 393	0.887	1.625	1.637	1.597	1.577	0.547	0.049	102	96	93	-38	-95	2.14E-6	5.12E-6	1.61E-5
SN12C	0.542	2.419	2.330	2.305	2.260	0.698	0.042	95	94	92	8	-92	3.15E-6	1.21E-5	3.80E-5
TK-10	0.786	1.806	1.747	1.745	1.737	1.538	0.079	94	94	93	74	-90	1.40E-5	2.82E-5	5.70E-5
UO-31	0.773	2.095	1.883	1.789	1.682	1.029	0.038	84	77	69	19	-95	2.40E-6	1.48E-5	4.04E-5
Prostate Cancer															
PC-3	0.410	1.848	1.798	1.743	1.681	0.171	0.049	97	93	88	-58	-88	1.83E-6	4.00E-6	8.76E-6
DU-145	0.325	1.599	1.597	1.575	1.540	0.487	0.023	100	98	95	13	-93	3.54E-6	1.32E-5	3.92E-5
Breast Cancer															
MCF7	0.456	2.556	2.404	2.473	2.359	0.498	0.073	93	96	91	2	-84	2.87E-6	1.05E-5	4.02E-5
MDA-MB-231/ATCC	0.621	1.553	1.588	1.554	1.552	0.473	0.092	104	100	100	-24	-85	2.53E-6	6.41E-6	2.67E-5
HS 578T	0.841	1.822	1.713	1.770	1.717	1.109	0.273	89	95	89	27	-68	4.30E-6	1.94E-5	6.53E-5
BT-549	1.082	2.103	2.135	2.091	2.089	1.857	0.142	103	99	99	76	-88	1.44E-5	2.92E-5	5.93E-5
T-47D	0.582	1.452	1.384	1.384	1.325	0.714	0.174	92	92	85	15	-70	3.19E-6	1.50E-5	5.81E-5
MDA-MB-468	0.872	1.992	1.943	1.880	1.835	0.990	0.144	96	90	86	10	-84	3.00E-6	1.29E-5	4.40E-5

