

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н.
ВОРОЖЦОВА СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(НИОХ СО РАН)**

На правах рукописи



Семенова Мария Дмитриевна

**Синтез новых гетероциклических соединений на основе пентациклических
тритерпеноидов лупанового и урсанового ряда**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н., проф.

Шульц Эльвира Эдуардовна

Новосибирск, 2022

Список сокращений

CuAAC – Cu(I) -катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение
ТСХ – тонкослойная хроматография
ДМФА - диметилформамид
 $n\text{Bu}_4\text{NF}\times 3\text{H}_2\text{O}$ – тетра-н-бутиламмоний фтористый трехводный
S-Phos - 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, дициклогексил(2',6'-диметокси[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан
ДИПЕА – диизопропилэтиламин
ТГФ - тетрагидрофуран
ГМФТА - Гексаметилфосфортриамид
ДМСО - диметилсульфоксид
4-ДМАП – 4-диметиламинопиридин
ИВХ - 2-Иодоксибензойная кислота
ТБТА - бис(бензилтриазолилметил)амин
Na аск – аскорбат натрия
АЗТ – азидотимидин
ДЦК - дициклогексилкарбодимид
ДАБЦО - 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан
TMEDA - тетраметилэтилендиамин
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
KHMDS – триметилсилиламид калия
9BBN – 9-борабицикло[3.3.1]нонан
dppf – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
ДМА - N,N-диметилацетамид
TBTU - 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиний тетрафторборат
TBSCl – Бутилдиметилсилилхлорид
DOX – доксорубин
LDA – диизопропиламид лития
ИПС – изопропиловый спирт
mCPBA – мета-хлорнадбензойная кислота
ТФА – ангидрид трифторуксусной кислоты
MTBE – метилтретбутиловый эфир

Оглавление

Список сокращений.....	2
Оглавление	3
Введение	5
Глава 1. Реакции кросс-сочетания и 1,3-циклоприсоединения с участием производных лупановых и урсановых тритерпеноидов (литературный обзор).....	11
1.1. Реакции енол-трифлатов лупанового ряда в реакциях Сузуки и Стилле.....	12
1.2. Реакция Соногаширы	18
1.3. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам (CuAAC).....	23
в синтезе биоактивных пентациклических тритерпеноидов	23
1.3.1. Синтез тритерпеноидных конъюгатов, содержащих гликозилированный 1,2,3-триазольный фрагмент.....	25
1.3.2. Синтез конъюгатов тритерпеноидов с известными анти-ВИЧ агентами.....	34
1.3.3. Синтез библиотек тритерпеновых соединений с алкил-, арил- или гетарилзамещенными 1,2,3-триазольными фрагментами	37
1.3.4. Синтез C-2 триазолилзамещенных производных тритерпеновых кислот	48
1.3.5. Синтез триазолилзамещенных производных лупановых тритерпеноидов по атому C-30.....	51
1.4. Вывод по обзору литературы	55
Глава 2. Синтез и превращения азольных конъюгатов пентациклических тритерпеноидов (обсуждение результатов)	57
2.1. Объекты и направления синтетических модификаций.....	57
2.2. Синтез производных урсоловой кислоты, содержащих фрагменты 2-бензиламино-1,3,4-оксадиазолов, 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов или 3-меркапто-1,2,4-триазолов	58
2.3. Модификация тиольной группы 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов урсоловой кислоты: алкилирование и окисление.....	63
2.4. Взаимодействие 2-метилсульфонил-1,3,4-оксадиазолов 312, 315 с нуклеофильными агентами.....	69
2.5. Реакция Манниха с участием 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов 300, 301 и 3-меркапто-1,2,4-триазола кислоты 307	70
2.6. Реакция Cu-катализируемого 1,3-циклоприсоединения в синтезе бис-гетероциклических производных тритерпеновых кислот	72

2.7. Синтез алкинилкетонов на основе производных амида бетулоновой кислоты	78
2.8. Синтез конъюгатов лупановых тритерпеноидов с арилпиримидинами	82
2.9. Результаты изучения биологической активности некоторых синтезированных соединений	84
2.9.1. Цитотоксичность производных урсоловой и бетулиновой кислот	85
2.9.2. Противовоспалительная активность конъюгатов амида бетулоновой кислоты с пиримидинами	90
Глава 3. Экспериментальная часть.....	93
Выводы и заключение	178
Список литературы.....	180
Приложение 1.....	201

Введение

Пентациклические тритерпеноиды (бетулин, лупеол, бетулоновая и урсоловая кислоты) обладают большим разнообразием биологической активности, которая удачно сочетается с их доступностью и низкой системной токсичностью. Однако, относительно низкий потенциал их биологического действия, плохая растворимость в воде и недостаточная биодоступность из желудочно-кишечного тракта создают серьезные проблемы для продвижения этих соединений в клиническую практику. В связи с этим, большое значение приобретает изучение синтетических модификаций структур с направленным введением в фармакофорных групп и гетероциклических фрагментов в качестве заместителей. Наличие в молекулах пентациклических тритерпеновых кислот легко трансформируемых функциональных групп (C(3)-ОН, C(28)ООН) обуславливает их высокий синтетический потенциал и дальнейшие исследования в этой области обещают быть весьма плодотворными и приобретают несомненную актуальность.

Степень разработанности темы. В последние два десятилетия выполнены многочисленные исследования по модификации пентациклических тритерпеноидов (бетулоновой, бетулиновой, урсоловой кислот) с направленным введением в структуру 1,2,3-триазольных заместителей, включая синтез тритерпеноидных конъюгатов, содержащих гликозилированный 1,2,3-триазольный фрагмент. Это направление получило интенсивное развитие по мере разработки способов синтеза тритерпеноидных азидов или тритерпеноидных алкинов и изучения условий их CuAAC реакций. Модификации C-3, C-28 и C-30 позиций лупановых тритерпеноидов 1,2,3-триазольным заместителем привели к производным с более высокой биологической активностью. Менее изучены возможности функционализация пентациклических тритерпеноидов по положению C-28 с введением в структуру функционально замещенного 1,3,4-оксадиазольного или 1,2,4-триазольного цикла. Известны только единичные примеры модификации указанных тритерпеноидов с введением в структуру фрагментов бис-азолов. Превращения лупановых тритерпеноидов с введением в структуру арилпиримидиновых заместителей по положению C-28 практически не проводились.

Цель работы – разработка эффективных методов направленной модификации пентациклических тритерпеноидов – урсоловой, бетулиновой и бетулоновой кислот с введением азотсодержащих гетероциклических (замещенных оксадиазольных, триазольных и пиримидиновых) и бисгетероциклических заместителей.

В соответствии с поставленной целью данная работа сводилась к решению следующих задач:

1. Разработка способов получения производных урсоловой кислоты, содержащих фрагменты 2-амино-1,3,4-оксадиазолов, 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов, проведение химических модификаций по серосодержащему заместителю и гетероциклическим фрагментам;

2. Разработка селективных методов и подбор условий получения бис-гетероциклических производных урсоловой и бетулиновой кислот посредством CuAAC-реакции их C-28- и C-3- алкинильных производных с 3-азидометил-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксидом или 2-азидометил-5-арил-1,3,4-оксадиазолами;

3. Разработка методов синтеза алкинилкетонов лупановых тритерпеноидов на основе 4-иодфениламида или 4-иодфенэтиламида бетулоновой кислоты.

4. Способы получения конъюгатов лупановых тритерпеноидов с арилпиримидинами.

5. Получение данных о цитотоксичности в ряду гетероциклических производных урсоловой кислоты, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазолов, 1,2,4-триазолов и бис-гетероциклов. Получение данных о противовоспалительной активности *in vivo* конъюгатов амида бетулоновой кислоты с арилпиримидинами.

Научная новизна.

Предложены эффективные подходы к синтезу гетероциклических производных урсоловой кислоты, содержащих фрагменты 2-меркапто-1,3,4-оксадиазола, 3-меркапто-1,2,4-триазола и 2-аминоалкил-1,3,4-оксадиазола, основанные на реакциях соответствующих гидразидов урсанового ряда с сероуглеродом или бензилизотиоцианатами. Изучены условия циклизации ацилтиосемикарбазидов – производных урсоловой кислоты, приводящие к образованию терпеноидных 2-бензиламино-1,3,4-оксадиазолов. Показана возможность селективного S-алкилирования 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов – производных урсоловой кислоты, подобраны условия окисления полученных тиоэфиров с получением соответствующих сульфоксидов и сульфонов. Реакцией нуклеофильного замещения метилсульфонильной группы в тритерпеноидных 2-метилсульфонил-1,3,4-оксадиазолах синтезированы производные урсоловой кислоты с 2-диалкиламино- или 2-гидрокси-заместителями в гетероциклическом фрагменте. Реакция аминометилирования урсановых гибридов с 1,3,4-оксадиазол- и 1,2,4-триазолтионами гладко приводила к образованию урсановых тритерпеноидов, содержащих 4-морфолинометил-5-тиоксо-1,3,4-оксадиазольный или 4-морфолинометил-5-тиоксо-1,2,4-триазольный заместители.

На основе CuAAC-реакции C-28-O-пропаргильных и C-28-O-этил-(2-оксопропаргильных производных урсоловой и бетулиновой кислот с 3-азидометил-4-

метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксидом или 2-азидометил-5-арил-1,3,4-оксадиазолом предложены региоселективные методы синтеза бис-тетероциклических производных урсоловой и бетулиновой кислот. Найдены условия региоселективной модификации 3 β -(4-оксо-4-(проп-2-инилокси)бутаноилокси)-урсоловой кислоты с введением фрагмента (1,2,3-триазол-1-илметил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксида в сукцинильный заместитель. Предложены методы синтеза оригинальных α,β -ацетиленовых кетонов на основе последовательности реакции Соногаширы 4-иодфениламида или 4-иодфенэтиламида бетулоновой кислоты с триметилситлилацетиленом и реакции кросс-сочетания продуктов десилилирования с хлорангидридами бензойных кислот. Установлена высокая активность новых α,β -ацетиленовых кетонов лупанового ряда в реакции циклоконденсации с амидиниевыми солями. Выявлены структурные особенности амидинов, влияющие на реакционную способность в процессе образования замещенного пиримидинового цикла.

Теоретическая и практическая значимость.

Полученный комплекс новых экспериментальных данных по превращениям гидразидов урсанового ряда открывает новые возможности модификаций урсановых тритерпеноидов с селективным введением функционализированных гетероциклических заместителей в структуру тритерпеноидов. Обнаруженные закономерности и особенности реакций кросс-сочетания 4-иодфенил- и 4-иодфенэтил- замещенных производных амида бетулоновой кислоты, позволившие селективно синтезировать соответствующие α,β -ацетиленовые кетоны открывают новые возможности получения гетероциклических производных тритерпеноидов.

Широкое варьирование заместителей в субстратах и реагентах привело к созданию химических библиотек ранее неизвестных соединений, перспективных в плане изучения биологической активности.

По результатам проведенного изучения биологической активности сотрудниками лаборатории фармакологических исследований выявлены соединения, обладающие противовоспалительной активностью, и получены данные о влиянии структурных особенностей в пиримидиновом фрагменте на селективность действия. По результатам изучения цитотоксичности гетероциклических производных тритерпеноидов урсанового и лупанового ряда в ИЦИГ СО РАН в отношении опухолевых клеток человека, выявлены перспективные для дальнейшего исследования селективные цитотоксические агенты.

Методология и методы исследования.

В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза, основанные на реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения и кросс-

сочетания, катализируемые соединениями переходных металлов. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР, ИК, УФ-спектроскопия и масс-спектрометрия высокого разрешения.

Положения, выносимые на защиту.

- Методы получения производных урсоловой кислоты, содержащих фрагменты 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов.
- Синтез ацилтиосемикарбазидов урсоловой кислоты и влияние структурных особенностей на их внутримолекулярную циклизацию.
- Модификация тиольной группы 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов урсоловой кислоты
- Реакция аминотилирования терпеноидных серозамещенных 1,3,4-оксадиазолов и 1,2,4-триазолов.
- Селективные методы получения бис-гетероциклических производных урсоловой и бетулиновой кислот посредством CuAAC-реакции их C-28-алкинильных производных с 3-азидометил-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксидом или 2-азидометил-5-арил-1,3,4-оксадиазолом. Особенности CuAAC реакции 3β-(4-оксо-4-(проп-2-инилокси)бутаноилокси)-урсоловой кислоты с азидометилпроизводными 1,3,4-оксадиазолов или 1,2,5-оксадиазол-2-оксида.
- Способы получения гибридных структур, содержащих фрагменты арилпиримидина и амида бетулоновой кислоты из оригинальных алкинилкетонов лупанового ряда и амидиниевых солей.
- Анализ строения полученных веществ на основе данных ИК, УФ, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии с привлечением 2D экспериментов и масс-спектрометрии.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структур. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК, УФ-спектроскопии (в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC), масс-спектрометрии высокого разрешения).

Структура диссертации. Работа изложена на 202 страницах машинописного текста, содержит 73 схемы, 6 рисунков и 12 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и заключения, списка цитируемой литературы (206 литературных источника).

Апробация работы. Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по приоритетному направлению 5.6 "Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения" (программа фундаментальных научных исследований СО РАН № V.41.1, проект V.41.1.6 и V.48.1.5) и при поддержке грантов РФФИ (№18-53-76001 ЭРА и 20-33-90237-Аспиранты).

Результаты работы докладывались на следующих конференциях: Молодёжная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии" (Новосибирск-Шерегеш, 2018), 4-я российская конференция по медицинской химии с международным участием МедХим-Россия-2019 (Екатеринбург, 2019), XI Всероссийская научная конференция с международным участием «химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2019), Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2020), Первая школа по медицинской химии для молодых ученых MedChemSchool-2021 (Новосибирск, 2021).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 6 сообщений в виде тезисов докладов. получено два патента РФ

Личный вклад соискателя. Результаты, представленные в работе, получены автором или при его непосредственном участии. Автор внёс основной вклад в формирование общего направления исследования, в постановку конкретных задач работы, в планирование и проведение химических экспериментов, в описание, интерпретацию и публикацию полученных результатов.

Благодарности. Автор выражает особую благодарность своему научному руководителю д.х.н., профессору Шульц Эльвире Эдуардовне за неоценимый вклад в научное становление автора, колоссальный объем переданных знаний и опыта, а также всестороннюю поддержку и чуткое руководство. Всему коллективу лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН – особенно с.н.с., к.т.н. Попову Сергею Александровичу, за всестороннюю помощь и квалифицированную научную консультацию.

Сотрудникам лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН зав. лаб., д.б.н., проф. Толстиковой Т.Г., в.н.с., д.б.н. Сорокиной И.В., с.н.с., к.б.н. Баеву Д.С.; Лаборатории генной инженерии ИЦиГ СО РАН с.н.с. Голубевой Т.С., за изучение биологической активности и предоставление ценной информации по результатам работ.

Всем сотрудникам центра коллективного пользования НИОХ СО РАН под руководством Половяненко Д.Н. за высокий уровень качества выполненных спектральных исследований, в особенности Кандауровой В.В., Скоровой А.Б., Ломанович А.В., Стаценко О.Б., Сальниковой О.И., Нефедову А.А., Корнаковой Т.А., Сагалаевой Н.И., Карповой Е.В., а также коллективу лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН под руководством Тиховой В.Д.

Глава 1. Реакции кросс-сочетания и 1,3-циклоприсоединения с участием производных лупановых и урсановых тритерпеноидов (литературный обзор)

Тритерпены, в частности, пентациклические тритерпеноиды, продуцируются большим числом живых организмов. Они найдены в растениях, морских беспозвоночных, грибах и водорослях. Указанные вторичные метаболиты обладают разнообразной биологической активностью и низкой системной токсичностью. Относительно низкий потенциал биологического действия тритерпеноидов, их низкая растворимость в воде и недостаточная биодоступность создают значительные ограничения для продвижения этих соединений в практическую медицину. Все это обуславливает интерес к изучению путей получения и биологических исследований полусинтетических производных. Многочисленные исследования посвящены синтезу большого ряда производных тритерпеновых кислот: бетулиновой **1**, урсоловой **2** и олеаноловой **3** (рис. 1).



Рис. 1. Доступные тритерпеновые кислоты

В настоящем обзоре рассмотрены примеры модификаций пентациклических тритерпеноидов с помощью реакций образования С-С связи и реакции азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC реакция).

1.1. Реакции енол-трифлатов лупанового ряда в реакциях Сузуки и Стилле

К настоящему времени опубликованы сотни работ, посвященных использованию реакции Сузуки-Мияуры в синтезе предшественников лекарственных средств и материалов. Как арил-, так и алкенилзамещенные трифлаты находят широкое применение в реакции Сузуки-Мияуры с арил(гетарил)бороновыми кислотами ^[1].

Доступность алкенилтрифлатов из соответствующих кетоновых предшественников обусловила развитие работ по модификации производных лупановых тритерпеноидов по кольцу А с помощью реакции Сузуки. В работе ^[2] описан синтез трифлата бензилового эфира 2,3-дегидробетулиновой кислоты **8**. Соединение было получено из бетулоновой кислоты **4** с высоким выходом (87%) при обработке бензилоксибетулоната **6** бис(трифторметансульфонил)анилином **7** в ТГФ в присутствии триметилсилиламида калия в качестве основания (**схема 1**). Аналогично из бетулина **14** был получен трифлат бензилового эфира 2,3-дегидробетулина **18** (общий выход на 3 стадии около 60%), последовательностью защиты С-28 гидроксильной группы (соединение **16**) и окисления С-3 гидроксильной группы (соединение **17**) (**схема 2**).

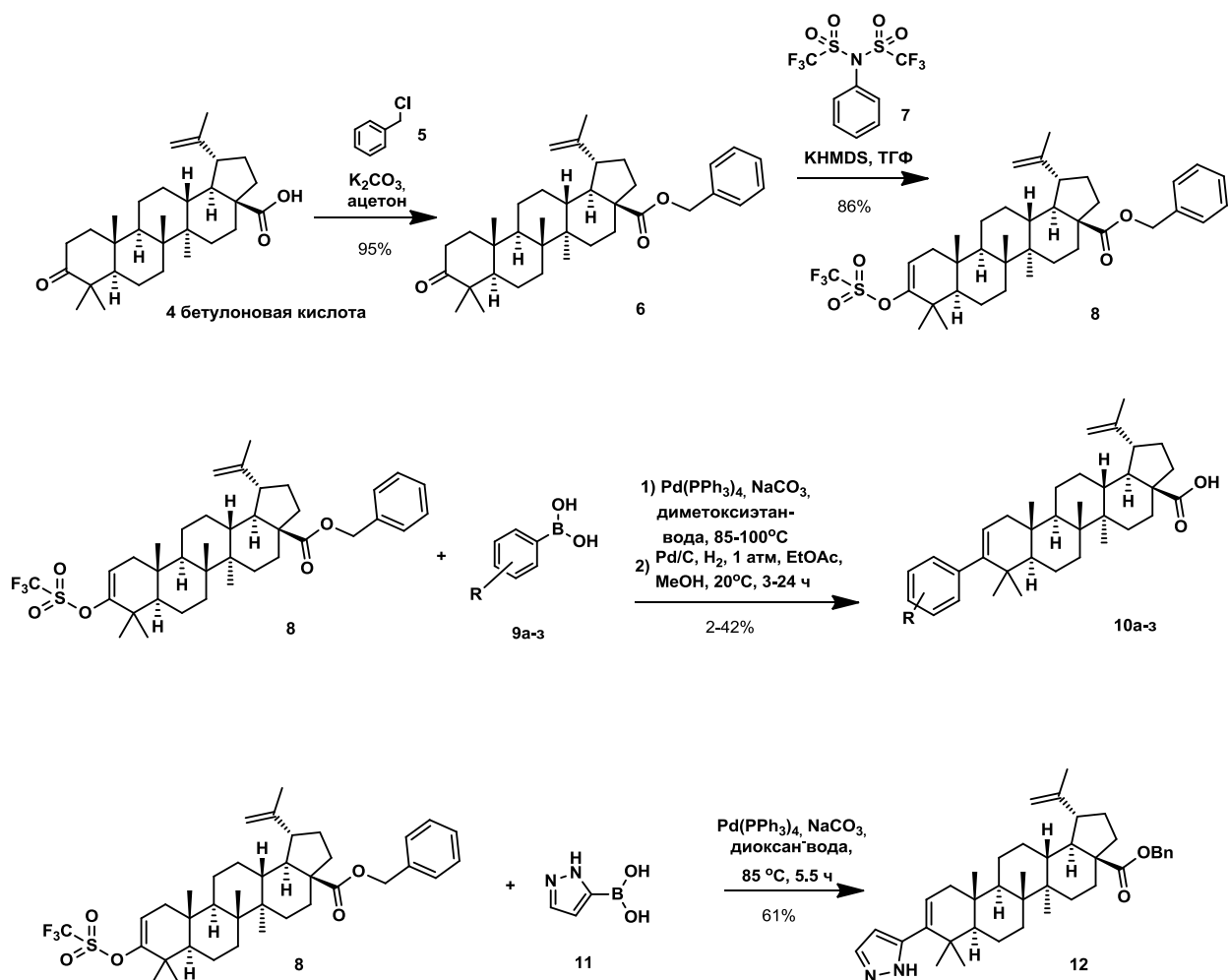
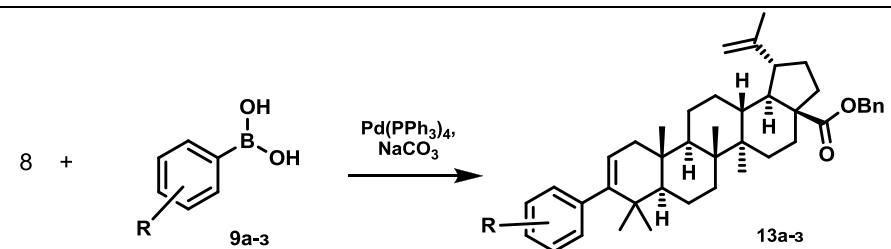


Схема 1

В работе [2] описана обширная библиотека С-3 арил(гетарил)замещенных производных 3-деоксибетулиновой кислоты **10a-з**, **12** и 3-деоксибетулина **20a-e** по реакции с арилбороновыми **9a-з** и гетарилбороновыми **11** кислотами. Реакцию трифлата **8** с замещенными арилбороновыми кислотами **9a-з** (1.5 экв), проводили в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.03 – 0.1 экв) и Na_2CO_3 (5 экв) при нагревании до 100°C . В качестве растворителя использовали смесь диметоксиэтан – H_2O (1:0.5 или 1:1) или диоксан-вода (4:1), реакционная смесь подвергалась кипячению в закрытом сосуде в течение 3-24 ч. Выход соответствующих арилзамещенных производных 3-деоксибетулиновой кислоты **10a-з** после снятия бензильной защиты составил 5-52% (на две стадии) (схема 1). Выходы продуктов реакции кросс-сочетания **13a-з** приведены в таблице 1. Как видно, выход значительно зависит от природы заместителя в арилбороновой кислоте **9**.

Легко протекала реакция енолтрифлата **8** с 1*H*-пиразол-5-бороновой кислотой **11**, соответствующий продукт реакции кросс-сочетания **12** получен с высоким выходом.

Таблица 1. Выход бензиловых эфиров 3-деоксибетулиновой кислоты **13** в зависимости от структуры арилборной кислоты **9**.



Арилборная кислота	R	Условия	Выход, %	Литература
9а	4-COOH	Диметоксиэтан-вода, 100 °С, 2 ч	40	[2]
9б	3-COOH	Диметоксиэтан-вода, 100 °С, 2 ч	32	[2]
9в	4-OH	Диметоксиэтан-вода, 100 °С, 2 ч	32	[2]
9г	3-NHSO ₂ CH ₃	Диметоксиэтан-вода, 100 °С, 2 ч	52	[2]
9д	4-CONHCH ₃	Диметоксиэтан-вода, 100°С, 12 ч	18	[2]
9е	4-SO ₂ CH ₃	Диметоксиэтан-вода, 100°С, 10 ч	4	[2]
9ж	4-CN	Диметоксиэтан-вода, 100°С, 10 ч	24	[2]
9з	4-CO ₂ CH ₃	Диоксан, <i>i</i> -PrOH,вода, 100°С, 14 ч	68	[3]

Для успешного протекания реакции енолтрифлата **18** с арилборными кислотами **19а-е** в качестве основания применяли различные основания: K_3PO_4 (4 экв.), Na_2CO_3 , или K_2CO_3 (3–10 экв). Реакции проводят при нагревании до 100°С (3-24 ч). Выход продуктов реакции кросс-сочетания **18** с арилборными кислотами типа **19** составил 2-38% [2].

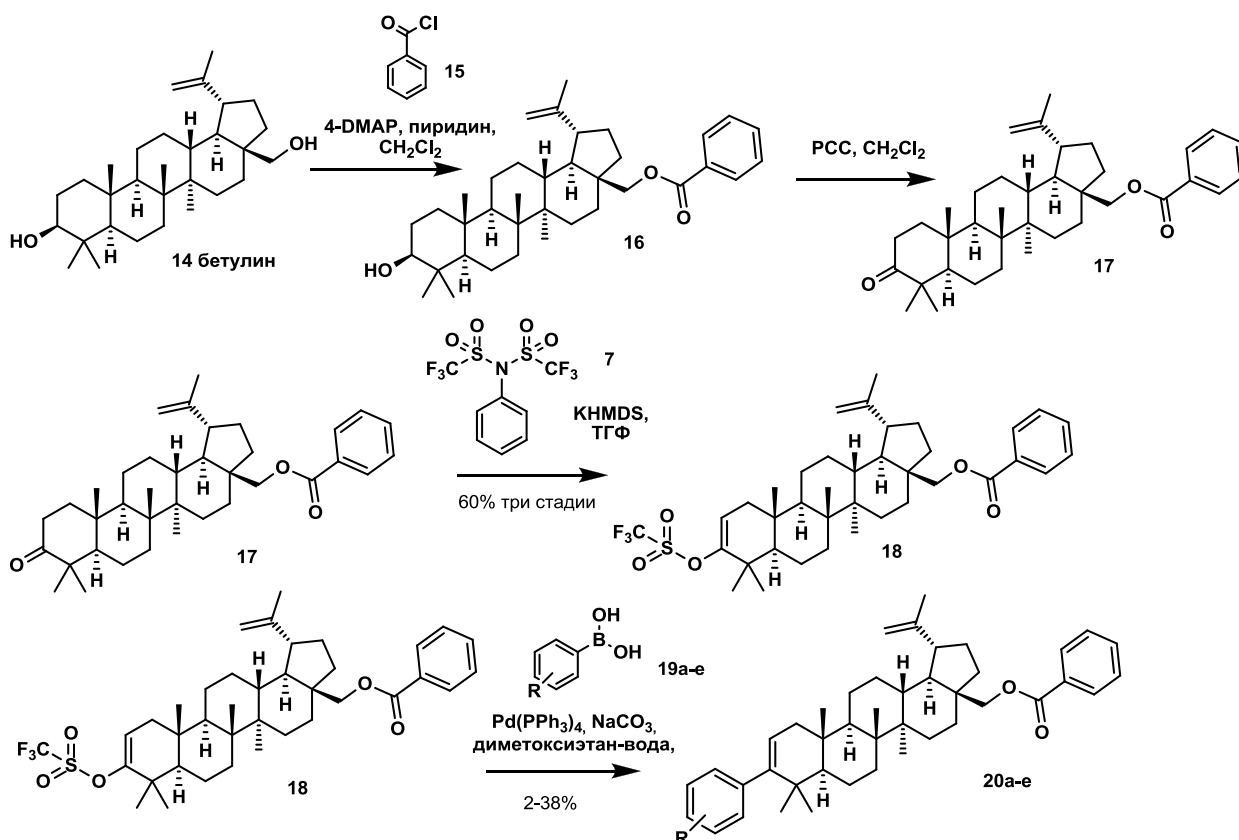


Схема 2

В качестве альтернативного пути синтеза, соединения **20ж-з** были получены посредством реакции Стилле. Трифлат **18** взаимодействует с оловоорганическими

соединениями (1,35 экв) в присутствии хлорида лития (3 экв) и Pd(PPh₃)₄ (0,05 экв), в диоксане при нагреве (85°C).

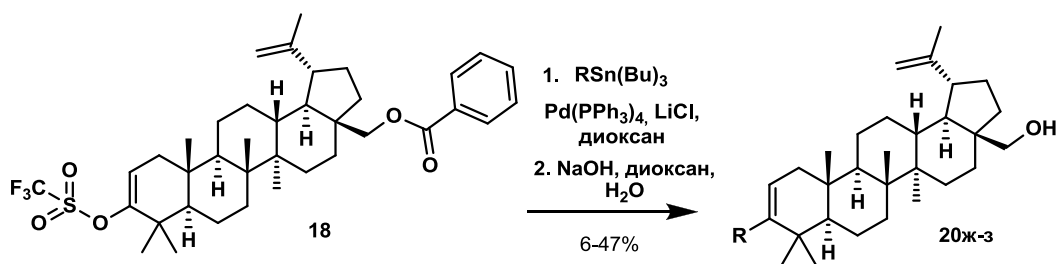
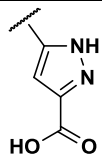


Схема 3

Общий выход на две стадии (реакция Сузуки и снятие защиты, реакция Стилле и снятие защиты) составил соответственно 2-38% и 6-47%.

Таблица 2. Выход бензиловых эфиров 3-деоксибетулина в реакциях Сузуки и Стилле в зависимости от структуры субстрата.

Вещество	R	Условия	Выход, %
13а		R-B(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃ ,	30
13б		R-B(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃	10
13в		R-B(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃	3
13г		R-B(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃	2
13д		R-B(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃	28
13е		R-B(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃	2
13ж		R-Sn(Bu) ₃ LiCl, Pd(PPh ₃) ₄	47

13з		$R-Sn(Bu)_3$ $LiCl, Pd(PPh_3)_4$	6
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------	---

В таблице приведены выходы некоторых продуктов реакции Сузуки и Стилле, наглядно демонстрирующие зависимость выхода реакции от структуры боро- или оловоорганического субстрата, вводимого в реакцию.

Модифицированные по циклу А лупановые тритерпеноиды типа **10**, **20** оказались важными предшественниками для получения перспективной группы анти-ВИЧ агентов – ингибиторов стадии встраивания вируса иммунодефицита ВИЧ-1 в клетку^{[3],[4]}.

Это стимулировало развитие исследований по модификации лупановых тритерпеноидов по положениям С-3 и С-17. В работе^[5] выполнены превращения енолтрифлата лупанового типа **21**, позволившие синтезировать соединения **23**, содержащие карбоксиалкильные или карбоксициклоалкильные заместители в положении С-3 лупанового остова (схема 4). Синтетический подход к таким производным основан на последовательности реакции гидроборирования-кросс-сочетания^[6]. Обработка алкена 9-борабициклононаном дает соответствующий 9-алкил(циклоалкил)метил-9-BBN **22**. Кросс-сочетание этого соединения с трифлатом **21** протекает в мягких условиях в присутствии катализатора $PdCl_2(dppf)$ (0.05 экв) и основания K_3PO_4 (4 экв) (выход 70-90%).

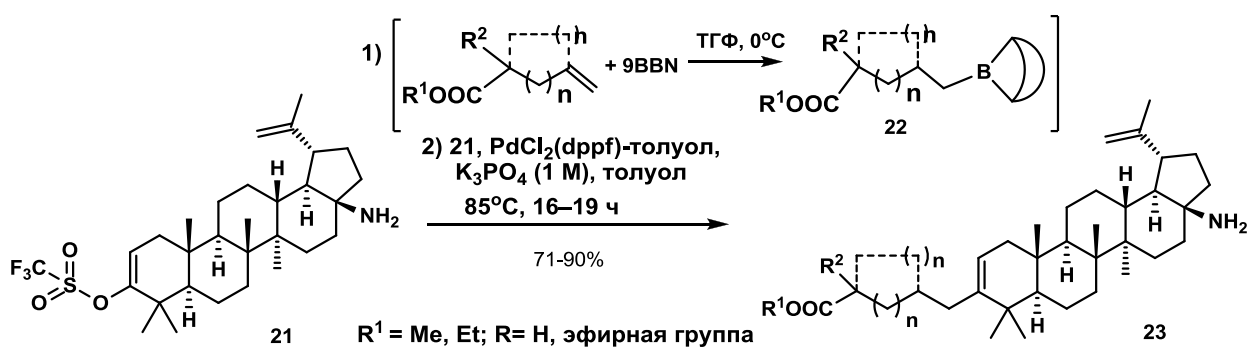


Схема 4

На схеме 5 приведены примеры синтеза лупановых тритерпеноидов типа **26,27**, содержащих циклические фрагменты в положении С-3. В качестве борной компоненты использовали пинаколовые эфиры циклоалкилбороновых кислот типа **24,25**. Указанные боронаты **24,25** были синтезированы реакцией 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфамидом замещенных кетонов (циклоксанонов спироциклобутан-2-она) и гептанона в присутствии $KHMDS$, и последующей реакцией

Сузуки полученных енолтрифлатов с бис(пинаколато)дибораном. 4-(Алкоксикарбонил)-или 4,4-(диалкоксикарбонил)-циклогексен-1-ил)борные эфиры пинакона **24**, реагировали с лупановым енолтрифлатом **21** в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, (0,03 экв) и Na_2CO_3 (3 экв) в водном диоксане. Использование ацетата палладия, хирального S-Phos и K_3PO_4 в качестве основания позволило успешно синтезировать оптически активные 3-(циклогексен-1-ил)замещенные производные лупановых тритерпеноидов **26**. Несколько легче протекали реакции кросс-сочетания трифлата **21** с пинаколборонатами спиро[3.3]гепт-5-енов **27**. Реакции проводились в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,03 экв) и Na_2CO_3 (3 экв) в водном диоксане (схема 5).

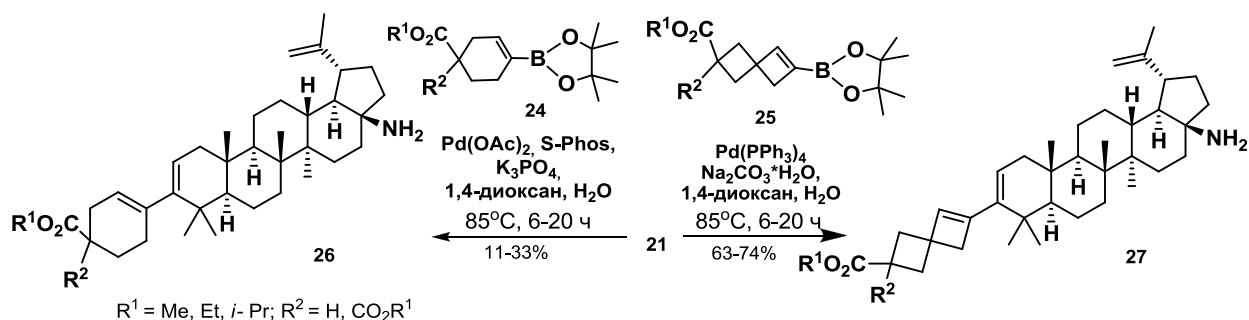


Схема 5

Получение 3-спироциклобутенсодержащего производного бензилового эфира 3-деоксибетулина **30** проводили посредством двухстадийного одnoreакторного синтеза, включающем реакцию трифлата диизопропил 6-гидроксиспиро[3.3]гепт-5-ен-2,2-дикарбоксилата **28** с бис(пинаколато)дибораном **29** и реакцию Сузуки полученного *in situ* пинаколбороната с лупановым трифлатом **8** (схема 6)^[5]. Использование на второй стадии $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ в безводных условиях и снижение температуры проведения реакции привело к значительному увеличению времени реакции.

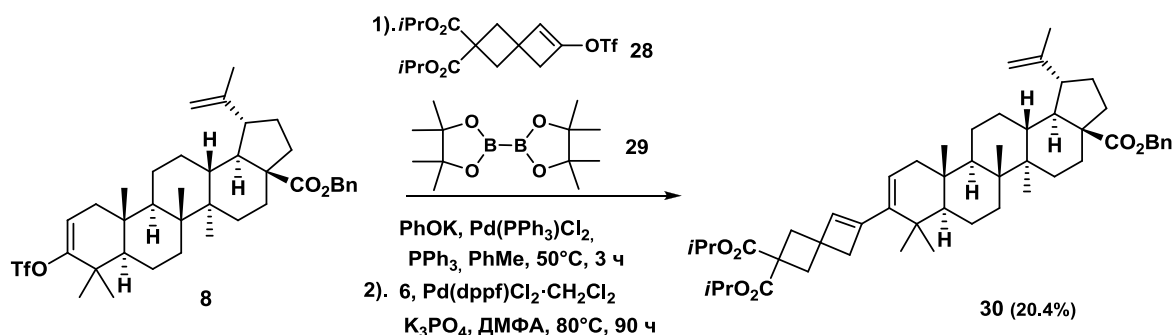


Схема 6

В ходе работы получено 20 C-3 замещенных производных бетулоновой кислоты, которые были далее подвергнуты функционализации по C-28. Также способы получения C-3 и C-28 замещенных тритерпеноидов посредством реакции Сузуки защищены рядом патентов^{[7]-[9]}.

Итак, показано, что на основе тритерпеноидов лупанового ряда, имеющих кетогруппу при С-3, можно легко получить трифлаты, которые вступают в реакцию Сузуки с арил(гетарил)бороновыми кислотами и бороновыми эфирами. Использование бороновых эфиров, приготовленных непосредственно перед введением в реакцию Сузуки, необходимо при работе с высокореакционноспособными соединениями, например, алифатическими бороновыми кислотами, способными реагировать также по двойной связи ^[10] и окисляться^[11] до соответствующих спиртов. Косвенно влияние окисления бороновых кислот на выход реакции подтверждается увеличением выхода при ведении реакции в инертной атмосфере (азот).

1.2. Реакция Соногаширы

Pd –катализируемое присоединение терминальных алкинов к арилгалогенидам реализовано с использованием производных пентациклических тритерпеноидов лупанового, урсанового и олеананового ряда. Значительное внимание уделялось модификации кольца А (положения С-2 и С-3).

Для модификации тритерпеноидов по реакции Соногаширы в качестве каталитической системы используется PdCl₂(PPh₃)₂ и CuI (являющиеся классическими реагентами для проведения реакции Соногаширы), также сообщается об использовании Pd(PPh₃)₄-CuI ^[12] для проведения реакции Соногаширы.

Трифлат бензилового эфира 3-деоксибетулина **18** проявил высокую активность в реакции кросс-сочетания с триметилсилацетиленом **31**. Реакция протекала в присутствии каталитической системы PdCl₂(PPh₃)₂ (0,1 экв) – CuI (0,2 экв), и основания Et₃N (10 экв) (схема 7) ^[5]. Реакцию проводили в дегазированном сухом ДМФА, в атмосфере азота, при комнатной температуре, целевой продукт **32** был получен с выходом 93%. Далее вещество подвергли десилилированию под действием nBu₄NF·3H₂O в тетрагидрофуране, с выходом 98% получили соответствующий терминальный алкин.

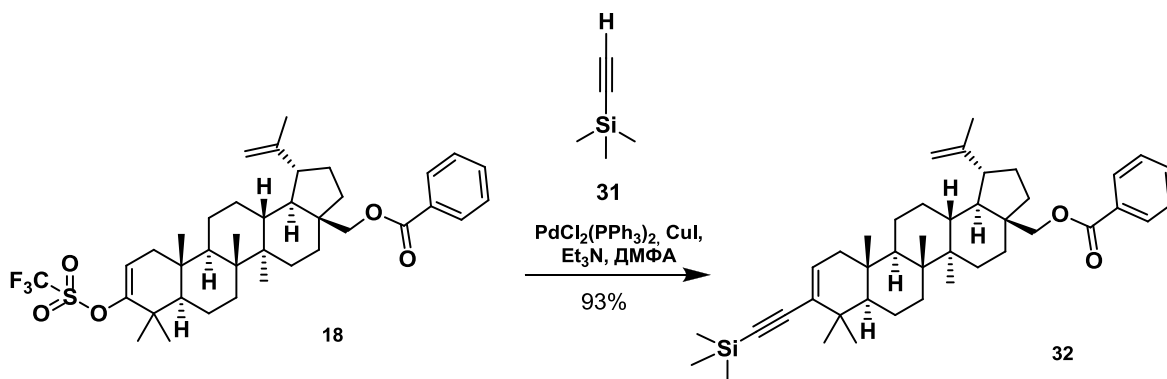


Схема 7

Введение тройной связи в структуру производных бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот **1-3** приводит к увеличению синтетического потенциала этих соединений. Для введения пропаргильного фрагмента в положение С-2 тритерпеновых кислот авторы работ ^{[13],[14]} использовали реакцию С-алкилирования пропаргиллом бромистым енокситриэтилборатов **A**, полученных генерированием *in situ* действием реагента $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2\text{-Et}_3\text{B}$ на 3-кетопроизводные. Взаимодействие кетонов метилбетулоната **33**, метилурсоноата **37** и метилолеаната **38** с пропаргиллом бромистым **34** в указанных условиях приводило к образованию соответствующих 2-пропинилзамещенных производных тритерпеновых кетонов **35**, **39-40** (выход 75-84%) (схема 8) ^{[15],[16]}. Характерно, что реакция введения нового заместителя протекала хемоселективно с преимущественным образованием соединений с 2 α -пропинильной группировкой. Применение пропаргиллбромидов позволяет сразу получить терминальный алкин, который вводили в реакцию кросс-сочетания.

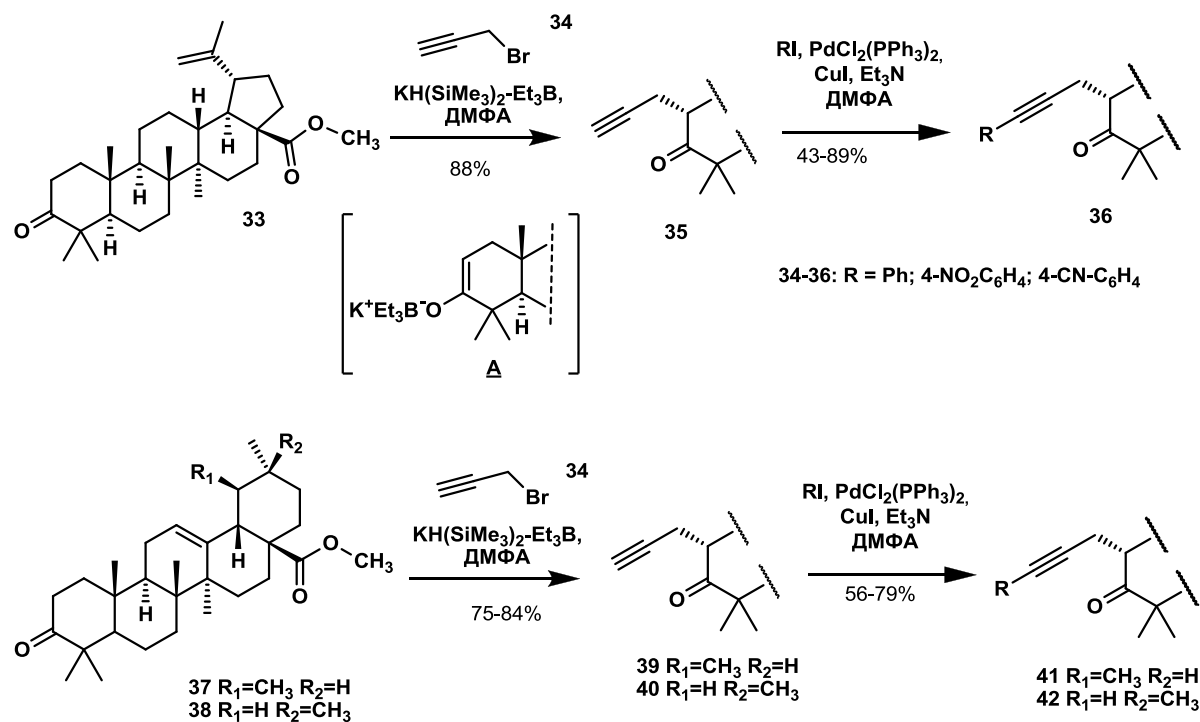


Схема 8

В реакцию Соногаширы вводились арилиодиды разнообразного строения в стандартных условиях ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI , Et_3N). Реакция протекала при комнатной температуре в атмосфере азота, в качестве растворителя использовался ДМФА. Взаимодействие терминальных тритерпеновых алкинов и арилиодидов протекает с выходом 43-89% для производных бетулоновой кислоты и 56-79% для урсоловой и олеаноловой кислот.

Введение алкинильных заместителей в положение С-2 описано в работе ^[12] (схема 9). В качестве исходного соединения использовали аллобетулин 43. Спиртовая группа аллобетулина была окислена до α -кетона 45. Иодированием-дегидрогалогенированием соединения 45 был синтезирован иодаккен 46. Соединение 46 было введено в реакцию Соногаширы в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI и ДИПЕА. В указанных условиях выход продукта реакции Соногаширы 48 составил 72-77%, сообщается, что использование таких каталитических систем, как $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ или $[\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2]$ и ДИПЕА, пиперидина, или Cs_2CO_3 в качестве оснований приводило к соединениям 48 с меньшим выходом.

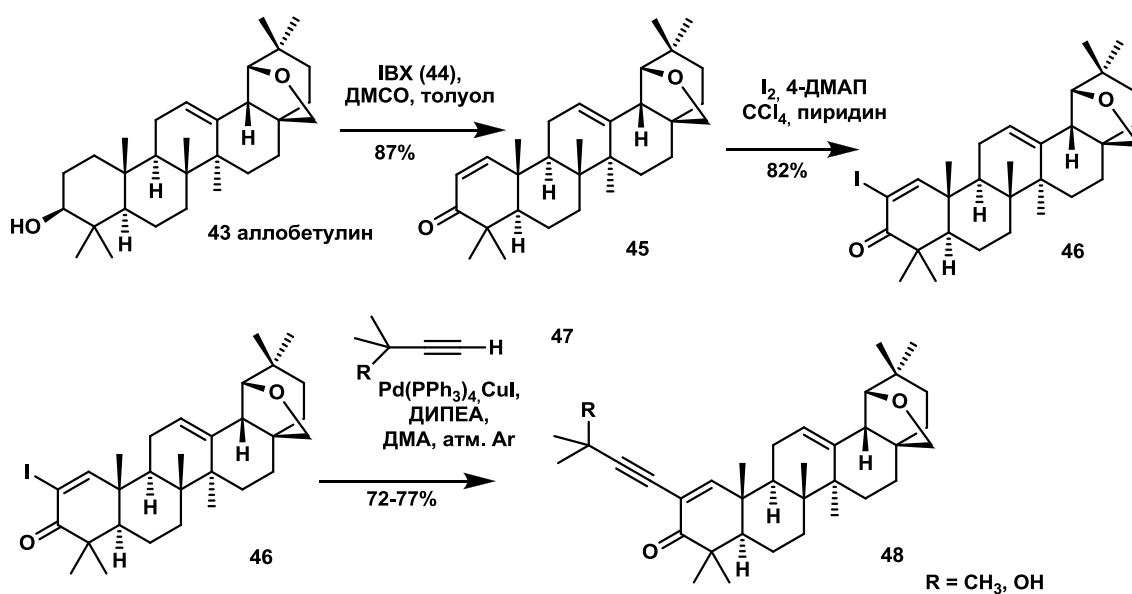


Схема 9

Разработанные синтетические подходы к амидам бетулоновой кислоты 52-54, позволяют синтезировать ряд модифицированных производных по положению С-28 ^[17]. Соединения 52-54 синтезируются с высоким выходом с использованием коммерчески доступных реагентов (схема 10). *Para*-иоданилид и *para*-этиниланилид бетулоновой кислоты 52, 53 были получены путем ацилирования соответствующих аминов хлорангидридом бетулоновой кислоты в присутствии триэтиламина. Замещенные анилины – слабые нуклеофилы, поэтому образование анилидов требует жестких условий: кипячение в толуоле в инертной атмосфере.

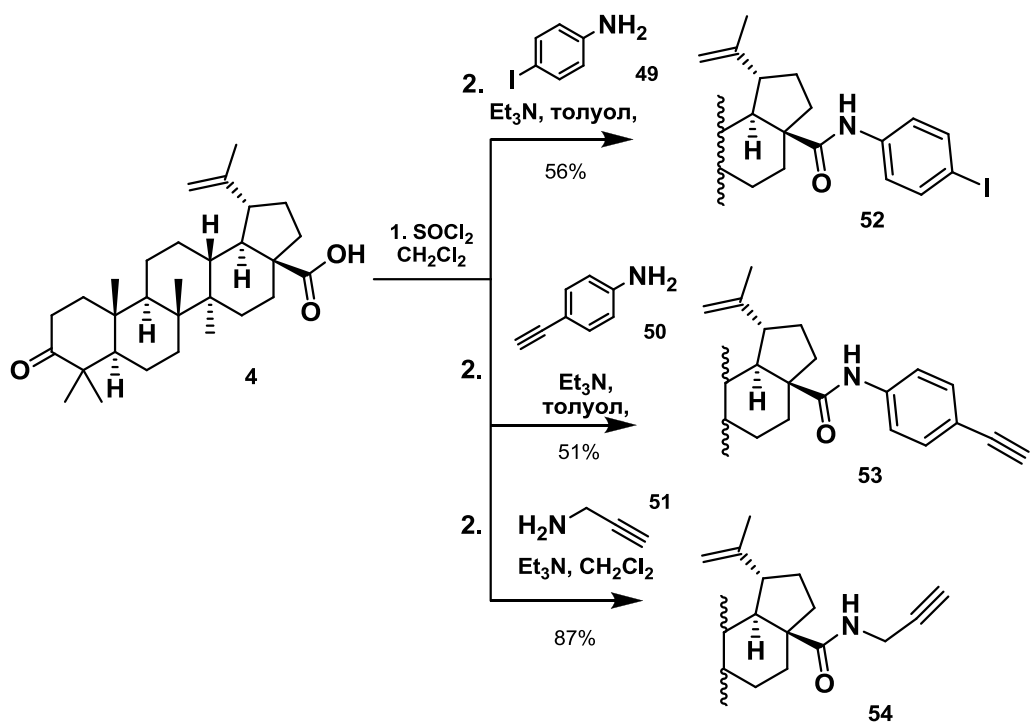


Схема 10

Para-этиниланилид бетулоновой кислоты **53**^[18] был далее введен в реакцию Соногаширы с α -бромпиридином **55**, в присутствии Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.02 экв), PPh₃ (0.04 экв) и CuI (0.08 экв). Реакция протекала в толуоле, в атмосфере аргона, с выходом 62% выделили соединение **58** (схема 11). *Para*-этиниланилид бетулоновой кислоты взят с избытком 10%, низкий выход продукта может быть обусловлен образованием димера в ходе реакции Глазера.

Para-иоданилид бетулоновой кислоты **52** был введен в реакцию Соногаширы с 2-метилгекса-3,5-диин-2-олом **57**, в присутствии каталитической системы Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,05 экв) – CuI (0,15 экв) и триэтиламина как основания. Реакция протекала в толуоле при незначительном нагреве, выход составил 57%. Этот же продукт был получен с выходом 73% при взаимодействии *para*-этиниланилида бетулоновой кислоты **53** с диметил-3-бромпропиолом **56**, в присутствии диэтиламина и хлорида меди (схема 11).

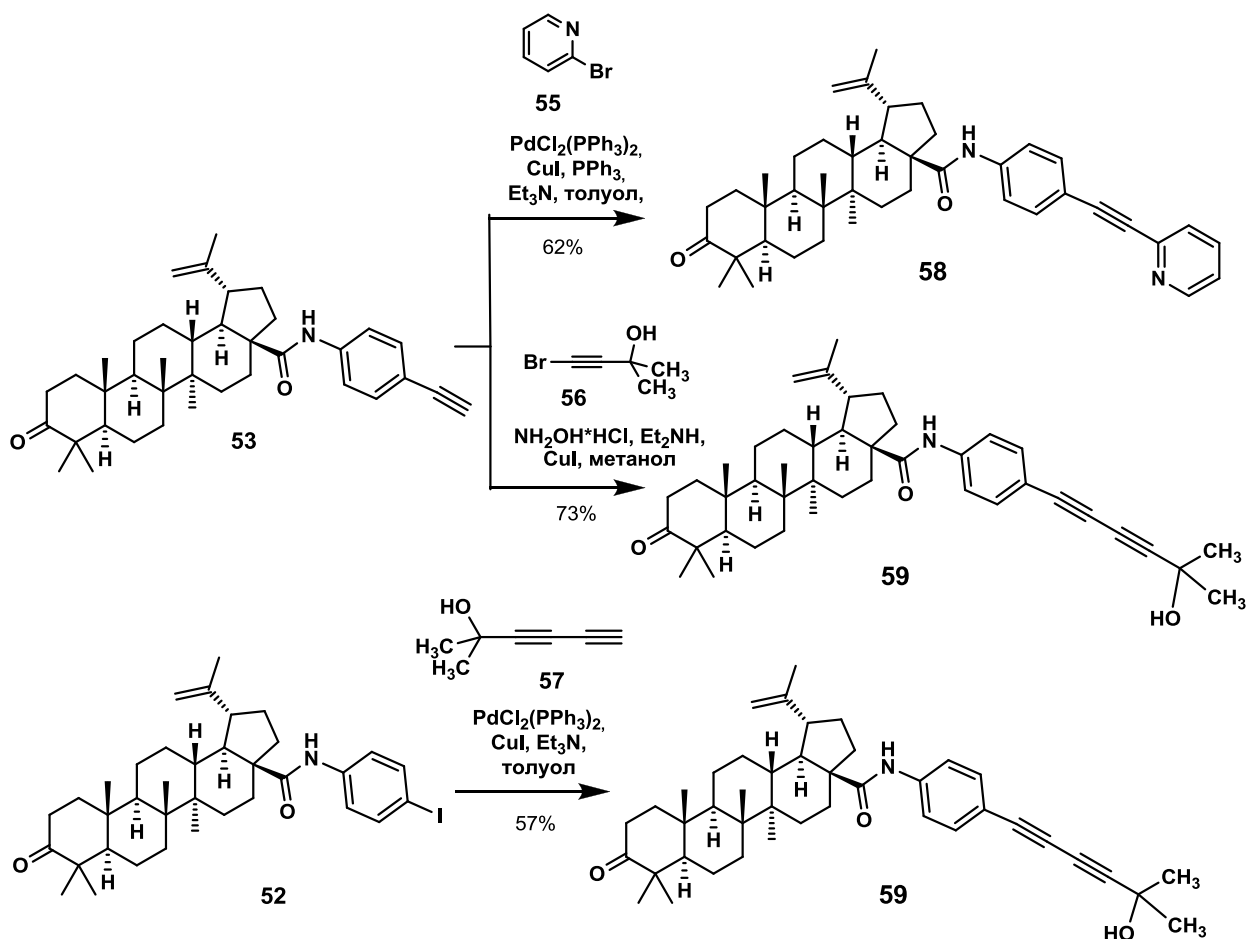


Схема 11

В работе ^[19], выполненной тем же коллективным автором, на первом этапе синтеза был получен пропаргиламид бетулоновой кислоты **54**, который далее ввели в реакцию Соногаширы с 4-иодонитробензолом **60**, в присутствии каталитической системы Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 мол. %) – CuI (15 мол. %) – PPh₃ (4 мол.%) (**схема 12**). Реакция протекала при комнатной температуре, в толуоле в атмосфере азота; выход продукта реакции кросс-сочетания **61** составил 73%.

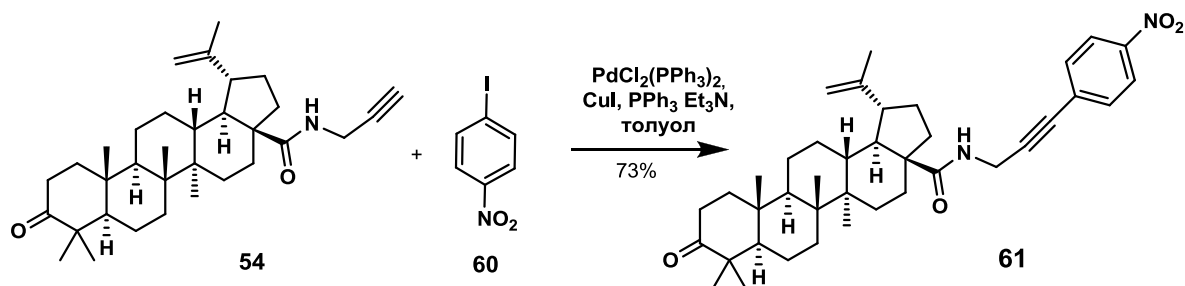


Схема 12

В работе ^[20] альдегид лупанового ряда **62** вводили в реакцию Виттига с илдом фосфора **63**, генерируемого *in situ* депротонированием *n*-бутиллитием хлорида хлорметил(трифенил)фосфония при 0°C в тетрагидрофуране в присутствии ГМФТА (**схема 13**). Образуется *E*-изомер, с выходом 47%. Обработка алкена **64** действием MeLi в

ТГФ привела к терминальному алкину **65**, содержащему тройную связь, непосредственно присоединенную к бетулиновому остову. Полученный терминальный алкин **65** был введен в реакцию Соногаширы с ароматическими галогенидами и трифлатами. Реакцию кросс-сочетания проводили при комнатной температуре, в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,1 экв) – CuI (0,1 экв) и диизопропиламина (4 экв) в качестве основания. В качестве примера на **схеме 13** приведены условия получения 17-арилэтинилзамещенных производных **67**. Авторами патента показано, что в приведенных условиях реакции Соногаширы алкин **65** может реагировать с трифлатами тиофена, пиримидинами и ксантинами, имеющими карбоксильные, гидроксильные, метильные, галоидные и нитрильные заместители.

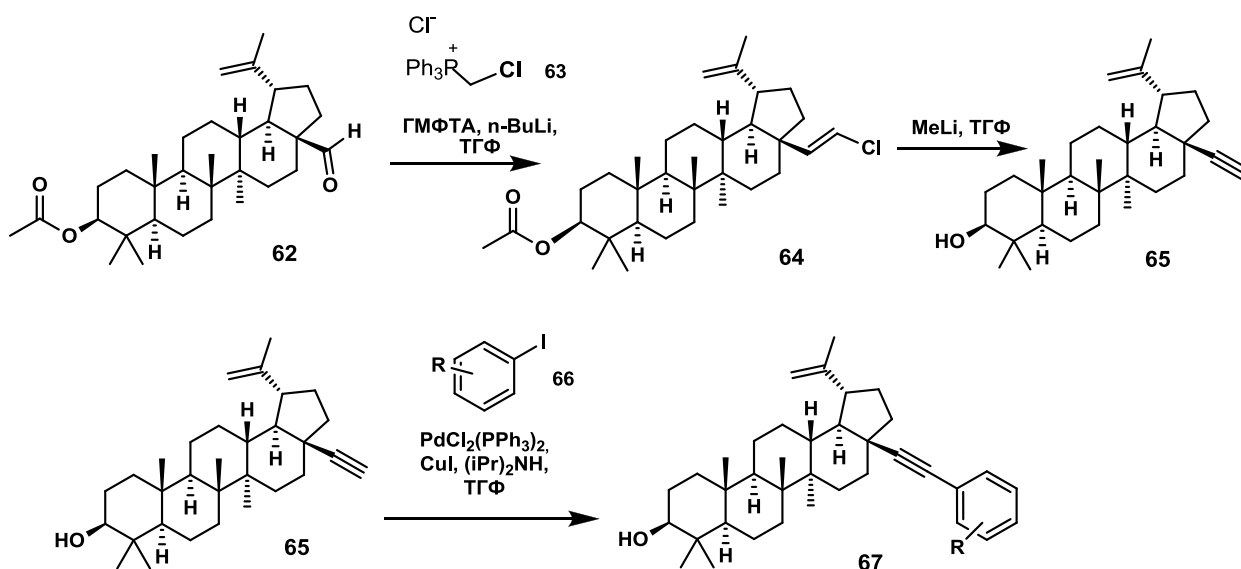


Схема 13

Соединения были подвергнуты последующей функционализации, а именно снятию защитных групп или получению тетразола при ароматическом заместителе, а также ацилированию хлорангидридом 2,2'-диметилянтарной кислоты, с целью увеличения биологической активности.

Как видно, реакция Соногаширы находит все большее применение в превращениях тритерпеноидов.

1.3. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам (CuAAC) в синтезе биоактивных пентациклических тритерпеноидов

Открытая в начале 1960-х годов реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения между органическими азидами и алкинами была мало востребована в синтетической органической химии. Взаимодействие между алкинами и азидами в условиях этой

термической реакции протекало в течение длительного времени и давало трудноразделимые смеси региоизомерных 1,4 и 1,5-дизамещенных 1,2,3-триазолов ^[21]. Однако в последние два десятилетия реакция оказалась в фокусе научного интереса химиков-синтетиков, благодаря ее ключевому улучшению, а именно, проведению реакции в присутствии каталитического количества соединений меди Cu(I). Идея была независимо предложена группами Шарплесса и Мельдаля ^{[22],[23]}. В современной литературе катализируемое Cu(I) азид-алкиновое циклоприсоединение известно под аббревиатурой CuAAC.

Катализ коренным образом меняет механизм реакции. Если термическое 1,3-диполярное циклоприсоединение органического азида к терминальному алкину по Хьюзгену протекает как синхронный одностадийный процесс, то Cu(I)-катализируемая реакция протекает поэтапно с участием меди на промежуточных стадиях. На начальном этапе медь образует ацетиленид через координацию с алкином. На следующем этапе азид связывается с ацетиленидом меди с образованием нетрадиционного металлического цикла меди (III). Промежуточный комплекс меди подвергается кольцевому “сжатию”, образуя медьсодержащий триазольный цикл, который при протонолизе дает 1,2,3-триазол ^[24] (рис. 2). Расчет энергии показал значительно более низкий энергетический барьер для стадии, определяющий высокую скорость реакции, в сравнении с некатализируемым вариантом.

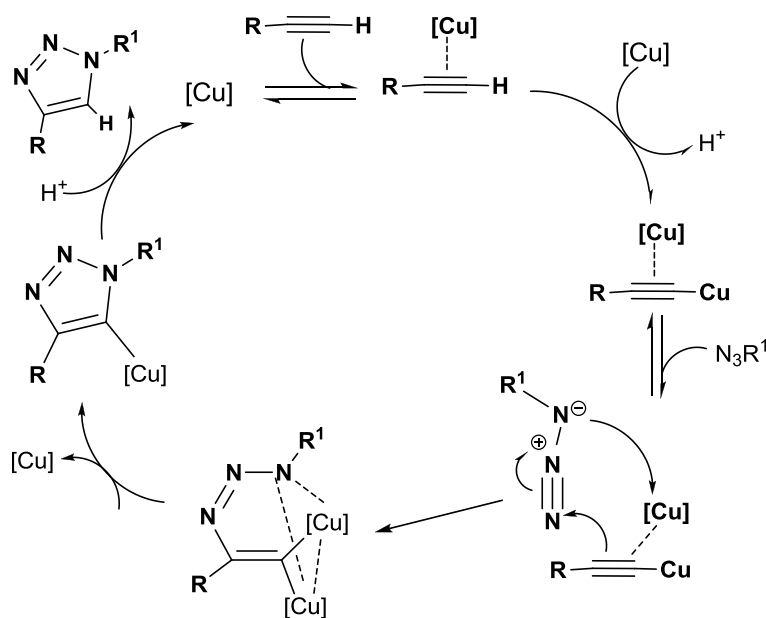


Рисунок 2. Предполагаемый механизм медь-катализируемой реакции между азидами и алкинами (CuAAC).

Как видно, реакция отличается региоселективностью и протекает с образованием 1,4-региоизомеров и представляет интерес как инструмент, позволяющий соединять в

одной молекуле несколько фрагментов с высокой селективностью и выходом. Таким образом, можно получать новые материалы с заданными свойствами, что важно для органической электроники и фармакологической химии. Известно также, что 1,2,3-триазольный цикл может выступать в качестве фармакофора, он устойчив к метаболической деградации, увеличивает растворимость в водной среде, а также может оказывать благоприятное влияние на связывание конъюгатов с биологической мишенью из-за его относительно плоской структуры и высокого дипольного момента^[25].

Исходные соединения, а именно алкины и азиды, могут быть получены посредством различных реакций с высокими выходами. Так, тройная связь может быть введена в молекулу посредством прямого алкилирования пропаргилбромидом^{[26]–[28]}, реакции Соногаширы^[18], взаимодействия с ацетиленидами в присутствии сильных оснований^[29] и с магнийорганическими соединениями^[30]. Органические азиды могут быть получены с высоким выходом посредством нуклеофильного замещения галогена на азидную группу^[31].

Классической каталитической системой для CuAAC-реакции является использование $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ и аскорбата натрия^[32], в качестве источника ионов Cu^+ , в качестве основания используется триэтиламин, а выбор растворителя определяется природой реагирующих соединений. В большинстве случаев реакция осуществима в мягких условиях, при небольшом ($50\text{--}60^\circ\text{C}$) нагреве или при комнатной температуре^[33].

Реакция азид-алкинового 1,3-циклоприсоединения активно используется для модификации тритерпеноидов^[34]. В работах представлены тритерпеноиды лупанового (бетулин, бетулоновая, бетулиновая кислоты), урсанового (урсоловая и урсонная кислоты) и олеананового типа (олеаноловая, глицирретовая, мороновая кислоты). Химическая трансформация ведется по заместителям, присоединенным к атому C-28, кольцу А (C-3 гидроксильная группа, α -водород три кетоне (C-2), получение циклов, конденсированных с кольцом А), в аллильное положение (тритерпеноиды лупанового ряда, C-30).

1.3.1. Синтез тритерпеноидных конъюгатов, содержащих гликозилированный 1,2,3-триазольный фрагмент

Распространенным подходом к синтезу полярных производным тритерпеноидов является присоединение к ним через 1,2,3-триазольный цикл олиго-, или полисахаридного фрагмента, нуклеозидов и пептидных остатков.

В качестве ацетиленовых компонент широко используются пропаргильные эфиры и пропаргиламины тритерпеновых кислот. Введение пропаргильного фрагмента по

карбоксильной или гидроксильной группе может быть осуществлено с высоким выходом, полученные терминальные алкины реагируют с азидами в стандартных условиях CuAAC-реакции (CuSO₄, аскорбат натрия в качестве восстановителя, триэтиламин).

Так, за период с 2009 по 2020гг сообщается о получении производных триазольных производных лупанового урсанового и олеананового ряда с моно- и дисахаридами разного строения, а также циклодекстрином. Методы селективного введения азидо- и пропаргильной группы в производные сахаров подробно описаны в литературе [35]–[37]. Химическая стабильность синтезированных 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов позволила провести дальнейшую функционализацию полученных конъюгатов.

Ченг и др., [38],[39], получили триазольные производные глюкозы, олеаноловой, урсоловой и маслиновой кислот и исследовали их способность ингибировать гликоген фосфорилазу (противодиабетическую активность). На первом этапе работы были получены С-28 и С-3 пропаргильные эфиры **68** и **71** на основе олеаноловой кислоты **3**, которые в качестве алкиновой компоненты были введены в реакцию с тетраацетатом 6-азидометил-D-глюкопиранозы **69** (схема 14). Реакции проводили при комнатной температуре, в присутствии CuSO₄ (0.4 экв) и аскорбата натрия (0.8 экв), в качестве растворителя использовалась смесь CH₂Cl₂-H₂O (1:1). Триазольные производные **70**, **72** получены с выходом 81-93% [38].

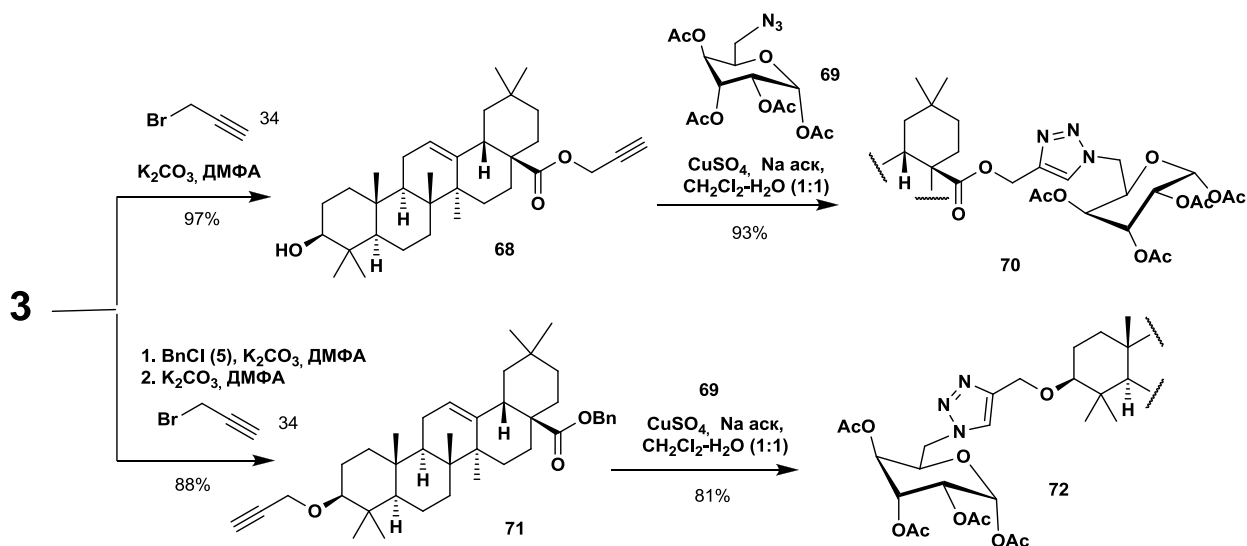


Схема 14

Из олеаноловой кислоты **3** был синтезирован 6-азидогексильный эфир **74**, который вводили в реакцию с пропаргил(метил 2,3,4-три-*O*-бензил- α -D-глюкопиранозид) урсонатом **75** или метил 2,3,4-три-*O*-бензил-6-*O*-пропаргил- α -D-глюкопиранозидом **76**. Реакции азида **74** с алкинпроизводными гликозидов **75**, **76** протекали с высоким выходом в вышеописанных условиях (схема 15) [38].

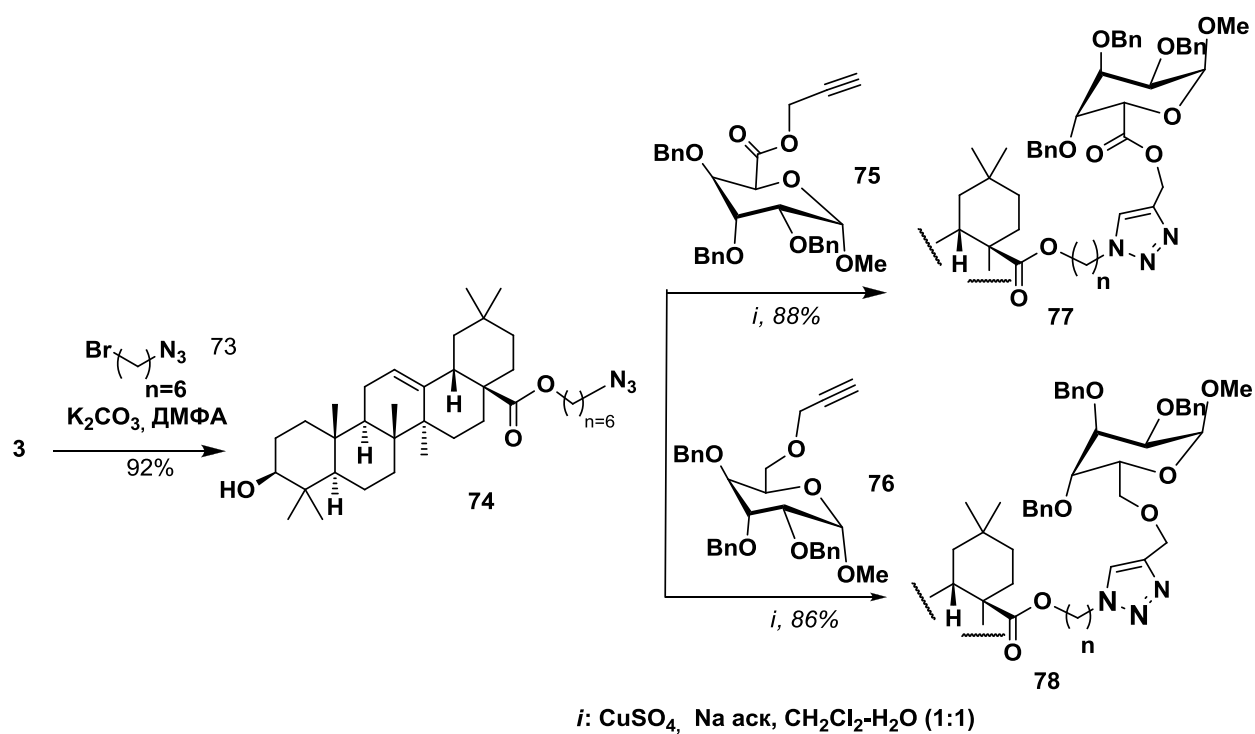


Схема 15

В работе ^[39] было изучено взаимодействие пропаргильных эфиров на основе урсоловой, олеаноловой и маслиновой **79** кислот с 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозилазидом **80**, а также с азидами **82а-в**. Синтез азидов **82а-в** из азида **80** через получение 6-бromoалкиламидов **81а-в** приведен на **схеме 16**. CuAAC реакция пропаргильных эфиров тритерпеновых кислот **83**, **68**, **84** с азидами **80** и **82а-в** в присутствии CuSO₄ (1.2 экв) и аскорбата натрия (2.4 экв), в смеси CH₂Cl₂-H₂O (1:1), при комнатной температуре приводила к триазольным тритерпеновым конъюгатам **85-90** (выход 50-96%) (**схема 16**).

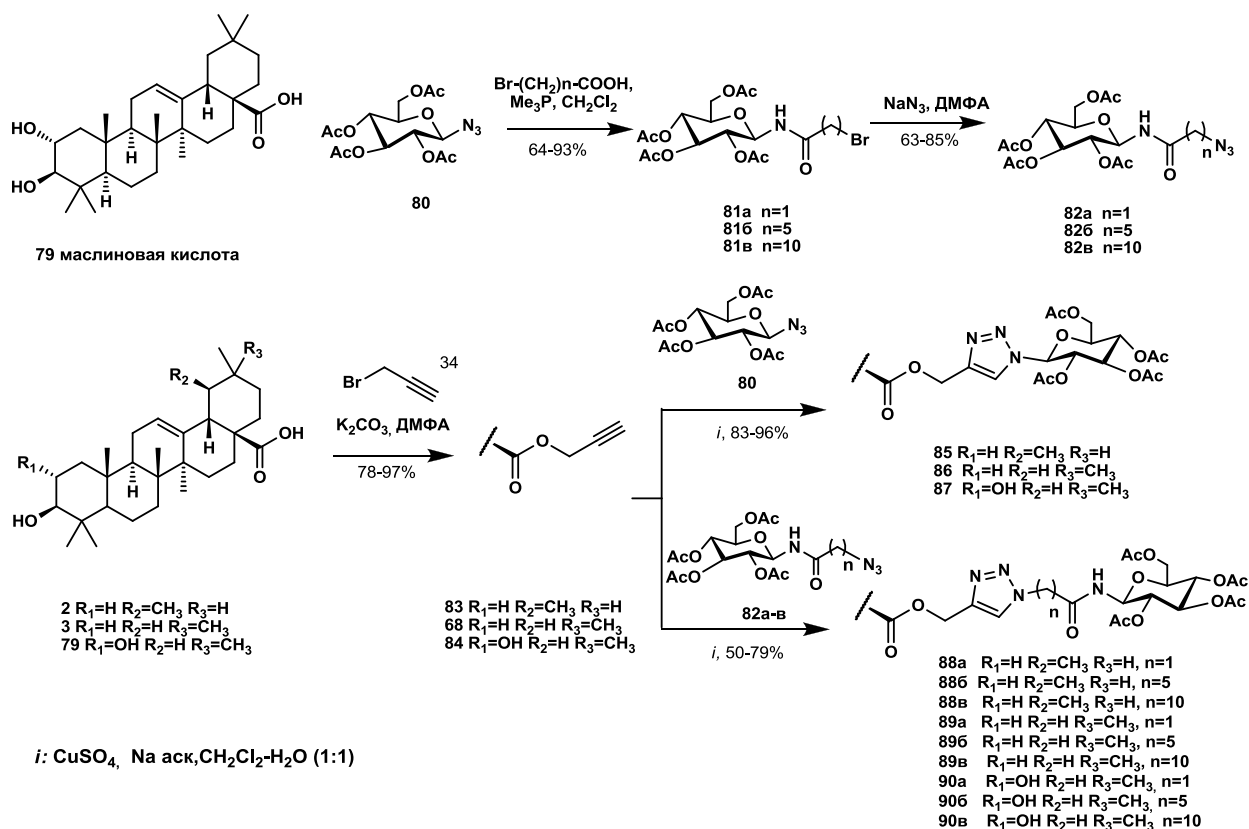


Схема 16

В работах ^{[40],[41]} получены конъюгаты триазолилсодержащих тритерпеноидов в качестве противовирусных агентов.

В работе ^[40] получена библиотека производных 16-гидроксиолеаноловой (эхиноцистовой) кислоты **91** с моно- и дисахаридами, непосредственно присоединенными к тритерпеновому остову или отделенными от него триазольным циклом.

Эхиноцистовая кислота **91** была активирована ТВТУ (**92**), который является мягким активирующим агентом, в присутствии ДИПЕА, в тетрагидрофуране при комнатной температуре, полученный эфир бензотриазола **93** легко реагирует с пропаргиламином **51** (Na₂CO₃, ДМФА, комнатная температура, 20 мин), давая пропаргиламид эхиноцистовой кислоты **94** (схема 17). Азидная группа вводилась по положению 1 моно- и дисахаридного фрагмента, с использованием известных методик. CuAAC-реакция тритерпеноидного терминального алкина **94** и с 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-D-глюкопиранозилазидом **80** протекала в присутствии CuSO₄×5H₂O (1.2 экв), аскорбата натрия (2.4 экв), в смеси CH₂Cl₂-H₂O (1:1) при комнатной температуре. Триазольное производное **95** получено с выходом 95%. Показано, что производные тритерпеновых кислот, 1,4-дизамещенного 1,2,3-триазола и ацетилированных сахаридов обладают большей противовирусной активностью, чем их деацетилированные аналоги.

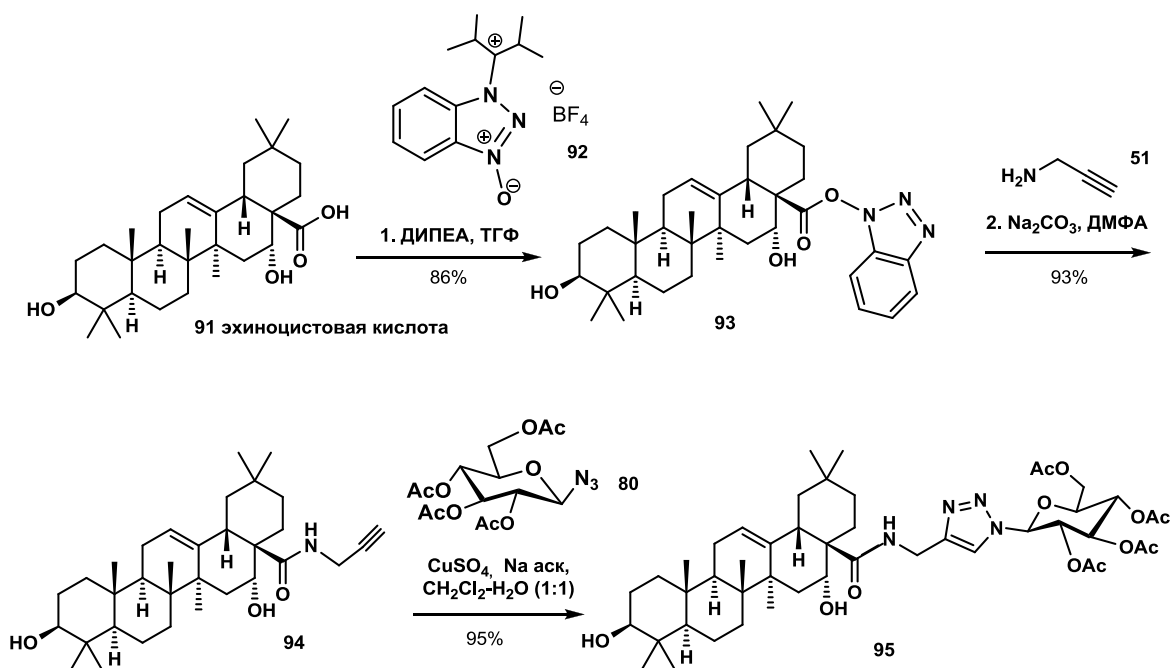


Схема 17

Далее, с целью получения водорастворимых тритерпеноидов, проявляющих противовирусную активность, были получены производные бетулоновой, урсоловой, олеаноловой и эхиноцистовой кислот, соединенные с циклодекстрином **96** (рис.3) через триазольный цикл (схема 18) ^{[41][42]}. Из циклодекстрина **96** получен соответствующий азид **98** и OMe- и OAc-защищенные производные **100а,б**. Пропаргиламида тритерпеновых кислот **101-104** получены через соответствующие эфиры бензотриазола, как описано выше, и введены в CuAAC-реакцию. Выход конъюгатов **105а,б-108а,б** составил 61-92%.

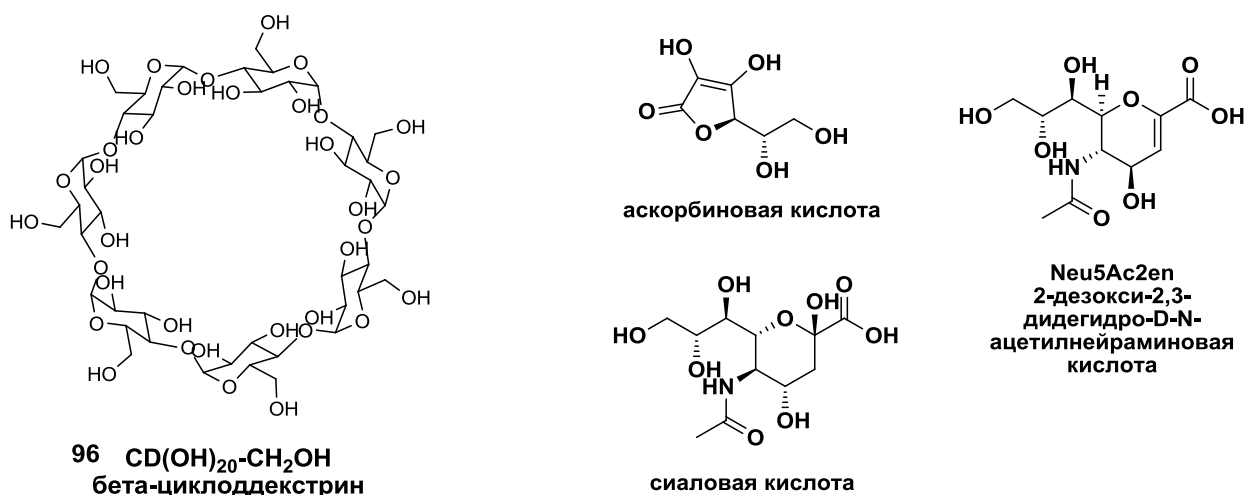


Рис. 3

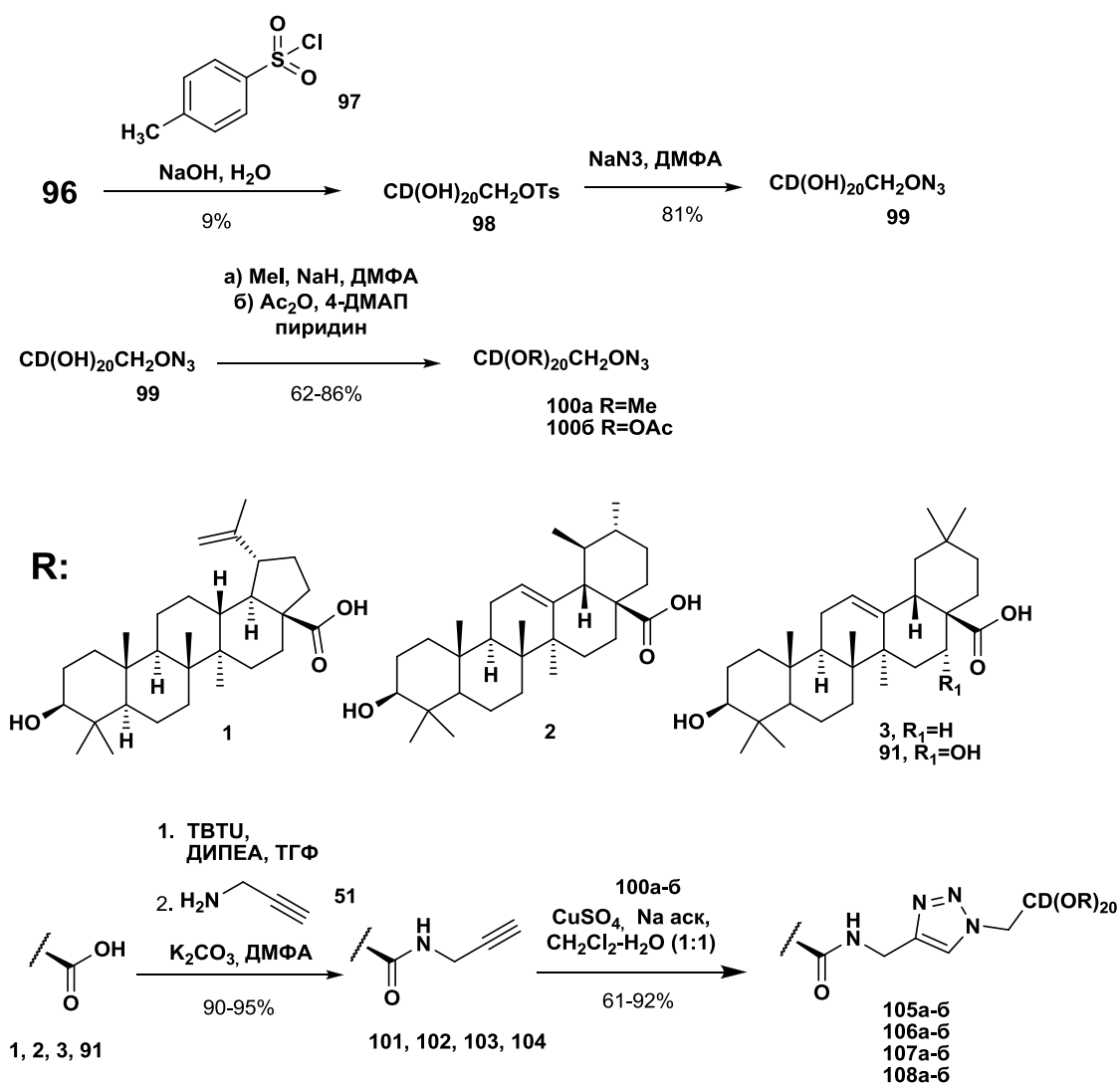


Схема 18

Также этим коллективом авторов^[43] были получены моно-, ди-, и трисахариды, соединенные с карбоксильной группой олеаноловой кислоты через 1,2,3-триазольный фрагмент, в отработанных условиях, с выходами 78-98%. Наконец, в ходе работы показано, что C-28 карбоксамидные производные тритерпеновых кислот (бетулиновой, урсоловой, олеаноловой и эхиноцистовой) с L-аскорбиновой кислотой^[44], сиаловой кислотой^{[45][46]} и ее производного Neu5Ac2ep (2-дезоксиде-2,3-дидегидро-D-N-ацетилнейраминная кислота)^[47] способны вступать в CuAAC-реакцию в подобранных ранее условиях с высоким выходом и проявляют противовирусную активность.

Mei Luo и др.^[48] в 2021 году показали, что с помощью азид-алкинового циклоприсоединения можно присоединять к тритерпеновому остову разветвленные глюкопротеидные фрагменты. На примере бетулиновой **1**, урсоловой **2**, олеаноловой **3** и глицерретовой **109** кислот были получены тритерпено-PEG5-азиды **111-115**, **118**, которые были введены в реакцию с пропаргилловыми эфирами глюкопротеидов (схема 19). Реакция

была осуществлена в смеси CuSO_4 , - аскорбат натрия (0.1 М растворы) - ТБТА, при комнатной температуре, в смеси ТГФ – вода (2:3). Соединения **115-117**, **119** были получены с выходом 14-29%.

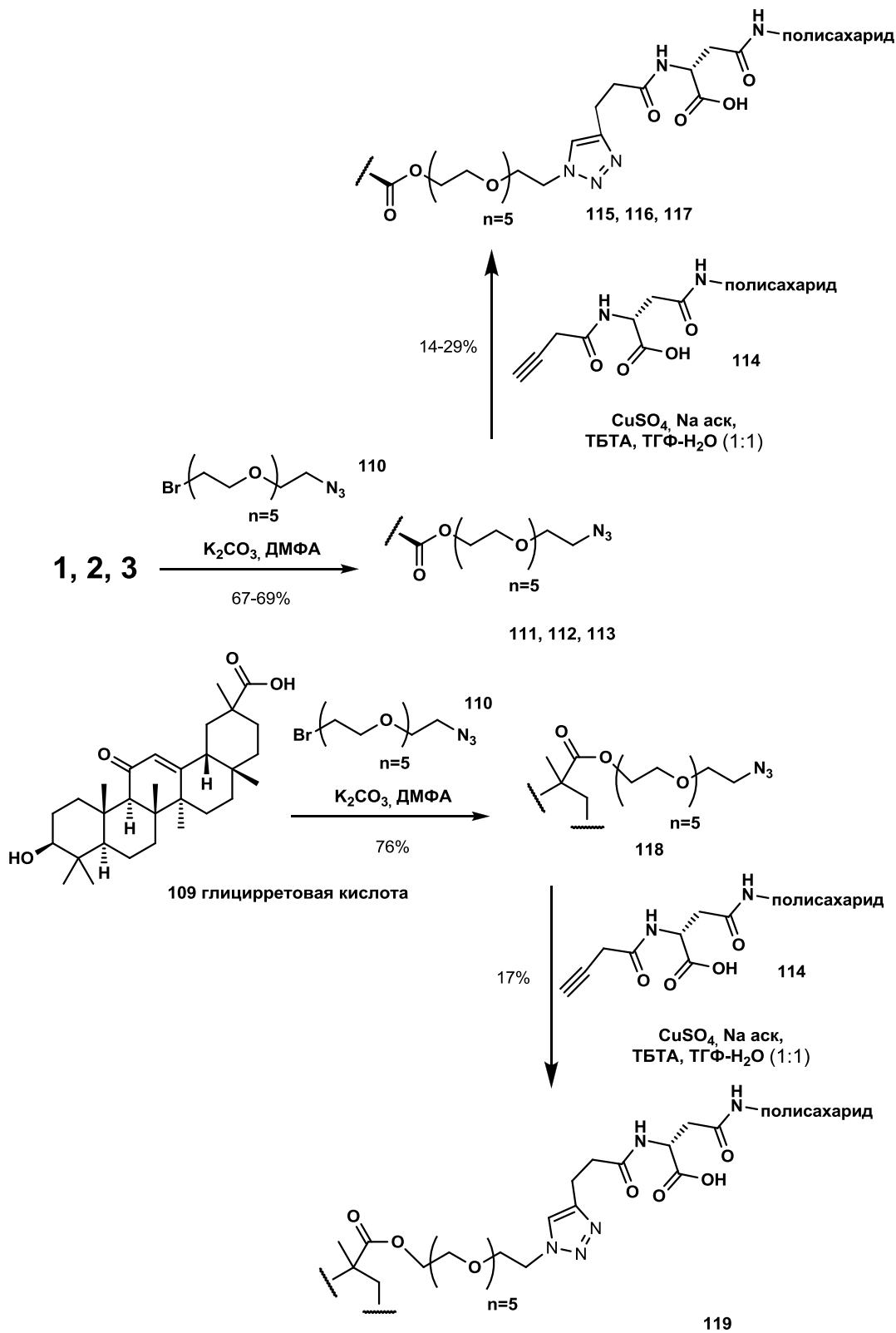


Схема 19

Исследована цитотоксичность гликозилированных тритерпеноидов, имеющих в структуре триазольный фрагмент. Ольшакова и др. ^[49] ввели пропаргиловый эфир β -3-О-оксалата бетулиновой кислоты **120** в реакцию с 2-азидо-N-ацетил-D-галактозамином **121**, полученным по литературной методике ^[50] (схема 29). Взаимодействие тритерпенового алкина (1 экв) с азидом (1.2 экв) протекает в ДМФА, в присутствии безводного CuSO_4 (1.2 экв) и аскорбата натрия (1.4 экв), в атмосфере азота при комнатной температуре. Искомый триазол **122** получен с выходом 81%.

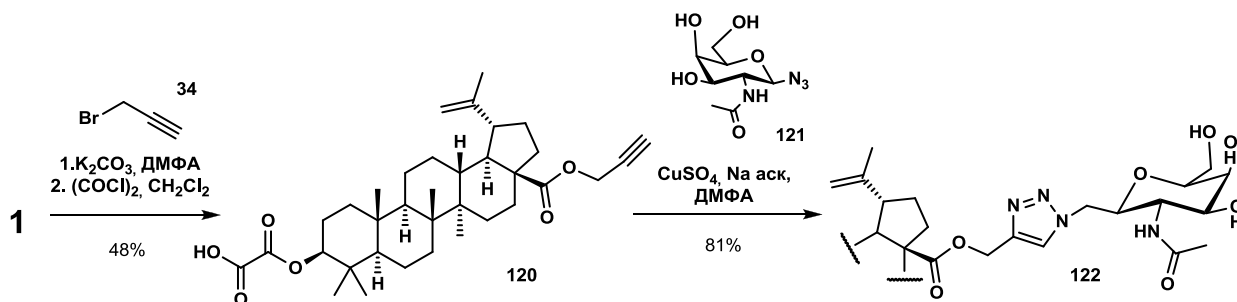


Схема 20

Гримель и др. ^[51] получили гибридные производные бетулина **14** с глюкозой и галактозой и триазольными линкерами по положениям С-3 и С-28 (схема 21). На основе бетулина **14** получены С-28 и С-3, С-3-дизамещенные пропаргиловые эфиры **124**, **125**. Азидацетаты бетулина **128**, **129** получены через соответствующие хлорацетаты бетулина **126**, **127**.

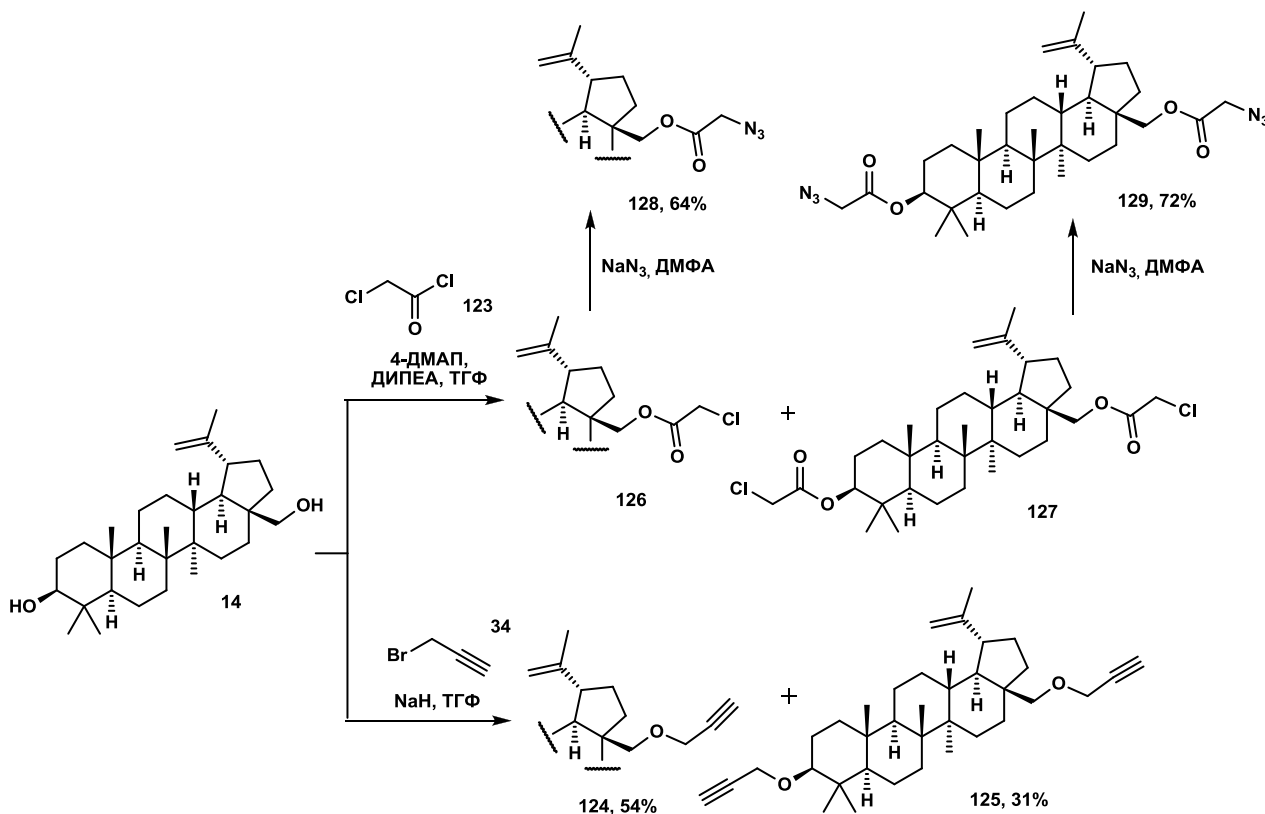


Схема 21

2,3,4,6-Тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозил азид **80**, 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-галактопиранозилазид **130**, азиды **82a** и **131**, а также пропаргильный эфир **139** были получены в соответствии с литературными методиками [52]. Эфир бетулина **124** (1 экв) реагирует с азидами моносахаридов **80**, **130**, **82a**, **131** (1 экв) в присутствии $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (0.6 экв) и аскорбата натрия (1.1 экв). Реакция протекает в смеси изопропанол-вода (1:1), при комнатной температуре в атмосфере азота с высоким выходом (97-99%) соединений **132-135** (схема 22). Для реакции 3,28-*O,O'*-дипропаргилбетулина **125** с азидами **80**, **130** и **131** использовали 1.2 экв $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ и 2.2 экв аскорбата натрия. В результате реакции получили гликоконъюгаты **136-138**.

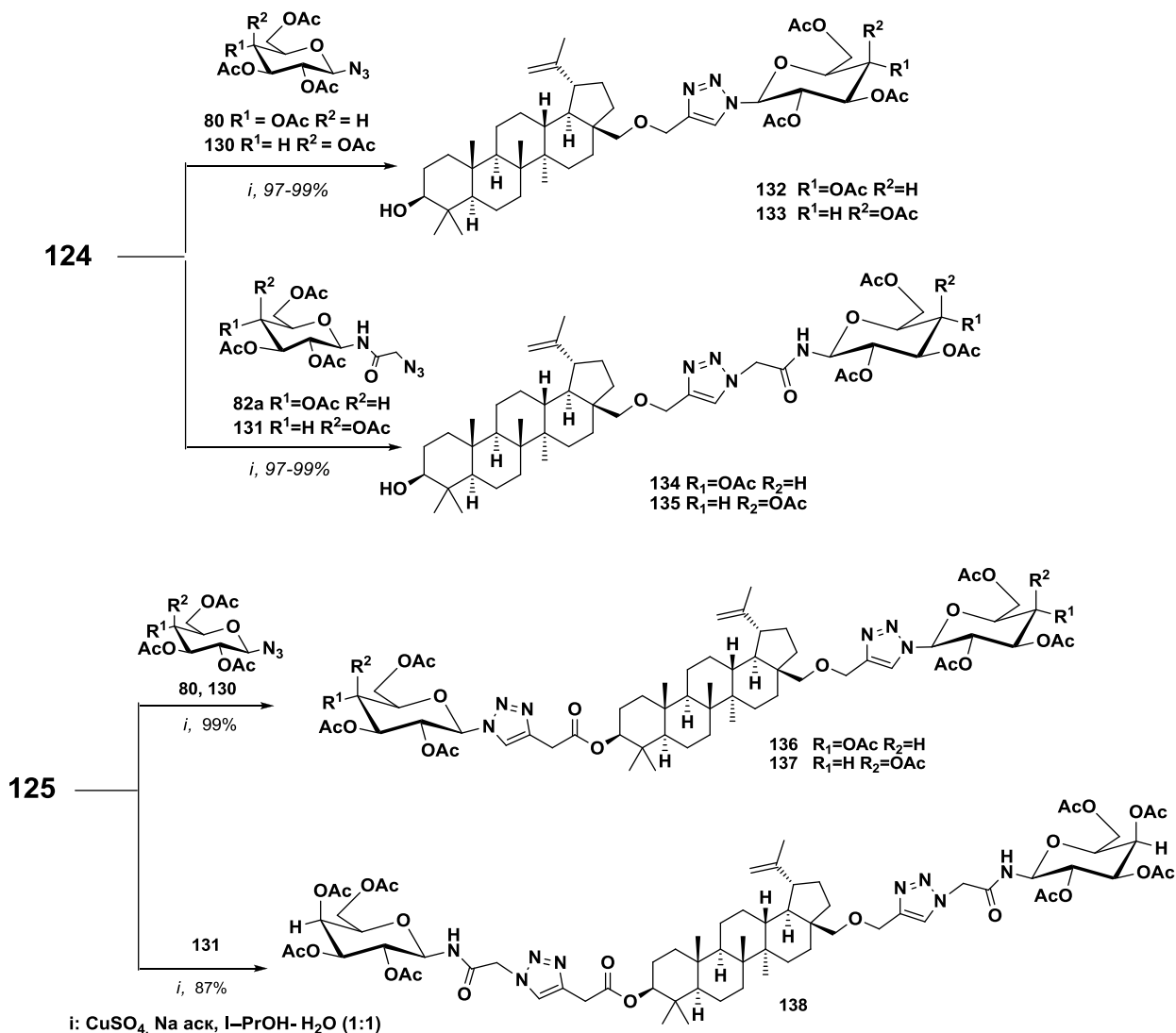
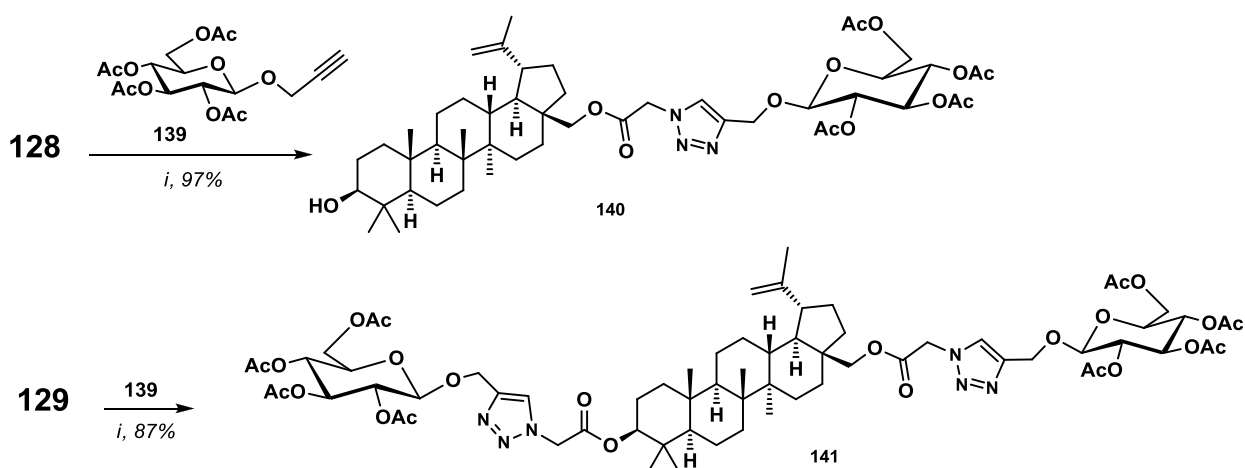


Схема 22

Аналогичные соотношения катализаторов использованы для реакции С-28-О-азидацетилбетулина **128** и 3,28-ди-(2-азидацетил)бетулина **129** с пропаргильным эфиром глюкопиранозы **139**, в качестве растворителя использовалась смесь изопропанол-

ТГФ-вода (1:0.4:1); триазольные производные **140**, **141** получены с выходами 97 и 87% соответственно (схема 21).



i: CuSO₄, Na аск, *i*-PrOH - ТГФ - H₂O (1:0.4:1)

Схема 23

1.3.2. Синтез конъюгатов тритерпеноидов с известными анти-ВИЧ агентами

CuAAC – методология была использована для модификации тритерпеноидов с различными субстратами, включая азидные производные лекарственных препаратов, например, известного анти-ВИЧ агента азидотимидина (АЗТ).

Пропаргильные эфиры **68**, **83**, **142**, **143** ^[53] и амиды **102**, **104** ^[54] урсоловой, олеаноловой и бетулиновой кислот были введены в реакцию с азидотимидином **144** (0,8 экв) в присутствии CuI (0,2 экв), в трет-бутаноле при 70°C. В результате были получены конъюгаты **145-150** с выходом 51-61% (схема 24).

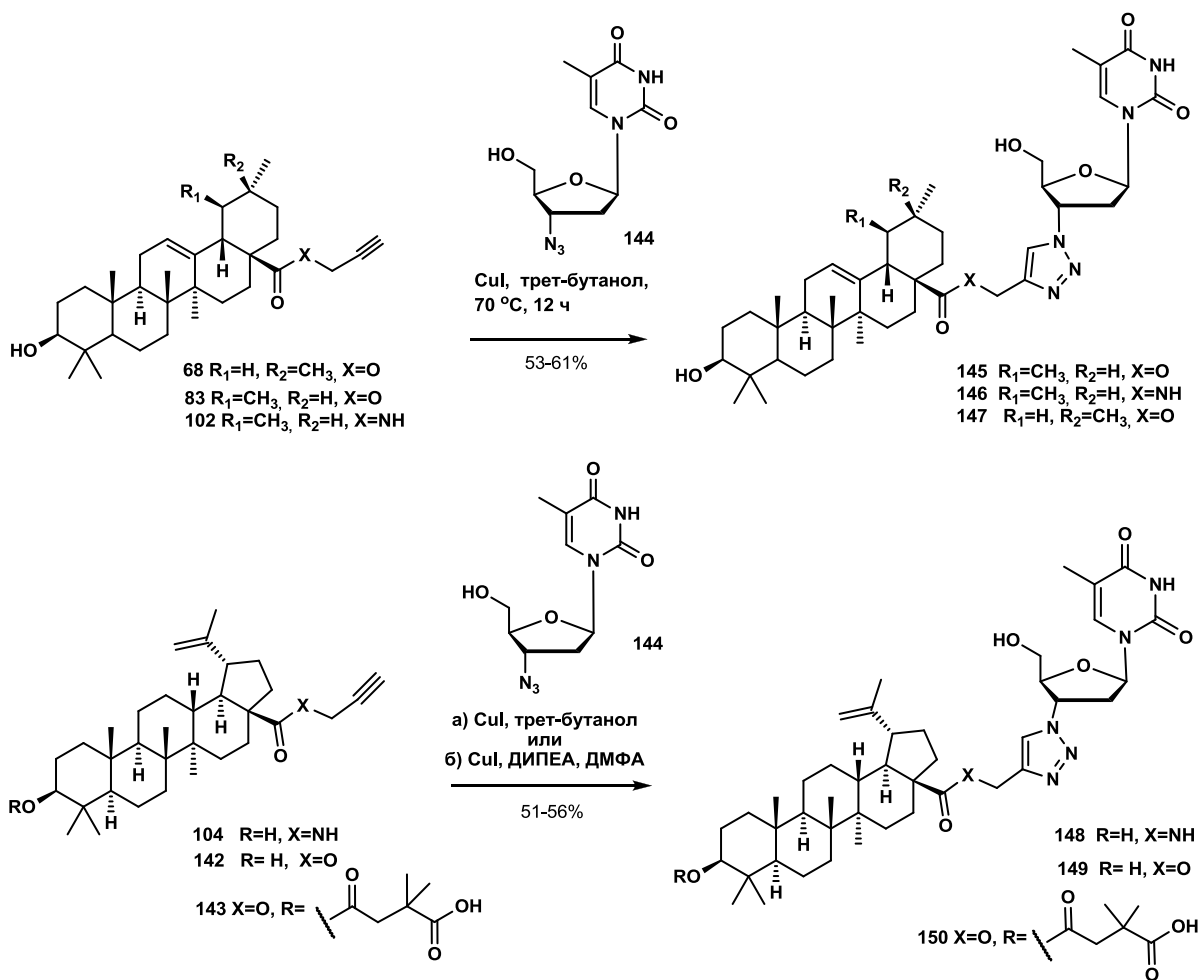


Схема 24

В аналогичных условиях получена библиотека производных бетулина ^[55]. Бетулин **14** был ацилирован по С-28 ангидридами дикарбоновых кислот **151a-d** с разной длиной цепи, далее свободные карбоксильные группы карбоновых кислот **152a-d** были превращены в пропаргилловые эфиры **153a-d** (в условиях а) или пропаргиламиды **154a-d** (в условиях б). Полученные терминальные алкины были введены в реакцию с азидотимидином **144**. Соединения **155a-d**, **156a-d** были получены с выходами 70-90% (схема 23). Полученные конъюгаты бетулина проявили умеренную анти-ВИЧ активность и цитотоксичность в отношении опухолевых клеток в микромолярных концентрациях.

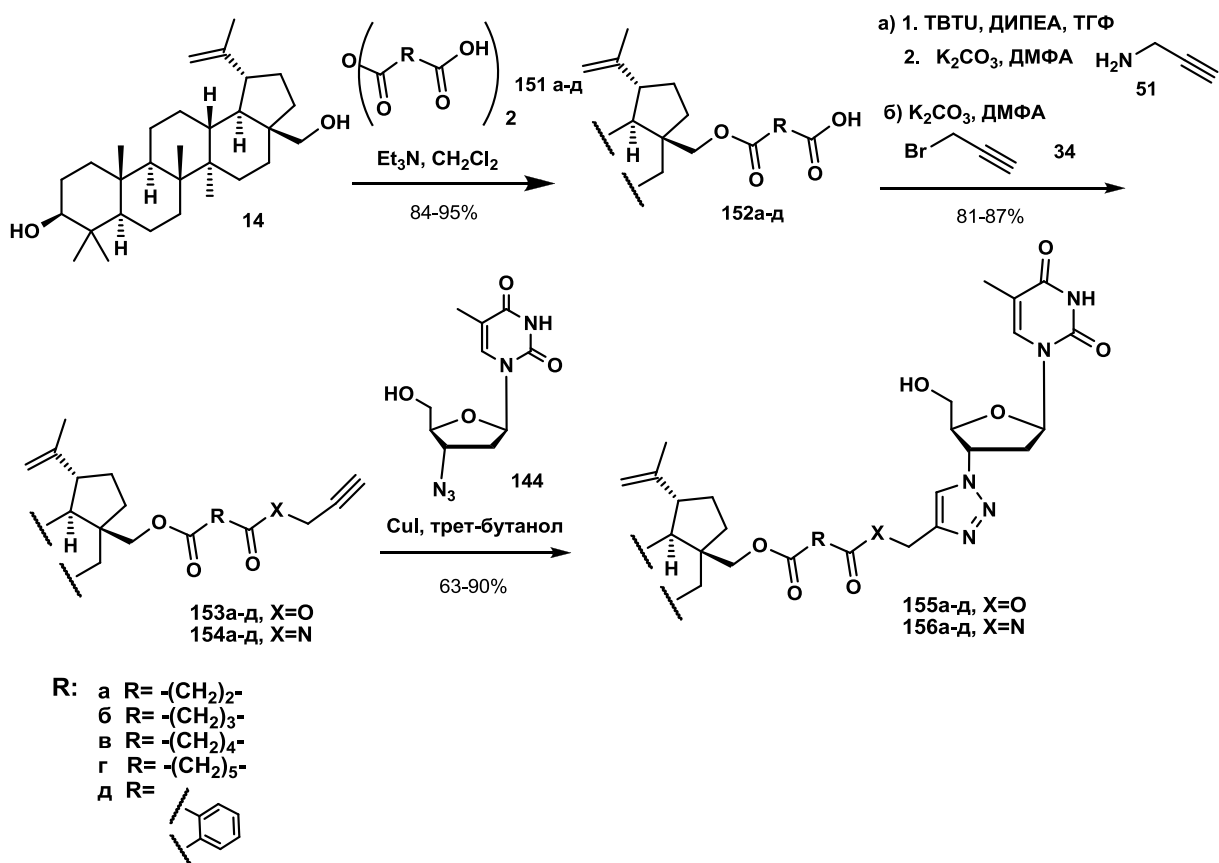


Схема 25

В работе ^[56] синтезировали производные бетулиновой кислоты **1** и бетулина **14**, содержащие 2,2'-диметилсукцильные остатки при С-3 или С-28 и триазоло-тимидиновый фрагмент (схема 26). 2,2'-Диметилсукцинат при атоме С-3 бетулинового остова входит в состав молекулы бевиримата, известного анти-ВИЧ агента, и часто вводится в тритерпеноидные производные, получаемые в качестве анти-ВИЧ агентов. Ацилированием бетулиновой кислоты **1** ангидридом 2,2'-диметилантарной кислоты и последующим алкилированием получали пропаргиловый эфир **158**. Защита гидроксильной группы бетулина **14** в положении С-28, пропаргилирование С-28-эфира приводит к соединению **161**, которое функционализировали посредством снятия защиты (соединение **162**) окисления (**163**) и ацилирования (С-28 диметилсукцинат **164**). Соединения **158**, **161-164** вводили в реакцию с азидотимидином **144** в присутствии молекулярной меди и $CuSO_4 \times 5H_2O$, в трет-бутаноле с образованием конъюгатов **159**, **165-168** с высоким выходом и селективностью.

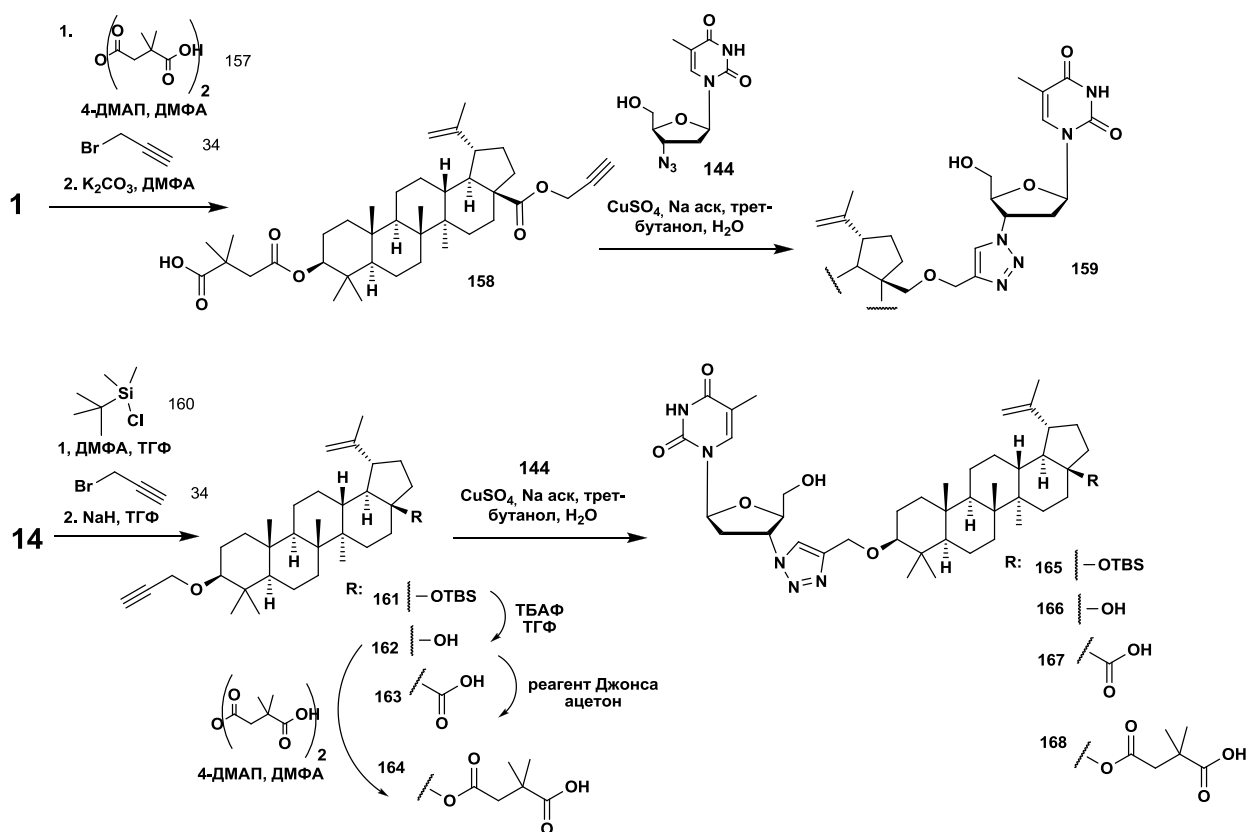


Схема 26

Введение в реакцию 1,3-циклоприсоединения производного бетулиновой кислоты, имеющего заместитель при С-3, показано [57] на примере бевиримата. На основе 3,3'-диметилсукцината бетулиновой кислоты был получен соответствующий пропаргиловый эфир, который был введен в CuAAC-реакцию с азидотимидином. Взаимодействие протекает в присутствии CuI (0,2 экв) и ДИПЕА (2 экв), в ДМФА, при 120°C, под действием микроволнового излучения. Искомый триазол получен с выходом 75%.

1.3.3. Синтез библиотек тритерпеновых соединений с алкил-, арил- или гетарилзамещенными 1,2,3-триазольными фрагментами

Для получения триазольных производных тритерпеноидов широко использованы реакции алкинильных производных с азидами, содержащими ароматический заместитель. Значительным преимуществом ароматических азидов является их доступность и высокая активность.

Синтезированы триазоло-арильные производные на основе пропаргиловых эфиров (пропаргиламинов) бетулиновой 142, [58]–[60], бетулоновой 54 [19], урсоловой 83, [61], олеаноловой 68 [62], [63] и азиатиковой 169 [64] кислот (схема 27). Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения проводилась в смеси трет-бутанол-вода (1:1), в присутствии CuSO₄×5H₂O (0.2 – 0.5 экв) и аскорбата натрия (0.2 – 0.5 экв), при нагреве до 70°C, с

высокими выходами гибридных соединений **171-176**. Реакция пропаргилпроизводного бетулоновой кислоты **170** с азидокумаринами **177а-в** ^[65] протекала в смеси CH₂Cl₂-вода (1:1) в присутствии CuSO₄ (0.05 экв) и аскорбата натрия (0.15 экв) при 40°C; триазолы **178а-в** получены с выходом 72-75% (схема 27).

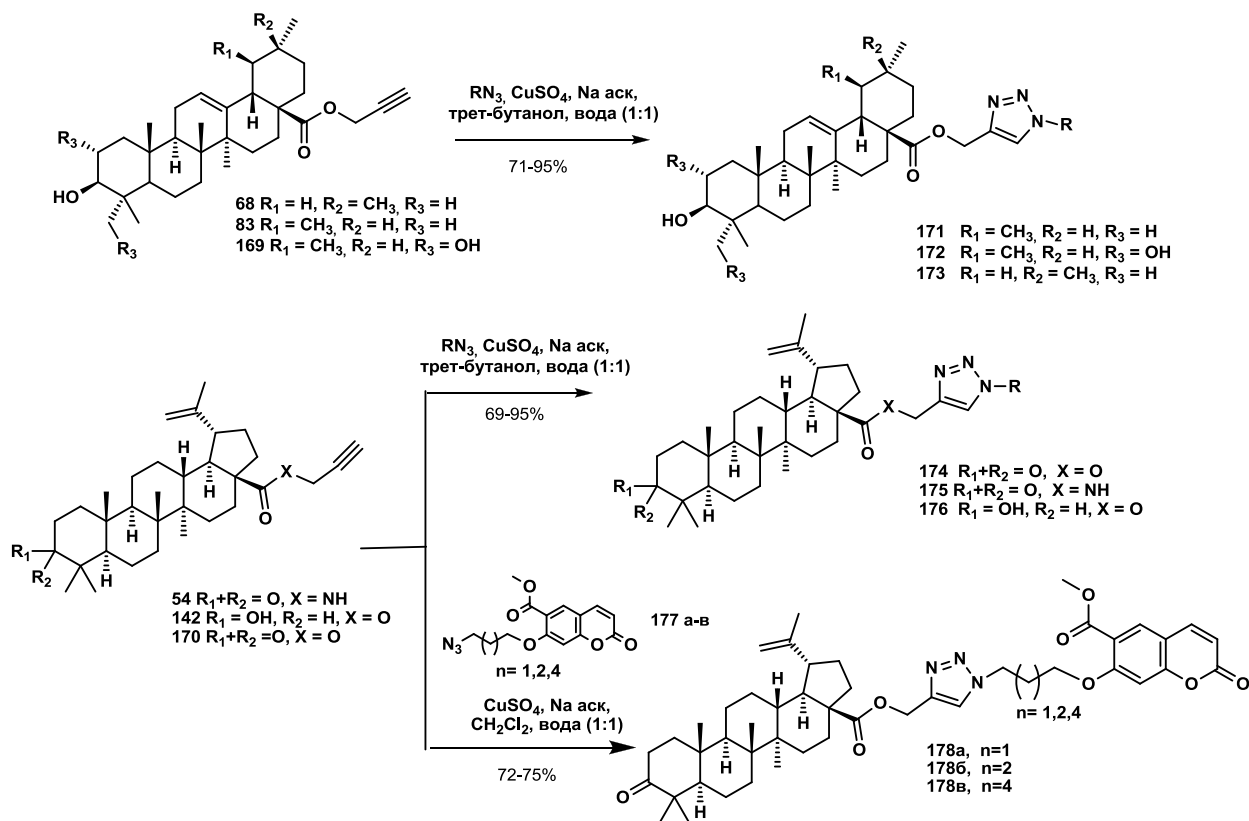


Схема 27

В работе ^[66], предложен синтез пептидных производных бетулиновой кислоты связанных через 1,2,3-триазольный фрагмент с использованием CuAAC методологии. Авторы синтезировали производные бетулиновой кислоты, содержащие аксиально или экваториально ориентированную этинильную группу при С-3 атоме и провели их реакцию с азидопептидами с получением конъюгатов с выходом 60-88%.