В. 2 – Противораковая активность *in vitro* соединения 48



V. 3 – Противораковая активность *in vitro* соединения 104

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : D - 804716 / 1			Experiment ID : 1808NS88						Test Type : 08			Units : Molar			
Report Date : November 06, 2020			Test Date : August 13, 2018						QNS :			MC :			
COMI : OF-352			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related						SSPL : 0XHQ						
Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration								GI50	TGI	LC50		
			Mean Optical Densities					Percent Growth							
			-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0			
Leukemia															
CCRF-CEM	0.602	3.179	3.129	3.080	3.063	1.646	0.419	98	96	96	41	-30	6.72E-6	3.72E-5	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.729	3.183	3.124	3.099	3.145	2.619	0.584	98	97	98	77	-20	1.90E-5	6.23E-5	> 1.00E-4
K-562	0.207	2.509	2.539	2.567	2.512	1.747	0.283	101	102	100	67	3	1.84E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MOLT-4	0.625	2.991	3.038	3.018	2.810	1.955	0.402	102	101	92	56	-36	1.17E-5	4.08E-5	> 1.00E-4
RPMI-8226	0.802	2.727	2.705	2.633	2.456	1.322	0.562	99	95	86	27	-30	4.07E-6	2.98E-5	> 1.00E-4
SR	0.196	0.668	0.702	0.716	0.668	0.453	0.149	107	110	100	54	-24	1.14E-5	4.94E-5	> 1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.421	2.381	2.331	2.344	2.314	1.605	0.207	97	98	97	60	-51	1.24E-5	3.49E-5	9.83E-5
EKVX	0.918	2.563	2.559	2.565	2.579	2.205	0.722	100	100	101	78	-21	1.92E-5	6.10E-5	> 1.00E-4
HOP-62	0.475	1.666	1.604	1.625	1.630	1.544	0.207	95	97	97	90	-57	1.87E-5	4.11E-5	9.02E-5
HOP-92	0.810	1.478	1.364	1.329	1.392	1.119	0.109	83	78	87	46	-87	8.08E-6	2.23E-5	5.30E-5
NCI-H226	0.929	2.352	2.377	2.380	2.324	1.905	0.627	102	102	98	69	-33	1.53E-5	4.77E-5	> 1.00E-4
NCI-H23	0.661	2.251	2.210	2.194	2.194	1.902	0.310	97	96	96	78	-53	1.64E-5	3.94E-5	9.47E-5
NCI-H322M	0.478	1.618	1.562	1.506	1.533	1.453	0.182	95	90	92	85	-62	1.74E-5	3.80E-5	8.30E-5
NCI-H460	0.451	3.291	3.305	3.287	3.301	3.200	0.210	100	100	100	97	-54	2.05E-5	4.40E-5	9.47E-5
NCI-H522	0.696	2.180	2.081	2.066	2.036	1.803	0.486	93	92	90	75	-30	1.72E-5	5.15E-5	> 1.00E-4
Colon Cancer															
COLO 205	0.416	2.087	2.083	2.083	2.133	1.890	0.244	100	100	103	88	-41	1.97E-5	4.79E-5	> 1.00E-4
HCC-2998	0.458	1.728	1.697	1.744	1.683	1.534	0.045	98	101	96	85	-90	1.58E-5	3.05E-5	5.89E-5
HCT-116	0.179	2.126	2.068	2.087	2.185	1.794	0.304	97	98	103	83	6	2.69E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HCT-15	0.362	2.479	2.324	2.325	2.297	1.715	0.175	93	93	91	64	-52	1.32E-5	3.57E-5	9.65E-5
HT29	0.258	2.030	1.999	1.955	1.975	1.649	0.227	98	96	97	78	-12	2.06E-5	7.33E-5	> 1.00E-4
KM12	0.568	2.876	2.919	2.869	2.838	1.814	0.105	102	100	98	54	-82	1.07E-5	2.50E-5	5.85E-5
SW-620	0.213	1.830	1.772	1.822	1.814	1.637	0.118	96	100	99	88	-45	1.93E-5	4.60E-5	> 1.00E-4
CNS Cancer															
SF-268	0.499	1.823	1.832	1.800	1.761	1.538	0.169	101	98	95	78	-66	1.57E-5	3.49E-5	7.72E-5
SF-295	1.198	3.235	3.229	3.215	3.110	2.483	0.784	100	99	94	63	-35	1.36E-5	4.43E-5	> 1.00E-4
SF-539	0.917	2.493	2.531	2.483	2.506	2.345	0.042	102	99	101	91	-95	1.65E-5	3.07E-5	5.70E-5
SNB-19	0.562	2.304	2.249	2.173	2.221	1.881	0.217	97	92	95	76	-61	1.54E-5	3.57E-5	8.26E-5
SNB-75	0.939	1.667	1.520	1.454	1.459	1.522	0.279	80	71	71	80	-70	1.59E-5	3.41E-5	7.33E-5
U251	0.370	1.939	1.916	1.914	1.906	1.613	0.089	99	98	98	79	-76	1.54E-5	3.24E-5	6.79E-5
Melanoma															
LOX IMVI	0.594	3.204	3.153	3.189	3.169	2.896	0.004	98	99	99	88	-99	1.60E-5	2.95E-5	5.45E-5
MALME-3M	0.610	1.570	1.530	1.500	1.531	1.440	0.087	96	93	96	86	-86	1.63E-5	3.17E-5	6.19E-5
M14	0.462	2.212	2.154	2.142	2.238	1.982	0.517	97	96	101	87	3	2.75E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-435	0.476	2.523	2.493	2.473	2.503	2.124	0.266	99	98	99	81	-44	1.76E-5	4.42E-5	> 1.00E-4
SK-MEL-2	1.109	2.401	2.426	2.408	2.357	2.142	0.509	102	101	97	80	-54	1.67E-5	3.95E-5	9.31E-5
SK-MEL-28	0.668	2.207	2.245	2.198	2.160	1.691	0.114	102	99	97	66	-83	1.29E-5	2.78E-5	6.01E-5
SK-MEL-5	0.751	2.755	2.771	2.800	2.655	1.928	0.052	101	102	95	59	-93	1.14E-5	2.44E-5	5.20E-5
UACC-257	0.768	2.006	2.005	1.962	1.944	1.834	0.697	100	96	95	86	-9	2.39E-5	7.99E-5	> 1.00E-4
UACC-62	1.093	3.164	3.060	3.004	2.906	1.839	0.137	95	92	88	36	-87	5.35E-6	1.96E-5	4.97E-5
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.374	1.834	1.777	1.743	1.757	1.518	0.227	96	94	95	78	-39	1.74E-5	4.62E-5	> 1.00E-4
OVCAR-3	0.486	1.674	1.725	1.738	1.659	1.341	0.025	104	105	99	72	-95	1.35E-5	2.70E-5	5.38E-5
OVCAR-4	0.755	1.789	1.842	1.745	1.771	1.441	0.521	105	96	98	66	-31	1.47E-5	4.81E-5	> 1.00E-4
OVCAR-5	0.708	1.524	1.451	1.442	1.441	1.553	0.120	91	90	90	104	-83	1.94E-5	3.59E-5	6.65E-5
OVCAR-8	0.261	1.410	1.437	1.400	1.405	1.289	0.295	102	99	100	90	3	2.86E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.545	1.977	1.936	1.953	1.906	1.680	0.478	97	98	95	79	-12	2.09E-5	7.33E-5	> 1.00E-4
SK-OV-3	0.827	1.830	1.832	1.842	1.841	1.731	0.761	100	101	101	90	-8	2.56E-5	8.28E-5	> 1.00E-4
Renal Cancer															
786-0	0.493	2.171	2.115	2.083	2.103	2.030	1.071	97	95	96	92	34	5.34E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
A498	1.443	2.124	2.045	2.094	1.974	2.061	1.081	88	96	78	91	-25	2.24E-5	6.07E-5	> 1.00E-4
ACHN	0.599	2.540	2.493	2.414	2.392	1.905	0.412	98	94	92	67	-31	1.50E-5	4.81E-5	> 1.00E-4
CAKI-1	0.590	2.267	2.194	2.149	2.057	1.443	0.339	96	93	87	51	-43	1.02E-5	3.50E-5	> 1.00E-4
RXF 393	0.887	1.606	1.662	1.586	1.590	1.498	0.068	108	97	98	85	-92	1.57E-5	3.01E-5	5.77E-5
SN12C	0.542	2.400	2.402	2.396	2.257	1.912	0.167	100	100	92	74	-69	1.47E-5	3.28E-5	7.34E-5
TK-10	0.786	1.736	1.692	1.684	1.696	1.694	0.812	95	95	96	96	3	3.09E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
UO-31	0.773	2.112	1.914	1.839	1.875	1.521	0.012	85	80	82	56	-99	1.09E-5	2.30E-5	4.85E-5
Prostate Cancer															
PC-3	0.410	1.886	1.755	1.716	1.703	0.673	0.174	91	88	88	18	-58	3.46E-6	1.72E-5	7.91E-5
DU-145	0.325	1.575	1.595	1.615	1.589	1.370	0.065	102	103	101	84	-80	1.60E-5	3.24E-5	6.54E-5
Breast Cancer															
MCF7	0.456	2.827	2.639	2.577	2.557	2.084	0.400	92	89	89	69	-12	1.70E-5	7.05E-5	> 1.00E-4
MDA-MB-231/ATCC	0.621	1.449	1.541	1.530	1.497	1.298	0.090	111	110	106	82	-86	1.55E-5	3.08E-5	6.13E-5
HS 578T	0.841	1.846	1.778	1.782	1.775	1.686	0.580	93	94	93	84	-31	1.98E-5	5.38E-5	> 1.00E-4
BT-549	1.082	2.064	2.021	2.064	2.081	2.096	1.093	96	100	102	103	1	3.32E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
T-47D	0.582	1.507	1.375	1.354	1.336	1.158	0.553	86	83	81	62	-5	1.52E-5	8.43E-5	> 1.00E-4
MDA-MB-468	0.872	2.022	2.014	1.902	1.912	1.639	0.417	99	90	90	67	-52	1.38E-5	3.64E-5	9.59E-5