Описан одnoreакторный способ получения ароматических азидов из соответствующих бороновых кислот, азида натрия и С-28, С-3-дизамещенного пропаргильного эфира **179** (схема 28) ^[58]. Избыток арилборной кислоты (1.2 экв) с азидом натрия (1.2 экв) превращается в соответствующий ароматический азид и реагирует с дипропаргильным эфиром бетулиновой кислоты **179** (1 экв) в присутствии CuSO₄×5H₂O (0.1 экв) и аскорбата натрия (0.5 экв), в метаноле при комнатной температуре, с выходом целевых арилтриазольных производных **180** 92-98% (схема 28).

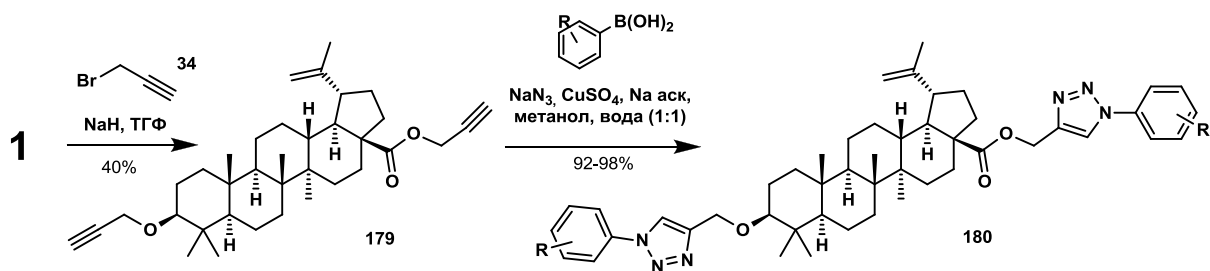


Схема 28

Описано ^[63] региоселективное получение 1,4-, и 1,5-дизамещенных триазолов олеаноновой кислоты **181** с ароматическим заместителем (схема 29). CuAAC-реакция, катализирующая получение 1,4-дизамещенных триазолов **183**, была осуществлена в присутствии CuI (0,5 экв) и триэтиламина, без растворителя, под действием микроволнового излучения, с выходами 90-98%.

Катализ комплексами рутения (RuAAC) приводит к селективному получению 1,5-дизамещенных триазолов **184**. Реакция проводилась с комплексом рутения ($\text{Cp}^*\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) (0,05 экв), в ДМФА, под действием микроволнового излучения (3-5 мин), с выходами 90-98%.

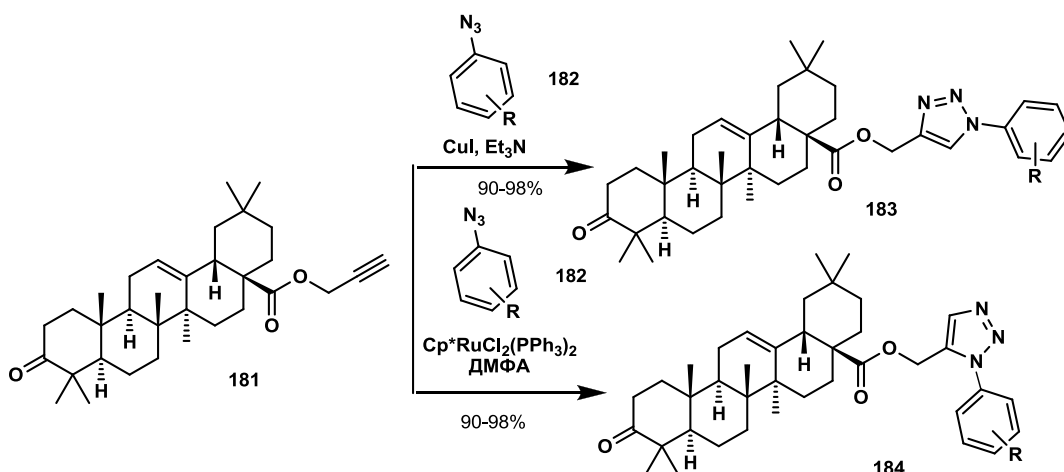


Схема 29

В работе ^[67] С-3 замещенный пропаргильовый эфир бетулиновой кислоты **186** вводили в реакцию с ароматическими и моносахаридными азидами, с целью исследования цитотоксичности полученной библиотеки триазольных производных (схема 30). CuAAC-реакция протекает в стандартных условиях: $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (0,1 экв), аскорбат натрия (0,5 экв), трет-бутанол-вода (1:1), при комнатной температуре, с выходами 92-98%.

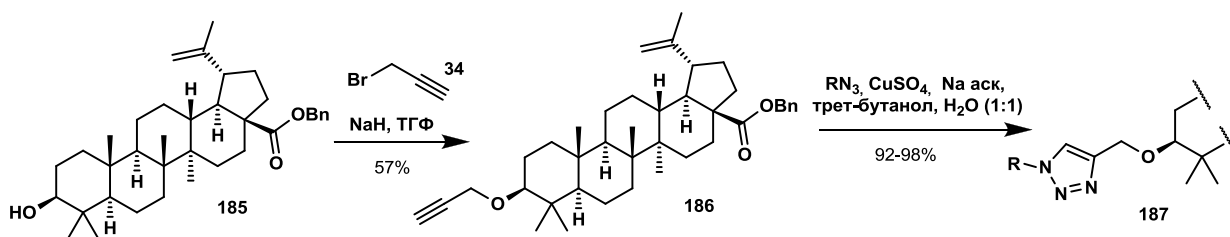


Схема 30

Получен ^[68] димер бетулиновой кислоты и диосгенина (**схема 31**). Пропаргильовый эфир **186** был введен в клик-реакцию с 5-азидовалерьяновой кислотой **188**. Реакцию проводили в смеси CH_2Cl_2 -вода (1:1), при комнатной температуре, в присутствии $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (0,04 экв), ТБТА и аскорбата натрия (0,04 экв), с выходом 95%. Диосгенин ацилировали полученной кислотой, с получением гибридного тритерпенового соединения **190**.

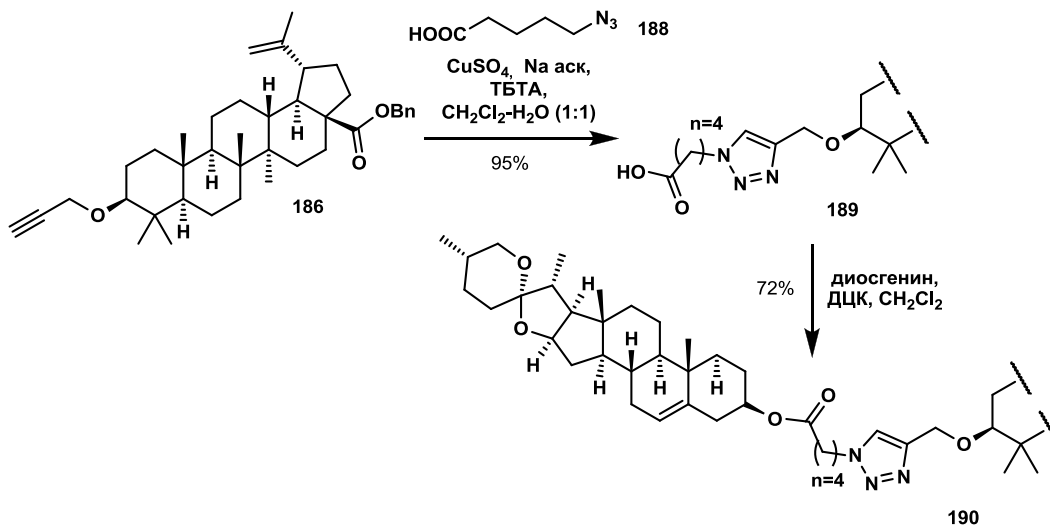


Схема 31

В работе ^[69] изучено получение и превращения α,β -гидроксиалкина лупанового ряда **192**. Взаимодействием ацетата бетулиналя **62** с этинилмагний бромидом **191** получили гидроксиалкин **192**, который окисляли до алкинилкетона **193** (**схема 32**). Реакцией алкинов **192** и **193** с ароматическими азидами в тетрагидрофуране, в присутствии CuI (0.45 экв), при нагревании в течении 78 ч получали триазолы **194**, **195** с выходами 69-85%.

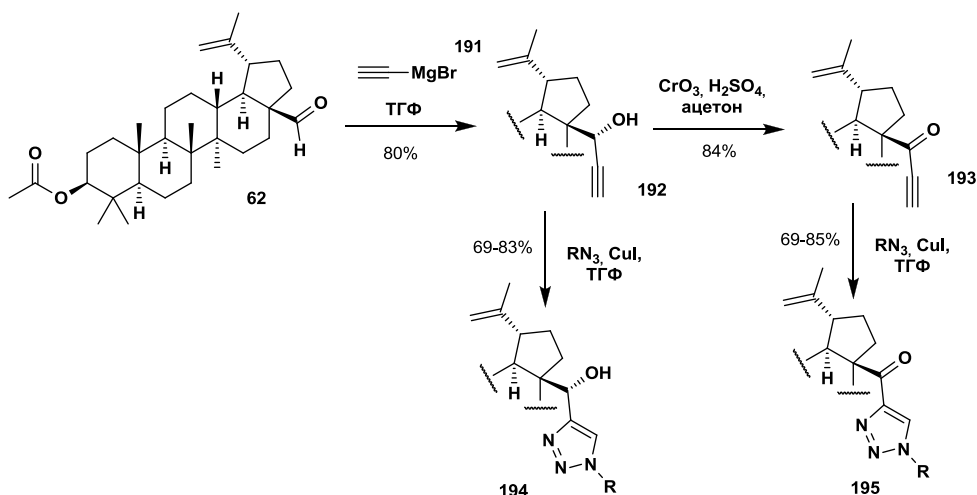


Схема 32

В работе ^[70] тройная связь по С-3 бетулоновой кислоты введена посредством реакции с этинилмагнийбромидом **191** в ТГФ (схема 33). Показано, что в ходе реакции образуется преимущественно 3 α -алкинил,3 β -гидрокси производное **196** (82%, выход 3 β -алкинильного продукта 11%). Полученный терминальный алкин **196** был введен в реакцию с азидопептидами **197** в присутствии CuI (0,15 экв), в толуоле при комнатной температуре, с выходом триазола **198** 60-88%. В аналогичных условиях протекает реакция минорного 3 β -алкинила, с выходом 73%.

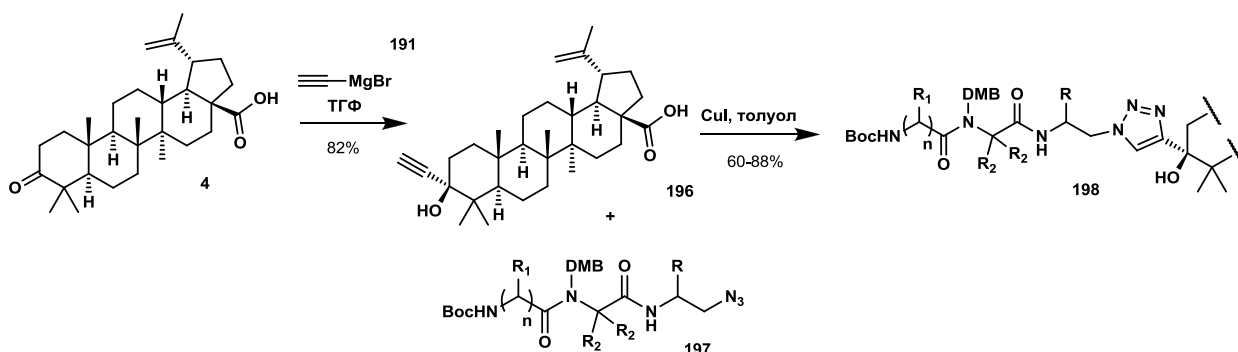


Схема 33

Бабенек и др. ^{[71],[72]} в своих работах осуществили селективное ацилирование спиртовой группы бетулина **14** пропиолил хлоридом **199**, а также обеих гидроксильных групп (схема 34). Показано, что полученные терминальные алкины **200** и **201** реагируют с азидами разной природы (ароматические, алифатические, сахара) в присутствии 0.1 экв CuI, при кипячении в толуоле. Выход соединений **202**, **203** составил 35-78%.

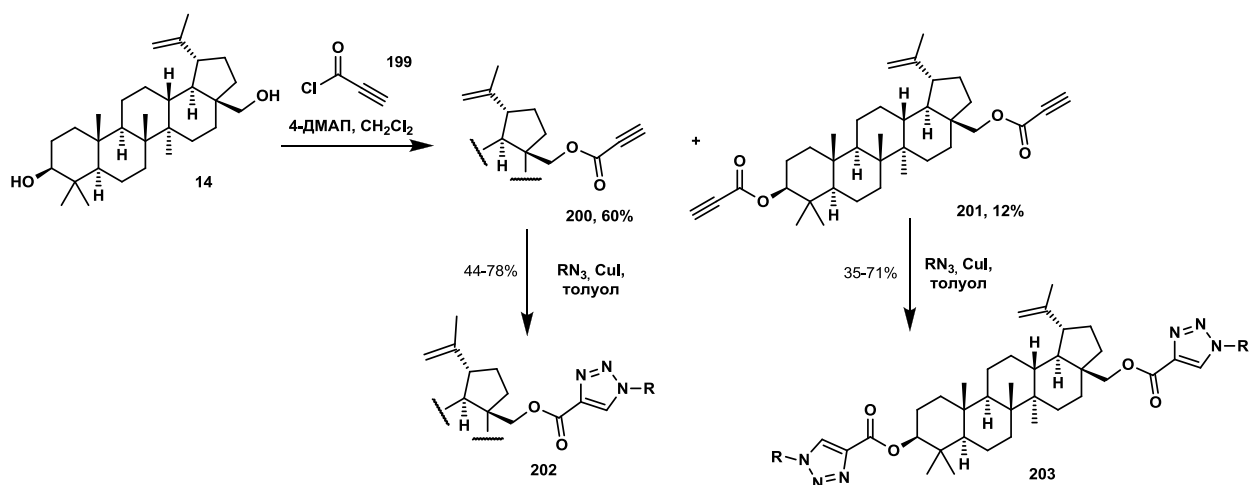


Схема 34

Этот же коллектив авторов получил^[73] гибридные производные бетулина и хинолина с триазольными линкерами.

Так, в работе^[74] олеаноловая кислота была ацилирована 4-пентиновой и 5-гексиновой кислотами **205а-б**, в CH_2Cl_2 , в присутствии ДЦК и 4-ДМАП (схема 35). Полученные терминальные алкины **206а-б** были введены в реакцию с рядом ароматических азидов, в стандартных условиях. Искомые триазолы **207а-б** были получены с выходами 47-93%.

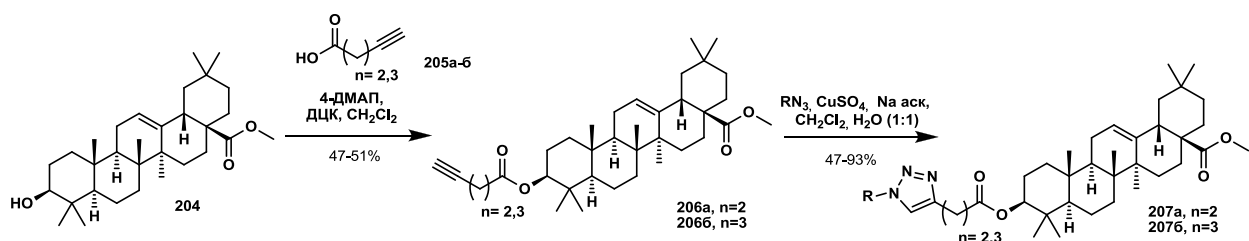


Схема 35

Также сообщается^[75] об ацилировании 4-пентиновой кислотой **205а** гидроксильной группы бетулиновой кислоты. Полученный терминальный алкин был введен в реакцию 1,3-циклоприсоединения с азидом тиоколхицина **210** (схема 36). Реакция протекает в присутствии $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,02 экв), аскорбата натрия (0,1 экв), и 1,4-дизабидило[2.2.2]октана (ДАБЦО) в качестве основания. В качестве растворителя использовалась смесь трет-бутанол-вода (1:1), в присутствии 1 капли CH_3COOH (конец), выход триазола **211** составил 51%.

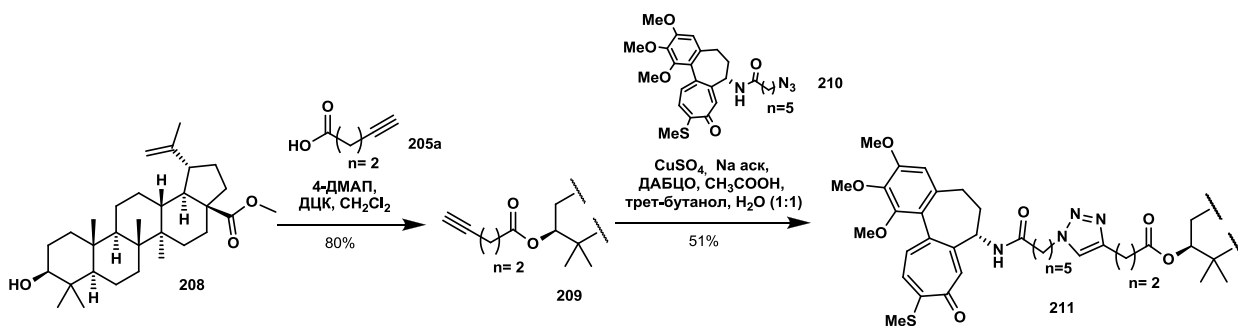


Схема 36

Доступным и эффективным способом присоединения азидогруппы к тритерпеновому остову является алкилирование карбоксильной группы при атоме С-28 избытком дибромалкана с последующим замещением терминального брома в соединениях **212а-б** - **214а-б** на азид (схема 37) [76],[77]. Полученные без выделения тритерпеновые азиды **215а-б** – **217а-б** вводили в реакцию тритерпеновых азидов с пропаргилловыми эфирами анилина **218** и **219**. Реакция протекала в смеси CH_2Cl_2 – вода (1:1), в присутствии каталитической системы $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (1 экв) - аскорбат натрия (1 экв). В первой работе были получены триазольные производные **220а-б** – **222а-б**, содержащие один тритерпеновый фрагмент (выход 81-95%). Два тритерпеновых азид присоединяли к N,N'-дипропаргиланилину **219**, получали соответствующие гибридные соединения **223а-б** – **225а-б** с выходом 56-88%.

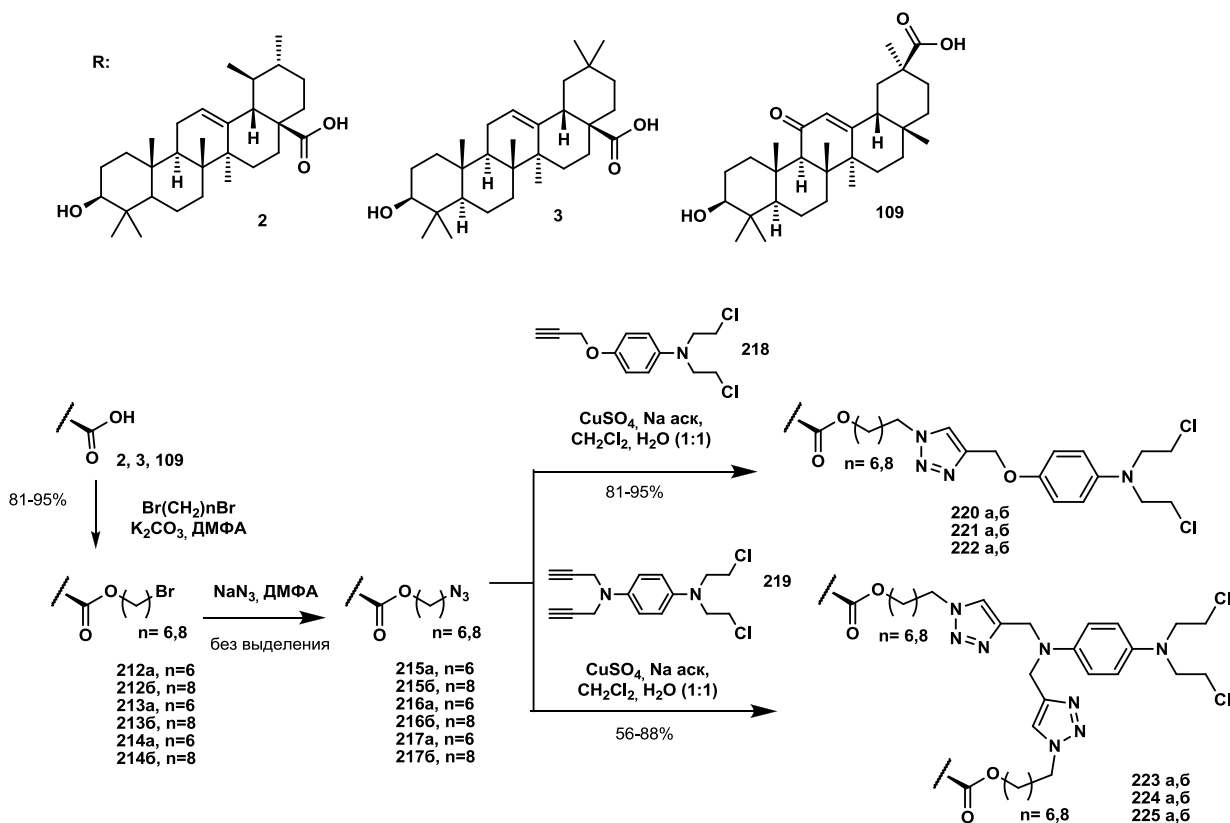


Схема 37

В работе ^[59] 2-(азидоэтил)амид бетулоновой кислоты **226** использовался для получения соответствующих триазольных производных в присутствии $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ и аскорбата натрия (схема **38**). Реакция протекает при нагреве в смеси трет-бутанол-вода (1:1), с образованием триазолов **229** (выход 79-86%).

В работе ^[78] описано получение N-(3-азидопропил)амид урсоловой кислоты **227** и его реакции с низкомолекулярными терминальными алкинами, в стандартных условиях ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$, 1,7 экв, аскорбат натрия, 3,4 экв), в ДМФА, при комнатной температуре. Целевые триазолы **230** получены с выходом 65-80%.

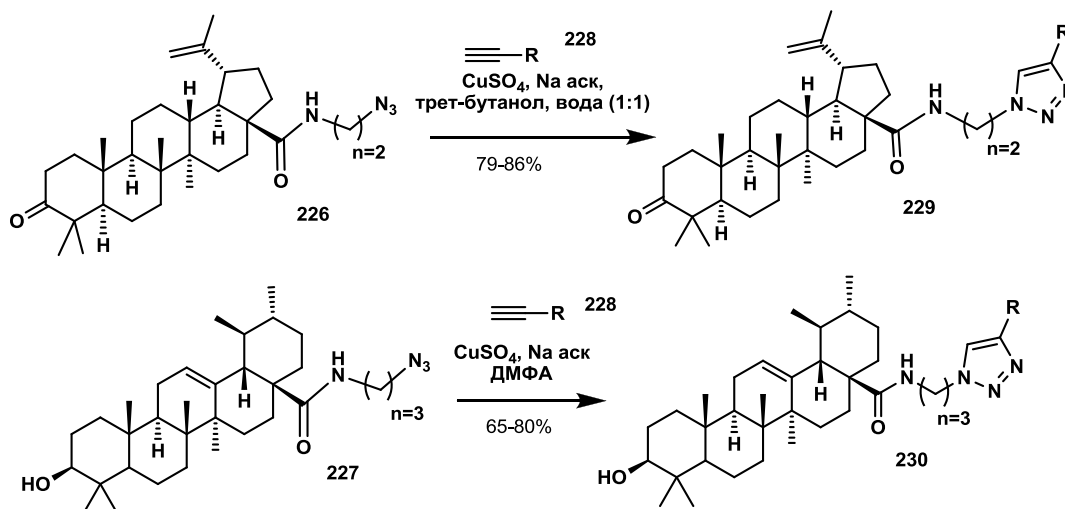


Схема 38

Тритерпеновые кислоты могут быть легко ацилированы уксусным ангидридом ^[79] или хлорангидридом монохлоруксусной кислоты ^[80]. 2-хлороацетаты олеаноловой **232** ^[81] и бетулиновой **236** ^[82] кислот были подвергнуты нуклеофильному замещению с азидом натрия, а полученные азиды **233**, **237** введены в реакцию с низкомолекулярными ароматическими и алифатическими терминальными алкинами. Показано, что реакция протекает в стандартных условиях (растворители: смесь CH_2Cl_2 -вода (1:1) для производных олеаноловой и сухой ДМСО для производных бетулиновой кислоты), при комнатной температуре, с выходами 70-98%.

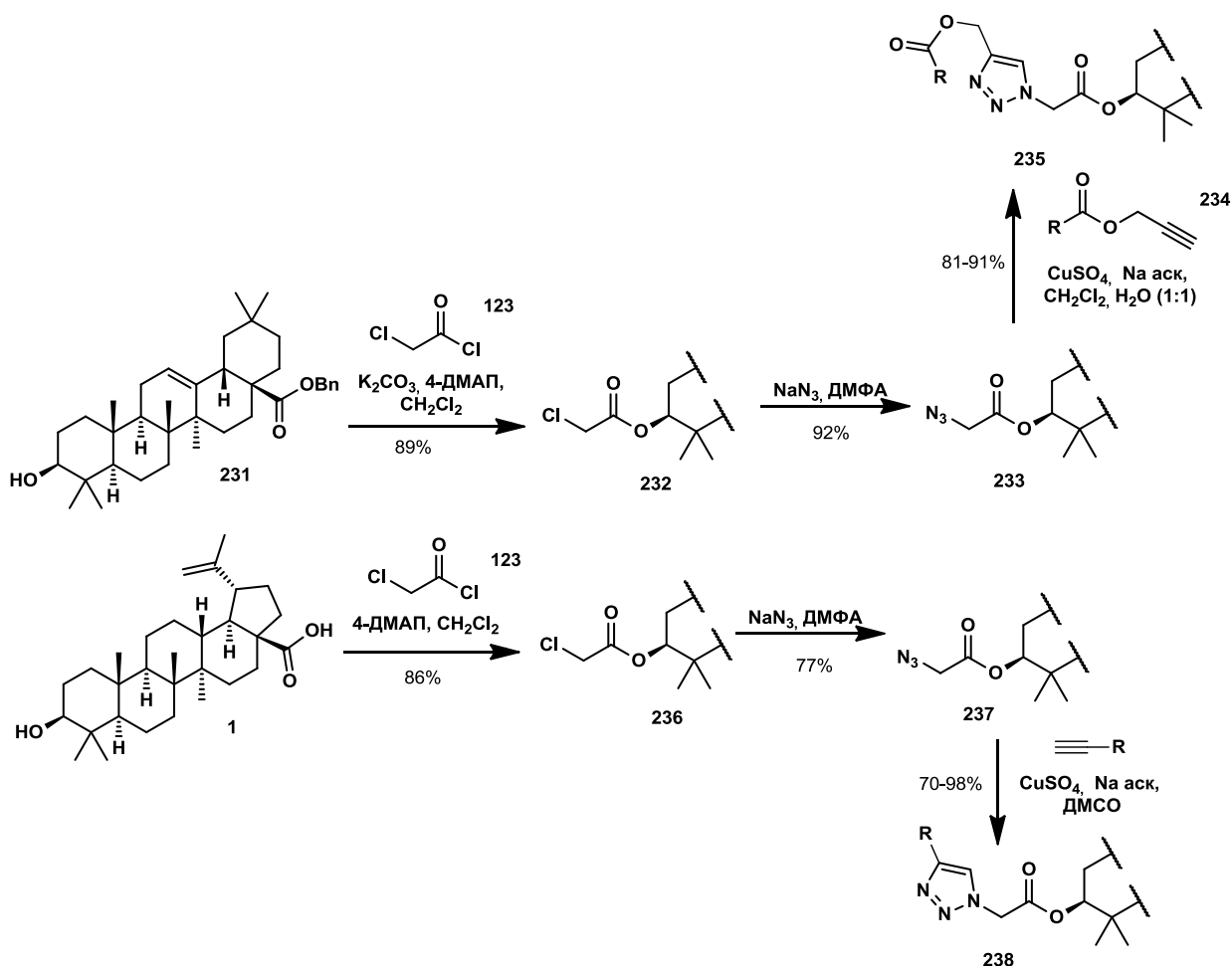


Схема 39

Работа ^[83] интересна синтетическим подходом, при котором к тритерпеновому остову присоединялись соединения, уже содержащие триазольные гетероциклические фрагменты (схема 40). Так, С-28 триазольные производные урсоловой кислоты были получены в этой работе посредством алкилирования карбоксильной группы урсоловой кислоты 2-хлоро-N-((1-арил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)ацетамидами **244**. Триазольные производные **243** были получены посредством реакции ароматических азидов **239** с пропаргиламином **51**, в классических условиях ^[84]. Полученные 4-метиламино-1,2,3-триазолы **243** были ацилированы хлорангидридом монохлоруксусной кислоты **123** с получением соединений **244**, которые дальше использовались в реакции с урсоловой кислотой **2**. Алкилирование осуществляли в ацетонитриле (60°C) в присутствии K₂CO₃, в результате получили соединения **245** (выход 80-86%).

С использованием 1-арил-1Н-1,2,3-триазол-4-карбальдегидов **242**, полученных из триазолзамещенного спирта **241**, осуществлена модификация урсоловой кислоты **37** по положению С-2 (схема 40). ^[85] Показано, что реакция в α-положение С-3 кетогруппы урсоловой кислоты **37** протекает под действием КОН (10 экв) в этаноле при незначительном (30°C) нагреве, с образованием соединений **246** (выход 75-82%).

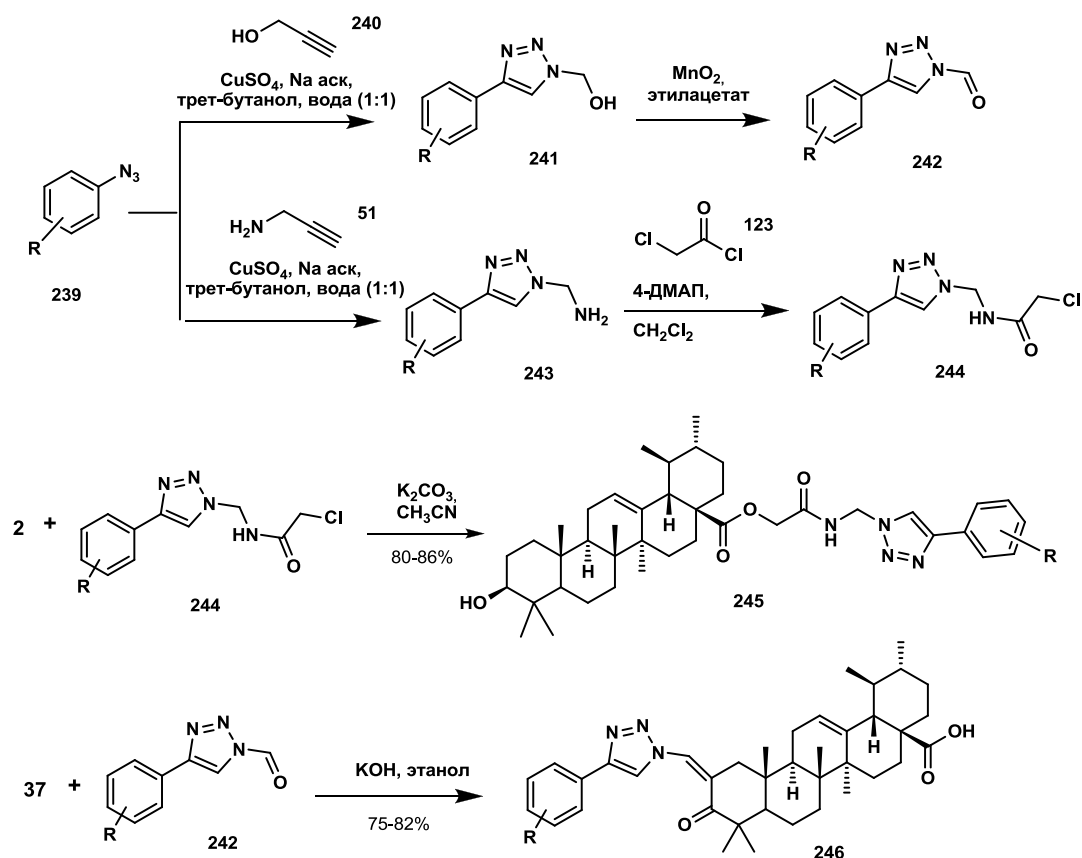


Схема 40

Еще один пример модификации триазольного производного тритерпеновым соединением описан в работе [15]. Полиоксиэфирное производное талидомида, содержащие 1,2,3-триазольный линкер, алкилировали 2-бромэтилурсолатом.

Известны примеры CuAAC-реакции с участием дизамещенных алкинильных производных тритерпеноидов (схема 41). Так, в работе [86] α, β -гидроксиалкин ацетата бетулина **248** был введен в реакцию 1,3-циклоприсоединения, с получением 4,5-дизамещенного 1H-1,2,3-триазола **249**. Азид натрия (1 экв) реагирует с дизамещенным алкином **248**, активированным карбоксиметильной группой, без применения катализатора, в сухом ДМФА при нагреве, с выходом 43%. В этой же работе показаны подходы к синтезу тризамещенных 1,2,3-триазолов с использованием диазосоединений.

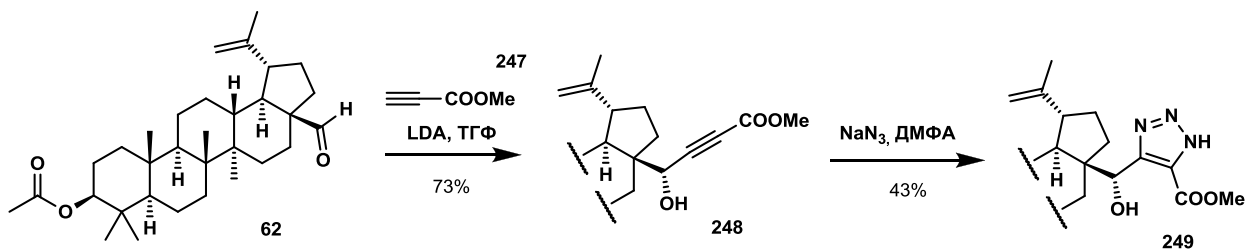


Схема 41

1,2,3-триазольный цикл также может использоваться в качестве линкера, соединяющего два тритерпеновых фрагмента. Димерные тритерпеноиды мало описаны в

литературе, однако есть данные об антидиабетической активности ^[87] димерных производных олеаноловой кислоты, а также предполагается, что димерные производные урсоловой кислоты, за счет синергетического влияния фармакофоров, способны проявлять заметную противораковую активность ^[88]. Димеры тритерпеновых кислот с триазольным фрагментом в структуре представлены С-28-замещенными терпеноидами.

В работе ^[40], помимо получения и исследования противовирусной активности гликозилированных производных тритерпеновых кислот на основе пропаргильных эфиров (схема), было получено димерное соединение **251**. Пропаргиламид эхиноцистовой кислоты **102** был введен в реакцию с 1,3-дiazидопропаном **250**, с образованием соответствующего продукта **251** (схема **42**). Реакция протекает в условиях, аналогичным описанным выше (схема **16**), с выходом 87%.

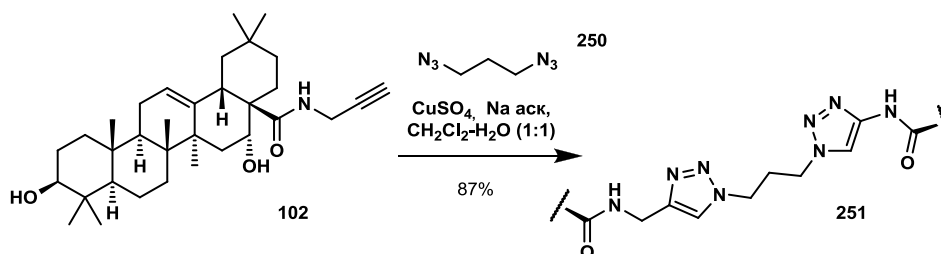


Схема 42

Изучены ^[89] подходы к синтезу димеров тритерпеновых кислот, связанных через триазольный фрагмент (схема **43**), описана ^[90] пространственная структура димеров урсоловой кислоты с олеаноловой и азиатиковой. Для синтеза использовался 3-азидопропиловый эфир урсоловой кислоты **252**, полученный посредством алкилирования урсоловой кислоты 1,3-дибромопропаном и последующего замещения брома на азид. Пропаргильные эфиры урсоловой, коросоловой, азиатиковой, бетулиновой и олеаноловой кислот получены в соответствии с литературными методиками. CuAAC-реакция была проведена в присутствии $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (1 экв) и аскорбата натрия (2 экв), а тетрагидрофуране при нагреве до 60-70°C. Целевые димеры получены с выходом 74-84% и проявили селективную токсичность относительно клеточной линии MDA-MB-231 в пределах $1.4 \pm 0.1 - 7.4 \pm 1.9 \mu\text{M}$.

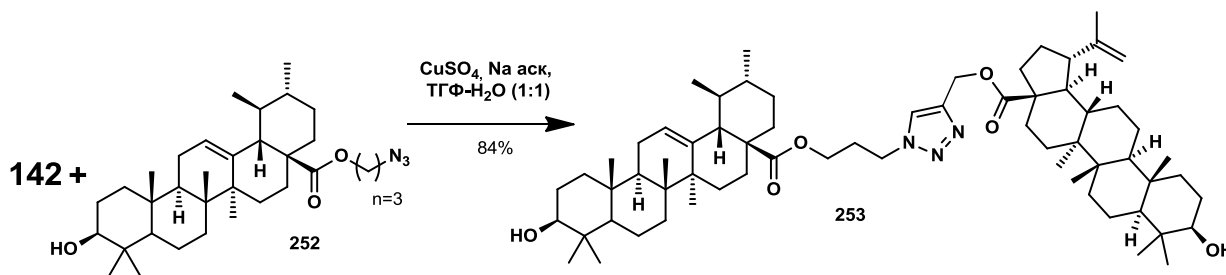


Схема 43

На схеме представлен пример получения димера урсоловой и бетулиновой кислоты
253.

1.3.4. Синтез С-2 триазилилзамещенных производных тритерпеновых кислот

Модификация кольца А по положению С-2, с получением триазольного цикла, представлена реакциями терминальных алкинов при С-2 с азидо-глюкопиранозидами и азидо-нуклеозидами.

Спивак и др. в ряде работ ^{[16][91][92]} представили способы введения одной или двух тройных связей по положению С-2 бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот.

Способ замещения α -водорода при кетогруппе описан выше ^[14], далее кетогруппа была стереоселективно восстановлена до 3β -гидроксильной. В работе ^[16] показано, что соотношение двух изомеров (**254a** – с экваториально ориентированной пропинильной группой, **254b** – с аксиально ориентированной), образующихся в ходе замещения α -водорода, зависит от выбора растворителя и температуры реакционной смеси. Так, использование вместо ДМФА ТГФ приводит к неполной конверсии и увеличению доли изомера **Б**, также доля изомера **254b** возрастает при проведении реакции в ДМФА и нагреве до 80°C, притом с течением времени доля изомера **Б** растет. Ди-пропинилзамещенное тритерпеновое производное **256** получено посредством замещения водородов при С-2, в присутствии трет-бутилата калия, в сухом ДМФА под атмосферой аргона (схема 45). CuAAC-реакция между терминальными алкинами и β -D-глюкопиранозил азидом **80** осуществлена в трет-бутаноле (40°C), при катализе $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (0,2 экв) и медным порошком (0,55 экв), с выходами 76-91% (схема 45). Показано, что использование классических условий ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$, аскорбат натрия, трет-бутанол – вода = 1:1) значительно уменьшает выход (не более 30%) из-за низкой растворимости субстрата. Изучено влияние структуры субстрата на протекание реакции, показано, что реакция с **254b** протекает быстрее, подобрано время полной конверсии изомера **254a**.

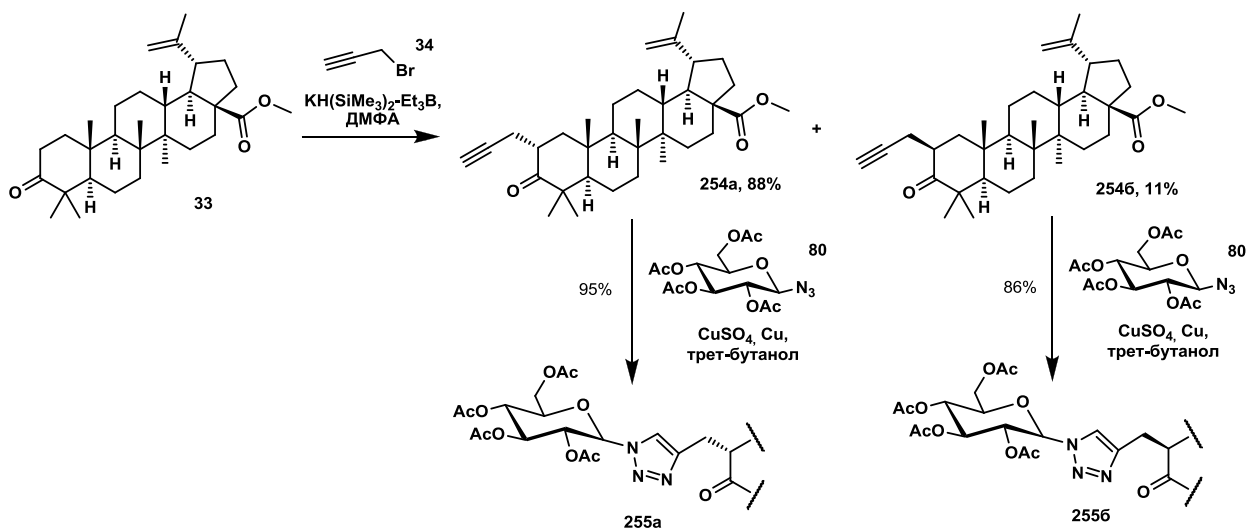


Схема 44

Реакция **80** с дизамещенным алкином **256** протекает в условиях, выбранных ранее, притом циклоприсоединение идет одновременно по обоим тройным связям, даже при недостатке азида (**схема 45**). Выход дизамещенного триазола **257** при соотношении азид-тритерпеновый алкин 2:1 составил 86%.

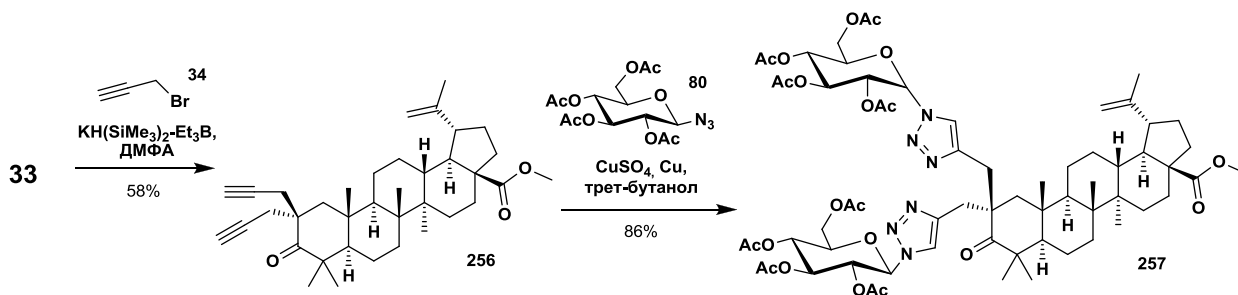
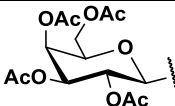
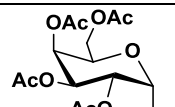
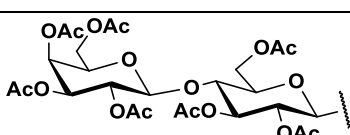
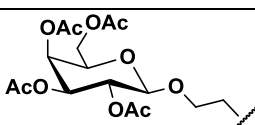
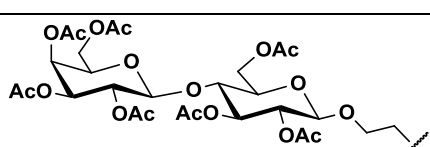
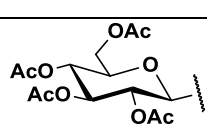
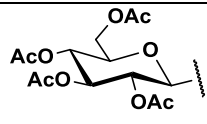


Схема 45

Далее в ходе работы, С-2 пропилильные производные бетулиновой, урсоновой и олеаноловой кислоты были введены в реакцию с азидами моно-, и дисахаридов, в которых азидогруппа присоединена к С-1 глюкопиранозы через алкильный линкер, в условиях, подобранных ранее, с выходами 86-92%.

Таблица 3, «Гликозилирование тритерпеновых кислот по положению 2»

Исходный тритерпеноид	R	Номер	Выход, %
Бетулиновая кислота		258a	95

Бетулиновая кислота		258б	90
Бетулиновая кислота		258в	70
Бетулиновая кислота		258г	84
Бетулиновая кислота		258д	90
Бетулиновая кислота		258е	89
Урсоловая кислота		259	85
Олеаноловая кислота		260	93

Также в статье^[91] использован способ получения триазолов в ходе трехкомпонентной реакции пропаргилового эфира, азид натрия и эпихлоргидрина **262**^[93]. При реакции эпихлоргидрина с 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозо β-пропаргилгликозидом **261** получен 3-азидо-[1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетио-β-D-глюкопиранозо-1-ил)-метиле-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропан-2-ол **263**, который был введен в реакцию с С-2 пропинильным производным бетулиновой кислоты **254а**. Реакция осуществлена трет-бутаноле (70°C), в присутствии CuI (0,2 экв), с выходом 62%. Был проведен подбор условий реакции, в ходе которого было установлено, что реакция с триазоло-азидом протекает в условиях, подобранных ранее (трет-бутанол, CuSO₄×5H₂O, порошок меди), с выходом менее 20%, также не удалось достичь удовлетворительного выхода при использовании CuI и ТГФ.

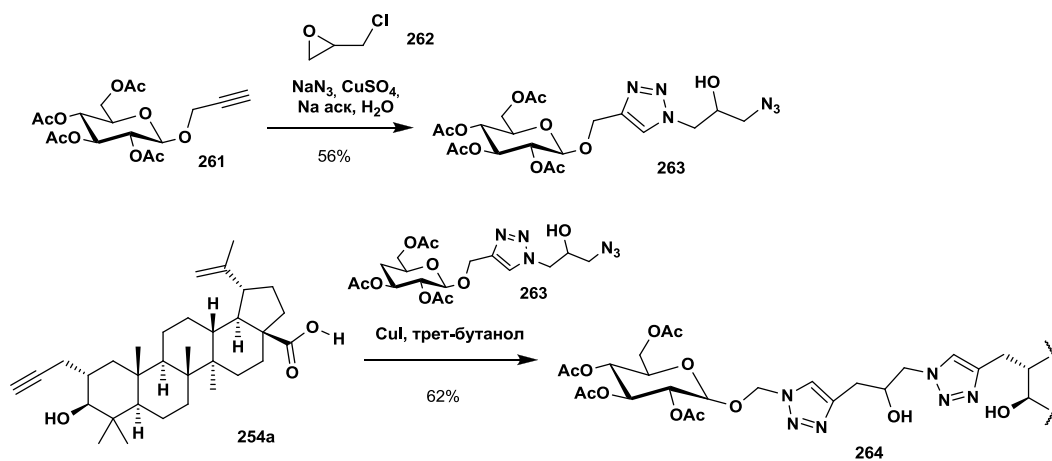


Схема 46

Наконец, **254a** был функционализирован по положениям С-3 и С-28 и введен в реакцию с азидотимидином **144** в стандартных условиях ^[92] (схема 47). Таким образом, показано, что заместители при С-3 и С-28 не влияют на реакционную способность терминального алкина, присоединенного по положению С-2 тритерпенового остова.

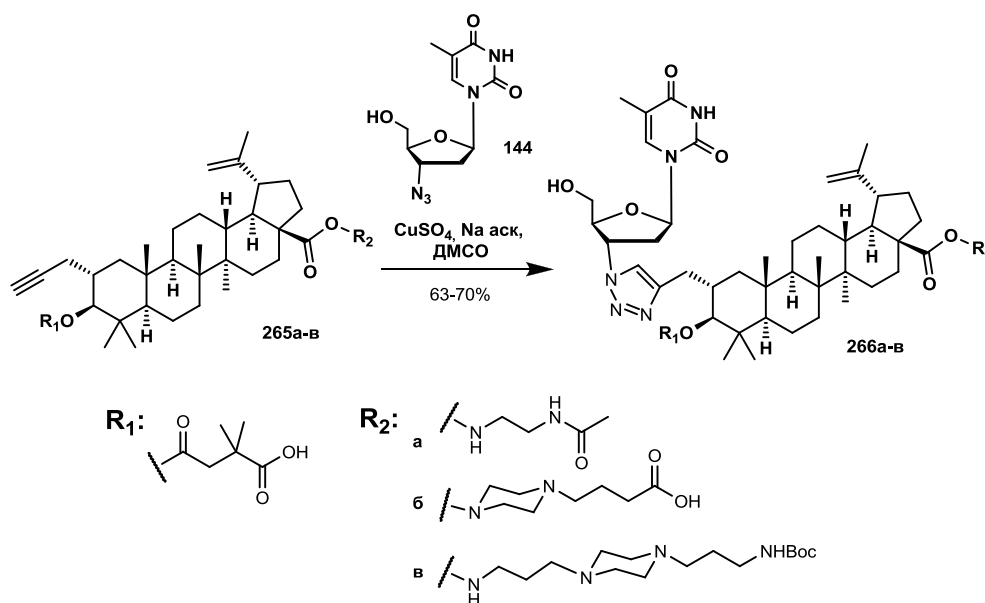


Схема 47

Также реакция **254a** с азидотимидином была исследована в работе ^[94], притом полученные триазольные производные показали низкую цитотоксичность и наличие анти-ВИЧ активности.

1.3.5. Синтез триазолилзамещенных производных лупановых тритерпеноидов по атому С-30

Для тритерпеноидов лупанового ряда легко ^[95] аллильное галогенирование по изопропенильному фрагменту, открывающее перспективы к дальнейшей функционализации бетулина, бетулоновой и бетулиновой кислоты по С-30.

В работах [96]–[98] в рамках клик-методологии, на основе 30-бромзамещенных производных бетулина **271** и бетулиновой кислоты **272**, **273** синтезированы соответствующие азиды **274–276** (схема 48). Показано, что азиды **274–276** реагируют с низкомолекулярными ароматическими алкинами в стандартных условиях ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$, аскорбат натрия), в качестве растворителя использовались ДМФА или смесь трет-бутанол – вода (1:1), давая с высокими (80% и выше) выходами соответствующие 30-арилтриазолилпроизводные **277–279**.

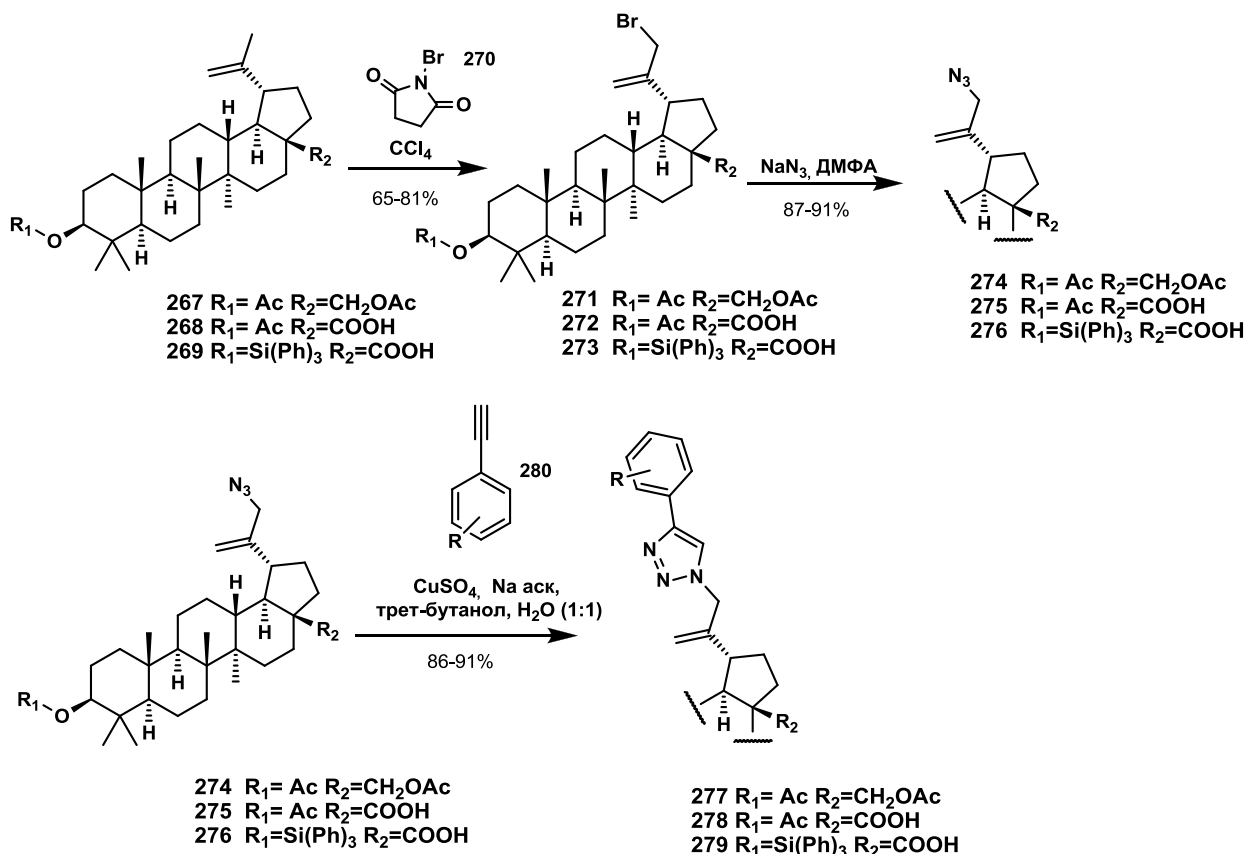


Схема 48

Работа [99] показывает возможность одnoreакторного синтеза триазолов с использованием тритерпеновых бромидов **272** и **281** (схема 49). Бромпроизводное тритерпеноида (1 экв), терминальный алкин (1,2 экв), порошок меди (6 мг) насыщенные водные растворы CuSO_4 и азиды натрия нагревали в трет-бутаноле (75°C). Триазолы **282** (производные бетулина) получены с выходом 90–95%, выход производных бетулиновой кислоты **278** составлял 65–88%.

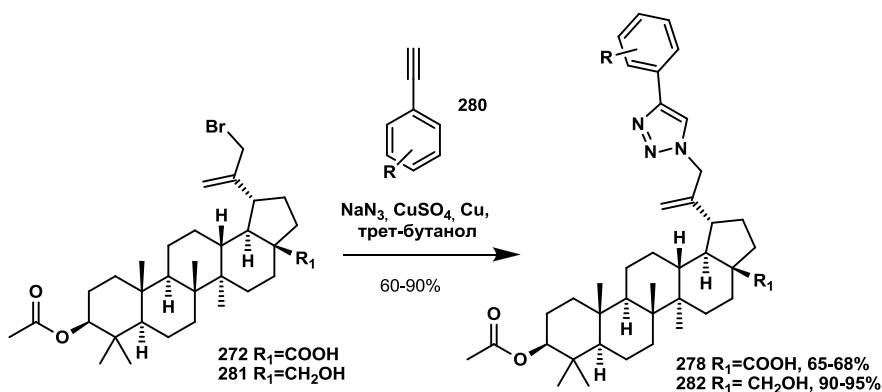


Схема 49

Взаимодействие азидов диацетата бетулина **274** и ацетата бетулиновой кислоты **275** с C1-пропаргильным эфиром тетра-N-ацетил-D-галактозамина **283** (1,2 экв) описано в работе [100] (схема 50). Реакция протекает в сухом ДМФА, в присутствии CuI (0.2 экв) и диизопропилэтиламина (0.2 экв) с образованием соединений **284**, **285** (выход 78 и 81%).

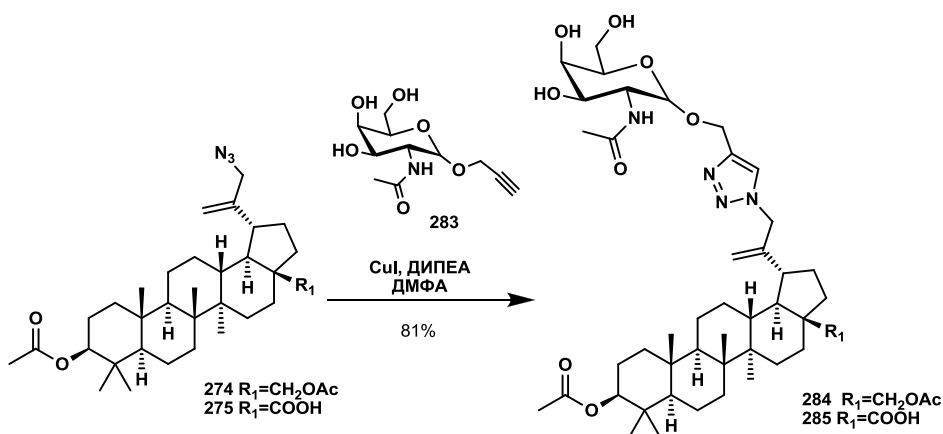


Схема 50

Также в реакцию 1,3 диполярного циклоприсоединения с азидом **274** был введен алкинилферроцен [101]. Реакция протекает с сухом толуоле (80°C), в присутствии CuI (0.1 экв) и тетраметилэтилендиамина TMEDA в качестве основания, с выходами 37-63%.

Описан [102] способ окисления C-30 диацетилбетулина **267** SeO₂ и реактивом Джонса, с получением карбоновой кислоты **286** (схема 51). Далее соединение было алкилировано пропаргилбромидом **34** с выходом 86%. Полученный сложный эфир **287** реагирует с 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-D-глюкопиранозилазидом **80** в присутствии CuI и ДИПЕА, в тетрагидрофуране, с выходом 74%.

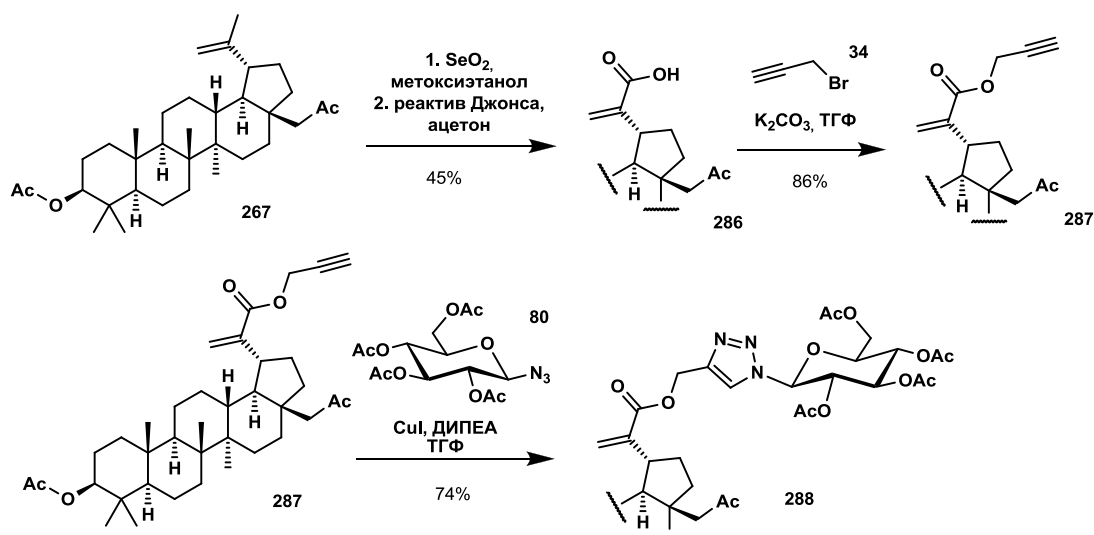


Схема 51

Двойная связь диацетата бетулина **267** может быть подвергнута озонолизу с образованием соответствующего кетона ^[103], интерес представляет введение в молекулу двух атомов хлора и последующее дегидрогалогенирование. Терминальный алкин **290** получен реакцией с PCl_5 ^[104], в пиридине (100°C), в присутствии 4-ДМАП, с высоким выходом (схема 52).

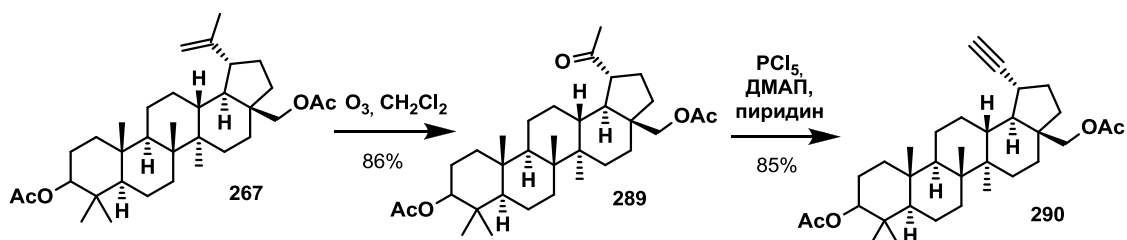


Схема 52

Далее алкин **290** был введен в реакцию 1,3-циклоприсоединения с ароматическими азидами, 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозилазидом **80** и 1,4-бис(азидометил)бензолом **292** (схема 53).