В. 4 – Противораковая активность *in vitro* соединения 104

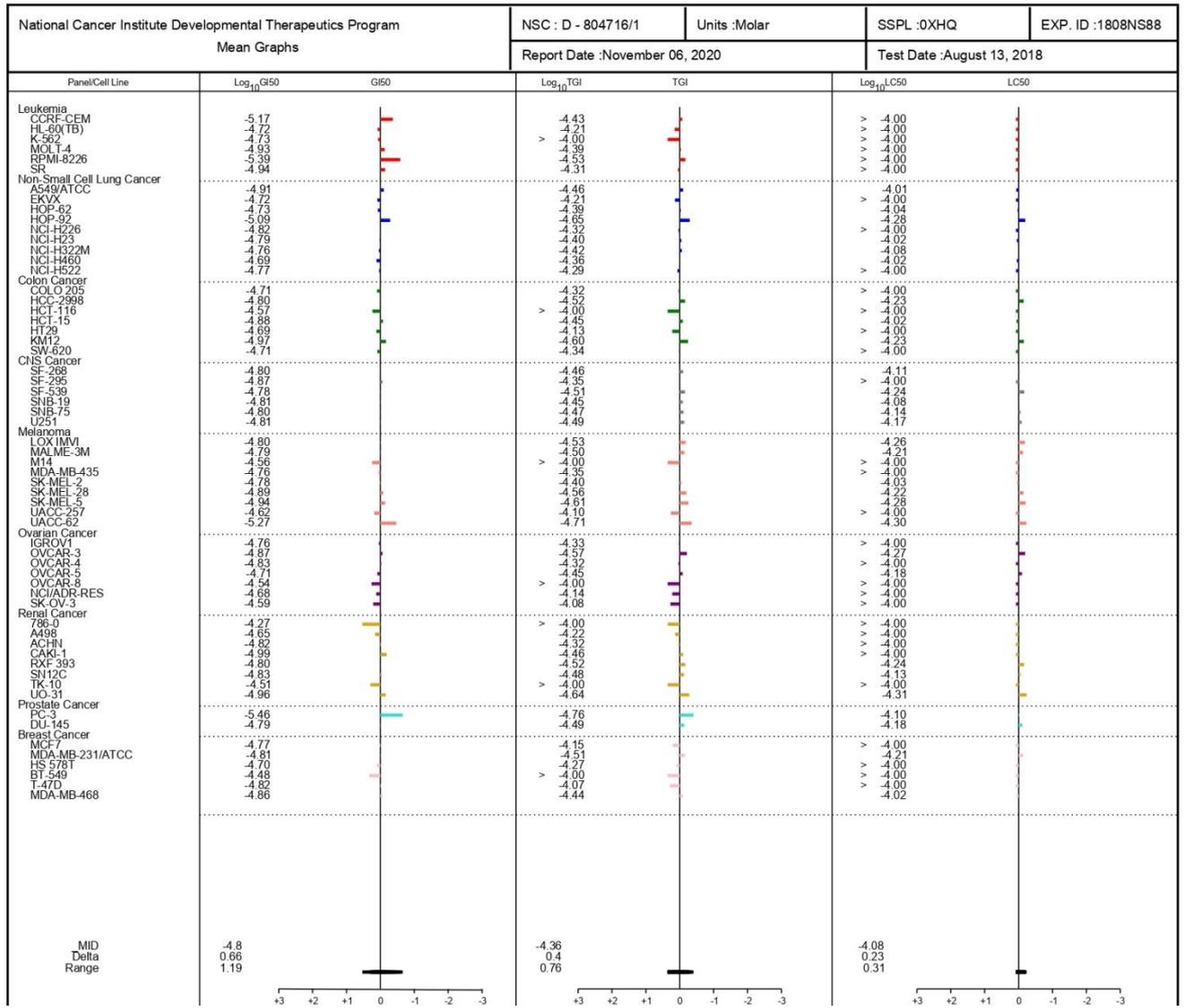


Таблица Г. 1 – Противораковая активность *in vitro* соединений **48** и **104** в концентрациях 0.01 – 100 μM

Клеточная линия	GI ₅₀	LC ₅₀	Клеточная линия	GI ₅₀	LC ₅₀
	Соединение 48			Соединение 104	
<i>Немелкоклеточный рак легких</i>			<i>Рак предстательной железы</i>		
НОР-92	1.56	7.38	РС-3	3.46	79.1
NCI-H322M	1.03	66.9	<i>Лейкемия</i>		
NCI-H522	1.90	9.07	RPMI-8226	4.07	>100
<i>Меланома</i>			CCRF-CEM	6.72	>100
LOX IMVI	1.95	8.76	<i>Немелкоклеточный рак легких</i>		
<i>Рак почек</i>			НОР-92	8.08	53.0
TK-10	1.40	28.2	<i>Меланома</i>		
<i>Рак предстательной железы</i>			UACC-62	5.35	49.7
РС-3	1.83	8.76			