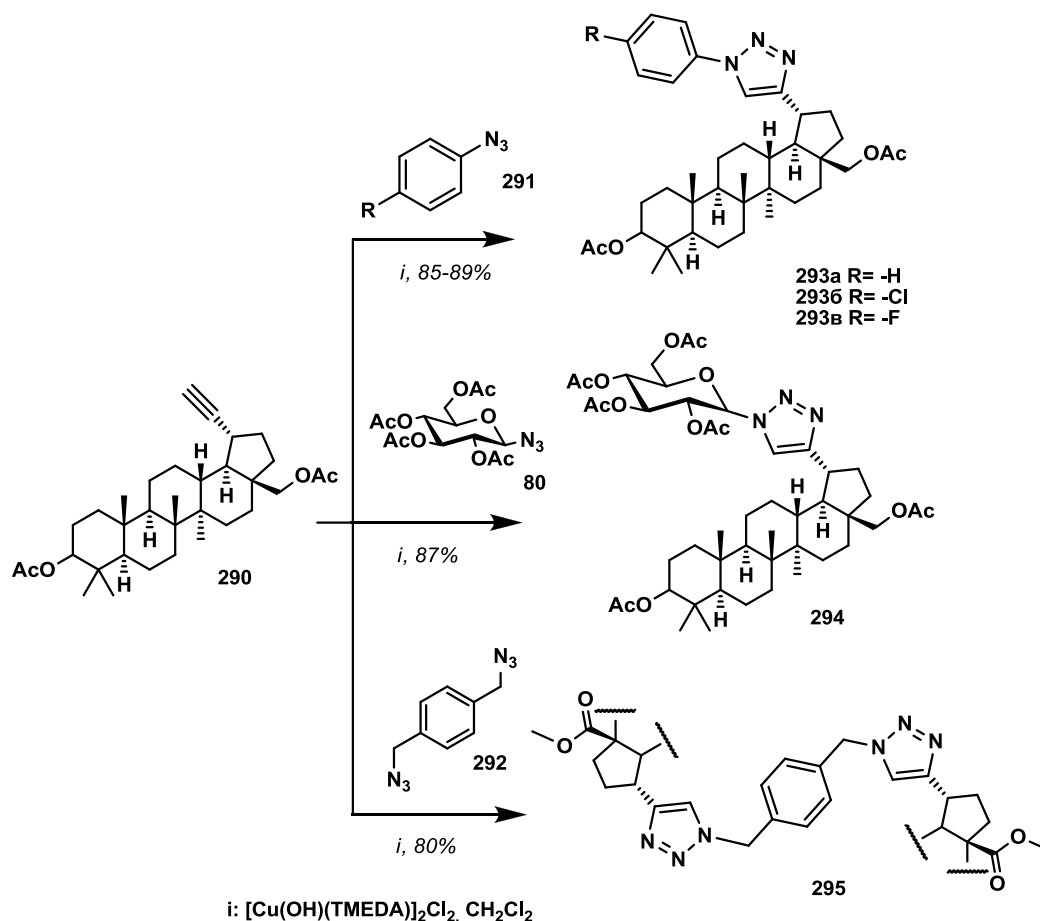


Схема 53

Подбор условий 1,3-циклоприсоединения 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилазида **80** к С-19 терминальному алкину **290** показал, что использование классических условий реакции (CuSO_4 , аскорбат натрия, CH_2Cl_2 -вода (1:1)) дает выход искомого азидо около 30%, притом смена растворителя, добавление оснований и повышение температуры реакции не влияло на выход. Улучшить выход до 60% удалось при использовании смеси порошка меди, CuSO_4 и проведении реакции в смеси вода-трет-бутанол (1:1). Наилучшего выхода триазола удалось достичь при использовании комплекса $[\text{Cu}(\mu\text{-OH})(\text{TMEDA})]_2\text{Cl}_2$ в сухом CH_2Cl_2 , эти условия далее использовались для получения триазолов **293а-в** и **295**.

1.4. Вывод по обзору литературы

Как видно из представленного обзора, доступные пентациклические тритерпеноиды являются перспективным исходным материалом для проведения направленных модификаций, в том числе с участием реакций кросс-сочетания. На данном этапе активно изучается возможность модификации доступных енолтрифлатов тритерпеноидов по циклу А с помощью реакции Сузуки. Активно разрабатываются и изучаются методики введения тройной связи в структуру тритерпеноидов. Следует

отметить высокую активность этинилпроизводных тритерпеноидов в реакции Соногаширы. В литературе описаны единичные примеры участия арилгалогенидных производных тритерпеноидов в реакциях кросс-сочетания.

К настоящему времени успешно реализованы возможности реакции азид-алкинового циклоприсоединения (в основном CuAAC-методологии). Модификации структуры с использованием этой методологии проводились с целью улучшения свойств биодоступности тритерпеноидов. В ряде работ исследования были направлены на уменьшение липофильности и повышение растворимости гидрофобных молекул в воде, что должно привести к улучшению биодоступности полученных производных. Другое направление использования CuAAC связано с введением в терпеновую молекулу фармакофоров, способных изменить механизм действия исходного вещества и повысить селективность биологического действия. При этом, в азид-алкиновое циклоприсоединение в основном вовлекались 3-ОН и 28-СООН функциональные группы тритерпеноидов. К малоизученному классу следует отнести С-2 замещенные триазольные производные пентациклических тритерпеноидов, а также С-20(29)-триазольные производные лупановых тритерпеноидов.

Следует отметить, что потенциал обсуждаемых реакций (кросс-сочетания и CuAAC) в химии тритерпеноидов далеко не исчерпан.

Глава 2. Синтез и превращения азольных конъюгатов пентациклических тритерпеноидов (обсуждение результатов)

2.1 Объекты и направления синтетических модификаций

Доступные пентациклические тритерпеноиды могут быть легко получены из растительных источников (лупеол, бетулин, бетулиновая, урсоловая, олеаноловая, 18 β -глицирризиновая кислота) и активно изучаются в качестве противовоспалительных и противоопухолевых агентов. Однако пока уровень противоопухолевой активности природных тритерпеноидов относительно низок. Серьезным ограничением для использования этих соединений в медицине является плохая абсорбция и низкая биодоступность^[105]. Возможно, по этой причине только два тритерпеновых соединения в настоящее время дошли до клинических испытаний: урсоловая кислота для лечения солидных форм опухоли (I фаза пройдена)^[106] и бетулиновая кислота (I/II фаза) - для лечения диспластического невуса, который потенциально способен трансформироваться в меланому^[107]. Создание эффективных синтетических производных доступных растительных тритерпеноидов представляет значительный интерес для разработки селективных фармакологически ценных агентов нового поколения.

Синтезированы сотни модифицированных по атомам С-3 и С-28 производных лупановых и урсановых тритерпеноидов: гликозиды, О-ацильные производные, амиды, пептиды и карбаматы. В ряду синтезированных производных выявлено существенное влияние функциональных групп на биологическую активность. Обозначенные в литературном обзоре исследования по синтезу гибридных соединений, включающих фрагменты пентациклических тритерпеноидов и анти-ВИЧ агентов, соединенных 1,2,3-триазольным линкером, дали хорошие результаты по синтезу противовоспалительных и противовирусных средств.

Комбинирование различных фармакофорных фрагментов в одной молекуле способно приводить к увеличению биодоступности или появлению новых биологических свойств у гибридного соединения. Введение в тритерпеновый остов полярных заместителей может приводить к увеличению растворимости, появлению антиоксидантной и комплексообразующей активности. В этом направлении широко используется введение в структуры тритерпеноидов фармакофорных азотсодержащих гетероциклов: функционализированных 1,3,4-триазолов (в том числе 2-меркапто-, 2-амино-1,3,4-оксадиазолов), 1,2,5-оксадиазолов, 3-меркапто-1,2,4-триазолов и 3-амино-1,2,4-триазолов, 1,4-дизамещенных-1,2,3-триазолов или 2,4,6-тризамещенных пиримидинов. Следует отметить, что к началу наших исследований было известно лишь несколько примеров синтеза 1,3,4-оксадиазольных, 1,2,4-триазольных конъюгатов

тритерпеноидов. Первые производные лупановых тритерпеноидов с 1,3,4-оксадиазольным заместителем в качестве анти-ВИЧ, цитотоксических и противоопухолевых агентов описаны в патентах^{[108]-[110]} и в исследованиях, выполненных в нашей лаборатории [111],[112]. Таким образом, разработка методов направленных превращений пентациклических тритерпеноидов – урсоловой, бетулиновой и бетулоновой кислот, с направленным введением гетероциклических фармакофорных фрагментов представляет важную и актуальную задачу.

2.2. Синтез производных урсоловой кислоты, содержащих фрагменты 2-бензиламино-1,3,4-оксадиазолов, 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов или 3-меркапто-1,2,4-триазолов

Эффективные способы получения 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов основаны на превращениях соответствующих гидразидов^[113]. Последние могут быть получены при взаимодействии хлорангидридов карбоновых кислот с гидразин гидратом или гидразиолизом сложных эфиров.

На основе урсоловой кислоты **2** нами синтезированы гидразиды **297**, **298**^[114]. Соединение **297** получено алкилированием урсоловой кислоты этилхлорацетатом **296** и последующим гидразиолизом этоксикарбонильной группы. Обе реакции проходят количественно, с выходом 85% на две стадии. Реакция протекает селективно по терминальной сложноэфирной группе вследствие стерической затрудненности C-28 карбоксильной группы^[115].

Гидразид ацетата урсоловой кислоты **298** получен посредством последовательности реакций ацилирования урсоловой кислоты **15** по спиртовой группе, получения хлорангидрида 3-*O*-ацетилурсолата и его взаимодействия с гидразин гидратом.

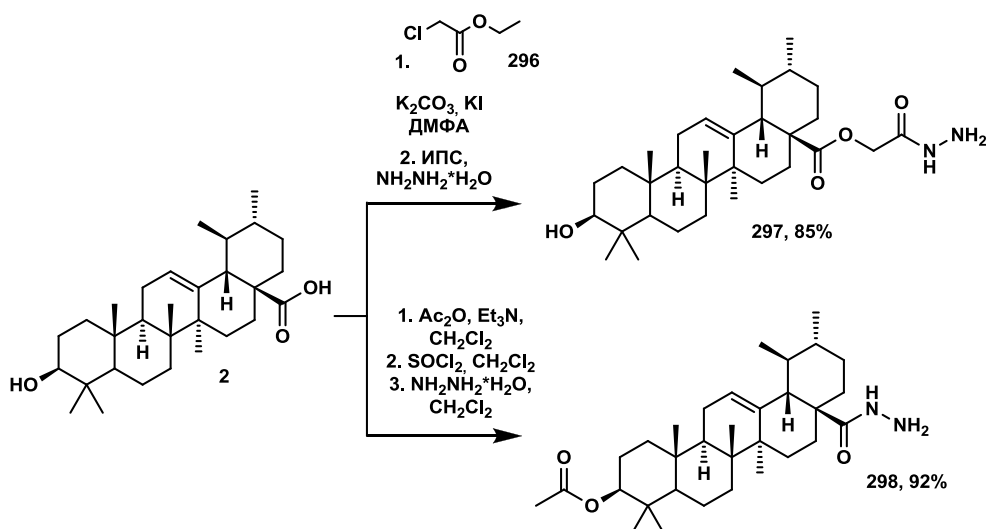


Схема 54

Получение 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов реакцией гидразидов с сероуглеродом, в присутствии основания, описано в литературе преимущественно для ароматических и низкомолекулярных алифатических субстратов ^[116]. В основной среде взаимодействие гидразидов и сероуглерода приводит к образованию солей дитиокарбаматов, которые при подкислении претерпевают дегидросульфирование с последующей внутримолекулярной циклизацией в соответствующие 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолы (схема 55). Нами показано, что на замыкание оксадиазольного цикла не влияет пространственно затрудненный тритерпеновый фрагмент, из гидразида **298** получен 2-меркапто-1,3,4-оксадиазол **301** (схема 56), в котором гетероциклический аргмент непосредственно присоединен к тритерпеновому остову.

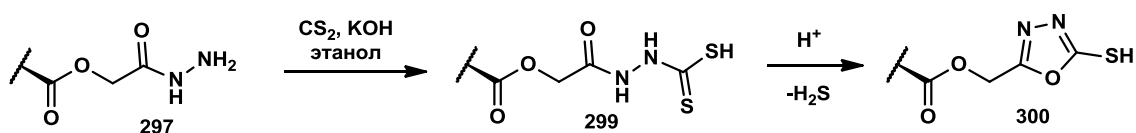


Схема 55

Для получения низкомолекулярных 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов используются разные основания, например, гидроксид калия ^[117], триэтиламин ^[118], в сухом пиридине ^[119], или ДМФА ^[120]. 2-Меркапто-1,3,4-оксадиазолы **300**, **301** были получены в присутствии избытка триэтиламина (20 экв.) в качестве основания (схема 56). Это позволило провести реакцию с гидразидом **298**, не затрагивая ацетатную группу при С-3.

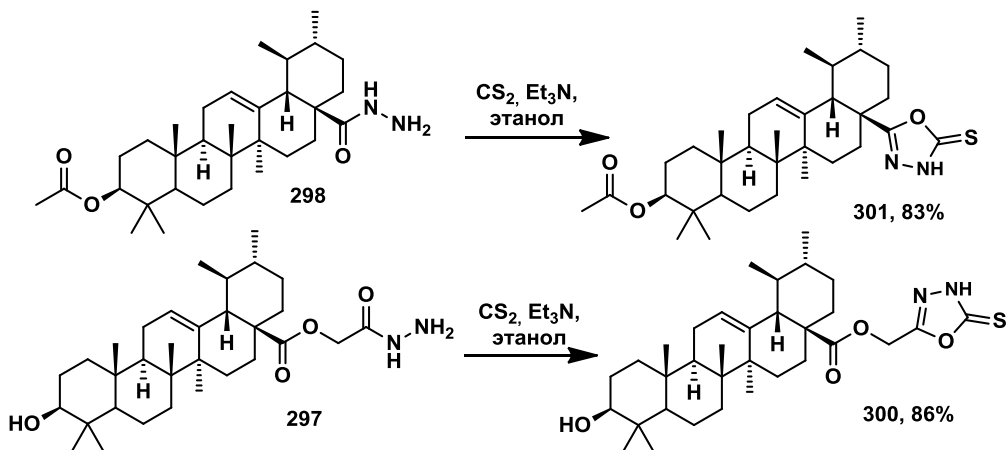


Схема 56

Строение серозамещенных оксадиазолов установлено на основании спектральных данных. Известно, что для 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов характерна тион-тиольная таутомерия (рис. 4), и данные спектров ЯМР ^{13}C подтверждают, что синтезированные соединения в растворе существуют преимущественно в тионовой форме. В спектре ЯМР ^{13}C атому С-3' производного **300** и С-

1' производного **301** (группа C=S) гетероциклического фрагмента соответствует сигнал в области 178.1 – 178.9 м.д. Для производного **300**, атому C-2' (C=N) соответствует сигнал 158.7 м.д., сигнал C=N (C-28 для производного **301**), из-за экранирования тритерпеновым скелетом, сдвинут в область слабого поля (δ 169.9 м.д.).

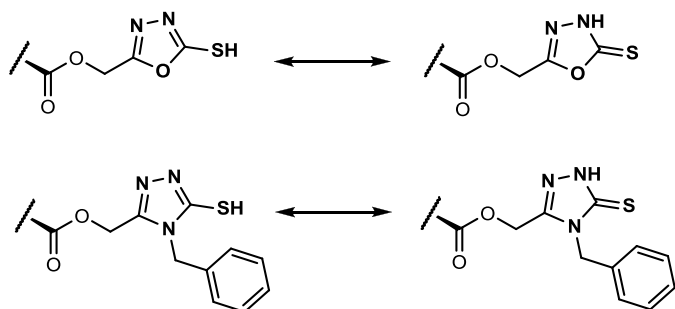


Рис 4

Гидразиды **297**, **298** были введены в реакцию с бензилизотиоцианатом (схема **57**). Соответствующие ацилацилтиосемикарбазиды – производные урсоловой кислоты **303**, **305** были получены с количественным выходом и очищены перекристаллизацией. При наработке триазола **307** из гидразида двухстадийный процесс проводился one-pot, без выделения ацилтиосемикарбазид.

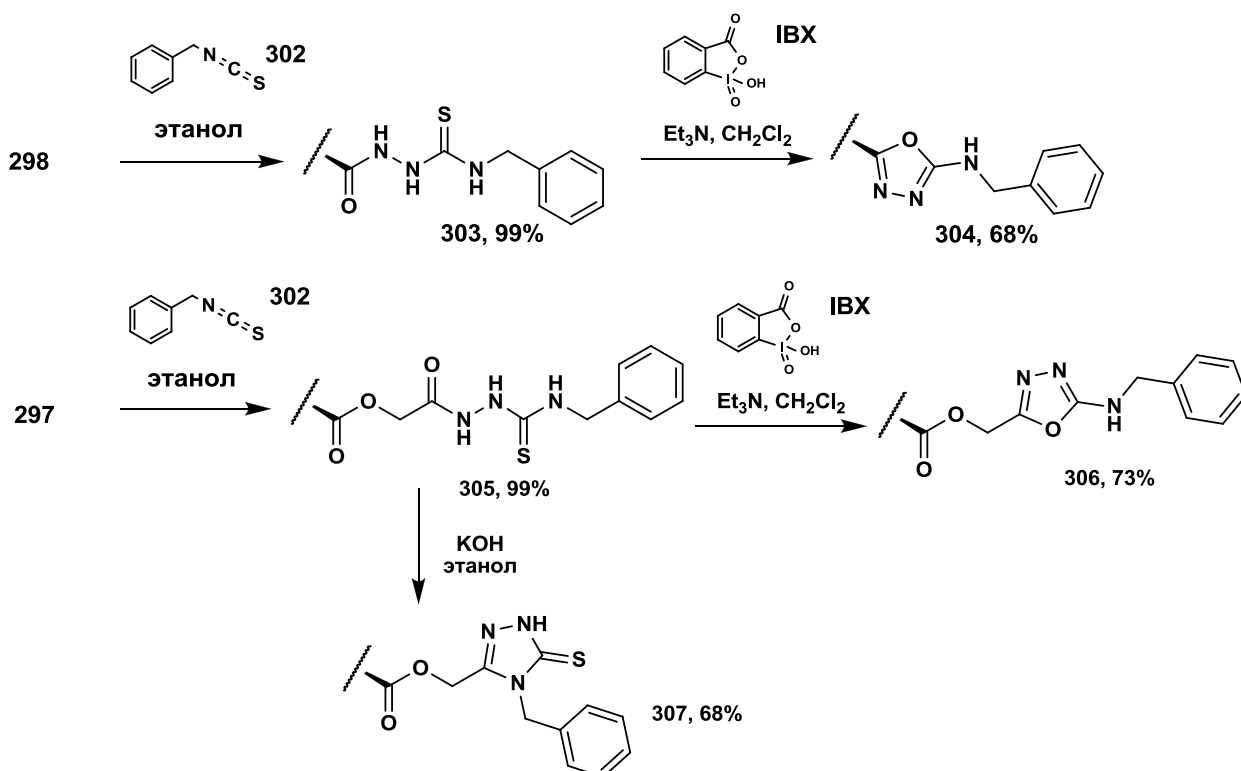


Схема 57

Попытка проведения внутримолекулярной циклизации ацилтиосемикарбазид **303** при нагревании с гидроксидом калия (10 экв.) в этаноле не привела к успеху. В качестве продукта реакции выделили деацетилированный ацилтиосемикарбазид **308** (схема **58**).

Нагревание ацилтиосемикарбазида **305** с раствором KOH (10 экв.) в этаноле приводила к образованию 2,5-дизамещенного 1,3,4-триазола **307** с выходом 68%.

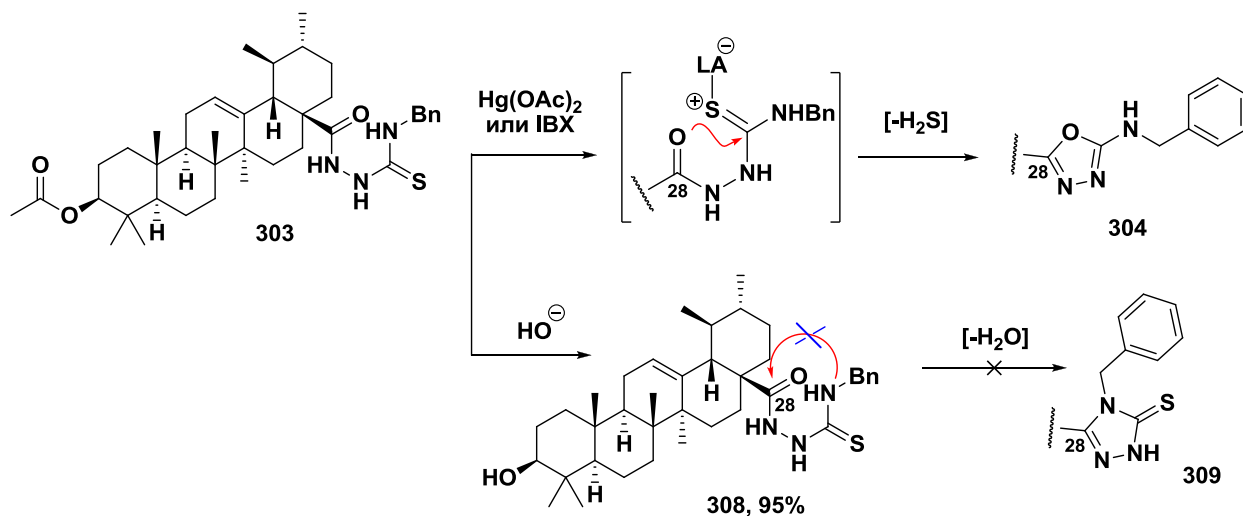


Схема 58

В спектрах ЯМР ^{13}C 3-меркапто-1,2,4-триазола **307** положению C-3' (C=S) триазола соответствует сигнал в области 167.4 м.д., что свидетельствует о том, что соединение существует в растворе в тиокетонной форме.

В литературе описаны примеры получения низкомолекулярных соединений с триазольным циклом, в том числе 3-меркапто-1,2,4-триазолов с адамантановым фрагментом ^{[121],[122]}.

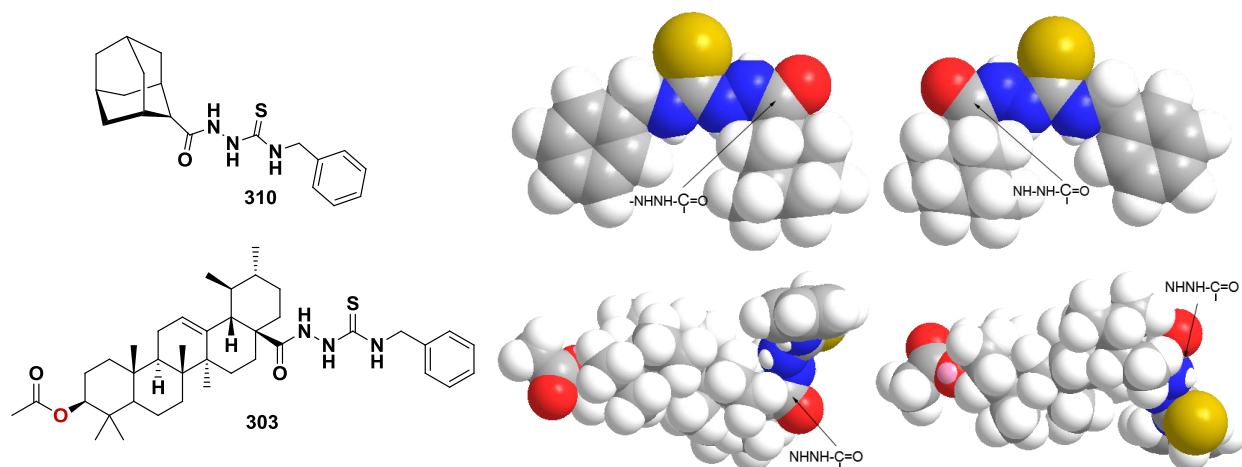


Рис. 5. Сравнение пространственной структуры ацилтиосемикарбазидов с адамантановым **310** и урсановым **303** заместителями.

На **рис.5** приведены 3D модели пространственной структуры ацилтиосемикарбазидов адамантана **310** (на основе которого получен соответствующий триазол) и **303**, не подвергающегося циклизации. Образование 3-меркапто-1,2,4-триазола происходит в результате нуклеофильной атаки терминальной

иминогруппы по атому углерода группы C(=O)-NH-NH-, с последующим отщеплением воды (схема 58), и из приведенной пространственной структуры видно, что стерическая затрудненность ацетамидной группы соединения **303** делает невозможной нуклеофильную атаку.

Мы нашли условия циклизации ацилацилтиосемикарбазидов **303, 305** приводящие к образованию терпеноидного 2-бензиламино-1,3,4-оксадиазола (схема 57) Согласно литературным данным, эта реакция может быть осуществлена в присутствии соединений пятивалентного иода (I_2/KI , KIO_3 ^[123], IBX ^[124]), соединений двухвалентной ртути ($Hg(OAc)_2$ ^[123], HgO ^{[125],[126]}) пара-толуолсульфохлорида^[127] или с ДЦК^[128].

В таблице 4 представлены условия, использованные нами для синтеза 2-бензиламино-1,3,4-оксадиазолов – производных урсоловой кислоты **304, 306**.

Таблица 4. Влияние условий реакции на выход 2-бензиламино-1,3,4-оксадиазолов **304, 306**.

Субстрат	Реагент	Условия	Продукт реакции	Выход
303 , 1 ммоль	$pTsCl$, 1,5 ммоль	Пиридин, CH_2Cl_2	-	-
303 , 1 ммоль	KI/I_2 (1.1 ммоль), KOH (2 ммоль)	Вода	-	-
303 , 1 ммоль	$Hg(OAc)_2$, 1 ммоль	Этанол, кип	304	85%
305 , 1 ммоль	$Hg(OAc)_2$ 1 ммоль	Этанол, кип	306	72%
303 , 1 ммоль	IBX , 1.1 ммоль	Et_3N , CH_2Cl_2	304	68%
305 , 1 ммоль	IBX , 1.1 ммоль	Et_3N , CH_2Cl_2	306	73%

Обработка ацилацилтиосемикарбазида **303** пара-толуолсульфохлоридом или смесью KI/I_2 в водном растворе щелочи приводила к смеси неидентифицируемых и неразделяемых продуктов. Циклизация производных урсоловой кислоты **303, 305** осуществлена с высоким выходом в присутствии ацетата двухвалентной ртути. Далее проводили подбор условий реакции с целью поиска менее токсичного реагента. Было установлено, что в присутствии 2-иодоксибензойной кислоты (IBX) циклизация ацилтиосемикарбазидов **303, 305** протекает с выходами, сравнимыми с выходами, полученными при реакции с $Hg(OAc)_2$.

Строение полученных 2-бензиламино-1,3,4-оксадиазолов **304, 306** установлено на основании спектральных данных. Сигналы атомов углерода оксадиазольного фрагмента в спектре ^{13}C ЯМР испытывают сильное влияние тритерпенового заместителя. Так, атому C-1'производного **304** (группа $N=C(O)-NH$) соответствует сигнал в области 162.4 м.д.,

атому С-3' производного **306** соответствует сигнал 164.0 м.д. Сигналам С-28 и С-2' (С=N) соответствуют сигналы 165.6 и 155.9 м.д., соответственно для **304** и **306**.

Таким образом, синтезированы гидразиды и ацилтиосемикарбазиды – производные урсоловой кислоты и ее ацетата, предложены методы получения гетероциклических производных урсоловой кислоты, содержащих фрагменты 1-меркапто-1,3,4-оксадиазола, 3-меркапто-1,2,4-триазола и 2-аминоалкил-1,3,4-оксадиаза. На основе гидразида урсоловой кислоты **297**, был получен 2-бензилмамино-1,3,4-оксадиазол **304**, в котором гетероциклический фрагмент непосредственно связан с С-17 тритерпенового остова. Синтез 3-меркапто-1,2,4-триазола **309**, в котором гетероциклический фрагмент связан с С-17 тритерпенового остова, невозможен из-за стерической затрудненности соответствующего ацилтиосемикарбазида **303**.

2.3. Модификация тиольной группы 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов урсоловой кислоты: алкилирование и окисление

Сульфонильная группа представляет собой уникальный функциональный заместитель, обнаруженный во многих биологически активных молекулах, в том числе агрохимикатах и фармацевтических препаратах ^{[129],[130]}. Биологическая активность этих соединений (в первую очередь антимикробная) и необычная реакционная способность обусловили интерес к соединениям, содержащим сульфонильный заместитель ^{[131][132]}. Известные серосодержащие производные тритерпеноидов малочисленны, гибридные соединения азотсодержащих гетероциклов и тритерпеноидов, имеющие в структуре тиоалкильную, сульфоксидную или сульфонильную группу, практически неизвестны. Для модификации нами были выбраны 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолы **300**, **301** и 3-меркапто-1,2,4-триазол **307**, проявившие цитостатическую активность при скрининге (см. 2.9.1. «Цитотоксичность производных урсоловой и бетулиновой кислот»). В ходе работы показано, что эти соединения могут быть легко получены в препаративных количествах в соответствии с отработанными методиками.

Метилирование 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов **300**, **301** было осуществлено диметисульфатом, при комнатной температуре, в ацетоне в присутствии K₂CO₃ (схема **59**). На основании данных спектров ЯМР и литературных данных установлено, что осуществляется именно S-метилирование. Тиометильной группе в полученных соединениях соответствуют сигналы в области 2.7 м.д. (ЯМР ¹H) и 14.5 м.д. (ЯМР ¹³C) ^[133].

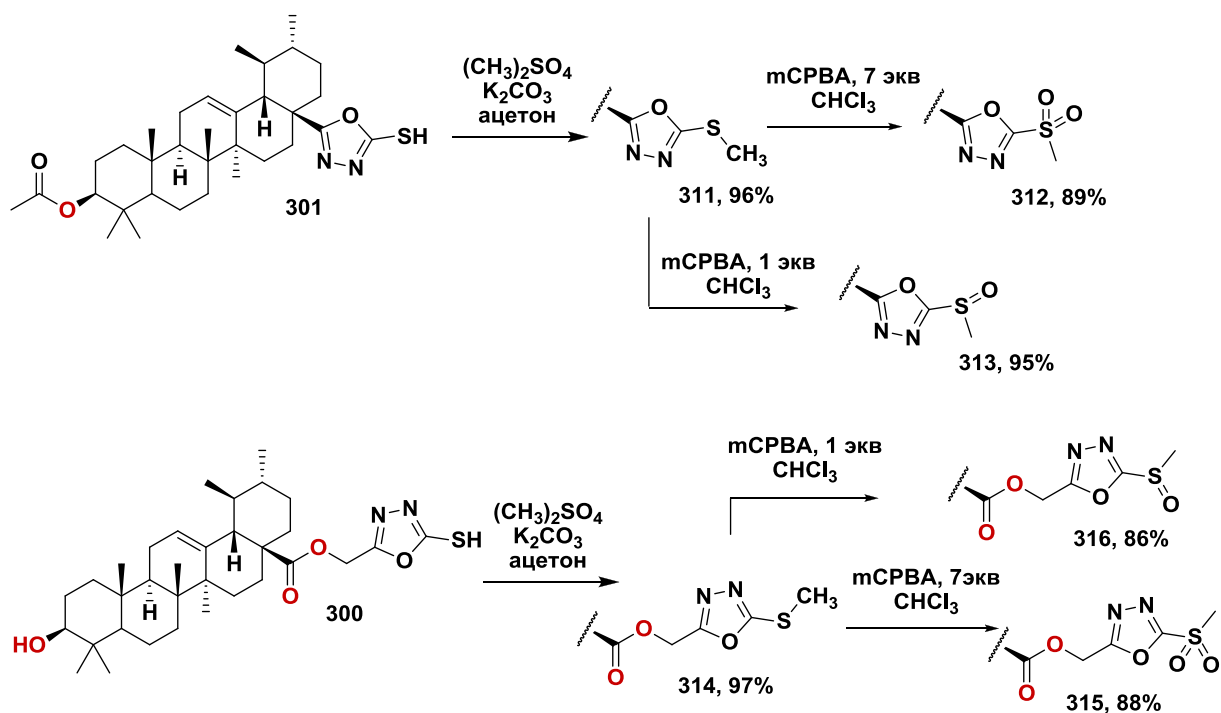


Схема 59

Метилирование 3-меркапто-1,2,4-триазола **307** диметилсульфатом привело к смеси продуктов S-, и N-алкилирования в соотношении 1:1 (согласно спектру ЯМР ^1H), которые не поддавались разделению посредством колоночной хроматографии или перекристаллизации (схема 60). Наличие продукта N-алкилирования определили посредством анализа спектров смеси веществ, выделенных после хроматографии. Тиометильной группе в спектре ЯМР ^1H соответствует сигнал в области 2.67 м.д. а N- CH_3 – 3.80 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигналы групп S- CH_3 и N- CH_3 расположены соответственно в области 15.1 м.д. и 36.7 м.д. В спектре ИК колебаниям C=S соответствует полоса 3400 см^{-1} .

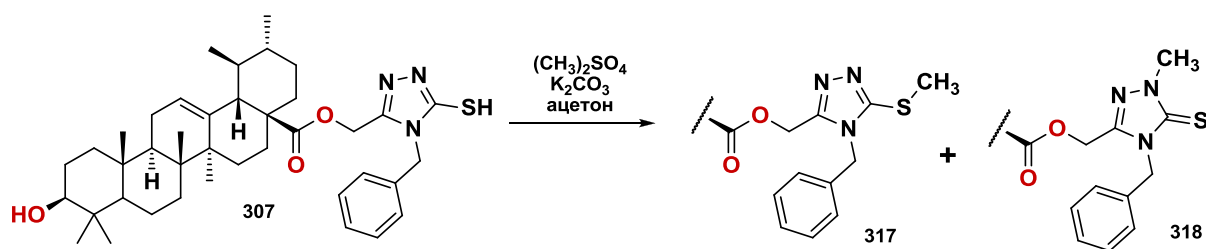


Схема 60

На примере 2-метилтио-1,3,4-оксадиазола **314** нами были изучены условия окисления тиометильной группы до сульфоновой. В таблице 5 представлены результаты подбора оптимальных условий реакции.

Таблица 5. Окисление тиозифра **314** в различных условиях

Номер	Окислительная система	Растворитель	Температура	Время, ч	Выход сульфона 315
-------	-----------------------	--------------	-------------	----------	---------------------------

1	КМnO ₄ (1 экв) CH ₃ COOH	H ₂ O\CH ₂ Cl ₂ (1:1)	комн	12	0% (смесь прод. окисления)
2	КМnO ₄ (1 экв) CH ₃ COOH	CHCl ₃	5°C	3 (ТСХ из РС)	0% (смесь прод. окисления + 50% исх. в-во)
3	КМnO ₄ (1 экв) CH ₃ COOH	CHCl ₃	5°C	7	0% (окисление гидроксильной группы)
4	H ₂ O ₂ (2,5 экв) CH ₃ COOH	CH ₂ Cl ₂ \CHCl ₃ (1:1)	комн	12	0% (смесь прод. окисления)
5	H ₂ O ₂ (2,5 экв) (NH ₄) ₂ MoO ₄	C ₂ H ₅ OH	комн	10 (ТСХ из РС)	0% (по ТСХ 314 и 316)
6	H ₂ O ₂ (2,5 экв) (NH ₄) ₂ MoO ₄	C ₂ H ₅ OH\CHCl ₃ (2:1)	комн	30	0% (смесь прод. окисления)
7	H ₂ O ₂ (4 экв) Na ₂ WO ₄	DMFA	55°C	1 (ТСХ из РС)	0% (314)
8	H ₂ O ₂ (4 экв) Na ₂ WO ₄	DMFA	55°C	5	0% (314)
9	H ₂ O ₂ (6 экв) ТФА (6 экв)	MeCN	комн	2,5	0% (30% 316 , 65% 314)
10	H ₂ O ₂ (6 экв) ТФА (6 экв)	MeCN	комн	12	5% (смесь прод. окисления)
11	mCPBA (1 экв)	CH ₂ Cl ₂ \CHCl ₃ (1:1)	комн	12	0% (исх. в-во)
12	mCPBA (4 экв)	CH ₂ Cl ₂	комн	12	0% (100% 316)
13	mCPBA (7 экв)	CHCl ₃	комн	12	71%

При действии на тиоэфир **314** перманганата калия (№1-3 в таблице 5) или перекиси водорода (в кислой среде) при различных условиях (№4-10 в таблице 5) не удалось добиться получения желаемого сульфона **315**, так как одновременно с окислением тиометильной группы протекает окисление гидроксильной группы и двойной связи урсоловой кислоты. Применение солей молибдена или вольфрама в качестве катализаторов, варьирование растворителей и температуры реакции также не позволило добиться селективного окисления тиометильной группы. Применение в качестве окислительной системы смеси перекиси водорода (6 экв) и трифторуксусного ангидрида (6 экв) приводило за 2,5 часа к образованию сульфоксида **316**-и продуктов последующего одновременного окисления сульфоксида до сульфона и функциональных групп тритерпенового остова при дальнейшем проведении реакции.

Перекись водорода использовалась в виде 30%-ного водного раствора или гидроперита ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{мочевина} = 1:1$); не найдено влияния на протекание реакции формы прибавления реагента.

Метилсульфон **314** был получен при окислении мета-хлорнадбензойной кислотой (mCPBA). Реакция протекала с промежуточным образованием соответствующего сульфоксида в виде смеси двух диастереомеров (**схема 59**), который может быть выделен в чистом виде, если проводить окисление 1 экв mCPBA. Нами были выделены в чистом виде и охарактеризованы сульфоксиды **313**, **315**.

Полная конверсия достигнута при окислении 7-кратным избытком mCPBA. Литературные методики предлагают использование в качестве растворителя CH_2Cl_2 , однако в таких условиях образующийся сульфоксид выпадает в осадок, нам удалось провести реакцию в хлороформе.

Было определено, что для получения чистого продукта с количественным выходом имеет значение объем растворителя (100:1 относительно массы субстрата) и методика обработки реакционной смеси: избыток mCPBA гасили эквимольным количеством Na_2SO_3 , растворенным в 10% растворе HCl, быстро промывали органический слой раствором NaHCO_3 .

Как было упомянуто выше, 2-метилсульфинил-1,3,4-оксадиазолы существуют в виде двух стереоизомеров, сигнал метилсульфинильной группы которых различается в протонном спектре. Так, в спектре ^1H ЯМР метилсульфинильной группе соответствуют сигналы 3.19, 3.22 м.д. (сульфоксид **316**) и 3.09, 3.15 м.д. (сульфоксид **313**), интенсивностью 1,5. В спектре ^{13}C ЯМР метилсульфинильной группе соответствует сигнал 39.4 - 39.7 м.д. По сравнению с сигналом метилсульфинильной группы, сигнал метилсульфоновой группы сдвинут в слабое поле, в область 3,3-3,4 м.д. (ЯМР ^1H) и представляет собой синглет интенсивностью 3. В спектре ^{13}C метилсульфоновой группе соответствует сигнал 42.4 м.д.

В соответствии со **схемой 61**, мы провели реакцию оксадиазолов **301** и **300** с рядом алкилирующих агентов, в том числе полученных в ходе работы на основе хлорангидрида монохлоруксусной кислоты^[134].

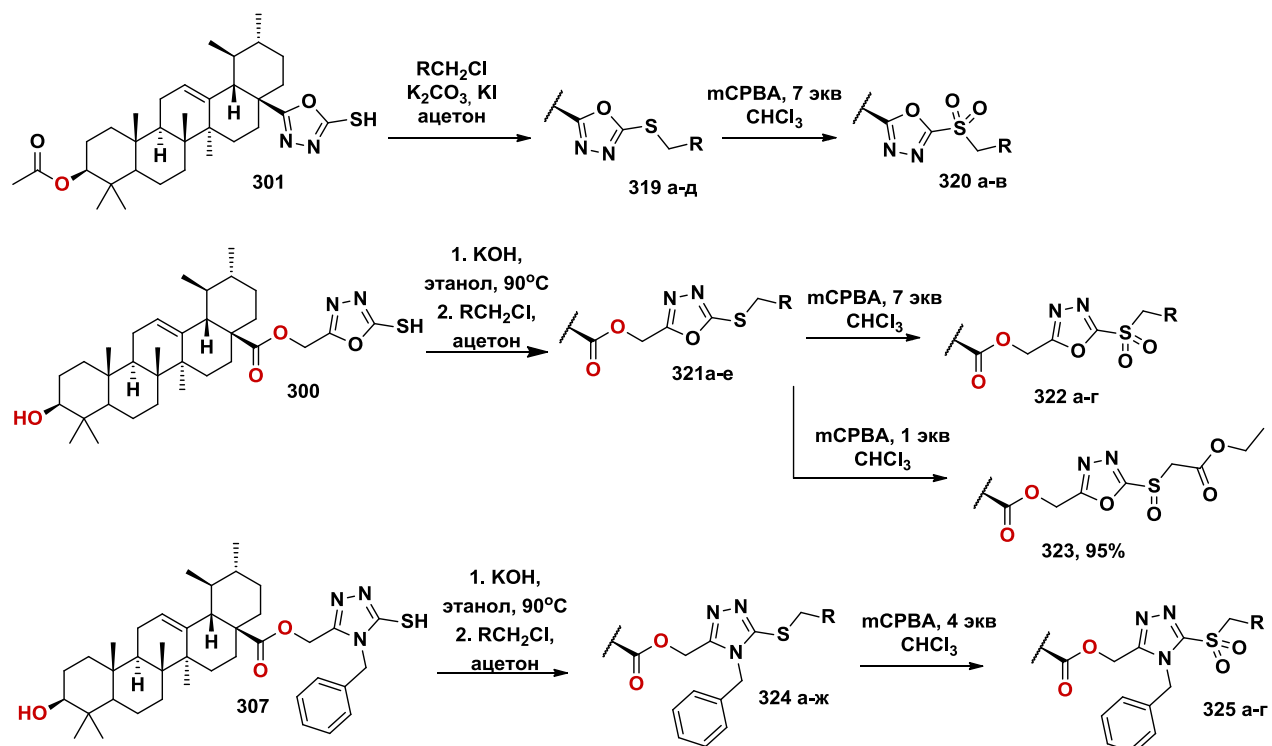


Схема 61

Заместители и выход полученных тиоэфиров и сульфонов.

R	Производные 301	Производные 300	Производные 307
	319а, 96% 320а, 91%	321а, 87% 322а, 92%	324а, 96% 325а, 92%
	319б, 93% 320б, 89%	321б, 91% 322б, 70%	324б, 95% 325б, 93%
	319в, 86% 320в, 88%	321в, 87% 322в, 93%	324в, 65% 325в, 94%
	319г, 78%	321г, 95%	324г, 76% 325г, 91%
		321д, 90%	324д, 81%
		321е, 86%	324е, 94%
			324ж, 96%

При взаимодействии 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов с алкилирующими агентами в ацетоне, в присутствии K₂CO₃ возможно образование продуктов S- и N-алкилирования^[135].

S-алкилирование оксадиазола **301** проводили в ацетоне, в присутствии K_2CO_3 и KI, что позволило сохранить ацетатную группу при C-3. Полная конверсия **301** достигается за 24-36 часов при комнатной температуре.

Чтобы избежать образования N-алкилированного продукта, мы получили производные оксадиазола **300** взаимодействием калиевой соли 2-меркапто-1,3,4-оксадиазола с алкилирующими агентами. Калиевую соль получали взаимодействием 2-меркапто-1,3,4-оксадиазола **300** с гидроксидом калия в кипящем этаноле^[136], затем вели реакцию с галогенидами в ацетоне при комнатной температуре. При использовании данной методики, тиоэфиры **321a-e** получены с препаративными выходами^[137].

Тиоэфиры 3-меркапто-1,2,4-триазола **324a-ж** были также получены реакцией калиевой соли с алкилирующими агентами с препаративными выходами (**схема 61**).

Строение соединений установлено на основании анализа спектров ЯМР 1H и ^{13}C . Для полученных тиоэфиров характеристичны сигналы углеродов гетероциклического фрагмента (оксадиазольного или триазольного), которые позволяют однозначно утверждать, что алкилирование проходит именно по сере. Характерные сигналы оксадиазольного и триазольного фрагмента наблюдаются в производных **321a-e**, **324a-ж**. Для оксадиазольных производных **321a-e** химические сигналы атомов углерода гетероцикла в спектре ^{13}C ЯМР расположены в области 162-166 м.д., для триазолов **324a-ж** – 151-155 м.д., что соответствует литературным данным. Из-за сильного пространственного экранирования, атом углерода C-28, входящий в состав оксадиазольного фрагмента соединений **319a-г**, испытывает слабopольный сдвиг и расположен в области 173 м.д., сигнал C-1' располагается в области 162-164 м.д.

Далее, используя условия, подобранные для окисления 2-тиометил-1,3,4-оксадиазолов **311**, **314**, мы получили ряд сульфонов **320a-в**, **322a-в**, **325a-г**. Соединения получены с препаративными выходами согласно приведенной выше методике. В ходе работы установлено, что 3-тиоалкил-1,2,4-триазолы - производные урсоловой кислоты окисляются до соответствующих сульфонов в хлороформе, в присутствии 4 экв mCPBA.

Тиоэфир **321b** ($R = CH_2COOEt$), отличается низкой реакционной активностью из-за структурных особенностей. Сульфон **322b** был выделен нами с примесью 15% сульфоксида, Сульфоксид **323** выделен в чистом виде и описан.

Характерной особенностью спектров 1H ЯМР полученных сульфонов является слабopольный сдвиг сигналов метиленовой группы в спектрах сульфонов по сравнению с соответствующим сигналом в спектрах сульфоксида и сульфида.

Таким образом, нами показана возможность селективного S-алкилирования 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов урсоловой кислоты, подобраны условия окисления полученных тиоэфиров до соответствующих сульфонов.

2.4. Взаимодействие 2-метилсульфонил-1,3,4-оксадиазолов **312**, **315** с нуклеофильными агентами

Как известно из литературных данных, органические сульфоны способны вступать в реакции нуклеофильного замещения с O-нуклеофилами, как органическими^[138], так и неорганическими^[139]. В работах^{[140]–[142]} описано взаимодействие 2-алкилсульфонил-1,3,4-оксадиазолов с различными нуклеофилами. Для получения тритерпеновых 2-N,N-диалкиламинопроизводных мы исследовали взаимодействие урсановых 1,3,4-оксадиазолов **312**, **315** с вторичными циклическими аминами: морфолином и пиперидином^[143].

Нуклеофильное замещение метилсульфонильной группы 1,3,4-оксадиазолов обычно осуществляют с использованием избытка вторичного амина в среде ДМФА в присутствии K_2CO_3 ^[140], однако, реакция тритерпеновых производных **312** и **315** в указанных условиях приводила к образованию смеси неидентифицируемых продуктов. 2-Морфолино- и 2-пиперидинозамещенные производные оксадиазолилтритерпеноидов **327а,б**, **329а,б** удалось получить при нагревании сульфанопродуктов **312** и **315** в ДМСО с избытком морфолина или пиперидина при $\sim 100^\circ C$ (выход 57-83%) (схема **62**).

Известно, что обработка 2-алкилсульфонилзамещенных оксадиазолов NaOH в смеси ТГФ-вода приводит к образованию соответствующих 2-гидрокси-1,3,4-оксадиазолов^[139]. Обработка сульфонов **312**, **315** водным раствором KOH (10 экв) в тетрагидрофуране, при комнатной температуре приводил за 30 минут к нуклеофильному замещению метилсульфонильной группы на гидроксильную. Выход терпеноидных 2-гидрокси-1,3,4-оксадиазолов **326**, **328** составил 87-90% (схема **62**). Интересно, что гидролиз терпеноидного метилсульфона **312** протекает хемоселективно с сохранением 3-O-ацетатной группы. Нами показано, что терпеноидные метилсульфоны **312** и **315** могут подвергаться гидролизу и в более мягких условиях. Так, длительная обработка водным $NaHSO_3$ приводила к образованию смеси 2-алкилсульфонил- и 2-гидрокси-1,3,4-оксадиазолилтритерпеноидов (содержание 2-гидроксипроизводных $\sim 45-70\%$, по данным спектра ЯМР 1H). Образование 2-гидрокси-1,3,4-оксадиазола **328** в качестве побочного продукта нуклеофильного замещения наблюдалось при проведении реакции окисления сульфоксидов до соответствующих сульфонов в присутствии большого избытка mCPBA и

масштабировании реакции при продолжительной водной обработке, связанной с удалением избытка мСРВА.

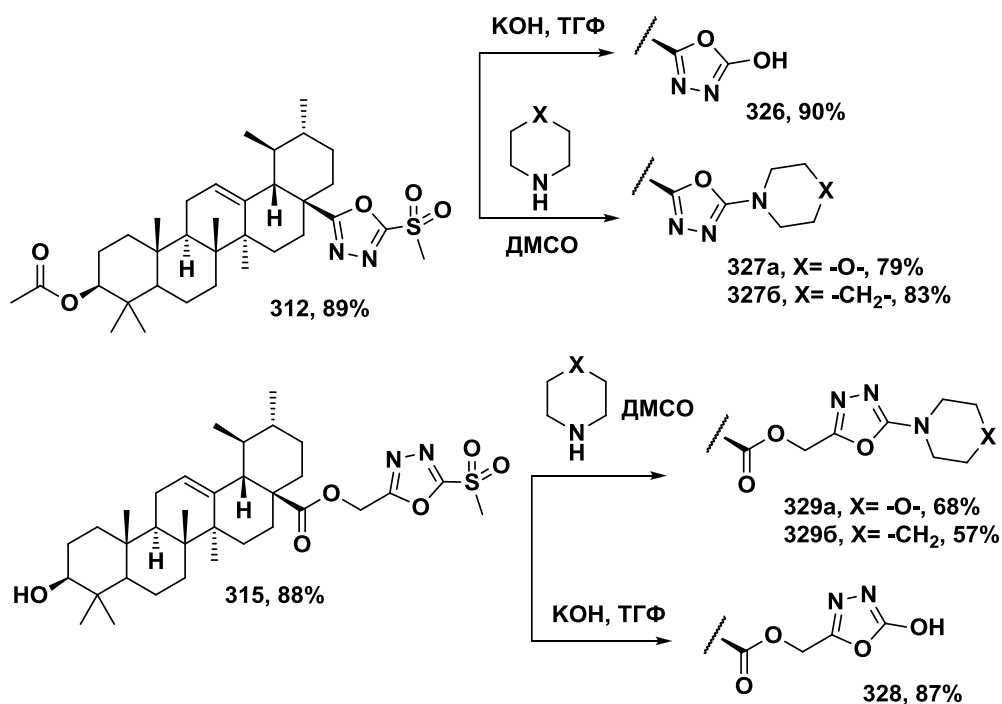


Схема 62

Характерной особенностью спектров ¹H ЯМР соединения **328** является сильнополюный сдвиг сигнала метиленовой группы (CH₂-1', δ 4.86 м.д.), тогда как для исходного метилсульфона **315** соответствующий сигнал располагается в области 5.27 м.д.

Таким образом, нуклеофильным замещением метилсульфонильной группы в тритерпеноидных 2-метилсульфонил-1,3,4-оксадиазолах синтезированы производные урсоловой кислоты с 2-диалкиламино- или 2-гидрокси-заместителями в гетероциклическом фрагменте.

2.5. Реакция Манниха с участием 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов **300**, **301** и 3-меркапто-1,2,4-триазола кислоты **307**

Для производных 2-меркапто-1,3,4-оксадиазола а также 4-(алкиламино)метил-1,3,4-оксадиазол-5(4H)-меркаптанов (продуктов реакции Манниха с 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолами) выявлена антимикробная и противоопухолевая активность^{[144],[145]}. Реакции Манниха для 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов или 3-меркапто-1,2,4-триазолов, присоединенных к терпеновому или стероидному остову, в литературе не описаны. Аминометилирование 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов **300**, **301** и 3-меркапто-1,2,4-триазола **307** осуществляли нагреванием соединений с морфолином (1.1 экв) и параформом (2 экв) в изопропанол (схема 63). После обработки реакционной смеси и хроматографической

очистки были получены производные урсоловой кислоты, содержащие 4-морфолинометил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазольный **332**, **333** или 1-морфолинометил-5-тиоксо-1,5-1Н-дигидро-1,2,4-триазольный **334** заместители с высокими выходами 78-82%.

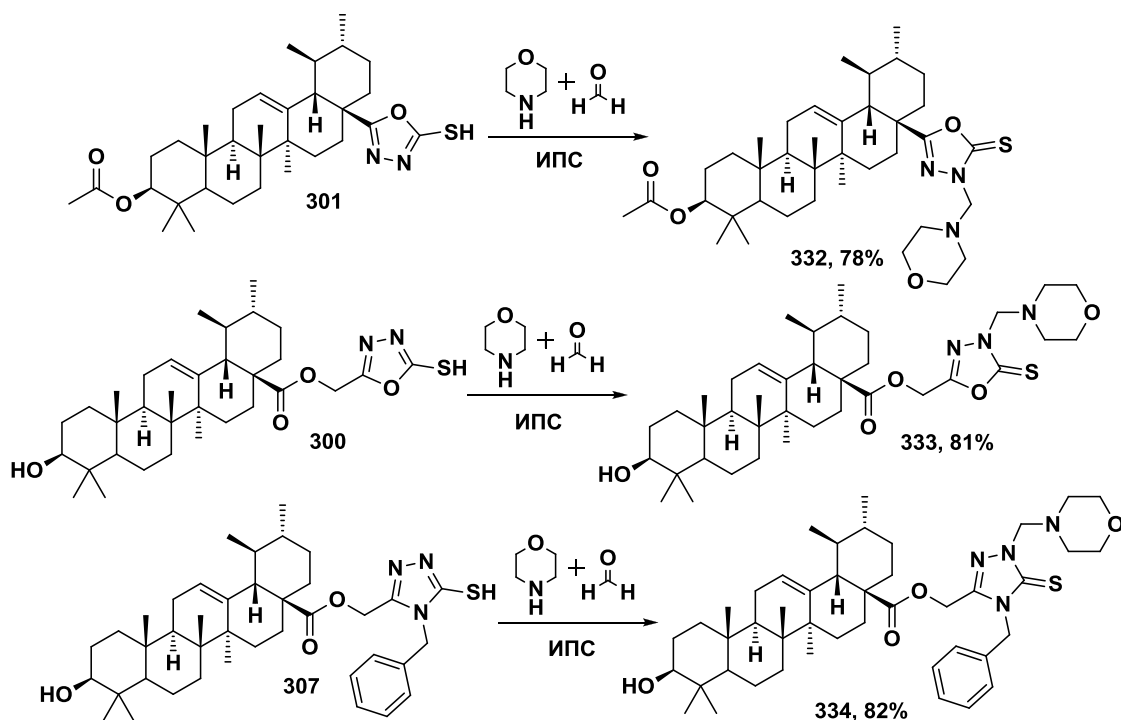


Схема 63

Новые продукты охарактеризованы данными ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрии высокого разрешения. В соответствии с данными ЯМР ^1H для соединений **332**, **333**, **334**, сигналы протонов метиленовых фрагментов, соединяющих морфолин и азольные циклы, расположены в диапазоне 4.85-4.96 м.д. В спектрах ^{13}C для атомов углерода для указанных метиленовых фрагментов были характерны значения сигналов в области ~ 70 м.д. Для продукта реакции Манниха - оксадиазола **333** в спектрах ^{13}C отмечали незначительное смещение сигнала $\text{C}=\text{S}$ в сильное поле по сравнению с расположением в спектре исходного тиона **300** ~ 1 м.д. Для аминотильного производного триазола **334**, напротив, наблюдали смещение сигнала $\text{C}=\text{S}$ в сильное поле на ~ 3 м.д. по сравнению с исходным меркаптом **307**.

Показано, что аминотильрование урсановых гибридов с 1,3,4-оксадиазол- и 1,2,4-триазолтионами протекает гладко с образованием новых потенциально биологически активных производных пентациклических тритерпеноидов, содержащих 3-морфолинометил-2-тиоксо-1,3,4-оксадиазольный или 2-морфолинометил-3-тиоксо-1,2,4-триазольный заместители.

2.6. Реакция Cu-катализируемого 1,3-циклоприсоединения в синтезе бис-гетероциклических производных тритерпеновых кислот

В последнее десятилетие в литературе активно рассматривается проблема синтеза полифункциональных соединений, включающих комбинации двух и более гетероциклов, в том числе с фрагментами 1,3,4-оксадиазола^{[146]–[148]}, и изучения таких соединений в качестве селективных противоопухолевых агентов^[149].

Наше внимание привлекла возможность получения бис-гетероциклических соединений на основе тритерпеноидов лупанового и урсанового ряда, содержащих фрагменты 1,2,3-триазола и 1,3,4-оксадиазола или 1,2,5-оксадиазол-2-оксида. Для получения таких соединений мы выбрали конвергентный подход, включающий синтез терпеноидных алкинов и азидов - производных 1,3,4-оксадиазола или 1,2,5-оксадиазол-2-оксида и введения полученных производных в CuAAC реакцию с формированием 1,2,3-триазольного цикла на последней стадии.

В качестве ацетиленовых интермедиатов, нами был получен ряд терминальных алкинов бетулоновой, бетулиновой и урсоловой кислот, в том числе новые соединения **336**, **338**, **340** (схема 64).

Пропаргилловые эфиры **83**, **142** и **170** получены алкилированием бетулиновой^[59], бетулоновой^[65] и урсоловой^[39] кислот пропаргилбромидом, в соответствии с известными методиками.

2-бетулиноилоксиуксусная кислота **335**^[150] и 2-урсолоилоксиуксусная кислота **337**^[151] получены последовательным алкилированием тритерпеновых кислот этилхлорацетатом **296** с последующим омылением терминальных сложноэфирных групп (схема 64). Алкилирование соединений **335**, **337** пропаргилбромидом протекало с препаративным выходом в ДМФА, в присутствии K_2CO_3 и KI, с образованием пропаргилловых эфиров **336**, **338**.

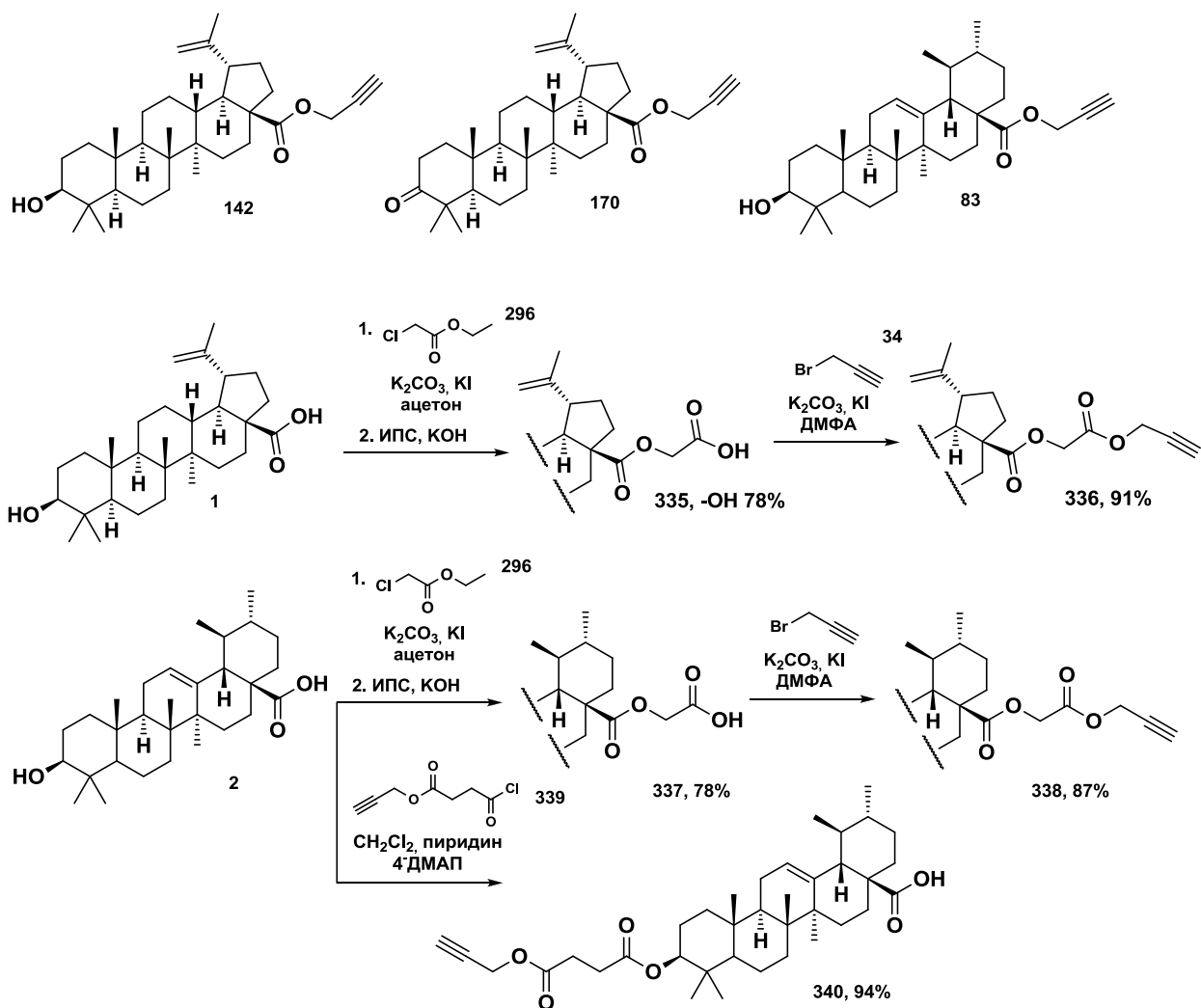


Схема 64

3β-(4-оксо-4-(проп-2-инилокси)бутаноилокси)-урсоловую кислоту **340** синтезировали с высоким выходом посредством O-ацилирования урсоловой кислоты пропаргил 4-хлор-4-оксобутаноатом **339**, полученным в две стадии по известной методике. Свежеприготовленный хлорангидрид^[152] **339** (4 экв) реагирует с урсоловой кислотой в CH_2Cl_2 , в присутствии 4-ДМАП и триэтиламина.

Строение новых алкинов **336**, **338** и **340** подтверждено спектральными данными. Терминальному протону при тройной связи соответствует сигнал 2.4 м.д. в спектрах ЯМР ^1H . В спектрах ЯМР ^{13}C терминальных алкинов сигналы концевго углерода тройной связи расположены в области 74.9 – 75.5 м.д (д). Сигнал тетразамещенного углерода тройной связи в спектрах пропаргильовых эфиров **336**, **338** проявляется при δ 76.8 м.д., а в спектре C-3-пропаргилсукцината урсоловой кислоты **340** – при δ 77.5 м.д. В ИК-спектрах терминальных алкинов присутствует полоса валентных колебаний ацетиленовой связи ($\nu \text{C}\equiv\text{C}$ 2100 cm^{-1}).

Новый азид **342** и азиды **344а-г** синтезировали взаимодействием 3-бромометил-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксида **341**^[153] или 2-хлорметил-5-арил-1,3,4-оксадиазолов **343а-г**^{[154]–[157]} с азидом натрия (3 экв) в ДМФА при нагревании до 50°C (схема 65).

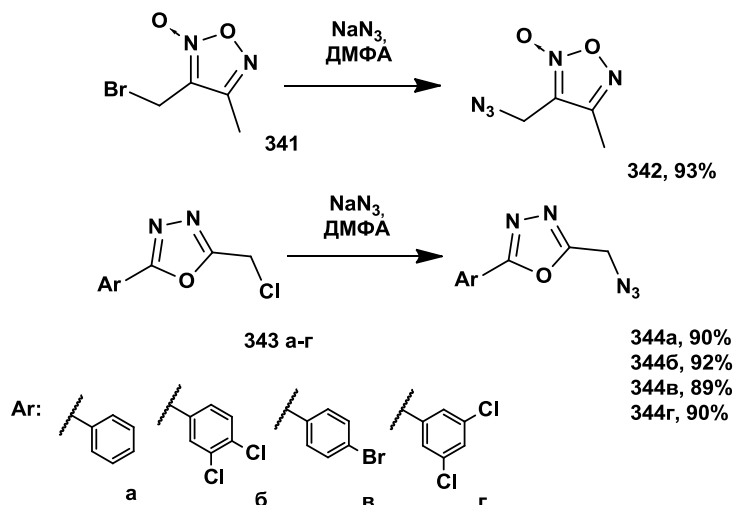


Схема 65

В спектрах ИК полученных азидов наблюдается характеристическая интенсивная полоса валентных колебаний в области 2100 см⁻¹. 2-Азидометил-5-арил-1,3,4-оксадиазолы **344а-г** были описаны в работах^{[156],[158],[159]}, идентификация соединений проводилась посредством сравнения спектров ЯМР ¹Н с литературными данными. По сравнению с исходными 2-хлорметил-1,3,4-оксадиазолами, сигнал 2-азидометильной группы смещен в сильное поле.

Подбор условий 1,3-циклоприсоединения проводили на примере пропаргилового эфира бетулиновой кислоты **142** с 3-азидометил-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксидом **342** (схема 66)^[160]. Как было показано в литературном обзоре, пропаргиловые эфиры тритерпеновых кислот вступают в реакцию 1,3-циклоприсоединения с различными азидами в присутствии классической каталитической системы CuSO₄·5H₂O – аскорбат натрия. Нам не удалось добиться полной конверсии в трет-бутаноле, реакцию проводили в ДМФА, при 50°C.

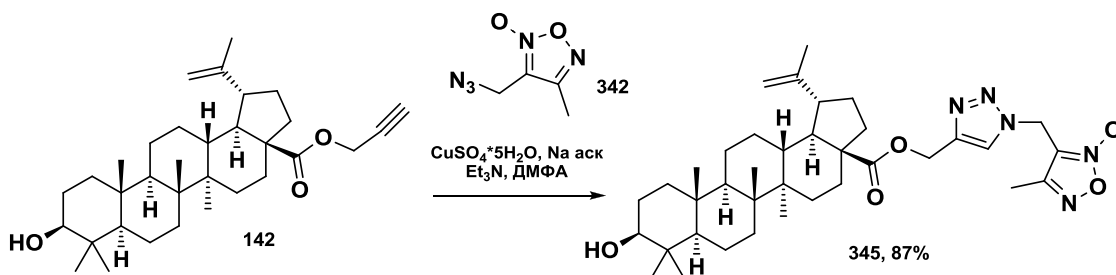


Схема 66

C-28 замещенные алкины вводились в реакцию с азидами (1,1 экв) в присутствии CuSO₄·5H₂O (0.2 экв) и аскорбата натрия (0.2 экв) в ДМФА в присутствии триэтиламина

(0.5 мл/0.5 г тритерпеноида). В **таблице 6** приведены выходы бис-гетероциклических производных бетулоновой **347а-г** и урсоловой **346а-г** кислот после колоночной хроматографии.

Таблица 6. Получение бис-гетероциклических производных бетулоновой и урсоловой кислоты.

R:				
Урсоловая кислота	346а, 65%	346б, 37%	346в, 55%	346г, 67%
Бетулоновая кислота	347а, 66%	347б, 72%	347в, 47%	347г, 65%

В аналогичных условиях были получены производные 2-бетулиноилоксиуксусной кислоты **335** и 2-урсолоилоксиуксусной кислоты **337** с 1,2,3-триазольным фрагментом (схема **67**).

Строение полученных бис-гетероциклических производных тритерпеноидов **345**, **346а-г**, **347а-г** подтверждено спектральными данными. Протону триазольного цикла в спектрах ЯМР ^1H соответствует синглетный сигнал в области 7.71 – 7.99 м.д. Атомам углерода триазольного цикла в спектрах ЯМР ^{13}C соответствуют сигналы при 117.2–118.2 (С-5) и 144.1–145.5 м.д. (С-4) (дублет и синглет соответственно, запись спектров в режиме JMOD). Эти данные подтверждают образование 1,4-дизамещенных 1H-1,2,3-триазолов в результате CuAAC реакции^[161]. Атомам углерода оксадиазольного фрагмента соответствуют сигналы в области 161-165 м.д.

Отнесение сигналов тритерпенового остова производных урсоловой кислоты близки к известным значениям, полученных посредством исследования двумерных спектров. Для производного бетулиновой кислоты **348** были записаны двумерные спектры COSY ^1H - ^1H , HMBC ^{13}C - ^1H и HSQC ^{13}C - ^1H . Данные С-Н корреляции подтверждают правильность отнесения, сделанного на основе одномерных спектров. Сигналы соответствующих атомов тритерпенового остова других производных бетулиновой и бетулоновой кислот близки по значениям к сигналам производного **348**, что делает возможной экстраполяцию данных.

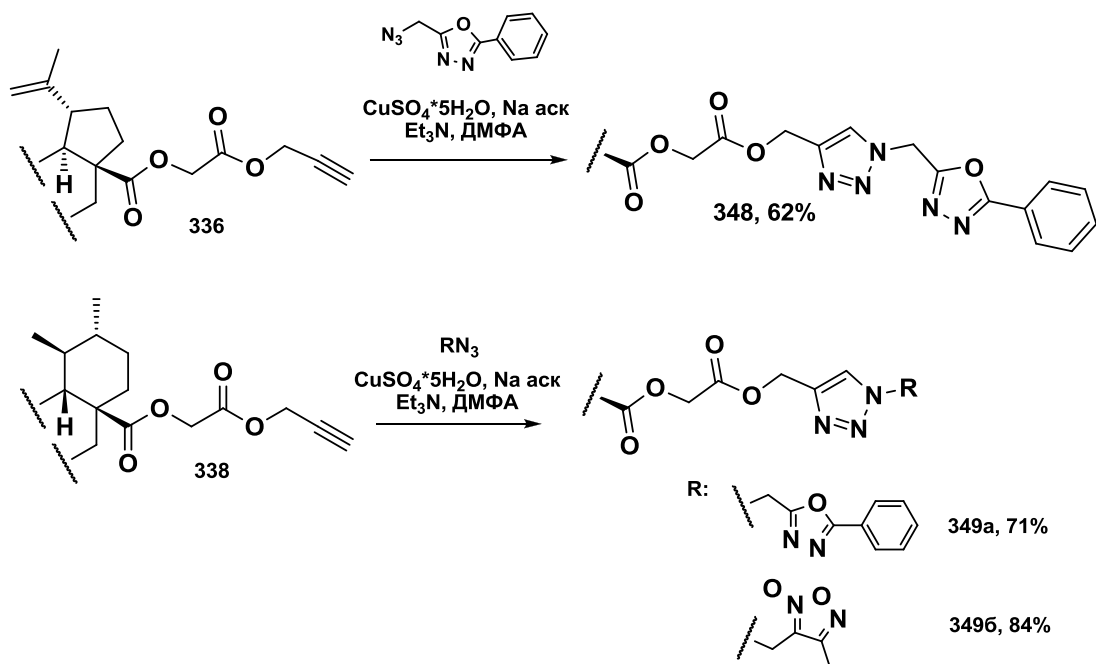


Схема 67

Далее производные 1,2,5-оксадиазол-2-оксида **346г**, **345**, **349г**, были ацилированы по С-3 гидроксильной группе уксусным ангидридом (схема **68**), так как известно, что ацилирование по гидроксильной группе способно^[162] значительно увеличивать биологическую активность производных тритерпеновых кислот. Реакция протекает с препаративными выходами в CH_2Cl_2 , в присутствии триэтиламина.

Метильному фрагменту ацетата соответствуют сигналы 2.01 – 2.03 м.д. (ЯМР ^1H) и 21.2 - 21.3 м.д. (ЯМР ^{13}C); карбонильной группе соответствует сигнал при δ 171 м.д.

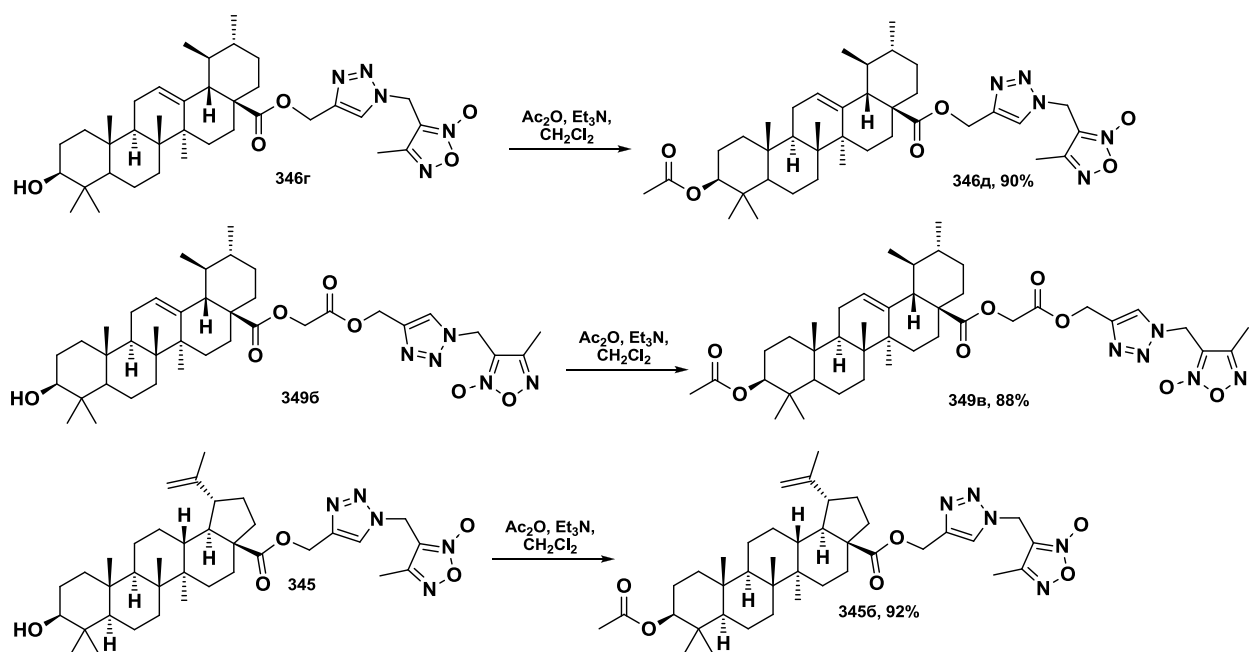


Схема 68

Реакцию 3β-(4-оксо-4-(проп-2-инилокси)бутаноилокси)-урсоловой кислоты **340** с азидами **342** и **344а-г** не удалось осуществить в вышеописанных условиях. При нагревании алкина **340** в ДМФА до 120°C (0.4 экв. CuSO₄×5H₂O, 0.4 экв. аскорбата натрия, 2 экв. азида) в течение 10 часов по ТСХ определили исходные продукты, через 20 часов в выделенной и обработанной реакционной смеси определены продукты деструкции алкина по тройной связи и азида.

Использование CuCl в качестве источника меди в реакции 1,3-циклоприсоединения алкина **340** с азидом **344а** позволило получить искомый триазоло-оксадиазол **350а** с выходом 20%. Полная конверсия алкина **340** была достигнута при проведении реакции с азидами **344а-г** (1.1 экв.) в присутствии CuBr (0.15 экв.) и ДИПЕА (0.2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота, в течении 2 суток.

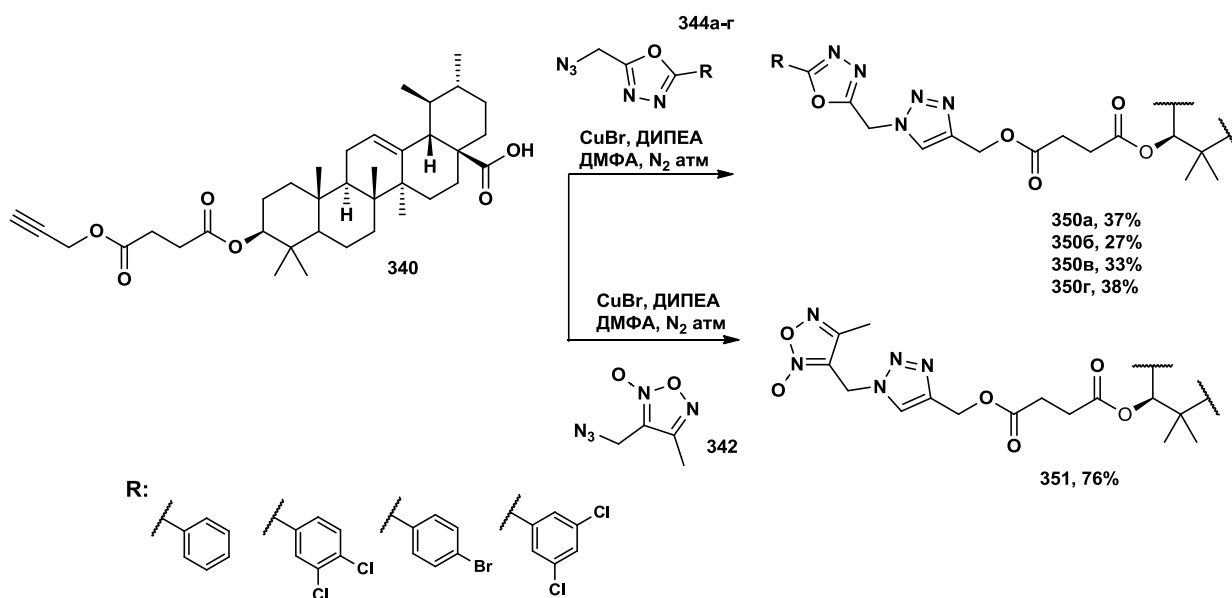


Схема 69

Ранее, при изучении модификации терпеноидных 3-меркапто-1,2,4-триазолов, нами был получен терминальный алкин **324ж**. Исследовано взаимодействие **324ж** с азидоэтилацетатом **352**, полученным по методике^[163]. Показано, что алкин **324ж** взаимодействует с азидом **352** (2 экв.) в присутствии CuSO₄×5H₂O (0.2 экв.) и аскорбата натрия (0.2 экв) в ДМФА при незначительном нагревании с образованием производного урсоловой кислоты с бис-азольным заместителем 1,2,4-триазоло-тиометил-1,2,3-триазольного строения **353** (схема 70). Полная конверсия алкина **324ж** была достигнута за 3 часа (контроль ТСХ).

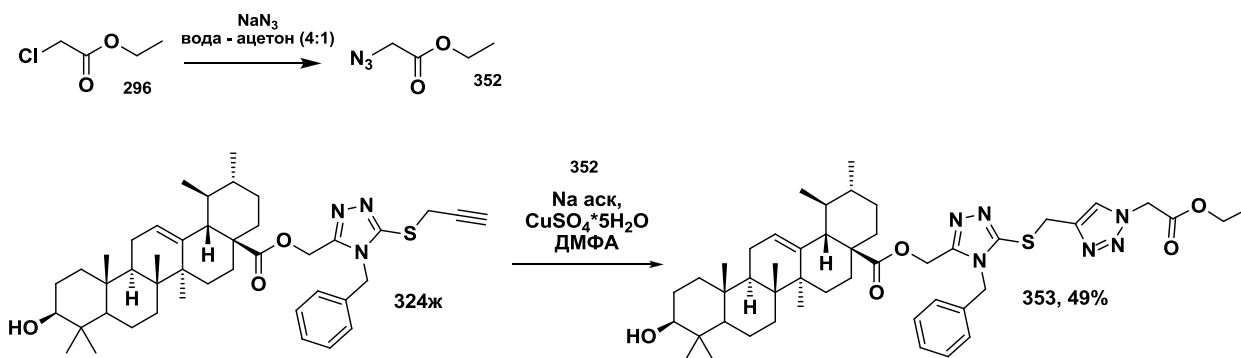


Схема 70

Таким образом, изучены условия CuAAC реакций пропаргиловых эфиров урсанового и лупанового ряда в положения С-28 и С3 тритерпенового остова с 2-азидометил-1,3,4-оксадиазол-5-арилами и 3-(азидометил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксидом. Предложены условия проведения CuAAC реакции 3β-(4-оксо-4-(проп-2-инилокси)бутаноилокси)-урсоловой кислоты **340** с азидометилпроизводными 1,3,4- или 1,2,5-оксадиазол-2-оксида. Получены новые бис-гетероциклические производные тритерпеновых кислот с 1,3,4-оксадиазольным или 1,2,5-оксадиазольным и 1,2,3-триазольным фрагментом.

2.7. Синтез алкинилкетонов на основе производных амида бетулоновой

кислоты

Согласно данным, представленным в литературном обзоре, известен широкий ряд производных лупанового ряда, содержащих терминальные ацетиленовые заместители (схемы **8, 10, 11, 12, 13, 25, 28, 30, 31, 33-36, 51, 53**). На основе терминальных ацетиленов, синтезированных по CuAAC реакции (см. схемы **14, 18, 20, 22, 24-27, 29, 42, 44-47**) или по реакции аминотилирования^{[164],[165]} синтезирован ряд перспективных гетероциклических и азотсодержащих производных тритерпеноидов.

Учитывая значительный фармакологический потенциал производных амида бетулоновой кислоты^{[166]-[171]}, наше внимание было направлено на изучение подходов к синтезу терминальных алкиновых производных С-28-амида. В качестве синтетического подхода к таким соединениям использована реакция Соногаширы иодарилзамещенных производных амида бетулоновой кислоты с триметилсилилацетиленом^[172]. Пара-иодфенилаланиламид бетулоновой кислоты **52** получали по литературной методике^[18], взаимодействием хлорангидрида бетулоновой кислоты с *para*-иоданилином, в присутствии избытка триэтиламина по схеме **10**, при кипячении в толуоле в инертной атмосфере

2-(*para*-Иодфенил)-1-(метоксикарбонил)этиламин бетулоновой кислоты **356** (схема 71) получали реакцией хлорангидрида бетулоновой кислоты с гидрохлоридом метилового эфира пара-иодфенилаланина **355**.

Реакция *n*-иодфенилаланина **354** с хлористым тионилем протекает в кипящем метаноле с препаративным выходом соответствующего метилового эфира **355** (схема 71), структура и оптическая чистота полученного D-изомера подтверждены сравнением угла вращения $[\alpha_D]$ и известных спектров ЯМР ^1H , ^{13}C с литературными данными^[173].

Гидрохлорид метилового эфира *n*-иодфенилаланина **355** реагирует с хлорангидридом бетулоновой кислоты, в хлористом метиле в присутствии триэтиламина^[174] (схема 71), амид бетулоновой кислоты **356** получен с препаративным выходом в виде единственного стереоизомера, что подтверждается данными спектров ЯМР ^1H , ^{13}C .

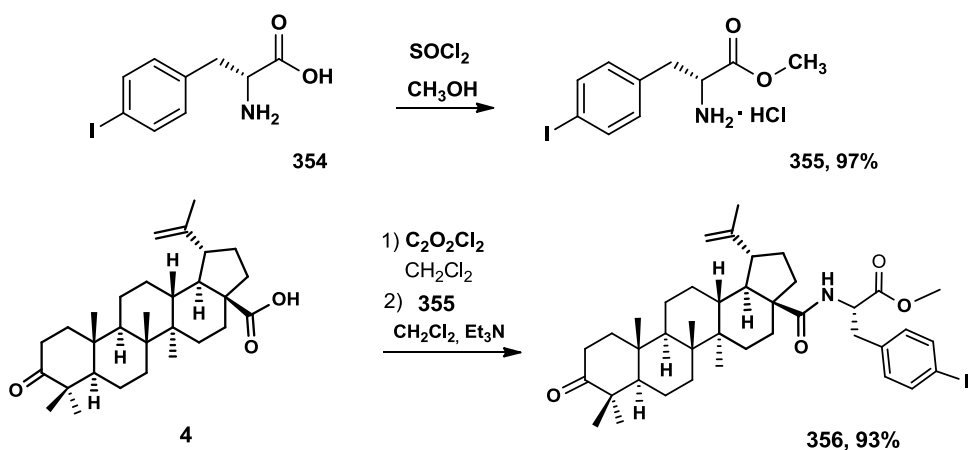


Схема 71

Полученные терпеноидные иодарены **52**, **356** были введены в реакцию Соногаширы с триметилсилилацетиленом в классических условиях (схема 72). Продукты реакции кросс-сочетания **357**, **358** были получены с высоким выходом по реакции иодида с триметилсилилацетиленом (2 экв) в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 экв) и триэтиламина (4 экв). Реакция протекает при незначительном нагреве (50°C), в толуоле в атмосфере аргона. В спектре ИК соединений **357**, **358** характеристическую значимость представляют валентные колебания тройной связи в области 2100 см^{-1} . Сигнал триметилсилильной группы расположен в области (0.22 м.д ЯМР ^1H , 0.00 м.д ЯМР ^{13}C). Синглетные сигналы атомов углерода, образующие тройную связь, расположены в области 93.4 – 94,3 м.д (C-12') и 104.6 – 104.8 м.д (C-11'). При замене заместителя с йода на алкин, сигналы углеродов бензольного кольца сдвинулись в область сильного поля (C-2',6' от δ 121 до 119 м.д, C-3',5'- от 137 до 132 м.д.), сигнал углерода C-4', непосредственно связанный с заместителем, значительно сдвинулся в область слабого поля (от δ 86 м.д. до 118 м.д.).

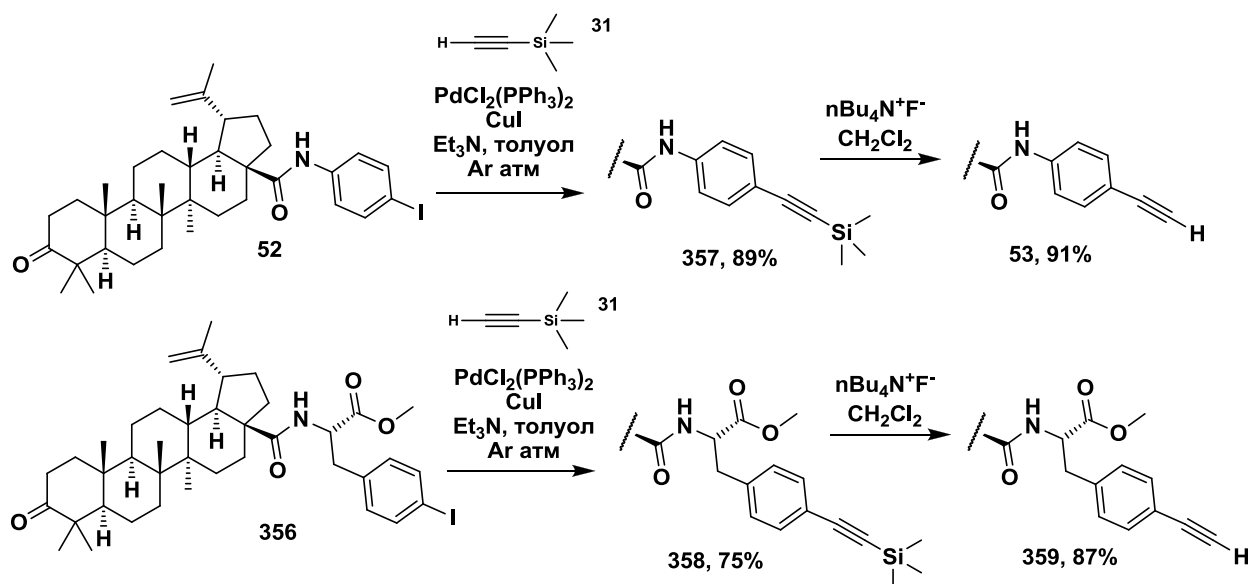


Схема 72

Десилилирование соединений **357**, **358** успешно протекало под действием тетра-*n*-бутиламмония фтористого ($n\text{Bu}_4\text{NF} \times 3\text{H}_2\text{O}$) в CH_2Cl_2 при перемешивании на ледяной бане. Контроль хода реакции осуществлен по данным спектров ЯМР ^1H выделенного после хроматографии соединения. В литературе сообщается об использовании для десилилирования неорганических солей фтора^[175] гидрофторида (трис)триэтиламина^[176] K_2CO_3 ^[177] KOH ^[178]. В качестве растворителя для десилилирования используются спирты (этанол, метанол), тетрагидрофуран и CH_2Cl_2 . При десилилировании соединения **357** действием K_2CO_3 получена неидентифицируемая смесь продуктов деградации тройной связи и исходного терминального алкина. Сообщается об использовании тетрабутиламмония бромистого^[179] в смеси с фторидом аммония, для повышения эффективности реакции, однако нами показано на примере **357**, что использование фторида аммония позволяет получить более чистый продукт с выходом, сравнимым с выходом при гидролизе $n\text{Bu}_4\text{NF} \times 3\text{H}_2\text{O}$. Десилилирование под действием NH_4F протекало в течение 78 часов, при комнатной температуре в атмосфере аргона, с выходом 68%. Наибольшего выхода нам удалось достичь, проводя десилилирование $\text{Bu}_4\text{NF} \times 3\text{H}_2\text{O}$ (3 экв.), в хлористом метиле, в течении 30 минут.

В **таблице 7** представлены результаты подбора условий десилилирования соединений **357**, **358**.

Таблица 7. Десилилирование соединения **357**.

Реагент	Условия	Время	Выход 53
K_2CO_3	$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 1:1$	24 часа	0%

NH ₄ F, Bu ₄ NBr	MeOH, Ar атм	24 часа	40%
NH ₄ F	MeOH, Ar атм	78 часов	68%
nBu ₄ NF×3H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	30 мин	89%

Следует отметить, что соединение **53** было ранее получено посредством ацилирования хлорангидридом бетулоновой кислоты 4-аминофенилацетиленом в присутствии триэтиламина^[18]. В спектре ЯМР характеристическую значимость представляет сигнал протона при тройной связи (3.01 м.д. ЯМР ¹H). Аналогичный сигнал протона при тройной связи обнаружен в спектре терминального алкина **359**. В ИК-спектре наблюдается полоса валентных колебаний C≡C в области 2100 см⁻¹, полоса, соответствующая валентным колебаниям H-C≡C наблюдается в области 3400 см⁻¹.

Далее мы изучили модификацию полученных терпеноидных алкинов^[180]. α,β-ацетиленовые кетоны лупановых тритерпеноидов **361а-в** и **362а-б** получали реакцией кросс-сочетания терминальных алкинов **53**, **359** с хлорангидридами карбоновых кислот **360а-в** в толуоле в присутствии PdCl₂(PPh₃)₂ (0.07 экв.), трифенилфосфина (0.03 экв.), иодида меди (0.03 экв.) и триэтиламина (3 экв.) в качестве основания при нагревании (75°C, баня) в течение 10 ч (**схема 73**). Добавление трифенилфосфина позволяет связать присутствующие в реакционной смеси следы кислорода, а также способствует генерации комплекса Pd⁰, играющего ключевую роль на стадии окислительного присоединения. Выход алкинилкетонов после обработки и колоночной хроматографии составил 59-71%.

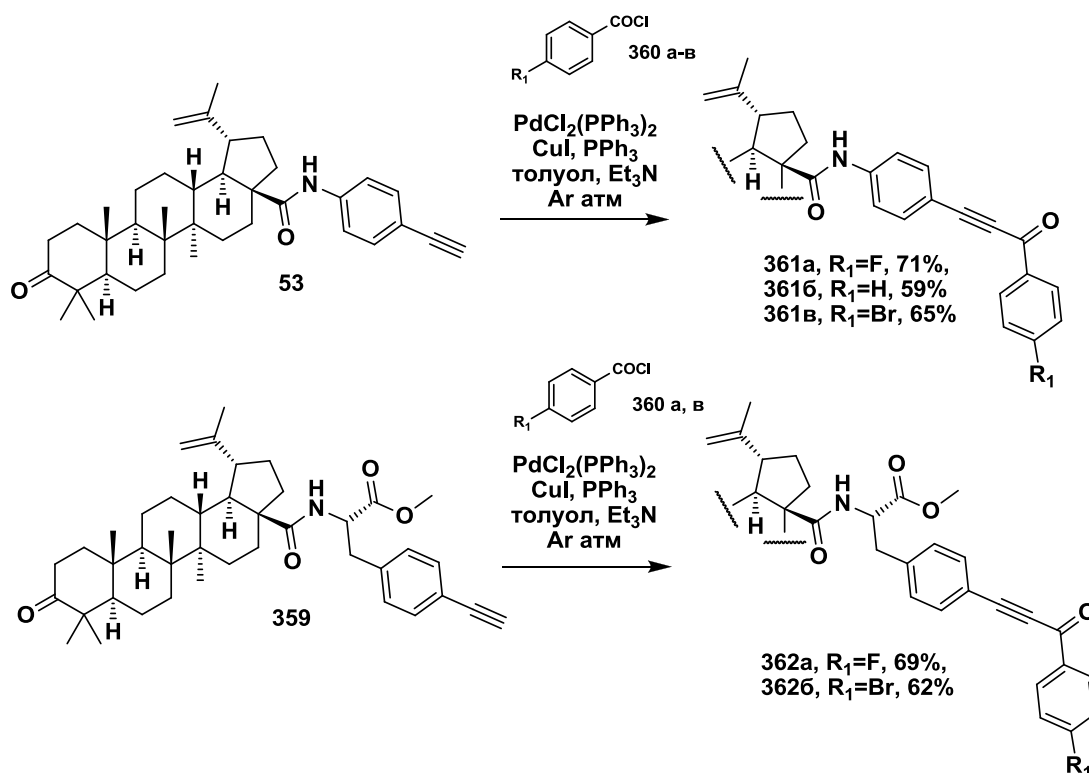


Схема 73

Строение новых соединений установлено на основании спектральных данных. ИК спектры соединений **53,359,361а-в,362а,б** содержат характерные полосы асимметричных валентных колебаний тройной связи в области $2158-2249\text{ см}^{-1}$. Введение в молекулу фрагмента карбоновой кислоты подтверждается наличием сигналов новой карбонильной группы ($176.6 - 176.8$ м.д для **362а-б**, $174.1 - 174.5$ м.д. для соединений **361а-в**) в спектрах ЯМР ^{13}C и атомов ароматической системы. Для соединений **361а, 362а, 364-366а** и **367-368а**, имеющих *para*-фторфенильный фрагмент, в спектрах ЯМР наблюдается характерное расщепление C-F сигналов ароматической системы.

2.8. Синтез конъюгатов лупановых тритерпеноидов с арилпиримидинами

α,β -Ацетиленовые кетоны являются перспективными синтонами для синтеза гетероциклов различной структуры. Наше внимание привлекла возможность получения производных амида бетулоновой кислоты, содержащих арилпиримидиновый заместитель.

Арилзамещенные пиримидины рассматриваются в качестве важных фармакофорных фрагментов, проявляющих различную биологическую активность, в частности, противовоспалительное действие, которое связано с их ингибирующей активностью в отношении некоторых жизненно важных медиаторов воспаления, а именно, фактора некроза опухоли α -лейкотриенов^[181], некоторых интерлейкинов^[182], а

также циклооксигеназы COX-2^[183], а также простагландина E₂ и индуцибельной NO-синтазы (iNOS)^[184].

Удобным синтетическим подходом к получению функционализированных пиримидинов является конденсация амидинов с алкинилкетонами^[185]. Нами изучены условия конденсации синтезированных алкинилкетонов с солями ацетамидина **363а**, гуанидина **363б** и бензамидина **363в** в присутствии оснований (схема 74). В качестве основания литературные источники предлагают использовать триэтиламин^{[186],[187]}, карбонаты натрия^{[188]–[190]} и цезия^{[191],[192]}. Растворитель варьируется в зависимости от природы субстрата и выбранного основания, также играет роль противоион амидаина. В ходе работы нами были использованы разные основания (триэтиламин, гидроксид натрия, карбонат натрия), карбонаты и гидрохлориды амидинов, в качестве растворителя использовались спирты и ацетонитрил. Показано, что наибольший выход пиримидин-тритерпеноидных конъюгатов **364а-в**, **365а-в**, **366а-в**, **367а-в**, **368а-в** (52-89%), достигается при проведении реакции в ацетонитриле (80°C) в присутствии K₂CO₃ (5 экв.).

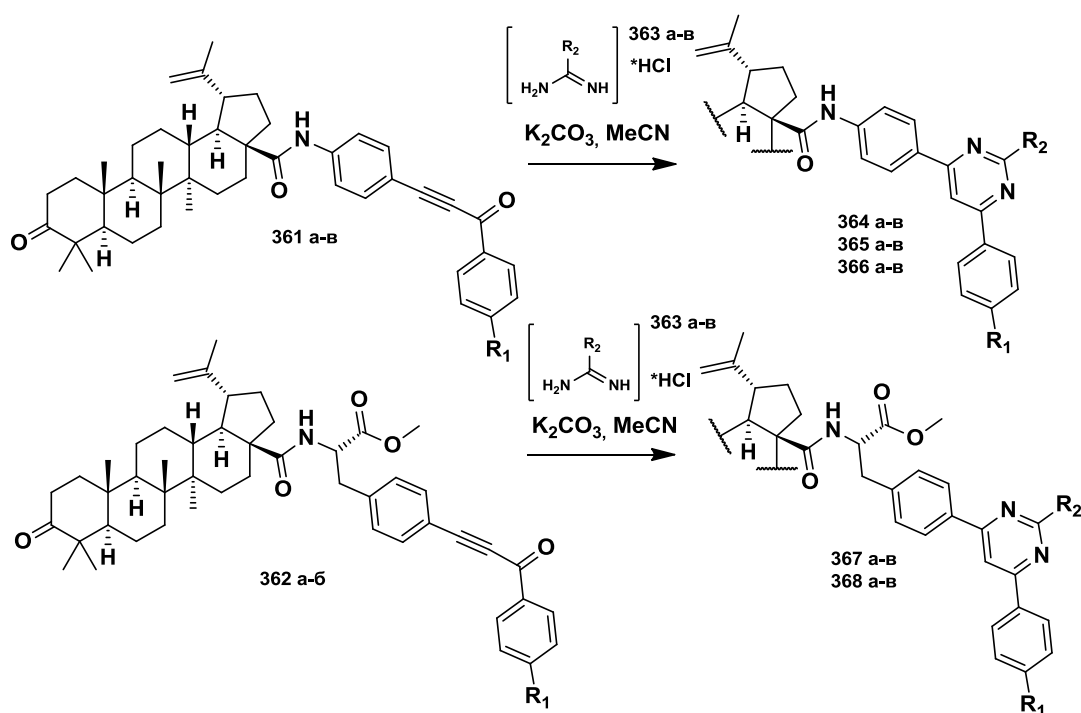


Схема 74

Заместители и выход полученных пиримидиновых производных.

Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %
364a	-F	-CH ₃	89
364б	-F	-NH ₂	76
364в	-F	-Ph	70
365a	-H	-CH ₃	83
365б	-H	-NH ₂	78
365в	-H	-Ph	69
366a	-Br	-CH ₃	79

366б	-Br	-NH ₂	72
366в	-Br	-Ph	81
367а	-F	-CH ₃	67
367б	-F	-NH ₂	65
367в	-F	-Ph	65
368а	-Br	-CH ₃	57
368б	-Br	-NH ₂	59
368в	-Br	-Ph	52

Строение синтезированных пиримидинов установлено на основании спектральных данных. ¹H и ¹³C ЯМР спектры согласуются со структурой соединений и содержат один набор характеристичных сигналов тритерпенового остова (карбоксамида бетулоновой кислоты) и соответствующего пиримидинового заместителя. В спектре ЯМР ¹H сигнал протона пиримидинового кольца (H-5'') для соединений **364а**, **364в**, **365а**, **365в**, **366а**, **366в**, **367а**, **367в**, **368а**, **368в** проявляются в области δ 7.79-7.98 м.д. Для 2-аминопиримидин замещенных производных **364б**, **365б**, **366б**, **367б** и **368б** наблюдается сильнополюсный сдвиг указанного протона (δ 7.36-7.42 м.д.). Соответствующий сигнал углерода (C-5'') расположен в районе 102.7-103.7 м.д. для пиримидиновых производных с аминогруппой в положении C-2'' и 108.7-109.7 для метильного или арильного заместителей в положении C-2''. Сигналу атома C-4'' в спектре ¹³C ЯМР соответствует сигнал в районе 168.5 м.д. для метильного заместителя и 164.0 – 164.4 м.д. для 2-амино- и 2-фенил-пиримидинов. Сигналы углеродов в положениях 6 и 4 пиримидинового кольца расположены в области 163.5 – 165.2 м.д. Метильной группе при атоме C-2'' соответствуют сигналы при 2.8 м.д (¹H) и 26.4 м.д (¹³C), аминогруппе при атоме C-2'' в спектре ¹H ЯМР соответствует синглетный сигнал в области 5.36-5.13 м.д.

Таким образом, посредством реакции Соногаширы селективно получены производные бетулоновой кислоты с терминальной тройной связью, изучена реакция кросс-сочетания терминальных алкинов бетулоновой кислоты 53, 359 с образованием α,β-ацетиленовых кетонов. Впервые получены и охарактеризованы гибридные соединения, содержащие в структуре фармакофорные фрагменты амида бетулоновой кислоты и арилпиримидина.

2.9. Результаты изучения биологической активности некоторых синтезированных соединений

Для урсоловой соединения 2 выявлена избирательная цитотоксичность в отношении раковых клеток человека^[193] и установлено, что этот эффект обусловлен ее

способностью индуцировать аутофагию^{[194],[195]} и апоптоз, как по внешним, так и по внутренним сигнальным путям^[196].

Производные урсоловой кислоты 2 активно изучаются в качестве противоопухолевых агентов^[197], однако известны лишь единичные примеры производных урсоловой кислоты с 1,3,4-оксадиазольным заместителем, для которых определена противоопухолевая активность^{[198],[199]}.

2.9.1. Цитотоксичность производных урсоловой и бетулиновой кислот

В институте цитологии и генетики ИЦИГ УФИЦ СО РАН для ряда синтезированных производных урсоловой, бетулиновой и бетулоновой кислот получены данные о цитотоксичности в отношении клеточных культур MCF-7 (рак молочной железы человека), U-87 MG (клетки глиобластомы человека), A549 (мелкоклеточный рак легкого), HepG2 (клетки карциномы печени человека). Дополнительно изучалась цитотоксичность в отношении клеточной линии фибробластов (hTERT) (нераковый контроль). В качестве препарата сравнения использовали Доксорубин (DOX), широко применяемый в медицине противораковый препарат. Определяли концентрацию вещества, ингибирующую жизнеспособность опухолевых клеток на 50% (токсическая доза GI₅₀). Для определения GI₅₀ использовали стандартный МТТ тест, позволяющий спектрофотометрически оценивать количество живых клеток^[200]. Данные цитотоксичности получены в Федеральном исследовательском центре институте цитологии и генетики, к.б.н. Голубевой Т.С.

2.9.1.1. Исследование цитотоксичности серо- и аминзамещенных гетероциклических производных урсоловой кислоты

В **таблице 8** представлены результаты полученных 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов **300**, **301**, 3-меркапто-1,2,4-триазола **307** и 2-бензиламино-1,3,4-оксадиазолов урсоловой кислоты **304**, **306**. Наибольшую цитотоксичность и селективность действия относительно линии клеток MCF-7 проявил 2-бензиламино-1,3,4-оксадиазол **304**, в котором оксадиазольный фрагмент непосредственно присоединен к остову урсоловой кислоты. В отношении линий клеток MCF-7, U-87 MG, HepG2 соединение **304** проявляет цитотоксичность, превосходящую цитотоксичность урсоловой кислоты, для линии MCF-7 GI₅₀ соединения **304** оказалась сравнимой с GI₅₀ доксирубина, при большей селективности. Полученные результаты защищены патентом^[201]. Цитотоксичность 2-меркапто-1,3,4-оксадиазола **301**, и 3-меркапто-1,2,4-триазола **307** относительно линии MCF-7 оказались сопоставимы с цитотоксичностью урсоловой кислоты. Можно отметить

также, что среди исследованных серо- и аминзамещенных гетероциклических производных урсоловой кислоты производные, в которых гетероциклический фрагмент непосредственно присоединен к тритерпеновому остову, в среднем проявили большую активность.

Таблица 8. Цитотоксичность серо- и аминзамещенных гетероциклических производных урсоловой кислоты.

Соединение	Цитотоксичность (GI ₅₀ , мкМ) в отношении клеточных линий				
	hTERT	MCF7	U-87 MG	A549	HepG2
DOX	3.33±0.67	4.51±1.12	2.05±0.22	8.22±2.17	13.14±1.43
<i>Урсоловая кислота 2</i>	90.89±5.5	25.05±3.17	43.82±3.88	41.02±3.77	37.28±5.02
300	>100	>100	82.85±11.68	64.66±8.15	43.73±2.30
301	72.95±11.58	19.08±4.73	25.17±1.28	39.37±5.69	49.10±2.26
304	64.32±8.32	8.62±2.33	32.33±10.79	>100	22.41±4.90
306	>100	>100	>100	>100	>100
307	42.47±1.48	17.17±7.34	>100	51.46±5.67	37.30±2.30

Среди исследованных 2-тиоалкил-1,3,4-оксадиазолов, цитотоксичность проявили 2-тиометил-1,3,4-оксадиазолы **311**, **314** и соединение **321в**, имеющее в структуре аминокислотный фрагмент (таблица 9). Тиоалкилы, имеющие в структуре более липофильные, либо объемные аминокислотные заместители, например бензил-, ацетобензиламид-, проявили меньшую цитотоксичность по сравнению с аналогичными 2-тиометил-1,3,4-оксадиазольными производными. 2-метилсульфонил-1,3,4-оксадиазолы **312**, **315**, полученные в результате окисления соответствующих тиоэфиров **311**, **314**, также продемонстрировали цитотоксическую активность. Можно отметить, что сульфоны **312**, **320а-в** (производные оксадиазола **301**) отличаются большей цитотоксичностью относительно сульфонов по сравнению с сульфонами **315**, **322а-в**, в которых оксадиазольный фрагмент отделен от урсанового остова метиленовым линкером. Так, для 2-метилсульфонил-1,3,4-оксадиазолов **312**, **315** максимальные значения GI₅₀ составили 7.6 мкМ и 14.1 мкМ (A549), для бензильных производных **320а** и **322а** - 18.7 мкМ и >100 мкМ (HepG2). По сравнению с исходными 2-тиометил-1,3,4-оксадиазолами, соответствующие сульфоны проявили в среднем большую активность. Так, для линии MCF7 GI₅₀ составила: сульфид **311** >100 мкМ, сульфид **314** >100 мкМ, сульфид **312** 14.0 мкМ; сульфид **314** >100 мкМ, сульфид **315** 15.2 мкМ. Для линии HepG2 GI₅₀ составила: сульфид **314** 34.6 мкМ, сульфид **315** 20.5 мкМ.

Таблица 9. Цитотоксичность производных 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов 300, 301.

Соединение	Цитотоксичность (GI ₅₀ , мкМ) в отношении клеточных линий				
	hTERT	MCF7	U-87 MG	A549	HepG2
DOX	3.33±0.67	4.51±1.12	2.05±0.22	8.22±2.17	13.14±1.43
2	90.89±5.5	25.05±3.17	43.82±3.88	41.02±3.77	37.28±5.02
300	>100	>100	82.85±11.68	64.66±8.15	43.73±2.30
301	72.95±11.58	19.08±4.73	25.17±1.28	39.37±5.69	49.10±2.26
311	22.15±3.01	>100	>100	28.55±3.28	65.48±2.16
312	7.48±0.04	14.03±0.64	42.11±2.95	7.59±1.16	41.08±6.17
314	7.48±0.04	>100	47.69±±5.33	15.07±1.19	34.56±2.06
315	15.01±2.04	15.23±2.11	38.15±5.64	14.11±0.63	20.47±1.08
319a	20.67±3.44	32.10±4.08	>100	74.54±10.11	37.11±4.18
319б	17.08±2.10	33.18±1.95	35.07±1.22	18.25±3.01	25.72±0.66
319в	28.64±3.44	>100	30.33±1.84	44.87±6.02	18.66±2.34
320a	9.89±1.12	>100	50.08±6.71	43.87±5.04	18.71±1.51
320б	28.66±3.33	24.58±3.44	25.38±0.94	37.45±±4.71	14.37±2.16
320в	9.08±1.33	36.11±4.71	>100	>100	18.91±1.18
321a	9.89±1.12	>100	>100	>100	>100
321б	28.66±3.33	>100	>100	>100	>100
321г	9.08±1.33	>100	58.16±5.89	11.27±0.57	42.64±3.44
322a	11.45±2.10	83.08±10.51	>100	>100	>100
322в	21.44±3.08	25.17±0.94	54.72±3.44	17.080.55	60.13±5.66

Исследование цитотоксичности полученных 3-тиоалкил-1,2,4-триазолов и соответствующих сульфонов представлено в **таблице 10**.

Ряд 3-тиоалкил-1,2,4-триазолов и соответствующих им сульфонов показал заметно более высокую активность в отношении линии клеток A549 по сравнению с урсоловой кислотой и исходным триазолом **307** (соединения **324б**, **324д**, **324ж**, **325а**, **325г**). S-алкильные производные с пропаргильным заместителем **324ж**, с аминокислотным фрагментом **324д** и сульфеном **325г** показали заметно более высокую активность по сравнению с исходным **307**. По сравнению с 2-тиоалкил-1,2,4-триазолами, соответствующие сульфены не демонстрируют значительного изменения цитотоксичности. Наилучшую селективность и активность (превосходит урсоловую кислоту и триазол **307**) проявляли триазолсульфиды **324д** и **324ж**. Для соединения **324д** GI₅₀

относительно линии MCF7 составила 12,45 мкМ, SI (селективность) = 7, относительно линии A549 GI_{50} = 11,25 мкМ, SI = 7. Для соединения **324ж** относительно линии A549 GI_{50} = 13,45 мкМ, SI = 6. Соединения **235а,б** сравнимы по активности и селективности с урсоловой кислотой, показано, что сульфон **325г** токсичен для нормальных клеток.

Таблица 10. Цитотоксичность производных 3-меркапто-1,2,4-триазолов **307**.

Соединение	Цитотоксичность (GI_{50} , мкМ) в отношении клеточных линий				
	hTERT	MCF7	U-87 MG	A549	HepG2
DOX	3.33±0.67	4.51±1.12	2.05±0.22	8.22±2.17	13.14±1.43
Урсоловая кислота 2	90.89±5.5	25.05±3.17	43.82±3.88	41.02±3.77	37.28±5.02
307	42.47±1.48	17.17±7.34	>100	51.46±5.67	37.30±2.30
324а	16.54±1.21	>100	52.18±7.34	12.53±0.88	48.59±3.11
324д	83.56±7.08	12.45±2.03	64.25±8.45	11.25±0.77	22.13±1.17
324г	12.35±1.54	42.17±5.66	>100	50.51±3.55	27.33±3.84
324ж	78.59±6.44	>100	29.07±4.15	13.45±1.14	48.13±3.61
325а	84.12±9.54	32.11±1.54	40.15±2.48	21.33±1.47	24.71±1.14
325б	80.44±5.14	>100	54.66±3.25	18.47±2.08	19.44±2.33
325в	14.22±0.88	93.22±11.8	42.64±5.84	34.25±1.17	23.08±2.16
325г	15.33±0.78	38.92±4.52	>100	12.66±1.47	>100

2.9.1.2. Исследование цитотоксичности тритерпеноидов, имеющих в структуре 1,2,3-триазольный и 1,3,4-оксадиазольный, 1,2,5-оксадиазольный бис-гетероциклический фрагмент

Была исследована цитотоксичность производных бетулиновой кислоты **345**, **345б**, бетулоновой кислоты **347г** и урсоловой кислоты **346а-г**, **349а-б**, **350а-г** и **351** (всего 3 тритерпеноида лупанового ряда и 12 тритерпеноидов урсанового ряда). Среди них соединения **346а-в**, **347г**, **349а**, **350б-г** не обладают заметной цитотоксичностью относительно исследованных линий клеток (GI_{50} > 100 для всех клеточных линий).

В **таблице 11** представлены значения ингибирующей активности исследованных соединений (GI_{50} – концентрация исследуемого вещества, вызывающая ингибирование роста 50% клеток в культуре).

Таблица 11. Цитотоксичность бис-гетероциклических производных тритерпеновых кислот.

	Цитотоксичность (GI ₅₀ , мкМ) в отношении клеточных линий				
	hTERT	MCF7	U-87 MG	A549	HepG2
DOX	3.33±0.67	4.51±1.12	2.05±0.22	6.17±1.17	10.02±1.67
Урсоловая кислота 2	90.89±5.5	25.05±3.17	43.82±3.88	41.02±3.77	37.28±5.02
Бетулоновая кислота 4	16.7±2.99	28.78±4.12	45.12±6.78	10.91±1.13	45±6.7
345	22.46±2.50	13.38±5.69	>100	>100	>100
345б	33.16 ± 2.77	45.21 ± 6.18	36.33 ± 5.11	41.08 ± 7.06	88.27 ± 9.71
346г	25.85±3.04	22.9±10.02	29.71±6.52	>100	12.89±2.63
346д	10.41 ± 1.25	1.55 ± 0.08	>100	>100	>100
349б	82.59±16.87	26.23±8.76	>100	>100	35.58±8.83
350а	74.9±4.58	>100	>100	40.26±7.55	>100
351	48.35±11.47	>100	81.67±2.89	>100	>100

Среди исследованных соединений производные, имеющие в структуре 1,3,4-оксадиазольный фрагмент, оказались менее активными, чем соединения с 1,2,5-оксадиазол-2-оксидным фрагментом. Соединение **350а** проявляет слабую (GI₅₀ = 40.26 мкМ) цитотоксическую активность относительно линии клеток A549. Показано, что для 1,3,4-оксадиазольных производных не оказывает влияния на цитотоксичность природа тритерпенового остатка и расстояние, на которое удален от тритерпенового остова триазоло-оксадиазольный фрагмент.

Среди производных 1,2,5-оксадиазол-оксида соединение **349б**, имеющее в структуре оксоэтильный фрагмент, проявило высокую активность и селективность относительно линии MCF7 (GI₅₀ = 26.23 мкМ, SI = 3).

Сравнимой активностью (GI₅₀ = 22.90 мкМ относительно MCF7) обладает соединение **346г**, однако оно токсично для нераковых клеток. Продукт реакции терминального алкина **340** и 3-азидометил-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксида **351** более токсично для здоровых клеток, чем для раковых.

Показано, что С-3 ацетат **346д** обладает большей цитотоксичностью относительно линии MCF7, чем исходное соединение **346г** (GI₅₀ = 1.55 и 22.90 мкМ соответственно, SI(**346д**) = 7). Способ получения и данные о биологической активности **346д** защищены патентом^[202]. Ацилирование соединений **345** и **349б** привело к снижению цитотоксичности и селективности действия.

В отличие от доксорубина, урсоловой и бетулоновой кислоты триазольные производные тритерпеноидов проявляют цитостатическую активность относительно меньшего количества клеточных линий. Препараты сравнения угнетают пролиферацию всех исследованных клеточных культур, из триазольных производных наиболее широкий спектр активности проявляет соединение **346г**, обладающее схожим по значению цитостатическим действием относительно линий hTERT (иммortalизованные фибробласты человека, контроль), MCF7, U-87 MG и HepG2. Клеточная линия MCF7 наиболее чувствительна к воздействию 1,2,3-триазольных производных, на ее пролиферацию оказывают влияние четыре соединения (лучший результат для других раковых клеточных линий – два соединения из 15 исследованных).

Таким образом, в результате исследования цитотоксичности тритерпеновых производных, имеющих в структуре триазоло-оксадиазольный фрагмент показано, что соединения, имеющие в структуре 1,2,5-оксадиазольный и 1,2,3-триазольный фрагмент, как правило, проявляют цитостатическую активность сравнимую или большую с препаратами сравнения. Функционализация природного тритерпенового остова приводит к более селективному действию. Большинство исследованных соединений, проявивших цитостатическую активность, угнетают жизнедеятельность раковых клеток в большей степени, чем жизнедеятельность здоровых.

2.9.2. Противовоспалительная активность конъюгатов амида бетулоновой кислоты с пиримидинами

Исследование противовоспалительной активности выполнено в Лаборатории Фармакологических исследований НИОХ СО РАН, под руководством д.б.н. Сорокиной Ириной Васильевны.

Противовоспалительную активность (ПВА) соединений **364а-в** – **368а-в** определяли *in vivo* в сравнении с индометацином на двух моделях воспаления моделях отека лап животных (мыши), вызванных введением гистамина и конканавалина А. Последний был использован в качестве индуктора аллергически-подобного воспаления вследствие его иммуногенной активности^[203]. Результаты представлены в виде значений индекса воспалительного отека (ИО) по отношению к контрольной группе (**таблица 12**).

Таблица 12. Противовоспалительная активность гибридных соединений **364а-в** – **368а-в** и амида бетулоновой кислоты **356**.

Соединение	Модель гистаминового воспаления	Модель воспаления, индуцированного конканавалином А
------------	---------------------------------	-----------------------------------------------------

	ИО, %	ПВА, %	ИО, %	ПВА, %
Производные анилида бетулоновой кислоты 56				
Контроль	33.6 ± 3.0	0	29.1 ± 3.7	0
364a	24.0 ± 1.8×	29	20.7 ± 2.5#	29
364б	18.2 ± 1.6××	46	24.5 ± 3.3	
364в	23.4 ± 1.7×	30	20.6 ± 2.5#	29
365a	22.1 ± 1.5×	32	18.6 ± 1.6×#	36
365б	25.6 ± 2.2###	24	18.7 ± 2.5###	36
365в	26.7 ± 1.2××	21	19.8 ± 2.1×#	32
366a	30.9 ± 2.3###	8	13.9 ± 0.8××	52
366б	25.2 ± 2.3×	25	12.2 ± 2.0××	58
366в	26.9 ± 2.5#	20	15.8 ± 1.7×	46
Индометацин	20.7 ± 0.8××	38	12.0 ± 0.9××	58
Производные фенил аланиламида бетулоновой кислоты 356				
Контроль	47.0 ± 3.6###	0	26.1 ± 1.1###	0
356	44.5 ± 2.4###	5	18.5 ± 1.2××	29
367a	53.6 ± 3.4###	0	21.6 ± 1.6×	17
367б	42.0 ± 1.7##	11	15.5 ± 1.6××	41
367в	44.6 ± 3.1###	5	21.0 ± 1.7×##	20
368a	51.8 ± 3.1###	0	23.8 ± 1.2××	9
368б	48.6 ± 4.7###	0	15.1 ± 0.9××	42
368в	43.3 ± 2.5###	8	21.7 ± 1.8##	17
Индометацин	25.8 ± 2.0××	45	13.5 ± 0.8××	48

×P < 0.05. ×× P < 0.01. ××× P < 0.001 различия между контрольными группами.
P < 0.05. ## P < 0.01. ### P < 0.001 различия между референсными группами.

Показано, что гибриды амида бетулоновой кислоты и арилпиримидина **364а-в**, содержащие 4-фторфенильный заместитель в положении С-6 пиримидинового кольца, заметно ингибировали вызванный гистамином отек в дозах 50 мг/кг за счет снижения индекса отека (**таблица 12**). Следует отметить, что уровень противовоспалительной

активности соединения **364б** в отношении гистамин-стимулированного воспаления был аналогичен таковому у индометацина, который подавлял рост отека в 1.8 раза по сравнению с контрольной группой. Гибриды амида бетулоновой кислоты **365а-в** и **366а,в**, содержащие фенильную и 4-бромфенильную группы в положении С-6 пиримидинового кольца, проявляли умеренную противовоспалительную активность. На модели иммуногенного (индуцированного конканавалином А) воспаления тестируемые соединения **366а-в** с бромфенильным заместителем в 6 положении пиримидинового кольца проявляли противовоспалительную активность. На этой модели гибриды **366а-б** с бромфенильным заместителем в пиримидиновом кольце проявляли действие, сравнимое с эффектом индометацина. При этом, соединения **364б** и **366б** с амино-заместителем в положении С-2 пиримидинового цикла показали селективность в отношении воспаления, индуцированного конканавалином А. Следует отметить, что на данной модели иодид **356** также проявлял селективное статистически значимое действие в дозе 50 мг/кг. Наличие метоксикарбонил-замещенной этановой связи между фрагментами амида бетулоновой кислоты и арилпиримидиновыми фрагментами показало большое влияние на активность в модели, индуцированной гистамином; значительное снижение и потеря активности наблюдались для соединений **367а-в**, **368а-в**. Было обнаружено, что соединения **367б** и **368б** с 2-аминозаместителем в пиримидиновом кольце сильно влияют на активность воспаления, индуцированного конканавалином А. Следует отметить, что 2-аминодиарилпиримидины характеризованы в качестве мощных и селективных антагонистов аденозиновых рецепторов A_3 ^[204], которые, как было признано, играют важную роль в воспалительных состояниях^[205].

Таким образом, для соединений **366а-в** и **367б**, **368б** наблюдается специфическая противовоспалительная активность на модели воспаления, индуцированного конканавалином А. Полученные данные свидетельствуют о том, что большое влияние на селективность противовоспалительного действия оказывают заместитель в положениях С-2 и С-6 пиримидинового кольца, а также природа связи между двумя фармакофорами.

Глава 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР получали на спектрометрах Bruker AV-300 (рабочие частоты 300.13 для ^1H) и 75.47 МГц ^{13}C), AV-400 (рабочие частоты 400.13 для ^1H и 100.78 МГц для ^{13}C), DRX-500 (рабочая частота 500.13 МГц для ^1H и 125.7 МГц для ^{13}C) и AV-600 (рабочие частоты 600.30 для ^1H и 150.96 МГц ^{13}C) для растворов в CDCl_3 , относительно ТМС. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовали различные типы протон-протонной и углерод-протонной сдвиговой корреляционной спектроскопии ($^1\text{H}^1\text{H}$ COSY, NOESY, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HMBC). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C определяли при записи спектров в режиме JMOD. ИК спектры регистрировали на приборе Vector-22 для образцов в таблетках с KBr. УФ спектры поглощения записывали на спектрометре HP 8453 UV ViS в этаноле (с 10^{-4} моль/л). Для записи масс-спектров, определения молекулярных масс и элементного состава использовали масс-спектрометр высокого разрешения DFS Thermo Scientific (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарителя 230-280 °С). Величины удельного вращения измеряли на поляриметре PolAAr3005. Температуру плавления определяли на нагревательном столике «Stuart SMF-38». Протекание реакций контролировали методом ТСХ на УФ-чувствительных пластинах Sorbfil. Продукты реакции выделяли перекристаллизацией реакционной смеси или колоночной хроматографией на силикагеле КСК «Имид» (0.063-0.200 мм).

Растворители: четыреххлористый углерод, хлористый метилен, хлороформ, ацетон, диметилформамид, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол очищены по стандартным методикам. Толуол абсолютизировали перегонкой над металлическим натрием в токе аргона и хранили в атмосфере аргона.

В работе использовали хлористый тионил, хлористый оксалил, уксусный ангидрид, гидразин гидрат, этилхлорацетат, карбонат калия, гидрокарбонат калия, иодид калия, сероуглерод, гидроксид калия, диметилсульфат, морфолин и пиперидин фирмы РеаХим; пропаргилбромид и тетрабутиламмоний фторид фирмы Acros Organics.

Бетулоновая **4** (СОВ 93,2% по данным ВЭЖХ), бетулиновая **1** (СОВ >97% по данным ВЭЖХ) и урсоловая **2** (СОВ >95% по данным ВЭЖХ) кислоты получены в Инжиниринговом центре НИОХ СО РАН.

Аскорбат натрия^[96] и дихлоробис(трифенилфосфин)палладий^[206] получены по известным методикам.

Нумерация атомов боковой цепи в соединениях дана для отнесения сигналов в спектрах ЯМР и не совпадает с нумерацией атомов в номенклатурном названии.

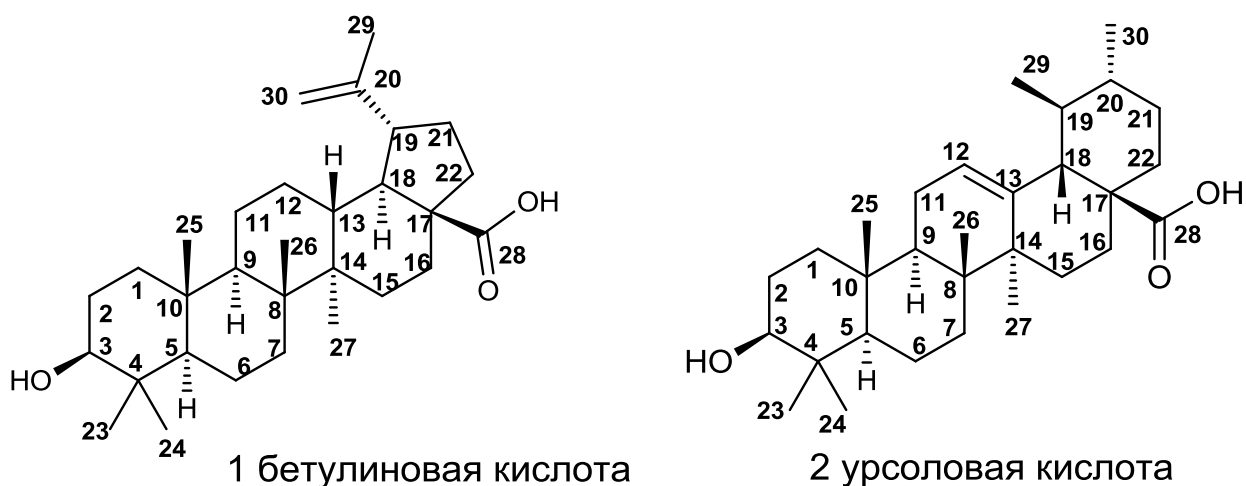


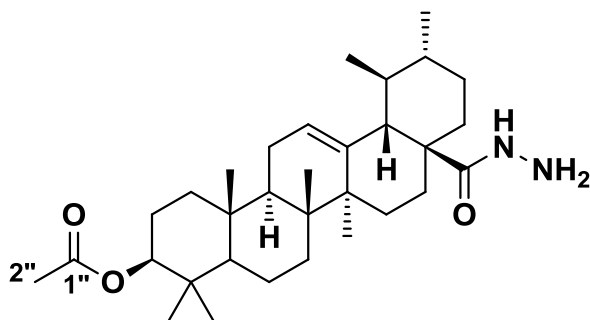
Рис. 6. Пример нумерации лупанового и урсанового остова.

На **рис.6.** приведен пример нумерации атомов лупанового и урсанового остова.

Значками «§», «×» в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C обозначены взаимозаменяемые сигналы.

Знаком «#» обозначены сигналы второго стереоизомера в сульфоксидах.

3.1. Синтез производных урсоловой кислоты, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазол-2-аминов, 2-мерkapто-1,3,4-оксадиаолов или 3-мерkapто-1,2,4-триазолов

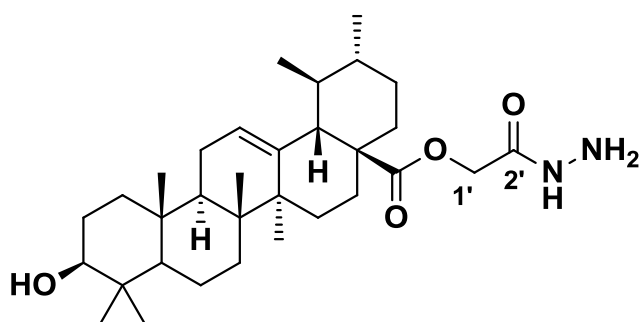


(3β-ацетоурс-12-ен)-28-оил гидразид (**298**)

К охлажденному (5°C) раствору $\text{NH}_2\text{-NH}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (10 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) прибавляли раствор хлорангидрида С-3 ацетата урсоловой кислоты (1 ммоль, 10 мл ТГФ). После интенсивного перемешивания в течение 2 ч (контроль ТСХ, МТБэ), растворитель отгоняли на вакуумном испарителе, к реакционной смеси добавляли 30 мл H_2O . Выпавший осадок перемешивали, отфильтровывали под вакуумом и промывали H_2O до рН=6-7. Полученный осадок сушили в вакууме, над P_2O_5 .

Белый аморфный порошок. Выход 92%. ИК-спектр (КВr, ν , cm^{-1}): 608, 661, 804, 903, 966, 1003, 1028 (C-O-C), 1146, 1248 (C-O-C), 1371, 1456, 1630, 1736 (C=O), 2872 (C-N), 2926, 2945, 2970, 3419 (N-H), 3849. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, пиридин- D_5 , δ , м.д.): 0.79 (3H, с, H-26§), 0.84 (3H, с, H-25§), 0.86 (6H, м, H-24§, H-30), 0.90 (3H, с, H-23§), 0.94 (3H,

c, $J_{29,19}=6.4$, H-29), 1.15 (3H, c, H-27), 2.39 (1H, д, $J_{18,19}=11.0$, H-18), 2.03 (3H, c, Me-2'), 3.62 (1H, м, N-H), 4.64 (1H, дд, $J_{3,2ax}=11.4$; $J_{3,2eq}=4.8$, H-3), 5.21 (1H, дд, $J_1=J_2=3.5$, H-12), 8.93 (1H, c, N-H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, пиридин-D5, δ , м.д.): 15.2 (C-25), 16.6 (C-24), 16.7 (C-26), 17.3 (C-29), 18.1 (C-6), 20.8 (C-30), 21.1 (C-2''), 23.2 (C-11), 23.5 (C-2), 23.6 (C-27), 24.3 (C-16), 27.8 (C-23), 27.9 (C-15), 30.7 (C-21), 32.6 (C-7), 36.6 (C-10), 37.5 (C-4), 37.6 (C-22), 37.9 (C-1), 39 (C-19), 39.3 (C-20), 39.5 (C-8), 42.0 (C-14), 46.8 (C-17), 47.4 (C-9), 52.4 (C-18), 55.1 (C-5), 80.4 (C-3), 125.4 (C-12), 139.3 (C-13), 170.3 (C-1'), 177.4 (C-28). Найдено, m/z : 512.3961. $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 512.3986.



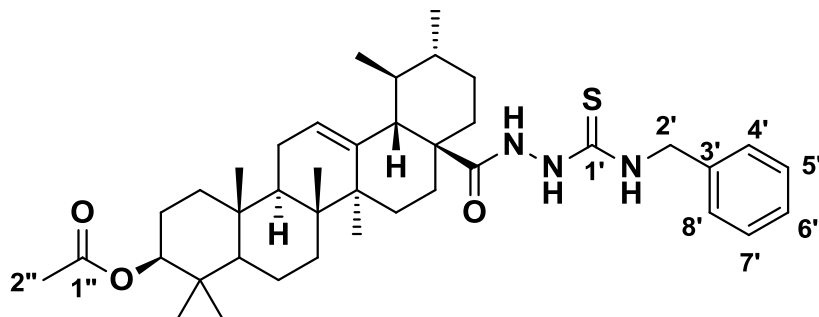
2-гидразинил-2-оксоэтил 3 β -гидроксиурс-12-ен-28-оат (**297**)

2-экокси-2-оксоэтил 3 β -гидроксиурс-12-ен-28-оат (1 ммоль) растворили в 20 мл этанола, прибавили при перемешивании $\text{NH}_2\text{-NH}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (10 ммоль). Реакционную смесь кипятили 6 ч (контроль ТСХ, МТБэ), растворитель отгоняли на вакуумном испарителе. Реакционную смесь суспензировали в воде, перемешивали до формирования осадка. Выпавший осадок перемешивали, отфильтровывали под вакуумом и промывали H_2O до $\text{pH}=6-7$. Полученный осадок сушили в вакууме, над P_2O_5 .

Белый аморфный порошок. Выход 85%. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 663, 760, 804, 829, 930, 949, 974, 997, 1032, 1045, 1093, 1115, 1140, 1169, 1186 (C-O-C), 1201, 1223, 1248, 1267, 1296, 1304, 1313, 1327, 1377, 1387, 1444, 1456, 1539, 1605, 1666 (C=O), 1728 (C=O), 2858 (C-N), 2872, 2924, 2951, 2980, 3331. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, пиридин-D5, δ , м.д.): 0.87 (3H, c, H-26 \S), 0.89–0.96 (9H, м, H-25 \S , H-29 \S , H-30 \S), 1.03 (3H, c, H-24 $\#$), 1.16 (3H, c, H-23 $\#$), 1.24 (3H, c, H-27), 2.46 (1H, д, $J_{18,19}=10.9$, H-18), 3.46 (1H, дд, $J_{3,2ax}=9.9$; $J_{3,2eq}=5.5$, H-3), 4.94 (2H, АВ-система, $J_{AB}=14.3$, $\Delta\eta=39.3$, H-1'), 5.43 (1H, м, H-12), 8.52 (1H, N-H), 9.84 (1H, N-H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, пиридин-D5, δ , м.д.): 15.4 (C-25 \S), 16.3 (C-24 \S), 17.0 (C-29 \times), 17.0 (C-26 \times), 19.4 (C-6), 18.5 (C-30), 21.0 (C-11), 23.3 (C-27), 23.6 (C-2), 24.3 (C-16), 27.8 (C-15), 28.1 (C-23), 28.5 (C-21), 33.1 (C-7), 36.6 (C-22), 37.0 (C-10), 38.8 (C-1), 38.8 (C-4), 39 (C-19), 39.1 (C-20), 39.6 (C-8), 42.1 (C-14), 47.7 (C-9), 48.2 (C-17), 52.9 (C-18), 55.5 (C-5), 62.3 (C-1'), 77.9 (C-3), 125.8 (C-12), 139.7 (C-13), 167.7 (N-C=O), 178.4 (C-28). Найдено, m/z : 528.3914. $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 528.3922.

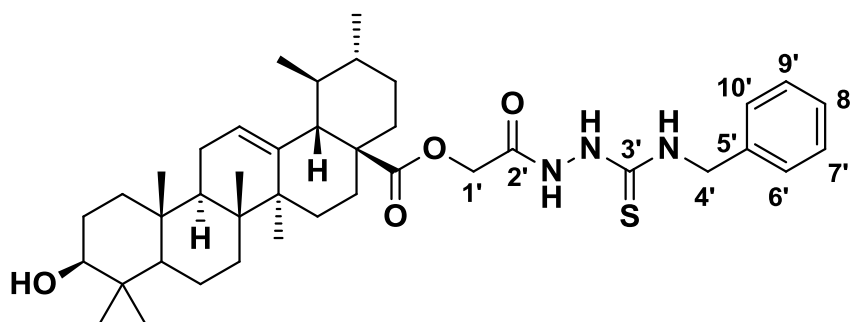
Получение ацилтиосемикарбазидов - производных урсоловой кислоты **303, 305**

Гидразиды **297, 298** (1 ммоль) растворяли в этаноле (15 мл), прибавляли раствор бензилизотиоцианата в этаноле (1,05 экв, 1 мл). Реакционную смесь кипятили 10 ч (контроль ТСХ, МТБэ), растворитель отгоняли. Полученные ацилтиосемикарбазиды были очищены перекристаллизацией из этанола, осадок сушили под вакуумом.



5 N-бензил-2-(3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил)-гидразинкарботиоамид (**303**)

Белое аморфное вещество. Выход 81%. $T_{пл}$ 164–166 °С. ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): : 665, 698, 754, 806, 829, 901, 968, 985, 1007, 1028 (C-O-C), 1078, 1146, 1203, 1246 (C-O-C), 1348, 1371, 1454, 1466, 1497, 1543, 1628 (C=O), 1734 (C=O), 2091, 2856 (C-N), 2872, 2928, 2947, 3300. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.65 (3H, с, H-26§), 0.81–0.86 (9H, м, H-25, H-29, H-24), 0.89 (3H, с, H-30), 0.92 (3H, с, H-23§), 0.99 (3H, с, H-27), 1.88 (1H, д, $J_{18,19}=10.3$, H-18), 2.01 (3H, с, C-2''), 4.46 (1H, дд, $J_{3,2ax}=8.7$; $J_{3,2eq}=7.0$, H-3), 4.70 (1H, м, H-2'а), 4.79 (1H, м, H-2'б), 5.48 (1H, дд, $J_1=J_2=3.5$, H-12), 7.20–7.38 (5H, м, H-4', H-5', H-6', H-7', H-8'), 7.91 (1H, с, N-H), 10.05 (1H, с, N-H), 10.67 (1H, с, N-H). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.5 (C-25§), 16.1 (C-24§), 16.6 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.1 (C-6), 20.9 (C-30), 21.1 (C-2''), 23.1 (C-11), 23.4 (C-16), 23.4 (C-27), 24.61 (C-2), 27.1 (C-15), 27.8 (C-23), 30.5 (C-21), 32.3 (C-7), 36.4 (C-22), 36.6 (C-10), 37.5 (C-4), 38.09 (C-1), 38.5 (C-19), 39.3 (C-20), 39.4 (C-8), 41.7 (C-14), 46.5 (C-9), 47.4 (C-17), 48.3 (C-2'), 52.4 (C-18), 55.0 (C-5), 80.59 (C-3), 127.4 (C-6'), 127.8 (C-4', C-8'), 128 (C-12), 128.4 (C-5', C-7'), 137.1 (C-13), 137.6 (C-3'), 170.7 (C-1'), 170.8 (C-1''), 177.8 (C-28). Найдено, m/z : 643.4171. [M]⁺ C₄₀H₅₉N₃O₃S. Вычислено, m/z : 661.4272.



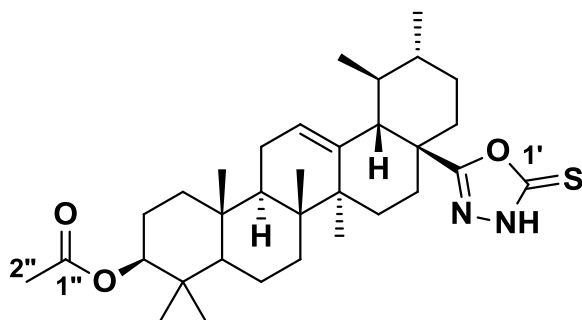
2-(2-(бензилкарбамотиоил)гидразинил)-2-оксоэтил-3β-гидроксиурс-12-ен-28-оат

(305)

Белое аморфное вещество. Выход 81%. $T_{пл}$ 159–162°C. ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): : 602, 661, 698, 733, 910, 964, 997, 1030, 1041, 1076 (C-O-C), 1113, 1140, 1167, 1182, 1196, 1223, 1269, 1308, 1346, 1379, 1454, 1497, 1545, 1714 (C=O), 2091, 2872, 2926, 3333. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.66 (3H, с, H-26§), 0.74 (3H, с, H-25§), 0.84 (3H, л, $J_{29,19}=6.3$, H-29), 0.86 (3H, с, H-24§), 0.92 (3H, д, $J_{A,B}=6.3$, H-30), 0.95 (3H, с, H-23§), 1.06 (3H, с, H-27), 2.25 (1H, д, $J_{18,19}=11.0$, H-18), 3.18 (1H, дд, $J_{3,2ax}=11.0$, $J_{3,2eq}=4.3$, H-3), 3.71 (1H, м, -OH), 4.34 (2H, АВ-система, $J_{AB}=15.7$, $\Delta\eta=34.7$, 2H-1'), 4.70 (1H, N-H), 4.74 (2H, м, 2H-4'), 5.31 (1H, дд, $J_1=J_2=3.5$, H-12), 7.2–7.4 (5H, м, H-6', H-7', H-8', H-9', H-10'), 9.40 (2H, уш.м., NH-NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.3 (C-25§), 15.5 (C-24§), 16.8 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.1 (C-6), 21 (C-30), 23.1 (C-11), 23.4 (C-27), 24.1 (C-16), 27 (C-15), 27.8 (C-2), 28 (C-23), 30.3 (C-21), 32.7 (C-7), 36.5 (C-22), 36.8 (C-10), 38.4 (C-1), 38.5 (C-4), 38.6 (C-19), 38.9 (C-20), 39.3 (C-8), 41.9 (C-14), 47.3 (C-4'), 48.4 (C-9), 48.5 (C-17), 52.6 (C-18), 55.0 (C-5), 67.8 (C-1'), 78.8 (C-3), 125.8 (C-12), 126.7 (C-8'), 127.7 (C-6', C-10'), 128.6 (C-7', C-9'), 136.9 (C-5'), 138.2 (C-13), 163.4 (C-2'), 176.1 (C-28), 180.0 (C=S). Найдено, m/z : 659.4101. $[M^+-H_2O]$ C₄₀H₅₉N₃O₄S. Вычислено, m/z : 677.4226.

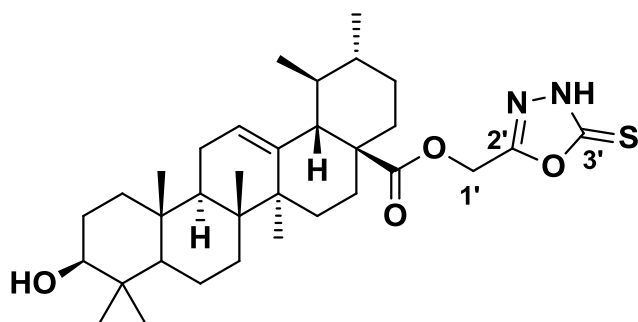
Получение 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов – производных урсоловой кислоты 300, 301

Гидразиды **297**, **298** (1 ммоль) растворяли в этаноле (15 мл), прибавляли холодный CS₂ (10 экв) и триэтиламин (1 мл). Реакционную смесь кипятили 6 ч (контроль ТСХ, МТБэ), этанол отгоняли на вакуумном испарителе (ок. 90% объема). Реакционную смесь суспензировали в воде, подкисляли 10% H₂SO₄ до pH=1. Выпадающий при интенсивном перемешивании (~1 ч) осадок отфильтровали под вакуумом, промыли водой до нейтрального pH, сушили под вакуумом.



(17S)-5-((3β-ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (**301**)

Белое аморфное вещество. Выход 83%. $T_{пл}$ 168–170 °С. ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): : 609, 661, 735, 754, 806, 829, 904, 939, 962, 985, 1007, 1026 (C-O-C), 1080, 1115, 1136, 1161, 1201 (C=S), 1246 (C-O-C), 1269, 1371, 1458, 1489, 1603, 1703, 1734 (C=O), 2874, 2928, 2949, 2968, 3238, 3437 (N-H). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.60 (3H, с, H-26§), 0.88 (3H, с, H-25§), 0.89 (3H, с, H-24§), 0.93 (3H, д, $J_{29,19}$ =6.4, H-29#), 0.96 (3H, с, H-23§), 1.00 (3H, д, $J_{A,B}$ =6.4, H-30#), 1.16 (3H, с, H-27), 2.06 (3H, с, Me-2''), 2.32 (1H, д, $J_{18,19}$ =10.3, H-18), 4.48 (1H, дд, $J_{3,2ax}$ =10.3; $J_{3,2eq}$ =5.8, H-3), 5.32 (1H, дд, $J_1=J_2$ =3.3, H-12), 7.73 (1H, с, N-H). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 16.5 (C-24§), 16.6 (C-29), 16.9 (C-26), 18.0 (C-6), 20.9 (C-30), 21.2 (C-2''), 23.2 (C-11), 23.4 (C-27), 23.5 (C-2), 23.9 (C-16), 27 (C-15), 27.9 (C-23), 30.1 (C-21), 32.5 (C-7), 36.7 (C-22), 37.5 (C-10), 37.9 (C-1), 38.1 (C-4), 38.5 (C-19), 38.7 (C-20), 39.5 (C-8), 41.6 (C-14), 41.8 (C-17), 47.2 (C-9), 52.5 (C-18), 55 (C-5), 80.8 (C-3), 126.8 (C-12), 136.8 (C-13), 169.9 (C-28), 171.2 (C-1''), 178.1 (C=S). Найдено, m/z : 554.3529. $[M]^+$ C₃₃H₅₀N₂O₃S. Вычислено, m/z : 554.3537.



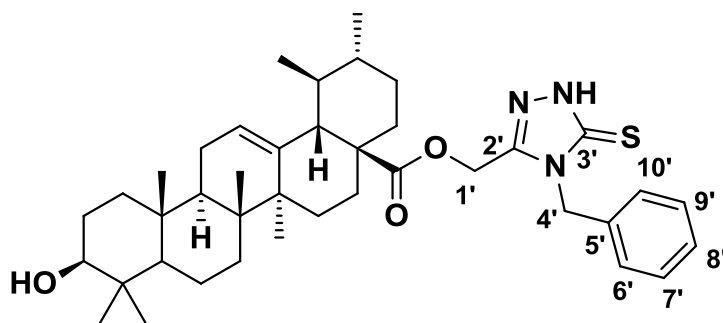
(2-меркапто-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-3β-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**300**)

Белое аморфное вещество. Выход 86%. $T_{пл}$ 178-181°С. ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): : 661, 808, 860, 939, 995, 1026, 1043, 1076, 1105, 1136, 1161, 1194 (C-O-C), 1223 (C=S), 1308, 1333, 1379, 1462, 1510, 1628, 1747 (C=O), 2740 (C-N), 2872, 2929, 2945, 3082, 3448 (N-H). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.65 (3H, с, H-26§), 0.77 (3H, с, H-25§), 0.82 (3H, д, $J_{29,19}$ =6.4, H-29), 0.89 (3H, с, H-24§), 0.91 (3H, д, $J_{A,B}$ =6.4, H-30), 0.96 (3H, с, H-23§), 1.04 (3H, с, H-27), 2.19 (1H, д, $J_{18,19}$ =11.3, H-18), 3.26 (1H, дд, $J_{3,2ax}$ =9.3; $J_{3,2eq}$ =6.0, H-3), 4.96 (2H,

АВ-система, $J_{AB}=13.8$, $\Delta\eta=42.5$, Н-1'), 5.21 (1Н, дд, $J_1=J_2=3.5$, Н-12). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.4 (С-25§), 15.7 (С-24§), 16.8 (С-26×), 16.8 (С-29×), 18.2 (С-6), 21 (С-30), 23.2 (С-11), 23.4 (С-27), 24 (С-16), 26.8 (С-15), 27.8 (С-2), 28.1 (С-23), 30.4 (С-21), 32.8 (С-7), 36.3 (С-22), 36.8 (С-10), 38.5 (С-1), 38.6 (С-4), 38.6 (С-19), 38.9 (С-20), 39.4 (С-8), 41.9 (С-14), 47.4 (С-9), 48.4 (С-17), 52.7 (С-18), 54.7 (С-1'), 55.0 (С-5), 79.4 (С-3), 126.1 (С-12), 137.4 (С-13), 158.7 (С=N), 176.3 (С-28), 178.9 (С=S). Найдено, m/z : 570.3478. $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 570.3486.

Получение 3-меркапто-1,2,4-триазола **307**

Ацилтиосемикарбазид **305** (1 ммоль) растворили в этаноле (15 мл), добавили при перемешивании КОН (10 экв). Реакционную смесь кипятили 6 ч (контроль ТСХ, МТБэ), этанол отгоняли на вакуумном испарителе. Реакционную смесь суспензировали в воде, подкисляли 10% НСІ до рН=1. Выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом, промывали H_2O до рН=7. Вещество было очищено перекристаллизацией из метанола и высушено под вакуумом.



(4-бензил-3-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3β-гидроксиурс-12-ен-28-оат

(307)

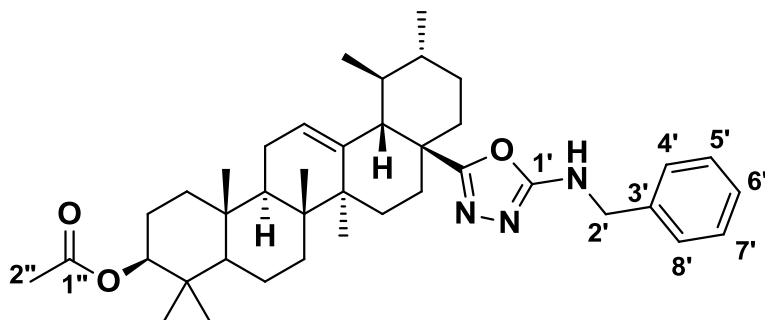
Белое аморфное вещество. Выход 68%. $T_{\text{пл}} > 250^\circ\text{C}$. ИК-спектр (КВг, ν , cm^{-1}): 661, 692, 723, 808, 829, 910, 939, 951, 974, 997, 1030, 1078, 1095, 1134, 1165 (С-О-С), 1221, 1246, 1269, 1292, 1304, 1350, 1377, 1389, 1431, 1454, 1497, 1508, 1606, 1747 (С=О), 2229, 2480, 2760 (С-N), 2868, 2926, 3400 (N-H); Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.58 (3Н, с, Н-26§), 0.69 (3Н, с, Н-25§), 0.76 (3Н, д, $J_{29,19}=6.2$, Н-29), 0.82 (3Н, с, Н-24§), 0.86 (3Н, с, Н-30), 0.89 (3Н, с, Н-23§), 0.98 (3Н, с, Н-27), 2.05 (1Н, д, $J_{18,19}=11.2$, Н-18), 3.10 (1Н, м, Н-3), 4.77 (2Н, м, 2Н-4'), 5.12 (1Н, дд, $J=J=3.5$, Н-12), 5.25 (2Н, АВ-система, $J_{AB}=15.7$, $\Delta\eta=29.3$, Н-1'), 7.05–7.27 (5Н, м, Н-6', Н-7', Н-8', Н-9', Н-10'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.0 (С-25§), 15.3 (С-24§), 16.5 (С-26×), 16.6 (С-29×), 17.9 (С-6), 20.7 (С-30), 22.9 (С-11), 23.2 (С-27), 23.8 (С-16), 26.4 (С-2), 27.6 (С-15), 27.7 (С-23), 30.1 (С-21), 32.6 (С-7), 36.1 (С-22), 36.6 (С-10), 38.3 (С-1), 38.3 (С-4), 38.7 (С-19), 38.7 (С-20), 39.1 (С-8), 41.7 (С-14),

46.6 (C-17), 48 (C-9), 48.1 (C-4'), 52.4 (C-18), 54.9 (C-1'), 55.9 (C-5), 78.4 (C-3), 125.5 (C-12), 126.5 (C-8'), 127.5 (C-6', C-10'), 128.4 (C-7', C-9'), 135.6 (C-5'), 137.7 (C-13), 147.7 (C=N), 167.4 (C=S), 176.7 (C-28). Найдено, m/z : 659.4101. $[M]^+$ C₄₀H₅₇N₃O₃S. Вычислено, m/z : 659.4115.

Получение производных урсоловой кислоты 304, 306 с 2-бензиламино-1,3,4-оксадиазольным фрагментом

Циклизация с использованием Hg(OAc)₂: Ацилтиосемикарбазиды **303**, **305** (1 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл), прибавляли Hg(OAc)₂ (1.01 ммоль). Реакционную смесь кипятили 2-3 ч (контроль ТСХ), центрифугировали (2000 об/мин), отделенный от HgO раствор концентрировали в вакууме. Полученное вещество было очищено колоночной хроматографией (CH₂Cl₂-MTБэ = 10:1).

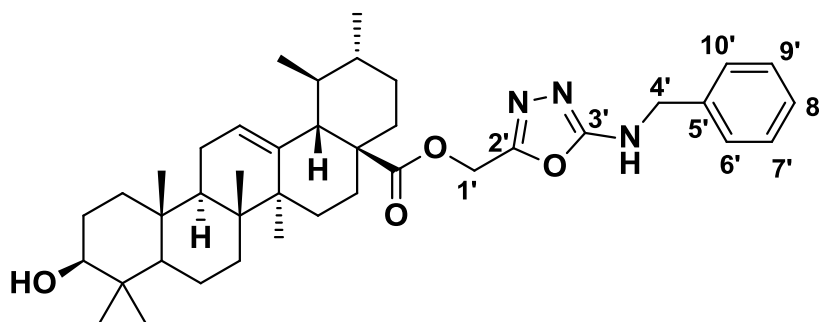
Циклизация с использованием IBX: Ацилтиосемикарбазиды **303**, **305** (1 ммоль) растворяли CH₂Cl₂ (15 мл), добавляли порциями, при перемешивании IBX (2 ммоль), затем триэтиламин (0,5 мл). Реакция протекает при комнатной температуре ~1 ч (контроль ТСХ, МТБэ). Реакционная смесь была промыта насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2x20 мл), органический слой сушили над прокаленным Na₂SO₄, растворитель отогнали на ротационном испарителе. Полученное вещество было очищено колоночной хроматографией (CH₂Cl₂-MTБэ = 10:1).



(17S)-N-бензил-5-((3β-ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин
(304)

Белое аморфное вещество. Выход 68% (IBX), 85% (Hg(OAc)₂). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): : 608, 663, 698, 733, 806, 827, 906, 931, 968, 987, 1007, 1028 (C-O-C), 1078, 1105, 1144, 1203, 1246 (C-O-C), 1346, 1373, 1454, 1495, 1545, 1628, 1734 (C=O), 2858 (C-N), 2872, 2926, 2947, 2970, 3028, 3064, 3086, 3298, 3525 (N-H); Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.44 (3H, с, H-26§), 0.82 (3H, с, H-25§), 0.83 (3H, с, H-24§), 0.85 (3H, д, J_{29,19}=6.5, H-29#), 0.87 (3H, с, H-23§), 0.94 (3H, д, J_{A,B}=6.4, H-30#), 1.04 (3H, с, H-27), 2.02 (3H, с, Me-2''), 2.25 (1H, д, J_{18,19}=11.1, H-18), 4.44 (1H, м, H-3), 4.46 (2H, м, 2H-2'), 5.18 (1H, дд,

$J_1=J_2=3.2$, H-12), 5.98 (1H, уш.с., N-H), 7.23–7.39 (5H, м, H-4', H-5', H-6', H-7', H-8'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.3 (C-25), 16.4 (C-24), 16.6 (C-26§), 17.0 (C-29§), 18.0 (C-6), 21.0 (C-30), 21.2 (C-2''), 23.1 (C-2), 23.4 (C-11), 23.6 (C-27), 24.3 (C-16), 26.8 (C-15), 27.9 (C-23), 30.4 (C-21), 32.5 (C-7), 36.6 (C-10), 37.5 (C-4), 38.1 (C-22), 38.4 (C-1), 38.7 (C-19), 38.7 (C-20), 39.4 (C-8), 41 (C-17), 41.5 (C-14), 47.3 (C-9), 53.2 (C-18), 55.1 (C-5), 80.8 (C-3), 126.0 (C-6'), 127.4 (C-4', C-8'), 127.5 (C-12), 128.3 (C-5', C-7'), 137.5 (C-13), 137.8 (C-3'), 162.4 (C-NH), 165.6 (C-28), 170.9 (C-1''). Найдено, m/z : 627.4410. $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 627.4400.



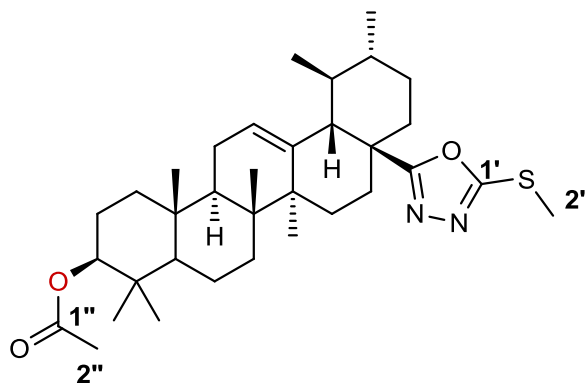
((2-(бензиламино)-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил)- 3β-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**306**)

Белое аморфное вещество. Выход 73% (IBX), 72% ($\text{Hg}(\text{OAc})_2$). $T_{\text{пл}}$ 220–223°C. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): : 432, 523, 661, 694, 723, 808, 910, 937, 997, 1030, 1095, 1134, 1167, 1190 (C-O-C), 1219, 1292, 1350, 1377, 1452, 1498, 1510, 1578, 1637, 1747 (C=O), 2760 (C-N), 2862, 2926, 3034, 3390 (N-H); Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.68 (3H, с, H-26§), 0.75 (3H, с, H-25§), 0.82 (3H, д, $J_{29,19}=6.3$, H-29), 0.86 (3H, с, H-24§), 0.92 (3H, с, H-30§), 0.96 (3H, с, H-23§), 1.04 (3H, с, H-27), 2.19 (1H, д, $J_{18,19}=11.2$, H-18), 3.20 (1H, дд, $J_{3,2\text{ax}}=9.6$; $J_{3,2\text{eq}}=6.0$, H-3), 4.53 (2H, м 2H-4'), 5.0 (1H, м, -OH), 5.03 (2H, м, 2H-1'), 5.20 (1H, дд, $J_1=J_2=3.5$, H-12), 7.28–7.40 (5H, м, H-6', H-7', H-8', H-9', H-10'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.3 (C-25§), 15.5 (C-24§), 16.8 (C-26×), 16.8 (C-29×), 18.2 (C-6), 20.9 (C-30), 23.2 (C-11), 23.4 (C-27), 24 (C-16), 27.1 (C-2), 27.9 (C-15), 28.0 (C-23), 30.4 (C-21), 32.9 (C-7), 36.3 (C-22), 36.8 (C-10), 38.5 (C-1), 38.6 (C-4), 38.6 (C-19), 38.9 (C-20), 39.4 (C-8), 41.9 (C-14), 47.4 (C-9), 47.4 (C-17), 48.3 (C-4'), 52.7 (C-18), 54.9 (C-1'), 55.1 (C-5), 78.8 (C-3), 125.8 (C-12), 127.5 (C-6', C-10'), 127.8 (C-8'), 128.7 (C-7', C-9'), 137.2 (C-5'), 137.6 (C-13), 155.9 ($\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})=\text{N}$), 164.0 ($\text{N}=\text{C}(\text{O})\text{-NH}$), 176.3 (C-28). Найдено, m/z : 643.4333. $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 643.4344.

3.2. Модификация тиольной группы 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов – производных урсоловой кислоты: алкилирование и окисление

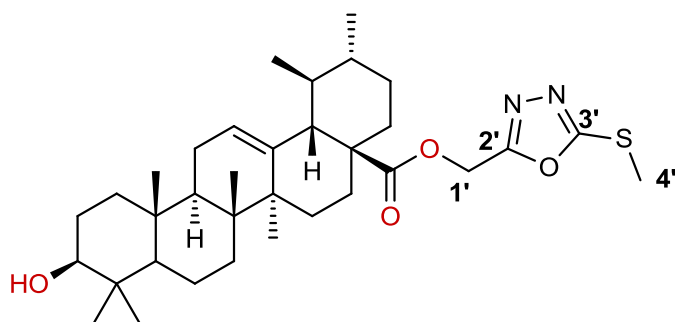
Получение 2-тиометил-1,3,4-оксадиазолов **311**, **314**

Оксадиазолы **300**, **301** (1 ммоль) и K_2CO_3 (15 ммоль) суспендировали в ацетоне (10 мл), прибавляли раствор $(CH_3)_2SO_4$ в ацетоне (1.1 ммоль, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 сут (контроль протекания – ТСХ, элюент – МТБэ). Растворитель отгоняли на вакуумном испарителе, реакцию смесь суспендировали в воде, подкисляли 10% HCl до pH=1. Выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом и промывали водой до нейтральной реакции, сушили на воздухе.



(17S)-метилтио-5-((3-ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол (**311**)

Белое аморфное вещество. Выход 96%. $T_{пл}$ 95.0°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 609, 806, 829, 864, 903, 922, 951, 970, 984, 1007, 1026, 1076, 1097, 1117 (C-O-C), 1134, 1146, 1163, 1178, 1255 (C-O-C), 1308, 1373, 1390 (CH_3-S), 1433, 1458, 1487, 1562, 1620, 1659, 1720 (C=O), 2860, 2875, 2929, 2953, 2974. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.39 (3H, м, Me-26), 0.81 (3H, с, Me-25), 0.82 (3H, с, Me-24), 0.85-0.92 (6H, м, Me-23, Me-29), 0.95 (3H, д, $J=5.7$, Me-30), 1.07 (3H, с, Me-27), 2.02 (3H, с, Me-2''), 2.29 (1H, д, $J_{18,19}=11.2$, H-18), 2.65 (3H, с, Me-2'), 4.42-4.50 (1H, м, H-3), 5.25-5.31 (1H, м, H-12). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 14.7 (C-2'), 15.5 (C-25§), 16.4 (C-24§), 16.7 (C-26×), 17.1 (C-29×), 18.1 (C-6), 21.1 (C-30), 21.3 (C-2''), 23.3 (C-11), 23.5 (C-2), 23.7 (C-27), 24.6 (C-16), 27.4 (C-15), 28.0 (C-23), 30.5 (C-21), 32.7 (C-7), 36.8 (C-22), 37.7 (C-10), 38.3 (C-1), 38.7 (C-4), 38.8 (C-19), 38.9 (C-20), 39.6 (C-8), 41.6 (C-17), 41.7 (C-14), 47.4 (C-9), 53.5 (C-18), 55.3 (C-5), 80.9 (C-3), 126.5 (C-12), 137.4 (C-13), 163.6 (C-1'), 171.0 (C-1''), 173.4 (C-28). Найдено, m/z : 568.3686. $[M]^+$ $C_{34}H_{52}N_2O_3S$. Вычислено, m/z : 568.3693.



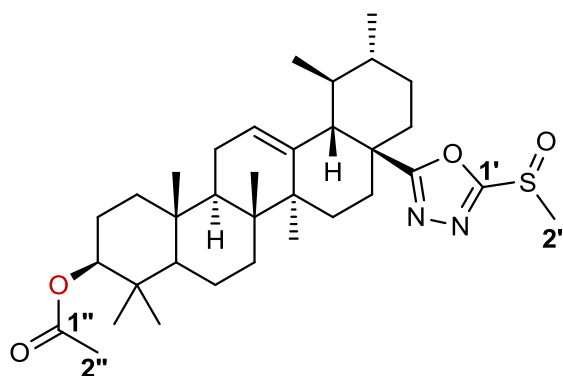
(2-(метил)-меркапто-1,3,4-оксаидазол-5-ил)метил -3-гидроксиурс-12-ен-28-оат

(314)

Белое аморфное вещество. Выход 97%. $T_{пл}$ 80.7°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 663, 702, 758, 806, 829, 866, 885, 912, 951, 964, 976, 997, 1030, 1043, 1109, 1138, 1151, 1182 (C-O-C), 1223, 1246, 1267, 1284, 1306, 1352, 1377 (CH₃-S), 1456, 1572, 1622, 1649, 1657, 1738 (C=O), 1782, 1821, 2654, 2872, 2926, 3468. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.67 (3H, с, Me-26), 0.76 (3H, с, Me-25), 0.82 (3H, д, J= 6.2, Me -29), 0.86-0.93 (6H, м, Me-24, Me-30), 0.97 (3H, с, Me-23), 1.05 (3H, с, Me-27), 2.19 (1H, д, J= 11.3, H-18), 2.72 (3H, с, Me-4'), 3.16-3.23 (1H, м, H-3), 5.08-5.23 (3H, м (AB-система + м), H-12 + 2H-1'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 14.5 (C-4'), 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-6), 21.1 (C-30), 23.3 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.1 (C-15), 27.9 (C-2), 28.1 (C-23), 30.5 (C-21), 32.9 (C-7), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.6 (C-1), 38.7 (C-4), 38.7 (C-19), 39.0 (C-20), 39.4 (C-8), 42.0 (C-14), 47.5 (C-9), 48.4 (C-17), 52.7 (C-18), 54.7 (C-1'), 55.1 (C-5), 79.0 (C-3), 126.0 (C-12), 137.6 (C-13), 163.0 (C-2'), 166.6 (C-3'), 176.4 (C-28). Найдено, : m/z : 584.3639. [M]⁺ C₃₄H₅₂N₂O₄S. Вычислено, : m/z : 584.3642.

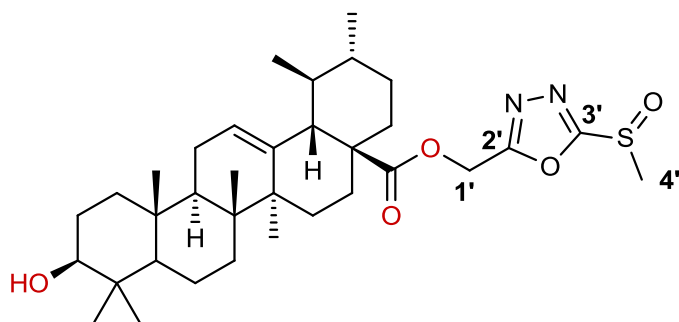
Получение 2-алкилсульфинил-оксадиазолов 313, 315, 323

К раствору тиоэфира **311**, **314**, **3216** (1 ммоль) в CHCl₃ (10 мл) прибавили суспензию mCPBA в CHCl₃ (1,5 ммоль, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии (контроль ТСХ, элюент – CHCl₃/MTБЭ=10:1). Органический слой промывали: свежеприготовленным насыщенным раствором Na₂SO₃ в 10% соляной кислоте (3x40 мл), насыщенными растворами NaHCO₃ (2x40 мл) и NaCl (30 мл). Органической слой сушили над прокаленным Na₂SO₄, растворитель отгоняли на вакуумном испарителе.



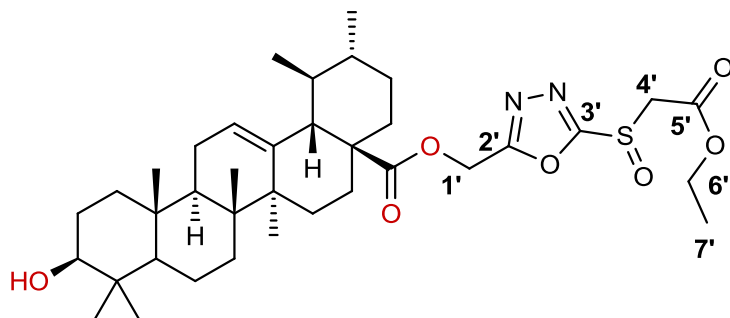
(17S)-метилсульфинил-5-((3β-ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол
(313)

Белое аморфное вещество. Выход 95%. $T_{пл}$ 58.1°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 609, 667, 806, 829, 866, 908, 941, 964, 984, 1007, 1026 (S=O), 1078, 1117 (C-O-C), 1134, 1146, 1157, 1190, 1232, 1255 (C-O-C), 1317, 1329, 1373, 1390, 1416, 1458, 1539, 1718 (C=O), 1770 (C=O), 2875, 2929, 2953, 2972, 3014. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.28, (3H, с, Me-26), 0.29 (3H, с, Me-26#), 0.80 (3H, с, Me-26), 0.83 (3H, с, Me-24), 0.84, (3H, с, Me-23), 0.85 (3H, с, Me-23#), 0.90 (3H, д, $J=6.1$, Me-29), 0.97 (3H, д, $J=6.6$, Me-30), 1.08 (3H, с, Me-27), 2.01 (3H, с, Me-2''), 2.46 (1H, д, $J_{18,19}=11.4$, H-18), 3.09 (3H, с, Me-2'), 3.15 (3H, с, Me-2''), 4.40-4.50 (1H, м, H-3), 5.30-5.37 (1H, м, H-12). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 16.3 (C-24§), 16.4 (C-24§#), 16.7 (C-29×), 17.0 (C-26×), 17.0 (C-26×#), 18.1 (C-6), 21.0 (C-30), 21.0 (C-30#), 21.2 (C-2''), 23.3 (C-11), 23.3 (C-11#), 23.5 (C-2), 23.7 (C-27), 24.5 (C-16), 24.6 (C-16#), 27.3 (C-15), 27.3 (C-15#), 28.0 (C-23), 30.4 (C-21), 32.7 (C-7), 36.8 (C-22), 36.8 (C-22#), 37.6 (C-10), 38.3 (C-1), 38.6 (C-4), 38.7 (C-19), 38.9 (C-20), 38.9 (C-20#), 39.6 (C-8), 39.7 (C-2'), 41.8 (C-14), 41.8 (C-14#), 42.4 (C-17), 42.4 (C-17#), 47.3 (C-9), 47.3 (C-9#), 53.5 (C-18), 53.6 (C-18#), 55.2 (C-5), 80.8 (C-3), 80.8 (C-3#), 126.8 (C-12), 127.0 (C-12#), 137.1 (C-13), 137.4 (C-13#), 165.8 (C-1'), 166.0 (C-1'#), 170.9 (C-1''), 175.5 (C-28), 175.7 (C-28#). Найдено, m/z : 584.3652. $[M]^+$ $C_{34}H_{52}N_2O_4S$. Вычислено, m/z : 584.3648.



(2-(метил)сульфинил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-3β-гидроксиурс-12-ен-28-оат
(316)

Белое аморфное вещество. Выход 86%. $T_{пл}$ 46.6°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 661, 677, 754, 796, 807, 820, 829, 866, 911, 951, 965, 973, 997, 1030 (S=O), 1044, 1076, 1093, 1102, 1110, 1136, 1165, 1196 (C-O-C), 1223, 1247, 1268, 1306, 1332, 1360, 1378, 1388, 1432, 1456, 1573, 1637, 1741 (C=O), 1784 (C=O), 1818, 2654, 2871, 2927, 2947, 3137, 3528 (O-H). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.67 (3H, с, Me-26), 0.76 (3H, с, Me-25), 0.83 (3H, д, $J = 6.1$, Me-29), 0.89 (3H, с, Me-24), 0.92 (3H, д, $J = 6.2$, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.06 (3H, с, Me-27), 2.19 (1H, д, $J_{18,19} = 10.8$, H-18), 3.17-3.22 (1H, м, H-3), 3.19 (3H, с, Me-4'), 3.22 (3H, с, Me-4'#), 5.20-5.24 (1H, м, H-12), 5.25-5.28 (2H, м, 2H-1'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-6), 21.0 (C-30), 23.2 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.1 (C-15), 27.9 (C-2), 28.1 (C-23), 30.4 (C-21), 32.9 (C-7), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.5 (C-1), 38.5 (C-4), 38.9 (C-19), 38.9 (C-20), 39.4 (C-8), 39.4 (C-4'), 41.9 (C-14), 47.4 (C-9), 48.5 (C-17), 52.7 (C-18), 54.8 (C-1'), 55.1 (C-5), 78.9 (C-3), 126.0 (C-12), 137.6 (C-13), 165.0 (C-3'), 165.0 (C-3'#), 167.6 (C-2'), 176.3 (C-28). Найдено: m/z : 600.3597. $[M]^+$ $C_{34}H_{52}N_2O_5S$. Вычислено: m/z : 600.3591.



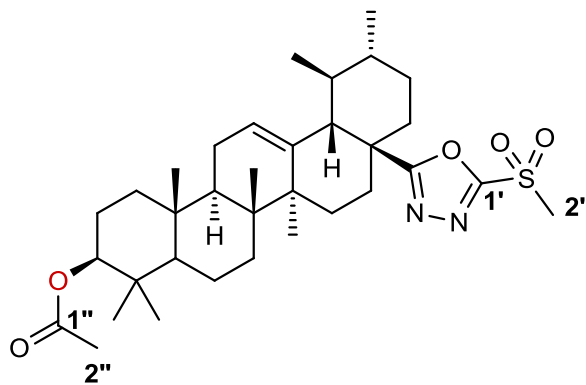
этил (2-(ацетат)- сульфинил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**323**)

Белый аморфный порошок. Выход 95%. $T_{пл}$ 61.1°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 795, 800, 831, 864, 912, 951, 974, 997, 1026 (S=O), 1082, 1101, 1107, 1136, 1165, 1182 (C-O-C), 1232, 1265, 1304, 1377, 1456, 1574, 1658, 1738 (C=O), 2871, 2929, 2949, 2970, 3467, 3535 (O-H), 3606. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.69 (3H, с, Me-26), 0.76 (3H, с, Me-25), 0.83 (3H, д, $J = 6.6$, Me-29), 0.90 (3H, с, Me-24), 0.92 (3H, д, $J = 6.2$, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.06 (3H, с, Me-27), 1.27 (3H, т, $J = 7.1$, Me-7'), 2.21 (1H, д, $J_{18,19} = 11.7$, H-18), 3.16-3.22 (1H, м, H-3), 4.25 (2H, к, $J = 7.1$, 2H-6'), 4.39 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 29.4$, $\Delta\eta = 57.9$, 2H-4'), 5.21-5.25 (1H, м, H-12), 5.27 (2H, д, $J = 1.4$, 2H-1'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 14.0 (C-7'), 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-6), 21.1 (C-30), 23.2 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.1 (C-15), 27.9 (C-2), 28.1 (C-23), 30.4 (C-21), 32.8 (C-7), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.5 (C-1), 38.5 (C-4), 38.9 (C-19), 38.9 (C-20), 39.4 (C-8), 41.9 (C-14), 47.4 (C-9), 48.5 (C-17), 52.7 (C-18), 54.8 (C-1'), 55.1 (C-5), 57.2 (C-6'),

57.2 (C-6#), 62.9 (C-4'), 78.9 (C-3), 126.0 (C-12), 137.5 (C-13), 163.6 (C-2'), 165.0 (C-3'), 166.6 (C-5'), 176.3 (C-28). Найдено, m/z : 672.3803. $[M]^+$ $C_{37}H_{56}N_2O_7S$. Вычислено, m/z : 672.3803.

Получение 2-метилсульфонил-1,3,4-оксадиазолов **312**, **315**

К раствору тиоэфира **311**, **314** (1 ммоль) в $CHCl_3$ (10 мл) прибавили суспензию mCPBA в $CHCl_3$ (7 ммоль, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии (контроль ТСХ, элюент – $CHCl_3/MTБЭ=10:1$). Органический слой промывали: свежеприготовленным насыщенным раствором Na_2SO_3 в 10% соляной кислоте (3x40 мл), насыщенными растворами $NaHCO_3$ (2x40 мл) и $NaCl$ (30 мл). Органической слой сушили над прокаленным Na_2SO_4 , растворитель отгоняли на вакуумном испарителе.

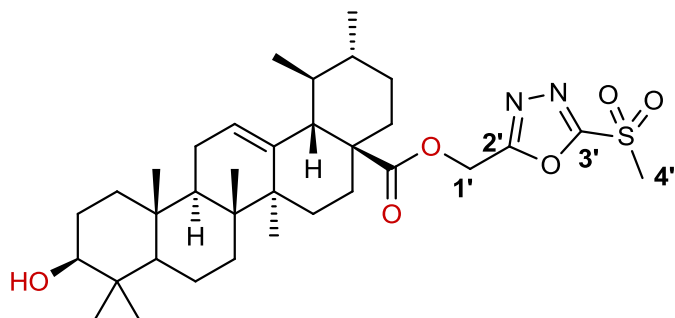


(17S)-метилсульфонил-5-((3-ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол

(312)

Белое аморфное вещество. Выход 89%. $T_{пл}$ 75.1°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 609, 661, 733, 768, 793, 806, 829, 914, 953, 984, 1007, 1028 (C-O-C), 1078, 1097, 1119 (-SO₂), 1155 (-SO₂), 1201, 1248 (C-O-C), 1352 (-SO₂), 1458, 1504, 1535, 1659, 1732 (C=O), 2874, 2928, 2949, 2968, 3435. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.28 (3H, с, Me-26), 0.80 (3H, с, Me-25), 0.82 (3H, с, Me-24), 0.85 (3H, с, Me-23), 0.90 (3H, д, J= 6.3, Me-29), 0.97 (3H, д, J = 6.0 Hz, Me-30), 1.08 (3H, с, Me-27), 2.10 (3H, с, Me-2''), 2.45 (1H, д, J_{18,19}= 11.0, H-18), 3.39 (3H, с, Me-2'), 4.41-4.49 (1H, м, H-3), 5.32-5.37 (1H, м, H-12). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 16.1 (C-24§), 16.6 (C-29×), 17.0 (C-26×), 18.0 (C-6), 21.0 (C-30), 21.3 (C-1''), 23.3 (C-11), 23.4 (C-27), 23.7 (C-16), 24.5 (C-15), 27.2 (C-2), 28.0 (C-23), 30.3 (C-21), 32.5 (C-7), 36.7 (C-22), 37.6 (C-10), 38.2 (C-1), 38.6 (C-19), 38.6 (C-4), 38.8 (C-20), 39.4 (C-8), 41.6 (C-14), 42.4 (C-17), 42.8 (C-2'), 47.2 (C-9), 53.5 (C-18), 55.1 (C-5), 80.7

(C-3), 127.1 (C-12), 136.8 (C-13), 161.7 (C-1'), 171.0 (C-1''), 175.1 (C-28). Найдено, : m/z : 600.3589. $[M]^+$ C₃₄H₅₂N₂O₅S. Вычислено, : m/z : 600.3592.

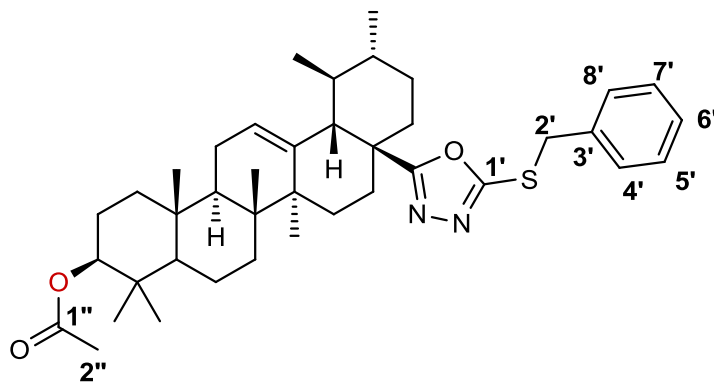


(2-(метил)-сульфонил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат
(315)

Белый аморфный порошок. Выход 88%. $T_{пл}$ 71.4°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 661, 700, 735, 768, 806, 831, 868, 912, 953, 976, 995, 1012, 1030, 1043, 1107 (-SO₂), 1151 (-SO₂), 1182 (C-O-C), 1221, 1246, 1265, 1352 (-SO₂), 1456, 1572, 1657, 1738 (C=O), 2872, 2928, 3446. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.68 (3H, с, Me-26), 0.76 (3H, с, Me-25), 0.82 (3H, д, J = 6.6, Me-29), 0.90 (3H, с, Me-24), 0.93 (3H, с, Me-30), 0.97 (3H, с, Me-23), 1.06 (3H, с, Me-27), 2.20 (1H, д, J_{18,19} = 11.1, H-18), 3.15-3.24 (1H, м, H-3), 3.47 (3H, с, Me-4'), 5.20-5.25 (1H, м, H-12), 5.27 (2H, д, J = 0.6, 2H-1'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-6), 21.1 (C-30), 23.2 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.1 (C-15), 27.9 (C-2), 28.1 (C-23), 30.4 (C-21), 32.9 (C-7), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.6 (C-1), 38.6 (C-4), 38.7 (C-19), 39.0 (C-20), 39.4 (C-8), 42.0 (C-14), 42.9 (C-4'), 47.4 (C-9), 48.5 (C-17), 52.7 (C-18), 54.7 (C-1'), 55.1 (C-5), 79.0 (C-3), 126.2 (C-12), 137.5 (C-13), 163.1 (C-2'), 164.3 (C-3'), 176.3 (C-28). Найдено, : m/z : 616.3539. $[M]^+$ C₃₄H₅₂N₂O₆S. Вычислено, : m/z : 614.3384.

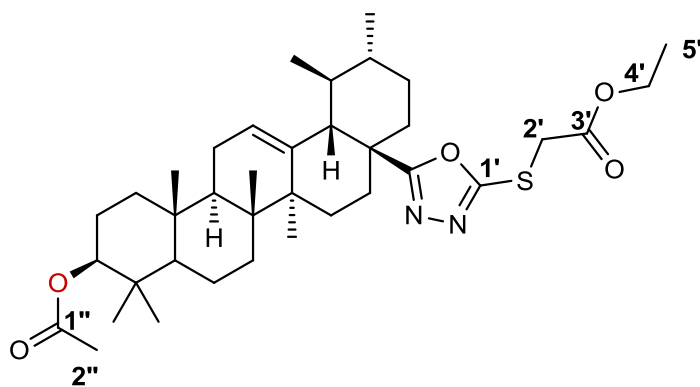
Получение (17S)-5-((3 β -ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиоэфиров (**319a-g**)

Оксадиазол **301** (1 ммоль), K₂CO₃ (15 ммоль) и KI (0,2 ммоль) суспендировали в ацетоне (10 мл) добавляли галогеналкил (1,05 ммоль) в ацетоне (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 сут (контроль протекания – ТСХ, элюент – МТБЭ/гексан = 1/1). Ацетон отгоняли на ротационном испарителе, реакционную смесь суспендировали в воде, подкисляли 10% HCl до pH=1. Выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом и промывали водой до нейтральной реакции, сушили на воздухе. Вещество очищали колоночной хроматографией (элюент – CCl₄/МТБЭ увеличивающейся полярности).



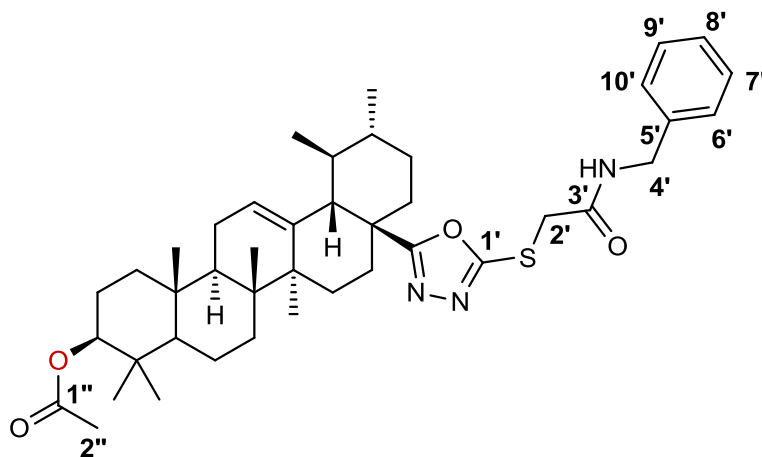
(17S)-2-бензилтио-5-((3-ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол (**319а**)

Белый аморфный порошок. Выход 96%. $T_{пл}$ 68.2°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 608, 661, 677, 698, 739, 766, 806, 829, 901, 920, 951, 974, 985, 1005, 1026 (C-O-C), 1074, 1097, 1115, 1132, 1146, 1161, 1178, 1190, 1201, 1246 (C-O-C), 1317, 1327, 1369, 1390, 1454 (CH₂-S), 1483, 1562, 1605, 1630, 1659, 1734 (C=O), 2874, 2926, 2947, 2968, 3063, 3088, 3439. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.32 (3H, м, Me-26§), 0.82 (3H, с, Me-25§), 0.83 (3H, с, Me-24§), 0.85-0.90 (6H, м, Me-23§, Me-29), 0.95 (3H, д, J= 5.9, Me-30), 1.06 (3H, с, Me-27), 2.02 (3H, с, Me-2''), 2.35 (1H, д, J_{18,19}= 12.1, H-18), 4.38 (2H, д, J= 4.55, 2H-2'), 4.42-4.49 (1H, м, H-3), 5.23-5.28 (1H, м, H-12), 7.25-7.33 (3H, м, H-5', H-6', H-7'), 7.35-7.42 (2H, м, H-4', H-8'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.5 (C-25§), 16.4 (C-24§), 16.7 (C-26×), 17.1 (C-29×), 18.1 (C-6), 21.1 (C-30), 21.2 (C-2''), 23.3 (C-11), 23.5 (C-2), 23.7 (C-27), 24.6 (C-16), 27.4 (C-15), 28.0 (C-23), 30.5 (C-21), 32.7 (C-7), 36.8 (C-22), 36.8 (C-2'), 37.6 (C-10), 38.3 (C-1), 38.6 (C-4), 38.7 (C-19), 38.9 (C-20), 39.5 (C-8), 41.6 (C-17), 41.7 (C-14), 47.4 (C-9), 53.4 (C-18), 55.3 (C-5), 80.9 (C-3), 126.5 (C-12), 127.9 (C-6'), 128.7 (C-4'), 128.7 (C-8'), 129.0 (C-5'), 129.0 (C-7'), 136.0 (C-3'), 137.3 (C-13), 162.4 (C-1'), 170.9 (C-28), 173.4 (C-1''). Найдено, m/z : 644.4007. $[M]^+$ C₄₀H₅₆N₂O₃S. Вычислено, m/z : 644.4006.



этил (17S)-5-((3-ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиоацетат (**3196**)

Белый аморфный порошок. Выход 93%. $T_{пл}$ 75.5°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 608, 661, 806, 829, 866, 883, 901, 922, 951, 974, 985, 1007, 1026 (C-O-C), 1076, 1097, 1115, 1134, 1159, 1176, 1246 (C-O-C), 1302, 1369, 1390, 1458 (CH₂-S), 1487, 1562, 1736 (C=O), 1788 (C=O), 2874, 2928, 2949, 2972, 3446, 3468, 3566. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.38 (3H, м, Me-26§), 0.81 (3H, с, Me-25§), 0.82 (3H, с, Me-24§), 0.85-0.90 (6H, м, Me-23§, Me-29), 0.95 (3H, д, J= 6.1, Me-30), 1.07 (3H, с, Me-27), 1.26 (3H, т, J= 7.1, Me-5'), 2.02 (3H, с, Me-2''), 2.36 (1H, д, J_{18,19}= 11.2, H-18), 3.98 (2H, с, 2H-6'), 4.20 (2H, к, J= 7.1, 2H-'), 4.43-4.48 (1H, м, H-3), 5.26-5.29 (1H, м, H-12). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 14.1 (C-5'), 15.4 (C-25§), 16.4 (C-24§), 16.7 (C-26×), 17.1 (C-29×), 18.1 (C-6), 21.1 (C-30), 21.3 (C-2''), 23.3 (C-11), 23.5 (C-2), 23.7 (C-27), 24.6 (C-16), 27.3 (C-15), 28.0 (C-23), 30.5 (C-21), 32.7 (C-7), 34.4 (C-2'), 36.8 (C-22), 37.6 (C-10), 38.3 (C-1), 38.6 (C-4), 38.7 (C-19), 38.9 (C-20), 39.5 (C-8), 41.7 (C-17), 41.7 (C-14), 47.4 (C-9), 53.4 (C-18), 55.2 (C-5), 62.2 (C-4'), 80.9 (C-3), 126.5 (C-12), 137.3 (C-13), 161.5 (C-1'), 167.5 (C-3'), 171.0 (C-1''), 173.7 (C-28). Найдено.: m/z : 640.3900. [M]⁺ C₃₇H₅₆N₂O₅S Вычислено.: m/z : 640.3905.

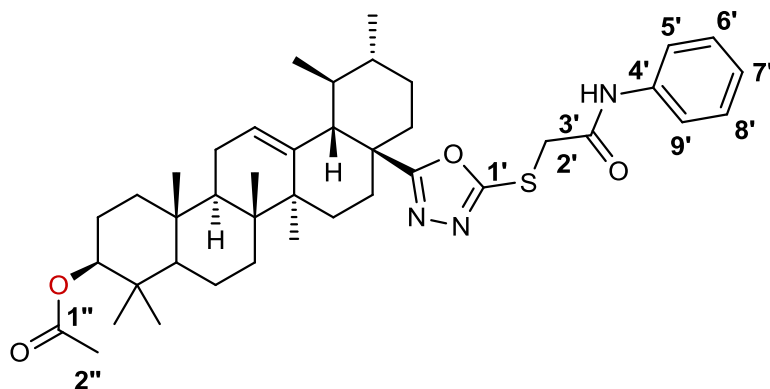


(17S)-5-((3-ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиоацетамид

(319в)

Белый аморфный порошок. Выход 96%. $T_{пл}$ 71.4°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 611, 642, 700, 829, 879, 906, 951, 972, 984, 1007, 1028 (C-O-C), 1045, 1080, 1095, 1119, 1136, 1147, 1163, 1180, 1192, 1255 (C-O-C), 1315, 1329, 1373, 1390, 1456 (CH₂-S), 1485, 1525 (C-N), 1587, 1606, 1632, 1674 (C=O), 1718 (C=O), 2875, 2929, 2953, 2976, 3007, 3066, 3090, 3433 (N-H), 3620, 3672. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.30 (3H, с, Me-26§), 0.81 (3H, с, Me-25§), 0.82 (3H, с, Me-24§), 0.83 (3H, с, Me-23§), 0.88 (3H, д, J = 6.4, Me-29), 0.96 (3H, д, J= 6.1, Me-30), 1.06 (3H, с, Me-27), 2.02 (3H, с, Me-2''), 2.32 (1H, д, J_{18,19}= 11.3, H-18), 3.81 (2H, с, 2H-2'), 4.36-4.50 (3H, м, 2H-4' + H-3), 5.24-5.30 (1H, м, H-12), 7.16-7.34 (5H, м, H-6' – H-10'), 7.38-7.46 (1H, м, -NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.):

15.4 (C-25§), 16.2 (C-24§), 16.7 (C-26×), 17.1 (C-29×), 18.0 (C-6), 21.1 (C-30), 21.3 (C-2''), 23.2 (C-11), 23.5 (C-2), 23.7 (C-27), 24.5 (C-16), 27.3 (C-15), 28.0 (C-23), 30.4 (C-21), 32.6 (C-7), 35.1 (C-2'), 36.7 (C-22), 37.6 (C-10), 38.2 (C-1), 38.6 (C-4), 38.7 (C-19), 38.9 (C-20), 39.5 (C-8), 41.7 (C-17), 41.8 (C-14), 43.8 (C-4'), 47.3 (C-9), 53.3 (C-18), 55.1 (C-5), 80.8 (C-3), 126.6 (C-12), 127.4 (C-8'), 127.4 (C-6'), 127.4 (C-10'), 128.6 (C-7'), 128.6 (C-9'), 137.2 (C-13), 137.7 (C-5'), 163.3 (C-1'), 167.5 (C-3'), 171.0 (C-1''), 174.1 (C-28) . Найдено,: m/z : 701.4235. $[M]^+$ C₄₂H₅₉N₃O₄S Вычислено,: m/z : 701.4221.

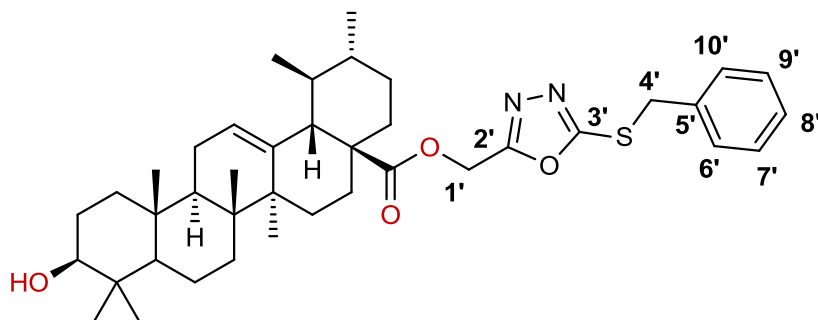


Н-фенил (17S)-5-((3-ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиоацетамид (**319г**)

Белый аморфный порошок. Выход 78%. $T_{пл}$ 129.0°C (разл.). ИК-спектр (КВг, ν , см⁻¹): 608, 675, 692, 831, 862, 903, 920, 951, 970, 984, 1007, 1026 (C-O-C), 1080, 1097, 1134, 1163, 1180, 1257 (C-O-C), 1325, 1373, 1446 (CH₂-S), 1483, 1498, 1558, 1603, 1628, 1691 (C=O), 1718 (C=O), 2875, 2929, 2953, 2972, 3144, 3315, 3429 (N-H), 3674. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.25 (3H, с, Me-26§), 0.74 (3H, с, Me-25§), 0.79 (3H, с, Me-24§), 0.82 (3H, с, Me-23§), 0.89 (3H, д, J = 6.4, Me-29), 0.96 (3H, д, J = 6.1, Me-30), 1.06 (3H, с, Me-27), 2.02 (3H, с, Me-2''), 2.36 (1H, д, J_{18,19} = 11.1, H-18), 3.90 (2H, с, 2H-2'), 4.41-4.48 (1H, м, H-3), 5.25-5.32 (1H, м, H-12), 7.01-7.11 (1H, м, -NH), 7.21-7.31 (3H, м, H-6', H-7', H-8'), 7.45-7.51 (2H, м, H-5', H-9'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 16.2 (C-24§), 16.6 (C-26×), 17.1 (C-29×), 18.0 (C-6), 21.1 (C-30), 21.3 (C-2''), 23.2 (C-11), 23.5 (C-2), 23.7 (C-27), 24.5 (C-16), 27.3 (C-15), 28.0 (C-23), 30.4 (C-21), 32.5 (C-7), 36.0 (C-2'), 36.7 (C-22), 37.6 (C-10), 38.2 (C-1), 38.6 (C-4), 38.7 (C-19), 38.8 (C-20), 39.4 (C-8), 41.6 (C-17), 41.8 (C-14), 47.2 (C-9), 53.4 (C-18), 55.1 (C-5), 80.8 (C-3), 119.9 (C-5'), 119.9 (C-9'), 124.5 (C-7'), 126.7 (C-12), 128.8 (C-6'), 128.8 (C-8'), 137.2 (C-13), 137.7 (C-4'), 163.8 (C-1'), 165.6 (C-3'), 171.0 (C-1''), 174.3 (C-28). Найдено,: m/z : 687.4064. $[M]^+$ C₄₀H₅₆N₂O₄S Вычислено,: m/z : 687.4070.

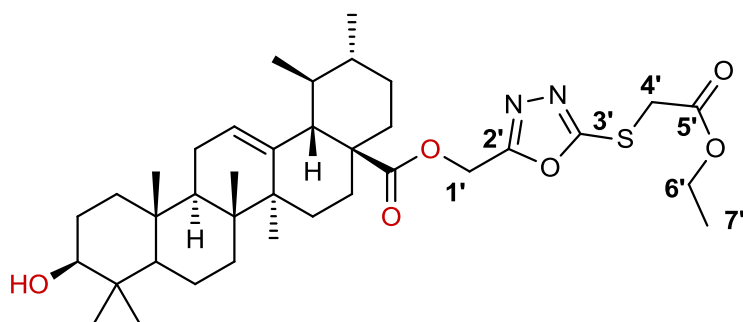
Получение 2-тиоалкил-1,3,4-оксадиазолов 321 а-е

Оксадиазол **300** (1 ммоль) и КОН (1 ммоль) растворили в 10 мл EtOH, кипятили 2 ч, затем реакционную смесь остудили, отогнали спирт и растворили вещество в 10 мл ацетона. К реакционной смеси прибавляли алкилирующие агенты (1,05 ммоль) в ацетоне, перемешивали при комнатной температуре 12 ч (контроль протекания – ТСХ, элюент МТБэ). Ацетон отгоняли, реакционную смесь суспендировали в воде, подкисляли 10% HCl до pH=1. Выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом и промывали водой до нейтральной реакции, сушили на воздухе. Вещество очищали колоночной хроматографией (элюент – CCl₄/МТБэ, 5%).



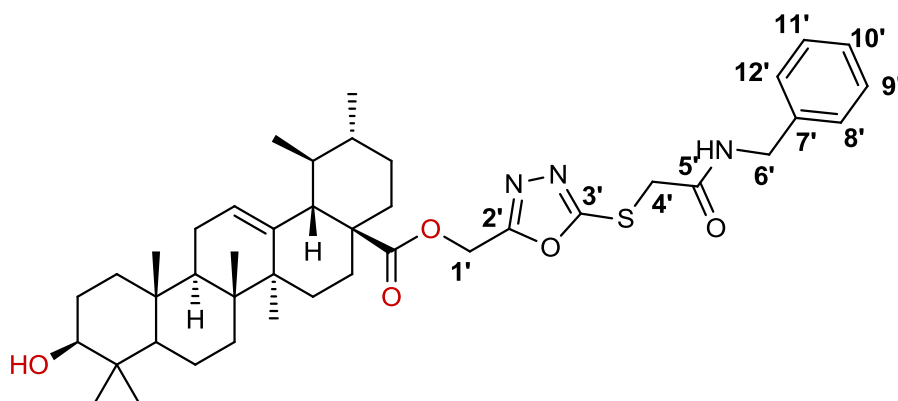
(2-(бензил)-меркапто-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат
(321a)

Белый аморфный порошок. Выход 87%. $T_{пл}$ 66.5°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 661, 675, 700, 768, 806, 829, 866, 916, 951, 974, 997, 1030, 1045, 1076, 1103, 1120, 1136, 1163, 1196 (C-O-C), 1223, 1246, 1267, 1306, 1323, 1377, 1387, 1454 (CH₂-S), 1473, 1560, 1589, 1624, 1635, 1647, 1653, 1686, 1738 (C=O), 2870, 2926, 3028, 3063, 3088, 3446. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.67 (3H, с, Me-26§), 0.76 (3H, с, Me-25§), 0.82 (3H, д, J= 6.2, Me-29), 0.88 (3H, с, Me-24§), 0.89-0.93 (3H, д, J= 5.8, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23§), 1.05 (3H, с, Me-27), 2.19 (1H, д, J_{18,19}= 11.0, H-18), 3.15-3.22 (1H, м, H-3), 4.46 (2H, с, 2H-4'), 5.08-5.21 (3H, м (AB-система + м), H-12 + 2H-1'), 7.27-7.35 (3H, м, H-7', H-8', H-9'), 7.38-7.44 (2H, м, H-6', H-10'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.5 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 17.0 (C-29×), 18.3 (C-6), 21.1 (C-30), 23.3 (C-11), 23.5 (C-27), 24.2 (C-16), 27.2 (C-15), 28.0 (C-2), 28.2 (C-23), 30.5 (C-21), 33.0 (C-7), 36.5 (C-22), 36.8 (C-4'), 37.0 (C-10), 38.7 (C-1), 38.7 (C-4), 38.8 (C-19), 39.0 (C-20), 39.5 (C-8), 42.0 (C-14), 47.6 (C-9), 48.5 (C-17), 52.8 (C-18), 54.8 (C-1'), 55.2 (C-5), 79.0 (C-3), 126.1 (C-12), 128.2 (C-8'), 128.8 (C-6'), 128.8 (C-10'), 129.1 (C-7'), 129.1 (C-9'), 135.3 (C-5'), 137.7 (C-13), 163.0 (C-2'), 165.5 (C-3'), 176.3 (C-28). Найдено, m/z : 660.3954. [M]⁺ C₄₀H₅₆N₂O₄S Вычислено,; m/z : 660.3955.



Этил (2-(ацетат)-меркапто-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат
(**321b**)

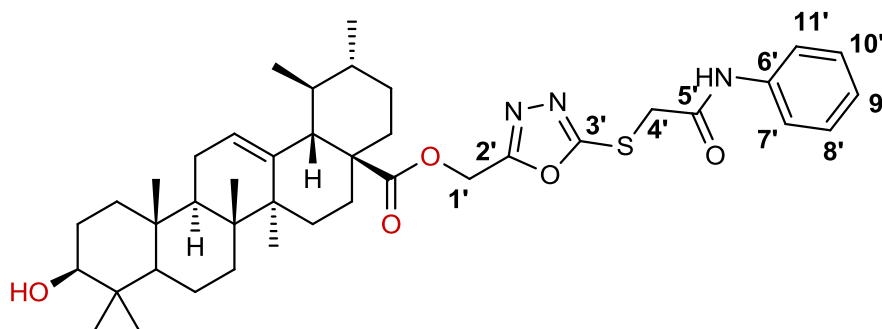
Белый аморфный порошок. Выход 91%. $T_{пл}$ 73.7°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 606, 646, 661, 696, 756, 806, 837, 866, 885, 912, 953, 976, 997, 1012, 1028, 1043, 1109, 1136, 1163, 1196 (C-O-C), 1269, 1302, 1377, 1394, 1456 (CH₂-S), 1479, 1624, 1647, 1740 (C=O), 2872, 2928, 2964, 3437. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.68 (3H, с, Me-26 ξ), 0.76 (3H, с, Me-25 ξ), 0.82 (3H, д, J= 5.6, Me-29), 0.86-0.94 (6H, м, Me-24 ξ , Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23 ξ), 1.05 (3H, с, Me-27), 1.27 (3H, т, J= 7.2, Me-7'), 2.19 (1H, д, J= 11.4, H-18), 3.15-3.23 (1H, м, H-3), 4.06 (2H, с, 2H-4'), 4.23 (2H, к, J= 7.2, 2H-6'), 5.09-5.24 (3H, м (АВ-система + м), H-12 + 2H-1'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 13.8 (C-7'), 15.3 (C-25 ξ), 15.5 (C-24 ξ), 16.7 (C-26 \times), 16.7 (C-29 \times), 18.1 (C-6), 20.9 (C-30), 23.1 (C-11), 23.3 (C-27), 24.0 (C-16), 26.7 (C-15), 27.7 (C-2), 27.9 (C-23), 30.3 (C-21), 32.8 (C-7), 36.3 (C-22), 36.8 (C-10), 38.5 (C-1), 38.5 (C-4), 38.6 (C-19), 38.8 (C-20), 39.3 (C-8), 41.8 (C-14), 47.3 (C-9), 48.4 (C-17), 52.6 (C-18), 54.6 (C-1'), 55.0 (C-5), 62.4 (C-4'), 78.6 (C-3), 125.9 (C-12), 137.5 (C-13), 163.3 (C-2'), 164.6 (C-3'), 167.3 (C-5'), 176.5 (C-28). Найдено, m/z : 656.3849. $[M]^+$ C₃₇H₅₆N₂O₆S
Вычислено, m/z : 656.3854.



N-бензил-(2-(ацетамид)-меркапто-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**321v**)

Белый аморфный порошок. Выход 87%. $T_{пл}$ 71.2°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 606, 648, 661, 698, 733, 791, 806, 820, 829, 866, 910, 953, 974, 997, 1011, 1030, 1043, 1080,

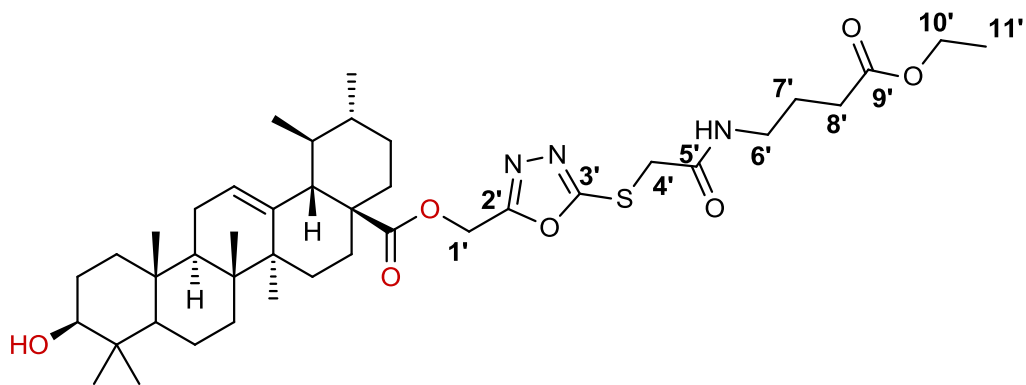
1105, 1120, 1136, 1165, 1196 (C-O-C), 1223, 1248, 1267, 1308, 1323, 1377, 1387, 1454 (CH₂-S), 1477, 1549 (C-N), 1587, 1664 (C=O), 1736 (C=O), 2872, 2926, 2945, 2964, 3030, 3066, 3421, 3630, 3649. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.67 (3H, с, Me-26§), 0.76 (3H, с, Me-25§), 0.83 (3H, д, J= 6.3, Me-29), 0.89 (3H, с, Me-24§), 0.91 (3H, д, J= 6.1, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23§), 1.05 (3H, с, Me-27), 2.19 (1H, д, J_{18,19}= 10.9, H-18), 3.16-3.22 (1H, м, H-3), 3.89 (2H, с, 2H-4'), 4.44 (2H, д, J= 5.6, 2H-6'), 5.08-5.23 (3H, м (AB-система + м), H-12 + 2H-1'), 7.09-7.18 (1H, м, -NH), 7.18-7.34 (5H, м, H-8', H-9', H10', H-11', H-12'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-6), 21.1 (C-30), 23.3 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.1 (C-15), 27.9 (C-2), 28.1 (C-23), 30.4 (C-21), 32.9 (C-7), 35.4 (C-4'), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.6 (C-1), 38.7 (C-4), 38.7 (C-19), 38.9 (C-20), 39.4 (C-8), 42.0 (C-14), 43.9 (C-6'), 47.4 (C-9), 48.4 (C-17), 52.7 (C-18), 54.6 (C-1'), 55.1 (C-5), 78.9 (C-3), 126.0 (C-12), 127.5 (C-10'), 127.6 (C-9'), 127.6 (C-11'), 128.6 (C-8'), 128.6 (C-12'), 137.5 (C-7'), 137.6 (C-13), 163.5 (C-2'), 165.8 (C-3'), 166.7 (C-5'), 176.3 (C-28). Найдено, *m/z*: 717.4181. [M]⁺ C₄₂H₅₉N₃O₅S Вычислено, *m/z*: 717.4170.



Н-фенил-(2-(ацетамид)-меркапто-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**321г**)

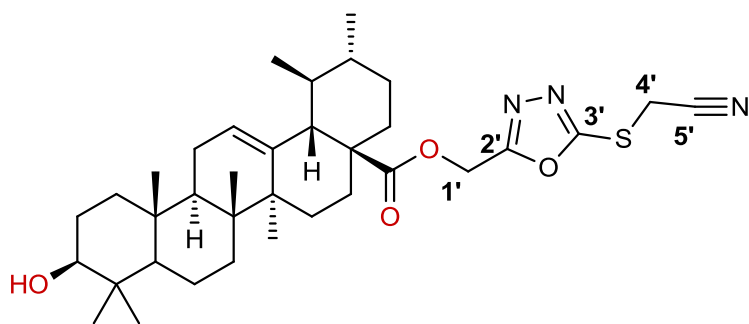
Белый аморфный порошок. Выход 78%. Т_{пл} 106.6-115.5°С. ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 604, 661, 692, 715, 756, 787, 829, 903, 910, 953, 964, 974, 997, 1030, 1043, 1078, 1103, 1120, 1136, 1165, 1196 (C-O-C), 1223, 1246, 1269, 1284, 1329, 1377, 1387, 1444 (CH₂-S), 1477, 1498, 1551 (C-N), 1603, 1693 (C=O), 1738 (C=O), 2872, 2928, 2945, 2966, 3039, 3088, 3140, 3203, 3437. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.62 (3H, с, Me-26§), 0.73 (3H, с, Me-25§), 0.82 (3H, д, J= 6.5, Me-29), 0.84 (3H, с, Me-24§), 0.91 (3H, д, J= 6.2, Me-30), 0.95 (3H, с, Me-23§), 1.05 (3H, с, Me-27), 2.20 (1H, д, J_{18,19}= 11.3, H-18), 3.14-3.22 (1H, м, H-3), 3.96 (2H, АВ-система, J_{AB}= 10.1, Δη = 11.8, 2H-4'), 5.10-5.27 (3H, м (AB-система + м), H-12 + 2H-1'), 7.07-7.13 (1H, м, -NH), 7.26-7.32 (3H, м, H8', H-9', H-10'), 7.52 (2H, д, J= 7.3, H-7', H-11'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.8 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-6), 21.1 (C-30), 23.3 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.1 (C-15), 27.8

(C-2), 28.1 (C-23), 30.5 (C-21), 32.9 (C-7), 36.2 (C-4'), 36.4 (C-22), 36.8 (C-10), 38.5 (C-1), 38.7 (C-4), 38.7 (C-19), 39.0 (C-20), 39.4 (C-8), 42.0 (C-14), 47.4 (C-9), 48.5 (C-17), 52.7 (C-18), 54.6 (C-1'), 55.1 (C-5), 79.0 (C-3), 119.8 (C-7'), 119.8 (C-11'), 124.6 (C-9'), 126.0 (C-12), 129.0 (C-8'), 129.0 (C-10'), 137.6 (C-6'), 137.6 (C-13), 163.7 (C-2'), 165.1 (C-3'), 166.6 (C-5'), 176.3 (C-28). Найдено, m/z : 703.4007. $[M]^+$ C₄₁H₅₇N₃O₅S Вычислено, m/z : 703.4013.



(5-((2-((4-этокси-4-оксобут)амино)-2-оксоэтил)тио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**321д**)

Белый аморфный порошок. Выход 90%. $T_{пл}$ 71.5°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 604, 661, 679, 690, 725, 756, 775, 791, 806, 829, 852, 864, 912, 951, 974, 997, 1030, 1043, 1101, 1120, 1136, 1167, 1196 (C-O-C), 1223, 1246, 1267, 1323, 1377, 1454 (CH₂-S), 1475, 1551 (C-N), 1666 (C=O), 1734 (C=O), 2872, 2928, 2972, 3435 (N-H). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.66 (3H, с, Me-26§), 0.75 (3H, с, Me-25§), 0.82 (3H, д, J= 6.3, Me-29), 0.89 (3H, с, Me-24§), 0.91 (3H, д, J= 6.2, Me-30), 0.95 (3H, с, Me-23§), 1.05 (3H, с, Me-27), 1.22 (3H, т, J = 7.0, Me-11'), 1.81 (2H, ддд, J₁=J₂ = 7.2, 2H-7'), 2.18 (1H, д, J_{18,19}= 11.4, H-18), 2.30 (2H, ддд, J₁=J₂ = 7.4, 2H-8'), 3.15-3.22 (1H, м, H-3), 3.28 (2H, к, J= 6.4, 2H-6'), 3.84 (2H, с, 2H-4'), 4.09 (2H, к, J= 7.1, 2H-10'), 5.08-5.22 (3H, м (АВ-система + м), H-12 + 2H-1'), 7.00-7.06 (1H, м, -NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.1 (C-11'), 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-6), 21.0 (C-30), 23.2 (C-11), 23.4 (C-27), 24.1 (C-16), 24.4 (C-7'), 27.1 (C-15), 27.8 (C-2), 28.1 (C-23), 30.4 (C-21), 31.5 (C-8'), 32.9 (C-7), 35.3 (C-4'), 36.4 (C-22), 36.8 (C-10), 38.5 (C-1), 38.7 (C-4), 38.7 (C-19), 38.9 (C-20), 39.4 (C-8), 39.4 (C-6'), 41.9 (C-14), 47.4 (C-9), 48.4 (C-17), 52.7 (C-18), 54.7 (C-1'), 55.1 (C-5), 60.5 (C-10'), 78.9 (C-3), 125.9 (C-12), 137.6 (C-13), 163.4 (C-2'), 165.9 (C-3'), 166.9 (C-5'), 173.1 (C-9'), 176.3 (C-28). Найдено, m/z : 741.4390. $[M]^+$ C₄₁H₆₃N₃O₇S Вычислено, m/z : 741.4381.

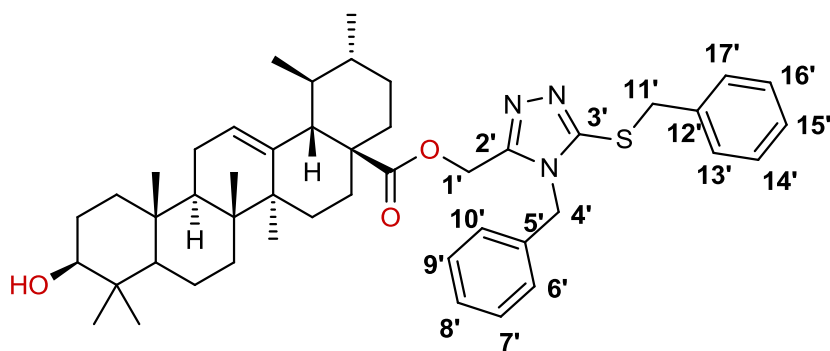


(2-(ацетонитрил)-меркапто-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**321e**)

Белый аморфный порошок. Выход 86%. $T_{пл}$ 68.9°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 608, 661, 679, 688, 702, 737, 795, 806, 829, 866, 883, 912, 953, 974, 997, 1030, 1043, 1078, 1105, 1120, 1136, 1165, 1196 (C-O-C), 1223, 1248, 1267, 1306, 1325, 1377, 1387, 1456 (CH₂-S), 1481, 1591, 1620, 1655, 1736 (C=O), 2253 (C≡N), 2656, 2872, 2926, 3468. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.69 (3H, с, Me-26§), 0.76 (3H, с, Me-25§), 0.83 (3H, д, J= 6.7, Me-29), 0.89 (3H, с, Me-24§), 0.90-0.94 (3H, д, J= 6.3, Me-30), 0.97 (3H, с, Me-23§), 1.06 (3H, с, Me-27), 2.21 (1H, д, J_{18,19}= 11.2, H-18), 3.15-3.23 (1H, м, H-3), 4.06 (2H, с, 2H-4') 5.13-5.23 (3H, м (AB-система + м), H-12 + 2H-1'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 16.9 (C-29×), 17.6 (C-4'), 18.2 (C-6), 21.1 (C-30), 23.3 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.1 (C-15), 27.9 (C-2), 28.1 (C-23), 30.5 (C-21), 32.9 (C-7), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.6 (C-1), 38.7 (C-4), 38.7 (C-19), 39.0 (C-20), 39.4 (C-8), 42.0 (C-14), 47.4 (C-9), 48.5 (C-17), 52.7 (C-18), 54.6 (C-1'), 55.1 (C-5), 78.9 (C-3), 114.4 (C-5'), 126.0 (C-12), 137.6 (C-13), 162.1 (C-2'), 164.2 (C-3'), 176.4 (C-28). Найдено, m/z : 609.3572. [M]⁺ C₃₅H₅₁N₃O₄S Вычислено, m/z : 609.3595.

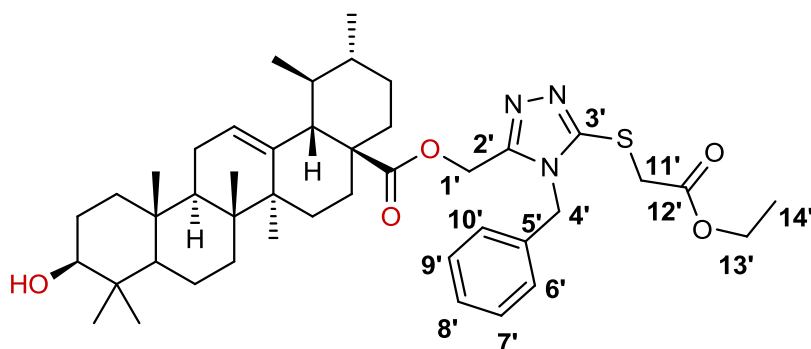
Получение 3-тиоалкил-1,2,4-оксадиазолов **324 а-ж**

3-меркапто-1,2,4-триазол **307** (1 ммоль) и КОН (1 ммоль) растворили в 10 мл EtOH, кипятили 2 ч, затем реакционную смесь остудили, отогнали спирт и растворили вещество в 10 мл ацетона. К реакционной смеси прибавляли алкилирующие агенты (1,05 ммоль) в ацетоне, перемешивали при комнатной температуре 12 ч (контроль протекания – ТСХ, элюент МТБЭ). Ацетон отгоняли, реакционную смесь суспендировали в воде, подкисляли 10% HCl до pH=1. Выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом и промывали водой до нейтральной реакции, сушили на воздухе. Вещество очищали колоночной хроматографией (элюент – CCl₄/MTБЭ, 5%).



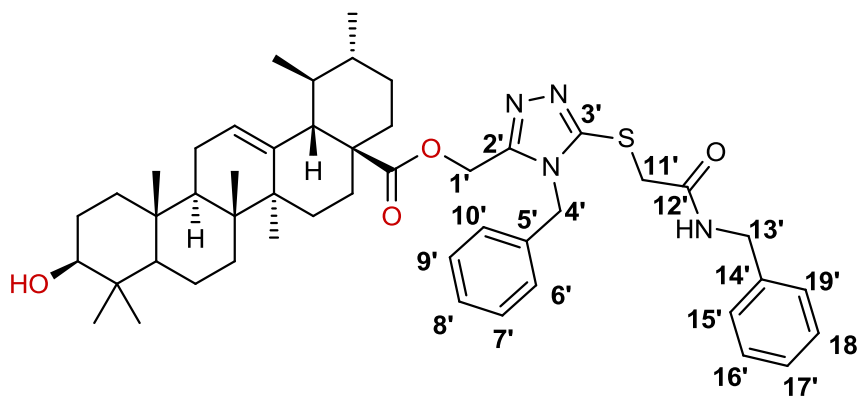
(4-бензил-3-бензилмеркапто-4Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**324а**)

Белый аморфный порошок. Выход 96%. $T_{пл}$ 88.3°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 604, 663, 700, 721, 756, 806, 829, 916, 951, 995, 1030, 1043, 1076, 1103, 1138, 1167, 1196 (C-O-C), 1223, 1269, 1306, 1358, 1387, 1454 (CH₂-S), 1497, 1606, 1632, 1730 (C=O), 2870, 2926, 3030, 3063, 3088, 3427. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.59 (3H, с, Me-26), 0.75 (3H, с, Me-25), 0.78 (3H, д, J= 6.7, Me-29), 0.85 (3H, с, Me-24), 0.90 (3H, с, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.02 (3H, с, Me-27), 2.12 (1H, д, J_{18,19}= 11.6, H-18), 3.15-3.21 (1H, м, H-3), 4.40 (2H, с, 2H-11'), 4.98 (2H, с, 2H-4'), 5.03 (2H, с, 2H-1'), 5.13-5.17 (1H, м, H-12), 6.78-6.92 (2H, м, H-6', H-10'), 7.24-7.29 (8H, м, H-7', H-8', H-9', H-13', H-14', H-15', H-16', H-17'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.3 (C-6), 21.0 (C-30), 23.2 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.2 (C-2), 27.9 (C-15), 28.1 (C-23), 30.5 (C-21), 32.9 (C-7), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.3 (C-11'), 38.6 (C-4), 38.7 (C-19), 38.7 (C-1), 39.0 (C-20), 39.5 (C-8), 42.0 (C-14), 47.1 (C-17), 47.5 (C-9), 48.3 (C-4'), 52.8 (C-18), 55.2 (C-5), 55.8 (C-1'), 78.9 (C-3), 125.9 (C-12), 126.4 (C-6'), 126.4 (C-10'), 127.8 (C-15'), 128.3 (C-8'), 128.7 (C-13'), 128.7 (C-17'), 129.0 (C-7'), 129.0 (C-9'), 129.1 (C-14'), 129.1 (C-16'), 134.4 (C-5'), 136.4 (C-12'), 137.9 (C-13), 151.4 (C-2'), 152.0 (C-3'), 176.7 (C-28). Найдено, m/z : 749.4577. $[M]^+$ C₄₇H₆₃N₃O₃S Вычислено, m/z : 749.4585.



Этил (4-бензил-3-(ацетат)-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**324б**)

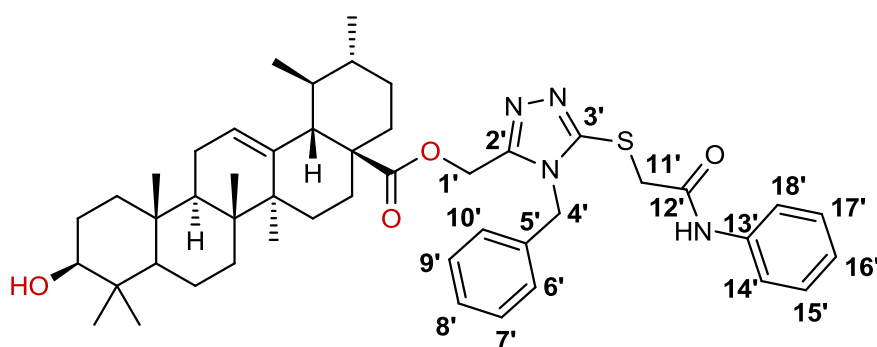
Белый аморфный порошок. Выход 95%. $T_{пл}$ 87.8°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 606, 833, 866, 899, 912, 949, 976, 993, 1011, 1028, 1080, 1107, 1136, 1165, 1178, 1201 (C-O-C), 1269, 1304, 1371, 1379, 1389, 1400, 1456 (CH₂-S), 1471, 1498, 1605, 1632, 1657, 1734 (C=O), 2872, 2929, 2951, 2970, 3068, 3091, 3435, 3606 (O-H). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.60 (3H, с, Me-26), 0.75 (3H, с, Me-25), 0.78 (3H, д, J= 6.4, Me-29), 0.85 (3H, с, Me-24), 0.89 (3H, с, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.02 (3H, с, Me-27), 1.24 (3H, т, J= 7.1, Me-14'), 2.12 (1H, д, J_{18,19}= 11.4, H-18), 3.14-3.22 (1H, м, H-3), 4.04 (2H, д, J= 0.5, H-11'), 4.17 (2H, к, J= 7.1, 2H-13'), 5.07 (2H, АВ-система, J_{АВ}= 8.6, $\Delta\eta$ = 10.6, 2H-1'), 5.13-5.17 (1H, м, H-12), 5.19 (2H, с, 2H-4'), 7.01 -7.07 (2H, м, H-6', H-10'), 7.28-7.38 (3H, м, H-7', H-8', H-9'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 14.1 (C-14'), 15.3 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.8 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-6), 21.1 (C-30), 23.2 (C-11), 23.5 (C-27), 24.0 (C-16), 27.1 (C-2), 27.8 (C-15), 28.1 (C-23), 30.4 (C-21), 32.9 (C-7), 35.2 (C-11'), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.5 (C-4), 38.6 (C-19), 38.7 (C-1), 38.9 (C-20), 39.4 (C-8), 41.9 (C-14), 47.4 (C-9), 47.4 (C-17), 48.3 (C-4'), 52.7 (C-18), 55.1 (C-5), 55.7 (C-1'), 62.1 (C-13'), 78.9 (C-3), 125.8 (C-12), 126.5 (C-6'), 126.5 (C-10'), 128.5 (C-8'), 129.1 (C-7'), 129.1 (C-9'), 134.2 (C-5'), 137.9 (C-13), 151.3 (C-2'), 151.7 (C-3'), 168.1 (C-12'), 176.7 (C-28). Найдено, m/z : 745.4472. [M]⁺ C₄₄H₆₃N₃O₅S. Вычислено, m/z : 745.4483.



N-бензил (4-бензил-3-(ацетамид)-меркапто-4H-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**324в**)

Белый аморфный порошок. Выход 65%. $T_{пл}$ 90.3°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 698, 833, 864, 910, 949, 993, 1028, 1080, 1105, 1136, 1165, 1200 (C-O-C), 1242, 1269, 1306, 1327, 1360, 1381, 1400, 1454 (CH₂-S), 1470, 1498, 1525 (C-N), 1552, 1603, 1672 (C=O), 1726 (C=O), 2872, 2929, 2951, 2968, 3068, 3088, 3296, 3404, 3433 (N-H), 3604 (O-H), 3672. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.59 (3H, с, Me-26), 0.75 (3H, с, Me-25), 0.78 (3H, д, J= 6.3, Me-29), 0.84 (3H, с, Me-24), 0.89 (3H, с, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.02 (3H, с, Me-27), 2.12 (1H, д, J_{18,19}= 11.3, H-18), 3.13-3.21 (1H, м, H-3), 3.83 (2H, АВ-система, J_{АВ}=

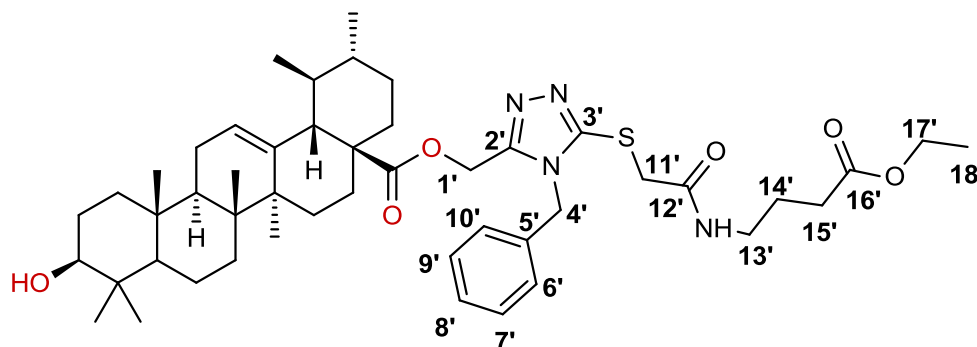
9.4, $\Delta\eta = 5.1$, 2H-11'), 4.41 (2H, д, $J = 6.1$, 2H-13'), 5.06 (2H, с, 2H-1'), 5.11 (2H, с, 2H-4'), 5.13-5.17 (1H, м, H-12), 6.98-7.04 (2H, м, H-6', H-10'), 7.17-7.28 (5H, м, H-7', H-8', H-9'), 7.29-7.34 (3H, м,), 8.08-8.14 (1H, м). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д): 15.3 (C-25 \S), 15.6 (C-24 \S), 16.8 (C-26 \times), 16.8 (C-29 \times), 18.2 (C-6), 21.0 (C-30), 23.2 (C-11), 23.5 (C-27), 24.0 (C-16), 27.1 (C-2), 27.8 (C-15), 28.1 (C-23), 30.3 (C-21), 32.8 (C-7), 35.6 (C-11'), 36.3 (C-22), 36.8 (C-10), 38.5 (C-4), 38.6 (C-19), 38.6 (C-1), 38.9 (C-20), 39.3 (C-8), 41.9 (C-14), 47.3 (C-9), 47.5 (C-17), 43.6 (C-13'), 52.6 (C-18), 55.1 (C-5), 48.3 (C-4'), 78.8 (C-3), 55.5 (C-1'), 126.5 (C-6'), 126.5 (C-10'), 125.8 (C-12), 127.1 (C-17'), 127.4 (C-15'), 127.4 (C-19'), 128.5 (C-7'), 128.5 (C-9'), 128.6 (C-8'), 129.2 (C-16'), 129.2 (C-18'), 137.9 (C-13), 133.7 (C-5'), 137.9 (C-14'), 151.7 (C-2'), 152.8 (C-3'), 176.6 (C-28), 168.0 (C-12'). Найдено, m/z : 806.4804. $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{49}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ Вычислено, m/z : 806.4807.



N-фенил (4-бензил-3-(ацетамид)-меркапто-4H-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**324г**)

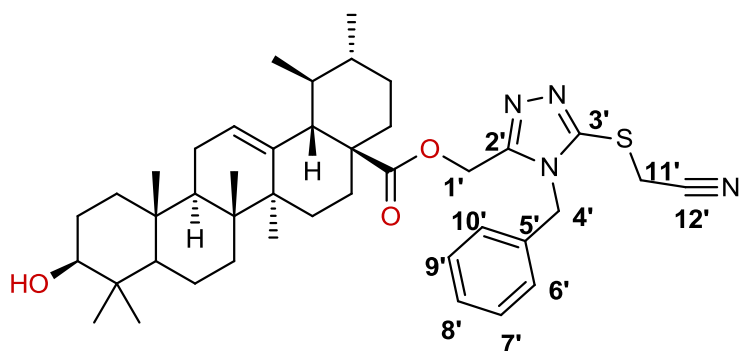
Белый аморфный порошок. Выход 76%. $T_{\text{пл}}$ 97.6°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 604, 661, 692, 833, 864, 908, 951, 993, 1028, 1078, 1105, 1136, 1165 (C-O-C), 1232, 1269, 1327, 1358, 1383, 1400, 1448 ($\text{CH}_2\text{-S}$), 1470, 1498, 1556 (C-N), 1603, 1622, 1687 (C=O), 1726 (C=O), 2874, 2929, 2951, 3039, 3088, 3142, 3203, 3271, 3421 (N-H), 3606 (O-H), 3670. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д): 0.52 (3H, с, Me-26), 0.75 (3H, с, Me-25), 0.76-0.82 (6H, м, Me-29, Me-24), 0.90 (3H, с, Me-30), 0.94 (3H, с, Me-23), 1.01 (3H, с, Me-27), 2.13 (1H, д, $J_{18,19} = 11.3$, H-18), 3.12-3.19 (1H, м, H-3), 3.89 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 9.4$, $\Delta\eta = 10.1$, 2H-11'), 5.04-5.17 (5H, м, 2H-1', 2H-4', H-12), 7.03-7.09 (2H, м, H-6', H-10'), 7.25-7.53 (5H, м, H-7', H-8', H-9'), 7.56-7.61 (3H, м,). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д): 15.2 (C-25 \S), 15.6 (C-24 \S), 16.7 (C-26 \times), 16.8 (C-29 \times), 18.1 (C-6), 21.0 (C-30), 23.1 (C-11), 23.5 (C-27), 24.0 (C-16), 27.1 (C-2), 27.7 (C-15), 28.0 (C-23), 30.3 (C-21), 32.8 (C-7), 36.4 (C-11'), 36.6 (C-22), 36.8 (C-10), 38.4 (C-4), 38.6 (C-19), 38.6 (C-1), 38.9 (C-20), 39.3 (C-8), 41.9 (C-14), 47.3 (C-9), 47.7 (C-17), 48.3 (C-4'), 52.7 (C-18), 55.0 (C-5), 55.2 (C-1'), 78.8 (C-3), 119.6 (C-14'), 119.6 (C-18'), 124.1 (C-16'), 125.8 (C-12), 126.6 (C-6'), 126.6 (C-10'), 128.7 (C-8'),

128.8 (C-7'), 128.8 (C-9'), 129.2 (C-15'), 129.2 (C-17'), 133.5 (C-5'), 137.8 (C-13), 138.2 (C-13'), 151.9 (C-2'), 153.3 (C-3'), 166.2 (C-12'), 176.7 (C-28). Найдено, m/z : 792.4652. $[M]^+$ $C_{48}H_{64}N_4O_4S$ Вычислено, m/z : 792.4643.



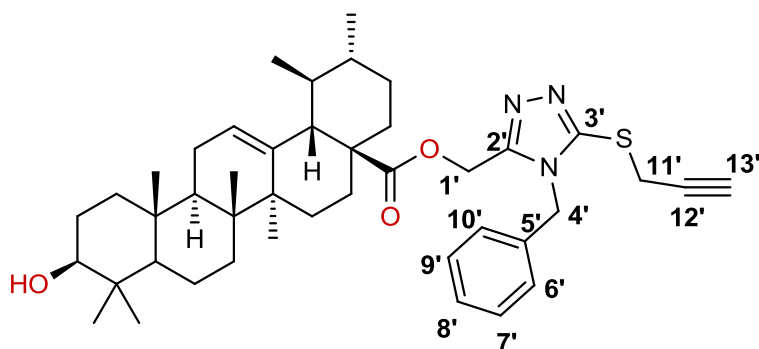
(4-бензил-5-(2-(4-этоксипропионамино)-2-оксоэтилтио)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил-3 β -гидроксиурс-12-ен-28-оат (**324д**)

Белый аморфный порошок. Выход 82%. $T_{пл}$ 89.1 $^{\circ}C$ (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 606, 661, 677, 694, 725, 746, 756, 775, 806, 914, 949, 976, 995, 1011, 1030, 1043, 1080, 1101, 1136, 1178 (C-O-C), 1221, 1246, 1267, 1306, 1323, 1358, 1377, 1454 (CH_2-S), 1470, 1498, 1551 (C-N), 1668 (C=O), 1732 (C=O), 2872, 2928, 3066, 3429 (N-H). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.59 (3H, с, Me-26 ξ), 0.75 (3H, с, Me-25 ξ), 0.78 (3H, д, $J=6.6$, Me-29), 0.85 (3H, с, Me-24 ξ), 0.90 (3H, с, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23 ξ), 1.02 (3H, с, Me-27), 1.22 (3H, т, $J=6.9$, Me-18'), 1.80 (2H, м, 2H-14'), 2.12 (1H, д, $J_{18,19}=11.2$, H-18), 2.27 (2H, т, $J=7.5$, 2H-15'), 3.15-3.21 (1H, м, H-3), 3.26 (2H, к, $J=6.4$, 2H-13'), 3.75 (2H, с, 2H-11'), 4.09 (2H, к, $J=6.9$, 2H-17'), 5.08 (2H, с, 2H-1'), 5.12-5.17 (3H, м, H-12 + 2H-4'), 7.01-7.06 (2H, м, H-6', H-10'), 7.30-7.35 (3H, м, H-7', H-8', H-9'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 14.2 (C-18'), 15.3 (C-25 ξ), 15.6 (C-24 ξ), 16.8 (C-26 \times), 16.8 (C-29 \times), 18.2 (C-6), 21.0 (C-30), 23.2 (C-11), 23.5 (C-27), 24.0 (C-16), 24.6 (C-14'), 27.1 (C-2), 27.8 (C-15), 28.1 (C-23), 30.4 (C-21), 31.6 (C-15'), 32.8 (C-7), 35.6 (C-11'), 36.4 (C-22), 36.8 (C-10), 38.5 (C-4), 38.6 (C-19), 38.7 (C-1), 38.9 (C-20), 39.1 (C-8), 39.3 (C-13'), 41.9 (C-14), 47.3 (C-9), 47.6 (C-17), 48.3 (C-4'), 52.7 (C-18), 55.1 (C-5), 55.5 (C-1'), 60.4 (C-17'), 78.9 (C-3), 125.8 (C-12), 126.5 (C-6'), 126.5 (C-10'), 128.7 (C-8'), 129.2 (C-7'), 129.2 (C-9'), 133.7 (C-5'), 137.9 (C-13), 151.8 (C-2'), 153.0 (C-3'), 168.2 (C-16'), 173.0 (C-12'), 176.7 (C-28). Найдено, m/z : 830.5026. $[M]^+$ $C_{48}H_{70}N_4O_6S$ Вычислено, m/z : 830.501.



(4-бензил-3-ацетонитрилмеркапто-4Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**324е**)

Белый аморфный порошок. Выход 94%. $T_{пл}$ 100.6°C (разл.). ИК-спектр (КВг, ν , cm^{-1}): 608, 831, 866, 912, 949, 974, 995, 1028, 1080, 1105, 1136, 1165 (C-O-C), 1269, 1306, 1331, 1360, 1379, 1389, 1400, 1456 (CH₂-S), 1470, 1498, 1589, 1605, 1657, 1726 (C=O), 2254 (C≡N), 2872, 2929, 2951, 2968, 3068, 3091, 3180, 3435, 3606 (O-H), 3670. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.60 (3H, с, Me-26), 0.75 (3H, с, Me-25), 0.78 (3H, д, J= 6.5, Me-29), 0.85 (3H, с, Me-24), 0.89 (3H, с, Me-30), 0.95 (3H, с, Me-23), 1.02 (3H, с, Me-27), 2.12 (1H, д, J_{18,19}= 11.5, H-18), 3.15-3.22 (1H, м, H-3), 3.99 (2H, с, 2H-11'), 5.05-5.17 (3H, м (AB-система + м), H-12 + 2H-1'), 5.19 (2H, с, 2H-4'), 6.99-7.07 (2H, м, H-6', H-10'), 7.28-7.38 (3H, м, H-7', H-8', H-9'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.3 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.8 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-6), 18.5 (C-11'), 21.0 (C-30), 23.2 (C-11), 23.5 (C-27), 24.0 (C-16), 27.1 (C-2), 27.8 (C-15), 28.1 (C-23), 30.4 (C-21), 32.8 (C-7), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.5 (C-4), 38.6 (C-19), 38.7 (C-1), 38.9 (C-20), 39.4 (C-8), 41.9 (C-14), 47.4 (C-9), 47.7 (C-17), 48.4 (C-4'), 52.7 (C-18), 55.1 (C-5), 55.6 (C-1'), 78.9 (C-3), 115.3 (C-12'), 125.8 (C-12), 126.4 (C-6'), 126.4 (C-10'), 128.7 (C-8'), 129.3 (C-7'), 129.3 (C-9'), 133.7 (C-5'), 137.9 (C-13), 148.9 (C-2'), 152.5 (C-3'), 176.7 (C-28). Найдено, m/z : 698.4232. [M]⁺ C₄₂H₅₈N₄O₃S. Вычислено, m/z : 698.4224.

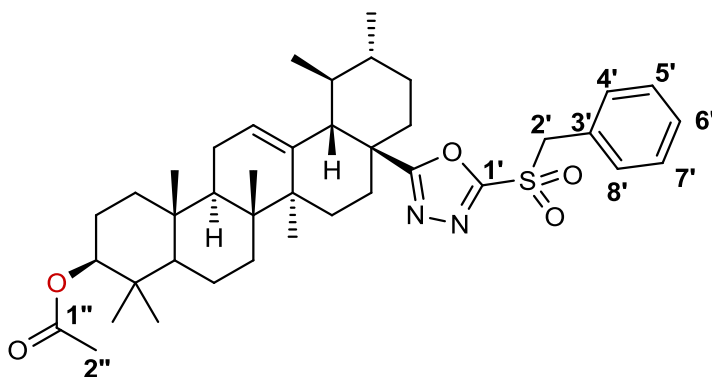


(4-бензил-3-пропаргилмеркапто-4Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**324ж**)

Белый аморфный порошок. Выход 96%. $T_{пл}$ 102.6°C (разл.). ИК-спектр (КВг, ν , cm^{-1}): 661, 692, 723, 756, 806, 829, 914, 951, 995, 1030, 1043, 1078, 1105, 1136, 1165, 1180, 1196 (C-O-C), 1223, 1269, 1306, 1358, 1383, 1454 (CH₂-S), 1468, 1497, 1608, 1657, 1730 (C=O), 2118 (C≡C), 2870, 2926, 2945, 3063, 3090, 3309, 3427. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.58 (3H, с, Me-26), 0.75 (3H, с, Me-25), 0.78 (3H, д, J= 6.6, Me-29), 0.86 (3H, с, Me-24), 0.89 (3H, с, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.02 (3H, с, Me-27), 2.02 (1H, с, H-13'), 2.12 (1H, д, J_{18,19}= 11.6, H-18), 3.14-3.22 (1H, м, H-3), 3.93 (2H, д, J= 2.7, 2H-11'), 5.09 (2H, д, J= 1.5, 2H-1'), 5.13-5.17 (1H, м, H-12), 5.21 (2H, с, 2H-4'), 7.00-7.06 (2H, м, H-6', H-10'), 7.28-7.38 (3H, м, H-7', H-8', H-9'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.3 (C-6), 21.0 (C-30), 22.2 (C-11'), 23.3 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.2 (C-2), 27.9 (C-15), 28.1 (C-23), 30.5 (C-21), 32.9 (C-7), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.6 (C-4), 38.7 (C-19), 38.7 (C-1), 39.0 (C-20), 39.5 (C-8), 42.0 (C-14), 47.5 (C-17), 47.5 (C-9), 48.4 (C-4'), 52.8 (C-18), 55.2 (C-5), 55.7 (C-1'), 72.7 (C-13'), 78.1 (C-12'), 78.9 (C-3), 125.9 (C-12), 126.5 (C-6'), 126.5 (C-10'), 128.5 (C-8'), 129.1 (C-7'), 129.1 (C-9'), 134.4 (C-5'), 137.9 (C-13), 150.9 (C-2'), 151.9 (C-3'), 176.7 (C-28). Найдено, m/z : 697.4267. [M]⁺ C₄₃H₅₉N₃O₃S Вычислено, m/z : 697.4272.

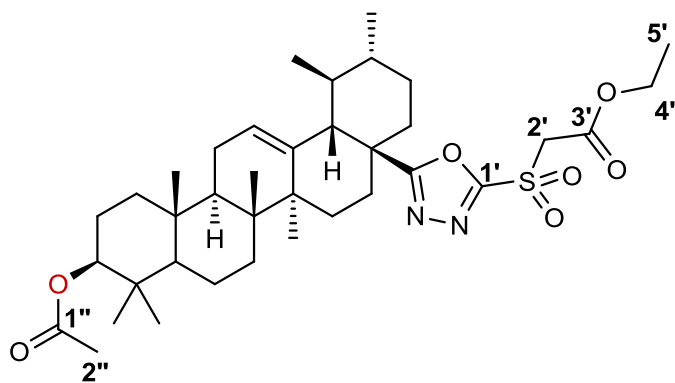
Окисление тиоэфиров **319a-в**, **321a-в** и **324a-г**

К раствору тиоэфира **319a-в**, **321a-в**, **324a-г** (1 ммоль) в CHCl₃ (10 мл) прибавляли суспензию mCPBA в CHCl₃ (7 ммоль, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии (контроль ТСХ, элюент – CHCl₃/MTБЭ=10:1). Органический слой промывали: свежеприготовленным насыщенным раствором Na₂SO₃ в 10% соляной кислоте (3×40 мл), насыщенными растворами NaHCO₃ (2×40 мл) и NaCl (30 мл). Органической слой сушили над прокаленным Na₂SO₄, растворитель отгоняли на вакуумном испарителе.



(17S)-бензилсульфонил-5-((3-ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол
(320a)

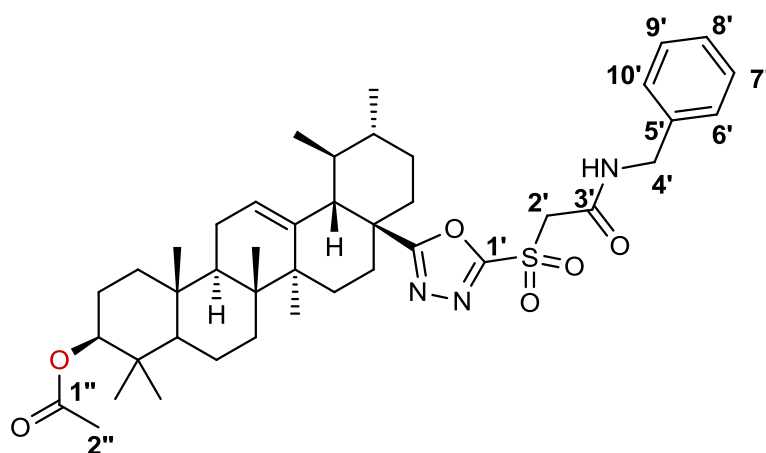
Белый аморфный порошок. Выход 91%. $T_{пл}$ 69.7°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 609, 640, 829, 866, 904, 922, 951, 972, 984, 1007, 1028 (C-O-C), 1076, 1099, 1132 (SO₂), 1153, 1221, 1227, 1257 (C-O-C), 1362 (SO₂), 1390, 1456, 1496, 1531, 1658, 1718 (C=O), 1766, 2862, 2875, 2929, 2952, 2972, 3024, 3032, 3068. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.22 (3H, м, Me-26), 0.81 (3H, с, Me-25), 0.82 (3H, с, Me-24), 0.84 (3H, с, Me-23), 0.87 (3H, д, J= 6.5, Me-29), 0.95 (3H, д, J= 5.7, Me-30), 1.05 (3H, с, Me-27), 2.02 (3H, с, Me-2''), 2.35 (1H, д, J_{18,19}= 11.0, H-18), 4.42-4.48 (1H, м, H-3), 4.69 (2H, АВ-система, J_{AB}= 9.2, $\Delta\eta$ = 9.7, 2H-2'), 5.27-5.30 (1H, м, H-12), 7.31-7.37 (5H, м, H-4', H-5', H-6', H-7'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 16.2 (C-24§), 16.7 (C-29×), 16.9 (C-26×), 18.0 (C-6), 21.0 (C-30), 21.3 (C-1''), 23.2 (C-11), 23.5 (C-27), 23.6 (C-16), 24.5 (C-15), 27.2 (C-2), 28.0 (C-23), 30.3 (C-21), 32.6 (C-7), 36.7 (C-22), 37.6 (C-10), 38.2 (C-1), 38.2 (C-4), 38.8 (C-19), 38.8 (C-20), 39.4 (C-8), 41.6 (C-14), 42.4 (C-17), 47.2 (C-9), 53.3 (C-18), 55.2 (C-5), 61.6 (C-2'), 80.8 (C-3), 125.0 (C-3'), 127.1 (C-12), 129.1 (C-4'), 129.1 (C-8'), 129.6 (C-6'), 131.2 (C-5'), 131.2 (C-7'), 136.7 (C-13), 160.9 (C-1'), 171.0 (C-28), 175.2 (C-2''). Найдено, m/z : 676.3904. [M]⁺ C₄₀H₅₆N₂O₅S Вычислено, m/z : 676.3905.



этил (17S)-5-((3-ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-сульфонилацетат (320б)

Белый аморфный порошок. Выход 89%. $T_{пл}$ 66.8°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 609, 661, 677, 731, 760, 789, 827, 862, 904, 949, 984, 1026 (C-O-C), 1099, 1117 (SO₂), 1134 (SO₂), 1151, 1248 (C-O-C), 1369 (SO₂), 1460, 1533, 1616, 1660 (C=O), 1734 (C=O), 1786, 2874, 2929, 2947, 2970, 3433. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.33 (3H, м, Me-26), 0.80 (3H, с, Me-25), 0.82 (3H, с, Me-24), 0.85 (3H, с, Me-23), 0.90 (3H, д, J= 6.4, Me-29), 0.97 (3H, д, J= 6.4, Me-30), 1.09 (3H, с, Me-27), 1.25 (3H, т, J = 7.1, Me-5'), 2.02 (3H, с, Me-

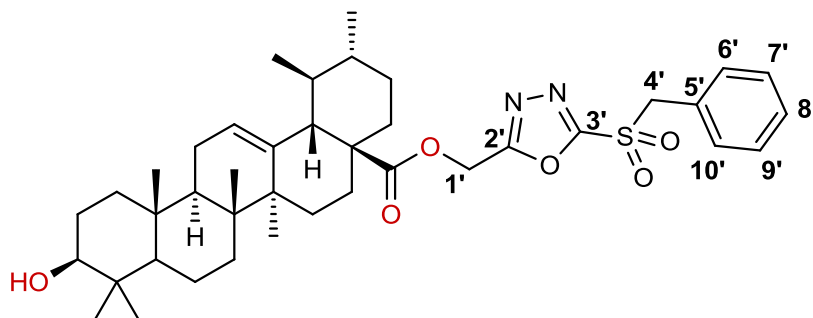
2''), 2.45 (1H, д, $J_{18,19} = 11.2$, H-18), 4.21 (2H, к, $J = 7.1$, 2H-4'), 4.41-4.48 (1H, м, H-3), 5.32-5.36 (1H, м, H-12). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д): 13.9 (C-5'), 15.4 (C-25§), 16.3 (C-24§), 16.6 (C-29×), 16.9 (C-26×), 18.0 (C-6), 21.0 (C-30), 21.3 (C-2''), 23.3 (C-11), 23.4 (C-27), 23.6 (C-16), 24.5 (C-15), 27.2 (C-2), 28.0 (C-23), 30.3 (C-21), 32.6 (C-7), 36.7 (C-22), 37.6 (C-10), 38.2 (C-1), 38.2 (C-4), 38.6 (C-19), 38.8 (C-20), 39.5 (C-8), 41.7 (C-14), 42.6 (C-17), 47.3 (C-9), 53.4 (C-18), 55.2 (C-5), 59.2 (C-2'), 63.1 (C-4'), 80.8 (C-3), 127.3 (C-12), 136.6 (C-13), 160.8 (C-), 161.0 (C-), 171.0 (C-28), 175.3 (C-2''). Найдено, m/z : 672.3810. $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ Вычислено, m/z : 672.3802.



N-бензил (17S)-5-((3-ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-сульфонилацетамид (**320в**)

Белый аморфный порошок. Выход 88%. $T_{\text{пл}}$ 84.1°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 609, 633, 661, 700, 715, 829, 862, 904, 949, 970, 984, 1007, 1026 (C-O-C), 1080, 1099, 1132 (SO_2), 1155, 1257 (C-O-C), 1367 (SO_2), 1456, 1500, 1529 (C-N), 1691 (C=O), 1718 (C=O), 1770, 2875, 2931, 2953, 2970, 3066, 3306, 3410 (N-H), 3525. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д): 0.28 (3H, м, Me-26), 0.80 (3H, с, Me-25), 0.82 (3H, с, Me-24), 0.84 (3H, с, Me-23), 0.89 (3H, д, $J = 6.1$, Me-29), 0.97 (3H, д, $J = 6.2$, Me-30), 1.07 (3H, с, Me-27), 2.02 (3H, с, Me-2''), 2.42 (1H, д, $J_{18,19} = 11.0$, H-18), 4.36 (2H, с, 2H-2'), 4.41-4.48 (3H, м, 2H-4', H-3), 5.31-5.35 (1H, м, H-12), 6.84-6.89 (1H, м, -NH), 7.21-7.36 (5H, м, H-6', H-7', H-8', H-9', H-10'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д): 15.4 (C-25§), 16.2 (C-24§), 16.7 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.0 (C-6), 21.0 (C-30), 21.3 (C-2''), 23.3 (C-11), 23.5 (C-27), 23.7 (C-16), 24.5 (C-15), 27.2 (C-2), 28.0 (C-23), 30.3 (C-21), 32.6 (C-7), 36.7 (C-22), 37.6 (C-10), 38.2 (C-1), 38.5 (C-4), 38.6 (C-19), 38.8 (C-20), 39.5 (C-8), 41.7 (C-14), 42.6 (C-4'), 44.2 (C-9), 47.3 (C-17), 53.4 (C-18), 55.2 (C-5), 60.8 (C-2'), 80.9 (C-3), 127.3 (C-12), 127.6 (C-6'), 127.6 (C-10'), 127.8 (C-8'), 128.8 (C-7'), 128.8 (C-9'), 136.7 (C-13), 136.8 (C-5'), 158.5 (C-3'), 160.9 (C-1'),

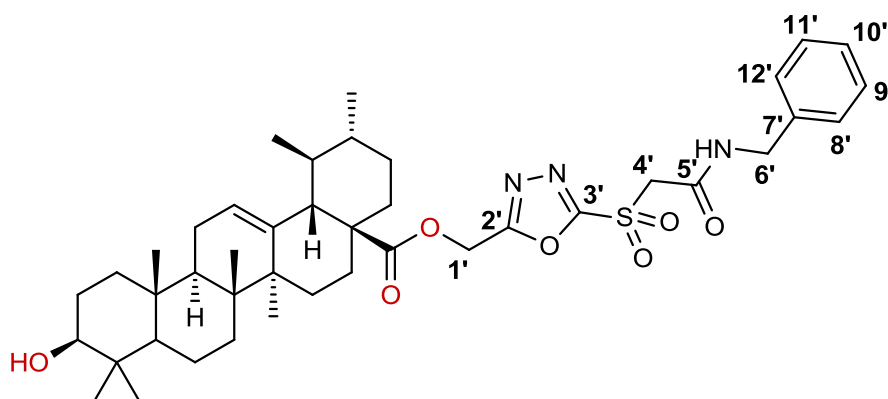
171.1 (C-28), 175.6 (C-1"). Найдено, m/z : 733.4123. $[M]^+$ C₄₂H₅₉N₃O₆S Вычислено, m/z : 733.4119.



(2-(бензил)-сульфонил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат

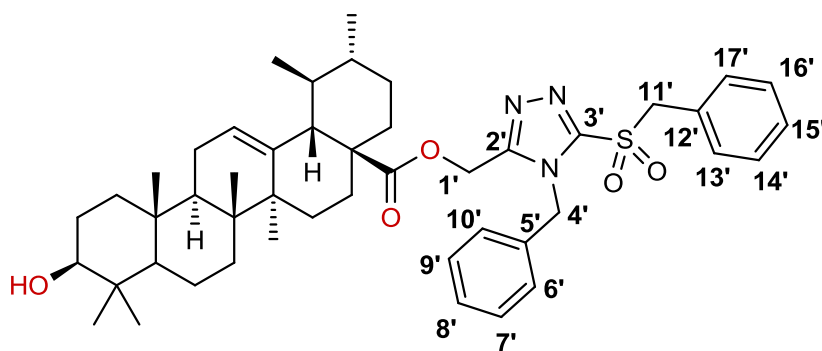
(322a)

Белый аморфный порошок. Выход 92%. $T_{пл}$ 74.7°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 619, 638, 663, 698, 731, 756, 783, 804, 833, 870, 916, 951, 974, 997, 1030, 1043, 1078, 1109 (SO₂), 1136 (SO₂), 1165, 1198 (C-O-C), 1219, 1248, 1265, 1308 (SO₂), 1360, 1456, 1495, 1572, 1622, 1659, 1738 (C=O), 2652, 2872, 2926, 2964, 3064, 3444. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.66 (3H, с, Me-26), 0.76 (3H, с, Me-25), 0.83 (3H, д, J= 6.7), 0.90 (3H, с, Me-24), 0.92 (3H, д, J = 6.3, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.05 (3H, с, Me-27), 2.16 (1H, д, J_{18,19}= 11.5, H-18), 3.16-3.22 (1H, м, H-3), 4.74 (2H, с, 2H-4'), 5.16 (2H, с, 2H-1'), 5.17-5.21 (1H, м, H-12), 7.29-7.40 (5H, м, H-6', H-7', H-8', H-9', H-10'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.3 (C-6), 21.1 (C-30), 23.3 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.2 (C-15), 27.9 (C-2), 28.1 (C-23), 30.5 (C-21), 32.9 (C-7), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.6 (C-1), 38.7 (C-4), 38.7 (C-19), 39.0 (C-20), 39.5 (C-8), 42.0 (C-14), 47.5 (C-9), 48.5 (C-17), 52.7 (C-18), 54.6 (C-1'), 55.2 (C-5), 61.9 (C-4'), 79.0 (C-3), 124.5 (C-5'), 124.5 (C-7'), 126.2 (C-12), 129.2 (C-9'), 129.9 (C-8'), 131.2 (C-6'), 131.2 (C-10'), 137.5 (C-13), 162.4 (C-2'), 164.4 (C-3'), 176.2 (C-28). Найдено, m/z : 692.3850. $[M]^+$ C₄₀H₅₆N₂O₆S Вычислено, m/z : 692.3854.



N-бензил(2-(ацетамид)-сульфонил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**322в**)

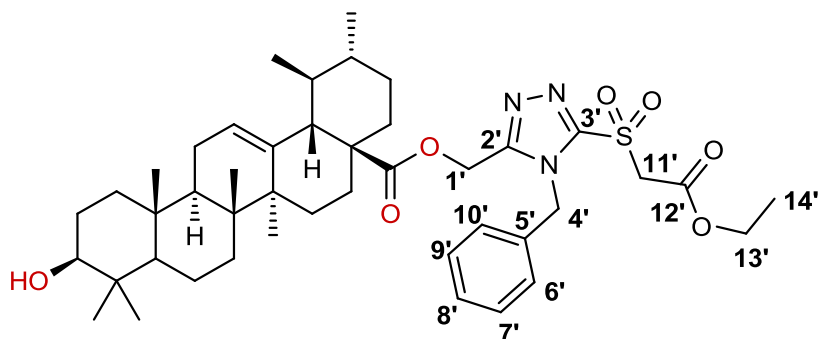
Белый аморфный порошок. Выход 93%. $T_{пл}$ 67.2°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 685, 698, 812, 829, 866, 910, 951, 974, 995, 1028, 1082, 1109 (SO₂), 1136 (SO₂), 1178 (C-O-C), 1242, 1267, 1306 (SO₂), 1371, 1456, 1498, 1525 (C-N), 1564, 1603, 1691 (C=O), 1732 (C=O), 1768, 2872, 2929, 2949, 3064, 3088, 3431 (N-H), 3603 (O-H), 3672. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.68 (3H, с, Me-26), 0.75 (3H, с, Me-25), 0.83 (3H, д, J = 6.4), 0.89 (3H, с, Me-24), 0.93 (3H, с, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.06 (3H, с, Me-27), 2.22 (1H, д, J_{18,19} = 11.1, H-18), 3.14-3.23 (1H, м, H-3), 4.39 (2H, с, 2H-4'), 4.44 (2H, д, J = 5.5, 2H-6'), 5.19-5.30 (3H, м, 2H-1', H-12), 6.61-6.70 (1H, м, -NH), 7.21-7.36 (5H, м, H-8', H-9', H-10', H-11', H-12'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.8 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-6), 21.1 (C-30), 23.2 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.1 (C-15), 27.9 (C-2), 28.1 (C-23), 30.4 (C-21), 32.8 (C-7), 36.3 (C-22), 36.9 (C-10), 38.5 (C-1), 38.7 (C-4), 38.7 (C-19), 38.9 (C-20), 39.4 (C-8), 41.9 (C-14), 44.2 (C-6'), 47.4 (C-9), 48.5 (C-17), 52.7 (C-18), 54.7 (C-1'), 55.1 (C-5), 60.8 (C-4'), 79.0 (C-3), 126.1 (C-12), 127.8 (C-8'), 127.8 (C-12'), 127.8 (C-10'), 128.8 (C-9'), 128.8 (C-11'), 136.7 (C-7'), 137.5 (C-13), 158.8 (C-5'), 162.2 (C-2'), 164.6 (C-3'), 176.3 (C-28). Найдено, m/z : 749.4059. [M]⁺ C₄₂H₅₉N₃O₇S Вычислено, m/z : 749.4068.



(4-бензил-3-бензилсульфонил-4Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**325а**)

Белый аморфный порошок. Выход 92%. $T_{пл}$ 97.8°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 621, 636, 661, 806, 831, 866, 912, 949, 972, 995, 1030, 1107 (SO₂), 1144 (SO₂), 1198 (C-O-C), 1267, 1308 (SO₂), 1344, 1377, 1433, 1456, 1470, 1497, 1605, 1655, 1730 (C=O), 2872, 2929, 2949. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.57 (3H, с, Me-26), 0.76 (3H, с, Me-25), 0.81 (3H, д, J = 6.4, Me-29), 0.87 (3H, с, Me-24), 0.92 (3H, с, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.04 (3H, с, Me-27), 2.13 (1H, д, J_{18,19} = 11.3, H-18), 3.15-3.22 (1H, м, H-3), 4.72 (2H, с, 2H-11'), 4.99 (2H, АВ-система, J_{АВ} = 13.1, $\Delta\eta$ = 7.6, 2H-1'), 5.15-5.19 (1H, м, H-12), 5.27 (2H, АВ-

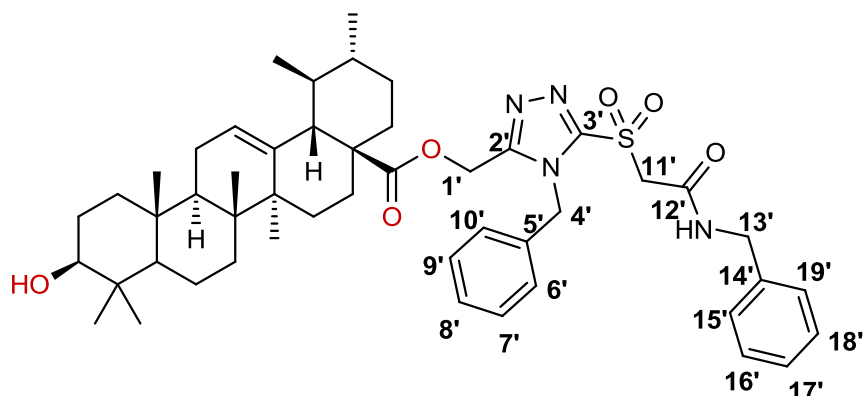
система, $J_{AB} = 16.1$, $\Delta\eta = 28.9$, 2H-4'), 6.83-6.90 (2H, м, H-6', H-10'), 7.19-7.30 (5H, м, H-13', H-14', H-15', H-16', H-17'), 7.30-7.42 (3H, м, H-7', H-8', H-9'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.8 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-6), 21.1 (C-30), 23.2 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.1 (C-15), 27.8 (C-2), 28.1 (C-23), 30.4 (C-21), 32.9 (C-7), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.5 (C-1), 38.6 (C-4), 38.7 (C-19), 38.9 (C-20), 39.4 (C-8), 42.0 (C-14), 47.4 (C-9), 48.3 (C-17), 48.4 (C-4'), 52.7 (C-18), 55.1 (C-1'), 55.1 (C-5), 61.8 (C-11'), 78.9 (C-3), 125.5 (C-12'), 125.9 (C-12), 126.6 (C-6'), 126.6 (C-10'), 128.6 (C-8'), 129.0 (C-14'), 129.0 (C-16'), 129.2 (C-7'), 129.2 (C-9'), 129.4 (C-15'), 131.5 (C-13'), 131.5 (C-17'), 133.7 (C-5'), 137.8 (C-13), 151.7 (C-3'), 153.1 (C-2'), 176.5 (C-28). Найдено, m/z : 781.4479. $[\text{M}]^+ \text{C}_{47}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ Вычислено, m/z : 781.4483.



этил (4-бензил-3-(ацетат)-сульфонил-4Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**3256**)

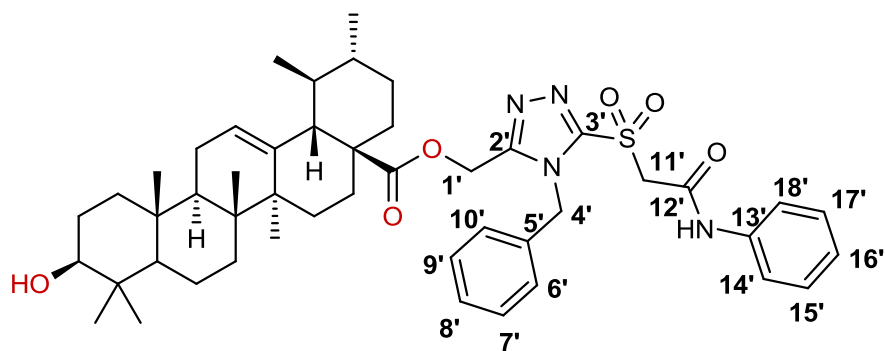
Белый аморфный порошок. Выход 93%. $T_{\text{пл}} 76.1^\circ\text{C}$ (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 621, 661, 675, 692, 725, 760, 787, 829, 903, 910, 949, 974, 997, 1030, 1078, 1111 (SO_2), 1136 (SO_2), 1196 (C-O-C), 1217, 1248, 1269, 1306 (SO_2), 1352, 1456, 1498, 1740 (C=O), 2872, 2928, 2964, 3064, 3446. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д): 0.60 (3H, с, Me-26), 0.76 (3H, с, Me-25), 0.80 (3H, д, $J = 6.2$, Me-29), 0.86 (3H, с, Me-24), 0.91 (3H, с, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.03 (3H, с, Me-27) 1.24 (3H, т, $J = 7.1$, Me-14'), 2.13 (1H, д, $J_{18,19} = 11.4$, H-18), 3.15-3.22 (1H, м, H-3), 4.19 (2H, к, $J = 7.1$, 2H-13'), 4.48 (2H, с, 2H-11'), 5.08 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 12.2$, $\Delta\eta = 18.7$, 2H-1'), 5.16-5.20 (1H, м, H-12), 5.60 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 14.6$, $\Delta\eta = 25.5$, 2H-4'), 7.10-7.15 (2H, м, H-6', H-10'), 7.30-7.37 (3H, м, H-7', H-8', H-9'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д): 13.9 (C-14'), 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-6), 21.0 (C-30), 23.5 (C-11), 24.1 (C-27), 27.1 (C-16), 27.8 (C-15), 28.1 (C-2), 29.7 (C-23), 30.4 (C-21), 32.9 (C-7), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.6 (C-1), 38.6 (C-4), 38.7 (C-19), 38.9 (C-20), 39.4 (C-8), 42.0 (C-14), 47.4 (C-9), 48.5 (C-4'), 48.8 (C-17), 52.7 (C-18), 55.1 (C-1'), 55.2 (C-5), 59.1 (C-13'), 62.8 (C-11'), 78.9 (C-3), 126.0 (C-12), 126.7 (C-6'), 126.7 (C-10'), 128.8 (C-8'), 129.2 (C-7'), 129.2 (C-9'), 133.8 (C-5'), 137.8 (C-13), 152.0 (C-3'),

153.3 (C-2'), 161.6 (C-12'), 176.5 (C-28). Найдено, m/z : 777.4377. $[M]^+$ C₄₄H₆₃N₃O₇S
Вычислено, m/z : 777.4381.



N-бензил (4-бензил-3-(ацетамид)-сульфонил-4Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**325в**)

Белый аморфный порошок. Выход 94%. $T_{пл}$ 99.7С (разл.). ИК-спектр (КВг, ν , см⁻¹): 619, 634, 702, 712, 814, 831, 854, 866, 891, 910, 949, 974, 995, 1011, 1030, 1080, 1107 (SO₂), 1134 (SO₂), 1151 (C-O-C), 1248, 1269, 1306 (SO₂), 1348, 1379, 1414, 1433, 1456, 1473, 1498, 1527 (C-N), 1605, 1689 (C=O), 1730 (C=O), 1792, 2872, 2929, 2949, 2968, 3010, 3068, 3091, 3325, 3404. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.56 (3H, с, Me-26), 0.75 (3H, с, Me-25), 0.79 (3H, д, J = 6.5, Me-29), 0.86 (3H, с, Me-24), 0.91 (3H, с, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.03 (3H, с, Me-27), 2.13 (1H, д, J_{18,19} = 11.2, H-18), 3.15-3.21 (1H, м, H-3), 4.40 (2H, с, 2H-11'), 4.44 (2H, д, J = 5.8, 2H-13'), 5.03 (2H, с, 2H-1'), 5.16-5.19 (1H, м, H-12), 5.55 (2H, АВ-система, J_{АВ} = 12.8, $\Delta\eta$ = 19.1, 2H-4'), 7.08-7.12 (2H, м, H-6', H-10'), 7.19-7.29 (5H, м, H-15', H-16', H-17', H-18', H-19'), 7.31-7.36 (3H, м, H-7', H-8', H-9'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.8 (C-26×), 18.2 (C-29×), 21.0 (C-6), 23.2 (C-30), 23.5 (C-11), 24.0 (C-27), 27.1 (C-16), 27.8 (C-15), 28.1 (C-2), 29.6 (C-23), 30.3 (C-21), 32.8 (C-7), 36.4 (C-22), 36.8 (C-10), 38.5 (C-1), 38.6 (C-4), 38.7 (C-19), 38.9 (C-20), 39.3 (C-8), 41.9 (C-14), 44.0 (C-13'), 47.3 (C-9), 48.4 (C-17), 48.8 (C-4'), 52.7 (C-18), 55.0 (C-1'), 55.1 (C-5), 61.2 (C-11'), 78.9 (C-3), 125.9 (C-12), 126.7 (C-6'), 126.7 (C-10'), 127.6 (C-17'), 127.7 (C-15'), 127.7 (C-19'), 128.6 (C-16'), 128.6 (C-18'), 128.8 (C-8'), 129.3 (C-7'), 129.3 (C-9'), 133.6 (C-5'), 137.1 (C-14'), 137.8 (C-13), 152.4 (C-3'), 153.4 (C-2'), 159.3 (C-12'), 176.5 (C-28). Найдено, m/z : 838.4717. $[M]^+$ C₄₉H₆₆N₄O₆S Вычислено, m/z : 838.4698.



(4-бензил-3-(ацетамид)-сульфонил-4Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**325г**)

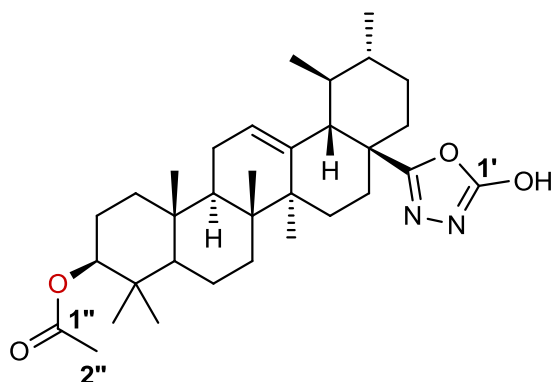
Белый аморфный порошок. Выход 91%. $T_{пл}$ 107.5°C (разл.). ИК-спектр (КВг, ν , cm^{-1}): 607, 640, 808, 837, 866, 908, 951, 964, 974, 995, 1030, 1078, 1107 (SO₂), 1119 (SO₂), 1147, 1163, 1196 (C-O-C), 1232, 1267, 1350 (SO₂), 1379, 1414, 1446, 1475, 1498, 1554 (C-N), 1603, 1701 (C=O), 1730 (C=O), 2871, 2929, 2949, 2968, 3066, 3093, 3145, 3207, 3290, 3585 (N-H), 3672 (O-H), 3693. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.50 (3H, с, Me-26), 0.74 (3H, с, Me-25), 0.79-0.84 (6H, м, Me-29, Me-24), 0.89-0.97 (6H, м, Me-30, Me-23), 1.02 (3H, с, Me-27), 2.15 (1H, д, $J_{18,19} = 11.2$, H-18), 3.14-3.20 (1H, м, H-3), 4.60 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 12.8$, $\Delta\eta = 18.7$, 2H-11'), 5.06 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 13.8$, $\Delta\eta = 23.2$, 2H-1'), 5.16-5.20 (1H, м, H-12), 5.61 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 10.7$, $\Delta\eta = 11.0$, 2H-4'), 7.09-7.18 (3H, м, H-6', H-10', -NH), 7.26-7.35 (5H, м, H-14', H-15', H-16', H-17', H-18'), 7.50-7.55 (3H, м, H-7', H-8', H-9'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.3 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.7 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-6), 21.0 (C-30), 23.2 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.1 (C-15), 27.8 (C-2), 28.1 (C-23), 30.4 (C-21), 32.8 (C-7), 36.4 (C-22), 36.8 (C-10), 38.5 (C-1), 38.6 (C-4), 38.7 (C-19), 39.0 (C-20), 39.4 (C-8), 42.0 (C-14), 47.4 (C-9), 48.5 (C-17), 49.0 (C-4'), 52.8 (C-18), 54.9 (C-1'), 55.1 (C-5), 62.5 (C-11'), 79.0 (C-3), 120.0 (C-14'), 120.0 (C-18'), 125.1 (C-16'), 126.0 (C-12), 126.9 (C-6'), 126.9 (C-10'), 129.0 (C-8'), 129.0 (C-15'), 129.0 (C-17'), 129.3 (C-7'), 129.3 (C-9'), 133.4 (C-5'), 137.2 (C-13'), 137.8 (C-13), 152.9 (C-2'), 153.7 (C-3'), 157.1 (C-12'), 176.5 (C-28). Найдено, m/z : 824.4539. $[M]^+$ C₄₈H₆₄N₄O₆S Вычислено, m/z : 824.4541.

3.3. Взаимодействие 2-метилсульфонил-1,3,4-оксадиазолов **312**, **315** с нуклеофильными агентами

Получение 2-гидрокси-1,3,4-оксадиазолов **326**, **328**

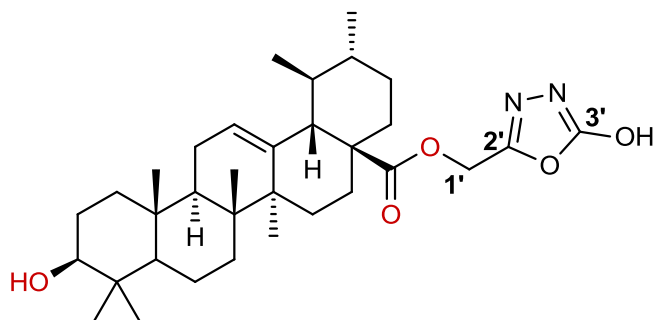
2-метилсульфонил-1,3,4-оксадиазол **312**, **315** (1 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл), добавляли водный раствор КОН (10 ммоль, 1,5 мл). Реакционную смесь интенсивно перемешивали 0,5 ч (контроль ТСХ, CHCl₃/МТБэ = 10:1), прибавляли 10% HCl до pH=1. Водный слой экстрагировали CHCl₃ (2×20 мл), органический слой промывали

насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2×30 мл). Органический слой сушили над прокаленным Na_2SO_4 , упарили, очищали колоночной хроматографией (элюент – $\text{CCl}_4/\text{MTБэ}$, 10%).



2-гидрокси-(17S)-5-((3 β -ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол (**326**)

Желтый аморфный порошок. Выход 90%. $T_{\text{пл}}$ 114.7 – 119.2°C. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 609, 661, 667, 679, 733, 758, 785, 806, 916, 941, 951, 964, 985, 1007, 1028 (C-O-C), 1047, 1074, 1092, 1147, 1205, 1244 (C-O-C), 1329, 1373, 1456, 1612, 1734 (C=O), 1782 (C=O), 1815, 2874, 2928, 2949, 2970, 3412. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.59 (3H, м, Me-26), 0.81 (3H, с, Me-25), 0.82 (3H, с, Me-24), 0.86 (3H, д, $J = 6.5$, Me-29), 0.89 (3H, с, Me-23), 0.94 (3H, д, $J = 6.3$, Me-30), 1.07 (3H, с, Me-27), 2.02 (3H, с, Me-2''), 2.17 (1H, д, $J_{18,19} = 11.2$, H-18), 4.43-4.48 (1H, м, H-3), 5.22-5.25 (1H, м, H-12). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.5 (C-25 \S), 16.7 (C-24 \S), 16.7 (C-29 \times), 17.1 (C-26 \times), 18.1 (C-6), 21.1 (C-30), 21.3 (C-2''), 23.3 (C-11), 23.5 (C-2), 23.6 (C-27), 23.7 (C-16), 27.2 (C-15), 28.0 (C-23), 30.3 (C-21), 32.7 (C-7), 36.8 (C-22), 37.6 (C-10), 37.7 (C-1), 38.2 (C-19), 38.7 (C-4), 38.8 (C-20), 39.6 (C-8), 41.6 (C-14), 41.7 (C-17), 47.4 (C-9), 52.2 (C-18), 55.2 (C-5), 80.9 (C-3), 126.4 (C-12), 137.3 (C-13), 155.6 (C-1'), 163.2 (C-28), 171.2 (C-1''). Найдено, m/z : 538.3760. $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_4$ Вычислено, m/z : 538.3765.

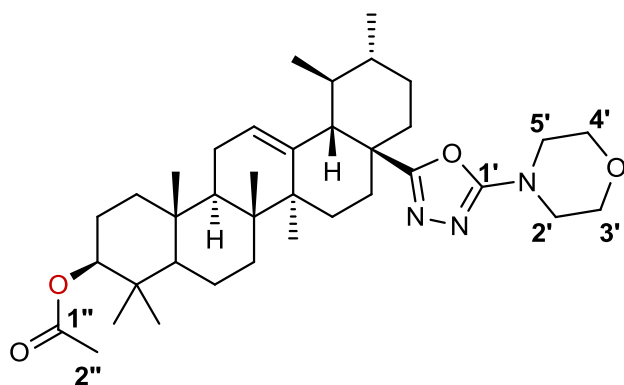


(2-гидрокси-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-3 β -гидроксиурс-12-ен-28-оат (**328**)

Желтый аморфный порошок. Выход 87%. $T_{пл}$ 96.1°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 648, 665, 704, 754, 806, 831, 920, 962, 995, 1041, 1097, 1109, 1138, 1167, 1198 (C-O-C), 1221, 1267, 1286, 1304, 1333, 1385, 1456, 1576, 1637, 1734 (C=O), 1782 (C=O), 1819, 2872, 2929, 2966, 3144, 3267, 3435. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.69 (3H, с, Me-26), 0.76 (3H, с, Me-25), 0.83 (3H, д, $J=6.4$, Me-29), 0.89 (3H, с, Me-24), 0.92 (3H, д, $J=6.2$, Me-30), 0.97 (3H, с, Me-23), 1.06 (3H, с, Me-27), 2.20 (1H, д, $J_{18,19}=11.3$, H-18), 3.17-3.23 (1H, м, H-3), 4.86 (2H, АВ-сус, $J_{AB}=11.1$, $\Delta\eta=16.6$, 2H-1'), 5.21-5.26 (1H, м, H-12). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 15.7 (C-24§), 16.9 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.3 (C-6), 21.1 (C-30), 23.3 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.1 (C-15), 27.9 (C-2), 28.1 (C-23), 30.5 (C-21), 33.0 (C-7), 36.5 (C-22), 36.9 (C-10), 38.6 (C-1), 38.7 (C-4), 38.8 (C-19), 39.0 (C-20), 39.5 (C-8), 42.0 (C-14), 47.5 (C-9), 48.5 (C-17), 52.8 (C-18), 55.2 (C-5), 55.8 (C-1'), 79.2 (C-3), 126.1 (C-12), 137.6 (C-13), 152.9 (C-2'), 154.7 (C-3'), 176.5 (C-28). Найдено, m/z : 554.3719. $[M]^+$ $C_{33}H_{50}N_2O_5$ Вычислено, m/z : 554.3714.

Получение 2-морфолино- и 2-пиперидино-1,3,4-оксадиазолов 327а-б, 329а-б

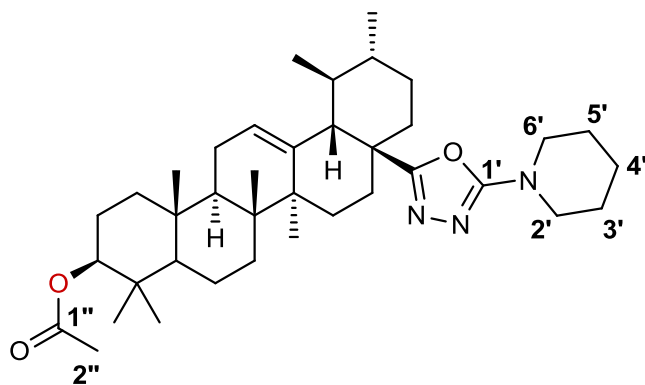
К раствору метилсульфонов **312** или **315** (1 ммоль) в 2 мл ДМСО прибавляли вторичный амин (морфолин или пиперидин, 10 ммоль) и нагревали при перемешивании 10-12 ч ($t=120^\circ C$) до полной конверсии (контроль ТСХ, МТБЭ). Реакционную смесь охлаждали, выливали в подкисленную воду со льдом, выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом и промывали водой до $pH=7$. полученные соединения очищали колоночной хроматографией (элюент – CCl_4 /МТБЭ, 20%).



*(17S)-морфолино-5-((3-ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол (**327а**)*

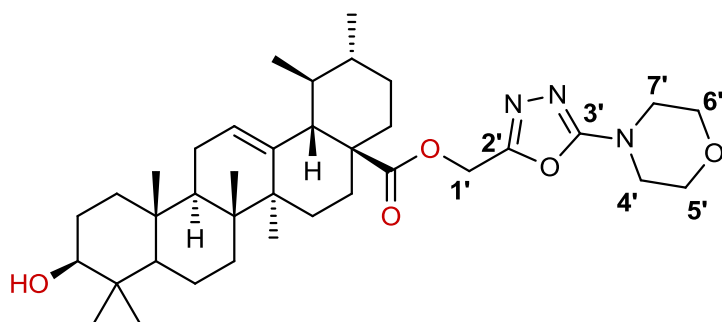
Белый аморфный порошок. Выход 68%. $T_{пл}$ 106.8°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 608, 665, 752, 806, 849, 914, 951, 985, 1007, 1028 (C-O-C), 1074, 1088, 1120, 1144, 1169, 1186, 1201, 1246 (C-O-C), 1304, 1369, 1392, 1454, 1562, 1616, 1660, 1732 (C=O), 2872 (C-N), 2926, 2949, 2968, 3435. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.46 (3H, м, Me-26), 0.82

(3H, с, Me-25), 0.83 (3H, с, Me-24), 0.85-0.89 (6H, м, Me-23, Me-29), 0.95 (3H, д, J= 6.2, Me-30), 1.07 (3H, с, Me-27), 2.02 (3H, с, Me-2''), 2.29 (1H, д, J_{18,19}= 12.1, H-18), 3.38-3.43 (4H, м, 2H-2'+ 2H-5'), 3.73-3.78 (4H, м, 2H-3', 2H-4'), 4.43-4.49 (1H, м, H-3), 5.23-5.27 (1H, м, H-12). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д): 15.4 (C-25§), 16.5 (C-24§), 16.6 (C-26×), 17.1 (C-29×), 18.1 (C-6), 21.1 (C-30), 21.3 (C-2''), 23.3 (C-11), 23.5 (C-2), 23.7 (C-27), 24.5 (C-16), 27.3 (C-15), 28.0 (C-23), 30.5 (C-21), 32.7 (C-7), 36.7 (C-22), 37.6 (C-10), 38.2 (C-1), 38.5 (C-4), 38.7 (C-19), 38.8 (C-20), 39.5 (C-8), 41.1 (C-17), 41.7 (C-14), 46.4 (C-2'), 46.4 (C-5'), 47.3 (C-9), 53.5 (C-18), 55.2 (C-5), 65.8 (C-3'), 65.8 (C-4'), 80.8 (C-3), 125.9 (C-12), 137.8 (C-13), 163.7 (C-28), 166.7 (C-1'), 171.0 (C-1''). Найдено, *m/z*: 607.4337. [M]⁺ C₃₇H₅₇N₃O₄ Вычислено, *m/z*: 607.4344.



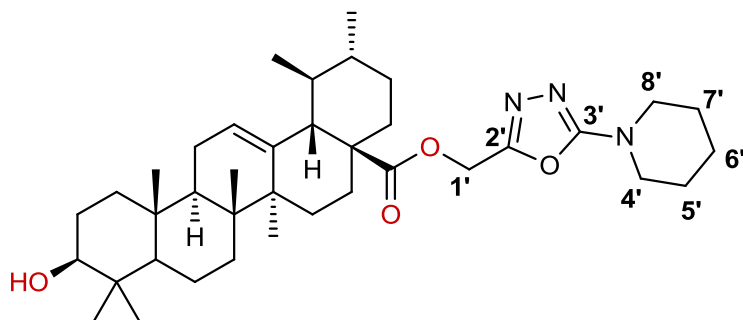
(17S)-пиперидино-5-((3-ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол (**3276**)

Белый аморфный порошок. Выход 83%. T_{пл} 123.8°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 609, 661, 854, 906, 951, 970, 984, 1007, 1026 (C-O-C), 1092, 1144, 1167, 1257 (C-O-C), 1317, 1329, 1371, 1408, 1454, 1468, 1562, 1620, 1718 (C=O), 2729 (C-N), 2860 (C-N), 2873, 2931, 2949, 2972, 3039, 3350. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д): 0.47 (3H, м, Me-26), 0.81 (3H, с, Me-25), 0.83 (3H, с, Me-24), 0.85-0.90 (6H, м, Me-23, Me-29), 0.94 (3H, д, J= 6.2, Me-30), 1.06 (3H, с, Me-27), 1.56-1.63 (3H, м, H-3', H-4', H-5'), 2.02 (3H, с, Me-2''), 2.29 (1H, д, J_{18,19}= 12.1, H-18), 3.35-3.40 (2H, м, H-2', H-6'), 4.43-4.49 (1H, м, H-3), 5.23-5.26 (1H, м, H-12). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д): 15.4 (C-25§), 16.4 (C-24§), 16.6 (C-26×), 17.1 (C-29×), 18.0 (C-6), 21.1 (C-30), 21.2 (C-2''), 23.3 (C-11), 23.4 (C-2), 23.6 (C-27), 23.8 (C-4'), 24.4 (C-16), 24.7 (C-3'), 24.7 (C-5'), 27.3 (C-15), 27.9 (C-23), 30.5 (C-21), 32.6 (C-7), 36.7 (C-22), 37.5 (C-10), 38.1 (C-1), 38.5 (C-4), 38.7 (C-19), 38.7 (C-20), 39.4 (C-8), 40.9 (C-17), 41.6 (C-14), 47.3 (C-2'), 47.3 (C-6'), 47.3 (C-9), 53.4 (C-18), 55.1 (C-5), 80.8 (C-3), 125.8 (C-12), 137.9 (C-13), 163.9 (C-28), 165.9 (C-1'), 170.9 (C-1''). Найдено, *m/z*: 605.4550. [M]⁺ C₃₈H₅₉N₃O₃ Вычислено, *m/z*: 605.4551.



(2-морфолино-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**329a**)

Белый аморфный порошок. Выход 68%. $T_{пл}$ 93.4°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 602, 661, 679, 733, 754, 804, 831, 849, 914, 964, 997, 1032, 1043, 1076, 1119, 1138, 1167, 1196 (C-O-C), 1223, 1246, 1271, 1306, 1362, 1379, 1421, 1454, 1581, 1624, 1734 (C=O), 2864 (C-N), 2926, 2966, 3435. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.65-0.69 (3H, м, Me-26), 0.75 (3H, с, Me-25), 0.82 (3H, д, $J = 6.7$), 0.88 (3H, с, Me-24), 0.91 (3H, д, $J = 5.9$, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.05 (3H, с, Me-27), 2.20 (1H, д, $J_{18,19} = 10.9$, H-18), 3.14-3.22 (1H, м, H-3), 3.45-3.51 (4H, ддд, $J_1 = J_2 = 4.5$, 2H-4', 2H-7'), 3.75-3.80 (4H, ддд, $J_1 = J_2 = 4.9$, 2H-5', 2H-6'), 5.00-5.06 (2H, д, $J = 8.8$, 2H-1'), 5.18-5.22 (1H, м, H-12). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 15.47 (C-25§), 15.61 (C-24§), 16.90 (C-26×), 16.92 (C-29×), 18.28 (C-6), 21.07 (C-30), 23.29 (C-11), 23.52 (C-27), 24.12 (C-16), 27.21 (C-15), 27.95 (C-2), 28.12 (C-23), 30.54 (C-21), 32.98 (C-7), 36.51 (C-22), 36.95 (C-10), 38.66 (C-1), 38.73 (C-4), 38.78 (C-19), 39.01 (C-20), 39.51 (C-8), 42.01 (C-14), 46.08 (C-4'), 46.08 (C-7'), 47.50 (C-9), 48.42 (C-17), 52.82 (C-18), 55.03 (C-1'), 55.21 (C-5), 65.85 (C-5'), 65.85 (C-6'), 78.91 (C-3), 125.85 (C-12), 137.84 (C-13), 156.51 (C-2'), 164.74 (C-3'), 176.44 (C-28). Найдено, m/z : 623.4289. $[M]^+$ $C_{37}H_{57}N_3O_5$
Вычислено, m/z : 623.4293.



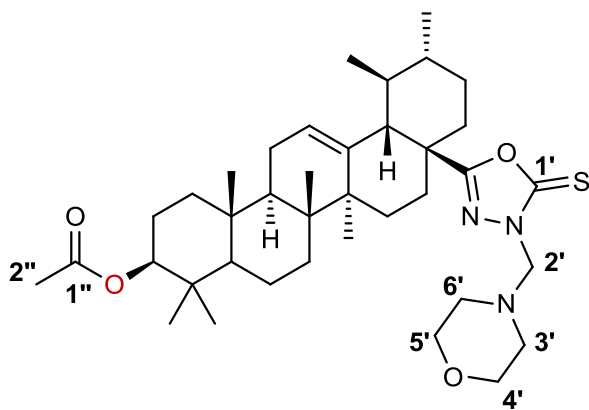
(2-пиперидино-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**3296**)

Белый аморфный порошок. Выход 57%. $T_{пл}$ 94.7°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 606, 646, 661, 679, 731, 775, 789, 806, 829, 854, 908, 964, 974, 997, 1011, 1030, 1043, 1107, 1138, 1165, 1180, 1196 (C-O-C), 1225, 1257, 1279, 1296, 1306, 1327, 1358, 1387, 1417, 1454, 1581, 1624, 1734 (C-O-C), 2858 (C-N), 2868 (C-N), 2928, 3431. Спектр ЯМР 1H (400 МГц,

CDCl₃, δ, м.д.): 0.69 (3H, с, Me-26), 0.75 (3H, с, Me-25), 0.83 (3H, д, J= 6.6), 0.89 (3H, с, Me-24), 0.92 (3H, д, J= 6.1, Me-30), 0.97 (3H, с, Me-23), 1.05 (3H, с, Me-27), 2.20 (1H, д, J_{18,19}= 11.4, H-18), 3.15-3.22 (1H, м, H-3), 3.42-3.49 (4H, м, 2H-4', 2H-8'), 5.02 (2H, АВ-система, J_{AB}= 9.6, Δη = 12.5, 2H-1'), 5.19-5.23 (1H, м, H-12). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.40 (C-25§), 15.59 (C-24§), 16.80 (C-26×), 16.90 (C-29×), 18.21 (C-6), 21.07 (C-30), 23.21 (C-11), 23.49 (C-27), 23.66 (C-6'), 24.02 (C-16), 24.80 (C-5'), 24.80 (C-7'), 27.12 (C-15), 27.86 (C-2), 28.07 (C-23), 30.49 (C-21), 32.88 (C-7), 36.44 (C-22), 36.86 (C-10), 38.57 (C-1), 38.67 (C-4), 38.70 (C-19), 38.94 (C-20), 39.41 (C-8), 41.91 (C-14), 46.91 (C-4'), 46.91 (C-8'), 47.42 (C-9), 48.31 (C-17), 52.69 (C-18), 55.11 (C-5), 55.17 (C-1'), 78.86 (C-3), 125.76 (C-12), 137.78 (C-13), 155.75 (C-2'), 165.00 (C-3'), 176.50 (C-28). Найдено, *m/z*: 621.4494. [M]⁺ C₃₈H₅₉N₃O₄ Вычислено, *m/z*: 621.4500.

3.4. Реакция Манниха с участием 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов 300, 301 и 3-меркапто-1,2,4-триазола 307 – производных урсоловой кислоты

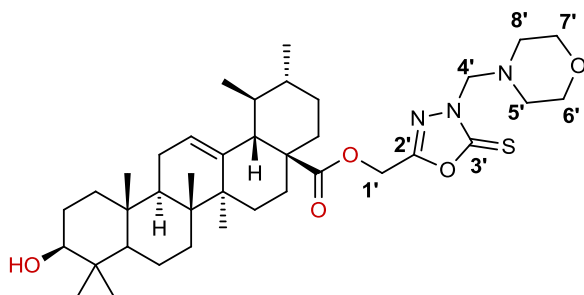
Смесь тритерпенового производного 300, 301, 307 (1 ммоль) и параформа (1,5 ммоль) суспендировали в изопропиловом спирте, прибавляли раствор морфолина в изопропиловом спирте (1.1 ммоль, 1 мл). Субстрат растворяется при нагревании, реакционную смесь выдерживали при кипячении 5-6 ч под контролем ТСХ (МТБЭ, нингидрин). Растворитель отгоняли, растворяли остаток в CHCl₃, органический раствор промывали водой до нейтрального pH, сушили над прокаленным Na₂SO₄ и упаривали с получением продукта.



(17S)-((3β-ацетокси-28-норурс-12-ен)-17-ил)-(4-(морфолинометил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол) (332)

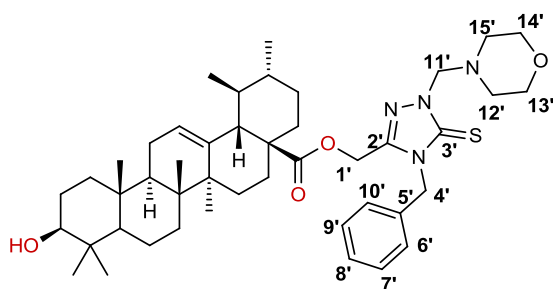
Белый аморфный порошок. Выход 93%. T_{пл} 124.4°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 609, 660, 729, 754, 806, 860, 899, 922, 951, 974, 985, 1009, 1028 (C-O-C), 1076, 1117, 1147, 1161, 1188, 1246 (C-O-C), 1294, 1325, 1371, 1390, 1421, 1444, 1554, 1601, 1643, 1734 (C=O), 1778, 2856 (C-N), 2872 (C-N), 2926, 2949, 2964, 3437. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц,

CDCl₃, δ, м.д.): 0.60 (3H, с, Me-26), 0.81 (3H, с, Me-25), 0.83 (3H, с, Me-24), 0.86 (3H, с, Me-23), 0.89 (3H, д, J = 5.7, Me-29), 0.95 (3H, д, J = 6.1, Me-30), 1.07 (3H, с, Me-27), 2.02 (3H, с, Me-2''), 2.30 (1H, д., J_{18,19} = 11.5, H-18), 2.61-2.82 (4H, м, 2H-3', 2H-6'), 3.61-3.71 (4H, м, 2H-4', 2H-5'), 4.40-4.51 (1H, м, H-3), 4.90 (2H, АВ-система, J_{AB} = 110.3, Δη = 109.5, 2H-2'), 5.24-5.32 (1H, м, H-12). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.3 (C-25§§), 16.7 (C-24§§), 17.0 (C-26××), 17.7 (C-29××), 18.0 (C-6), 21.0 (C-30), 21.3 (C-2''), 23.2 (C-11), 23.4 (C-2), 23.4 (C-27), 23.7 (C-16), 27.2 (C-15), 28.0 (C-23), 30.3 (C-21), 32.8 (C-7), 36.7 (C-22), 37.6 (C-10), 38.2 (C-1#), 38.5 (C-4#), 38.6 (C-19), 38.7 (C-20), 39.7 (C-8), 41.7 (C-17&), 41.8 (C-14&), 47.2 (C-9), 49.9 (C-3'), 49.9 (C-6'), 52.8 (C-18), 55.2 (C-5), 66.7 (C-4'), 66.7 (C-5'), 69.9 (C-2'), 80.8 (C-3), 126.9 (C-12), 136.9 (C-13), 167.7 (C-28), 171.0 (C-1''), 178.2 (C-1').
Найдено, *m/z*: 653.4224. [M]⁺ C₃₈H₅₉N₃O₄S Вычислено, *m/z*: 653.4221.



(4-(морфолинометил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил-3β-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**333**)

Белый аморфный порошок. Выход 94%. T_{пл} 107.9°C (разл.). ИК-спектр (КВг, ν, см⁻¹): 608, 661, 677, 756, 806, 829, 860, 897, 941, 949, 974, 997, 1009, 1030, 1043, 1078, 1117, 1136, 1165 (C-O-C), 1223, 1248, 1267, 1325, 1362, 1379, 1387, 1417, 1454, 1632, 1738 (C=O), 2870 (C-N), 2926, 2945, 3417. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.67 (3H, с, Me-26), 0.76 (3H, с, Me-25), 0.83 (3H, д, J = 6.3, Me-29), 0.90 (3H, с, Me-24), 0.92 (3H, д, J = 6.9, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.06 (3H, с, Me-27), 2.20 (1H, д., J_{18,19} = 10.9, H-18), 2.73-2.79 (4H, м, 2H-5', 2H-8'), 3.15-3.23 (1H, м, H-3), 3.62-3.72 (4H, м, 2H-6', 2H-7'), 4.91-4.96 (2H, м, 2H-4'), 5.18-5.26 (3H, м, H-12, 2H-1'). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.4 (C-25§§), 15.6 (C-24§§), 16.9 (C-26××), 16.9 (C-29××), 18.2 (C-6), 21.1 (C-30), 23.3 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.1 (C-15), 27.8 (C-2), 28.1 (C-23), 30.4 (C-21), 32.9 (C-7), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.5 (C-4#), 38.7 (C-1#), 38.7 (C-19), 38.9 (C-20), 39.4 (C-8), 41.9 (C-14), 47.4 (C-9), 48.5 (C-17), 50.4 (C-5'), 50.4 (C-8'), 52.7 (C-18), 54.7 (C-1'), 55.1 (C-5), 66.7 (C-6'), 66.7 (C-7'), 70.4 (C-4'), 78.9 (C-3), 126.1 (C-12), 137.5 (C-13), 156.7 (C-2'), 176.3 (C-28), 178.9 (C-3').
Найдено, *m/z*: 669.4172. [M]⁺ C₃₈H₅₉N₃O₅S Вычислено, *m/z*: 669.4170.



(4-бензил-1-(морфолинометил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил-3 β -гидроксиурс-12-ен-28-оат (**334**)

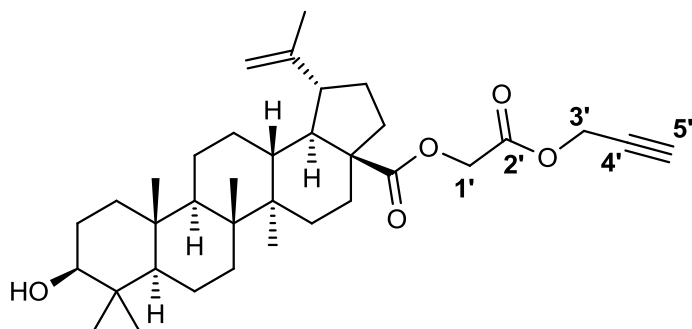
Белый аморфный порошок. Выход 96%. $T_{пл}$ 78.8°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 608, 621, 663, 679, 694, 721, 756, 806, 856, 897, 914, 951, 974, 997, 1007, 1030, 1043, 1076, 1115, 1136, 1163, 1190 (C-O-C), 1223, 1244, 1267, 1317, 1,3,46, 1367, 1387, 1404, 1454, 1497, 1547, 1554, 1574, 1618, 1639, 1657, 1730 (C=O), 2856 (C-N), 2868 (C-N), 2926, 2945, 3064, 3090, 3415, 3468, 3545 (O-H). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.61 (3H, с, Me-26), 0.76 (3H, с, Me-25), 0.83 (3H, д, $J = 5.8$, Me-29), 0.89 (3H, с, Me-24), 0.91 (3H, д, $J = 5.4$, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.05 (3H, с, Me-27), 2.14 (1H, д., $J_{18,19} = 10.7$, H-18), 2.75-2.82 (4H, м, 2H-5', 2-8'), 3.14-3.22 (1H, м, H-3), 3.64-3.72 (4H, м, 2H-6', 2H-7'), 4.85 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 17.1$, $\Delta\eta = 29.1$, 2H-11'), 5.10-5.14 (2H, м, 2H-4'), 5.17-5.14 (1H, м, H-12), 5.36 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 13.2$, $\Delta\eta = 18.6$, 2H-1'), 7.05-7.13 (2H, м, H-6', H-10'), 7.28-7.39 (3H, м, H-7', H-8', H-9'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 15.4 (C-25§§), 15.6 (C-24§§), 16.9 (C-26××), 17.0 (C-29××), 18.2 (C-6), 21.1 (C-30), 23.2 (C-11), 23.5 (C-27), 24.1 (C-16), 27.1 (C-2), 27.8 (C-15), 28.1 (C-23), 30.4 (C-21), 32.9 (C-7), 36.5 (C-22), 36.9 (C-10), 38.5 (C-4), 38.6 (C-19), 38.7 (C-1), 39.0 (C-20), 39.4 (C-8), 42.0 (C-14), 47.4 (C-9), 47.8 (C-17), 48.5 (C-4'), 50.7 (C-12'), 50.7 (C-15'), 52.8 (C-18), 55.1 (C-5), 55.4 (C-1'), 66.8 (C-13'), 66.8 (C-14'), 69.8 (C-11'), 78.9 (C-3), 125.9 (C-12), 127.1 (C-6'), 127.1 (C-10'), 128.4 (C-8'), 129.1 (C-7'), 129.1 (C-9'), 134.6 (C-5'), 137.9 (C-13), 146.3 (C-2'), 170.2 (C-3'), 176.3 (C-28). Найдено, m/z : 758.4814. $[M]^+$ $C_{45}H_{66}N_4O_4S$ Вычислено, m/z : 758.4799.

3.5. Реакция Cu-катализируемого 1,3-циклоприсоединения в синтезе бис-гетероциклических производных тритерпеновых кислот

Получение терминальных алкинов бетулиновой 336 и урсоловой 338 кислот

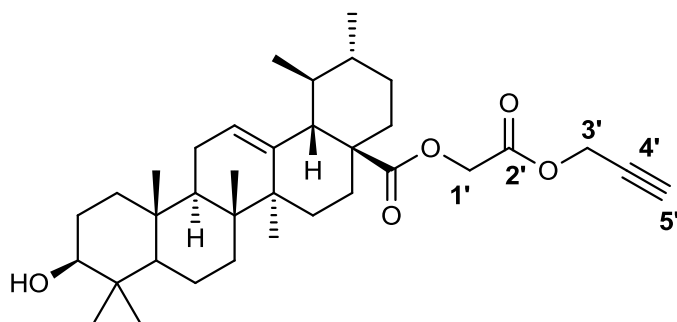
К смеси (3 β -гидроксиурс-20-ен-28-оил-окси)уксусной кислоты **335** или (3 β -гидроксиурс-12-ен-28-оил-окси)уксусной кислоты **337** кислот (1 моль), K_2CO_3 (10 моль), KI (10 ммоль) в ДМФА добавили раствор пропаргилбромида в ДМФА (1,1 моль, 1 мл), перемешивали при комнатной температуре 5-8 ч (контроль ТСХ, МТБэ). Реакционную смесь выливали в воду (300 мл), подкисляли 10% раствором HCl до pH=1. Выпавший

осадок отфильтровывали под вакуумом, промывали водой до нейтрального рН, сушили на воздухе.



3-(проп-1-ин)окси-2-оксоэтил бетулонат (**336**)

Белый порошок. Выход 91%. $T_{пл}$ 103.7°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 636, 646, 669, 685, 733, 758, 810, 883, 908, 945, 984, 1009, 1034, 1043, 1066, 1090, 1126, 1146, 1200 (C-O-C), 1255, 1275, 1319, 1362, 1389, 1419, 1452, 1641, 1738 (C=O), 1770 (C=O), 2131 (C≡C), 2870, 2943, 3070, 3298, 3377. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.73 (3H, с, Me-24) 0.79 (3H, с, Me-26), 0.91 (3H, с, Me-25), 0.94 (3H, с, Me-27), 0.95 (3H, с, Me-23), 1.66 (3H, с, Me-29), 2.29 (1H, d, $J_{18-19} = 13.3$, H-18), 2.48 (1H, ддд, $J_1=J_2 = 2.15$, H-5'), 2.90-2.99 (1H, тд, $J_1 = 10.8$, $J_2 = 4.7$, H-19), 3.12-3.21 (1H, м, H-3), 4.57 (1H, у.с, H-30), 4.61 (2H, д, $J = 1.7$, 2H-1'), 4.71 (1H, уш.с, H-30), 4.74 (2H, ддд, $J_1=J_2 = 2.9$, 2H-3'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 14.6 (C-27), 15.3 (C-24§), 15.9 (C-25§), 16.1 (C-26×), 18.2 (C-6), 19.3 (C-29×), 20.8 (C-11), 25.5 (C-12), 27.3 (C-2), 27.9 (C-23), 29.5 (C-21), 30.4 (C-15), 31.8 (C-16), 34.2 (C-22), 36.9 (C-7), 37.1 (C-10), 38.0 (C-13), 38.7 (C-1), 38.8 (C-4), 40.7 (C-8), 42.4 (C-14), 46.7 (C-19), 49.3 (C-18), 50.5 (C-9), 52.6 (C-3'), 55.3 (C-5), 56.5 (C-17), 60.0 (C-1'), 75.6 (C-5'), 76.8 (C-4', с), 78.9 (C-3), 109.6 (C-30), 150.4 (C-20), 167.3 (C-2'), 175.3 (C-28). Найдено, m/z : 552, 3810. $[M]^+$ $C_{35}H_{52}O_5$. Вычислено, m/z : 552, 3809.



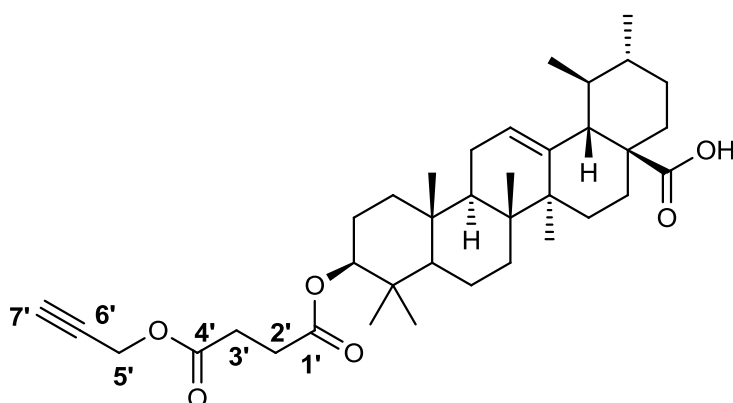
3-(проп-1-ин)окси-2-оксоэтил урсолат (**338**)

Белый порошок. Выход 87%. $T_{пл}$ 101.2°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 602, 631, 677, 708, 756, 791, 810, 833, 866, 935, 970, 997, 1028, 1051, 1078, 1115, 1140, 1165, 1192 (C-

O-C), 1227, 1252, 1273, 1308, 1329, 1360, 1383, 1419, 1448, 1464, 1657, 1726 (C=O), 1772 (C=O), 2135 (C≡C), 2856, 2926, 2941, 2968, 3292, 3437, 3537. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.69 (3H, c, Me-26), 0.74 (3H, c, Me-25), 0.82 (3H, d, $J_{29-19} = 5.9$, Me-29), 0.87 (3H, Me-24), 0.91 (3H, d, $J_{30-18} = 5.1$, Me-30), 0.94 (3H, c, Me-23), 1.04, (3H, c, Me-27), 2.21 (1H, d, $J_{18-19} = 11.1$, H-18), 2.46 (1H, c, H-5'), 3.12-3.21 (1H, м, H-3), 4.54 (2H, АВ-сус, $J_{\text{AB}} = 16.1$, $\Delta\eta = 22.01$, 2H-1'), 4.69 (2H, c, 2H-3'), 5.20 (1H, у.с., H-12). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 17.0 (C-29×), 18.2 (C-6), 21.1 (C-30), 23.2 (C-11), 23.4 (C-27), 24.1 (C-16), 27.2 (C-2), 27.9 (C-15), 28.1 (C-23), 30.6 (C-21), 32.9 (C-7), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.6 (C-1), 38.7 (C-4), 38.7 (C-20), 39.0 (C-19), 39.5 (C-8), 42.0 (C-14), 47.5 (C-9), 48.1 (C-17), 52.5 (C-3'), 52.6 (C-18), 55.1 (C-5), 60.1 (C-1'), 75.5 (C-5'), 76.9 (C-4', c), 78.9 (C-3), 125.7 (C-12), 137.8 (C-13), 167.3 (C-2'), 176.7 (C-28). Найдено, m/z : 552.3809. $[\text{M}]^+ \text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 552.3812.

*Получение 3β-(4-оксо-4-(проп-2-инилокси)бутаноилокси)-урсоловой кислоты **340***

К охлажденной (0°C) смеси урсоловой кислоты (0,1 моль), 4-ДМАП (2 мг) и пиридина (8 мл) в CHCl_3 (25 мл) медленно прибавляли раствор пропаргил 4-хлор-4-оксобутаноата **339** в CHCl_3 (0,4 моль, 5 мл). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре двое суток (контроль ТСХ, МТБЭ). Растворитель отгоняли, реакционную смесь суспендировали в H_2O , подкисляли при интенсивном перемешивании 10% H_2SO_4 , затем экстрагировали МТБЭ. Органический слой промывали H_2O до pH=7, сушили над Na_2SO_4 , растворитель отгоняли на вакуумном испарителе. Вещество очищали от примеси 4-хлор-4-оксобутаноата колоночной хроматографией (элюент - МТБЭ/ CCl_4 , 20%).



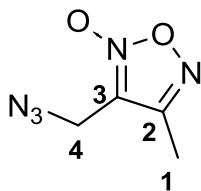
*3β-(4-оксо-4-(проп-2-инилокси)-бутаноилокси)-урс-12-ен-28-оновая кислота (**340**)*

Белый порошок. Выход 94%. $T_{\text{пл}} 115.8^\circ\text{C}$ (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 663, 771, 806, 829, 860, 883, 968, 993, 1026 (C-O-C), 1065, 1101, 1157 (C-O-C), 1211 (C-O-C), 1240,

1257, 1273, 1315, 1350, 1375, 1414, 1458, 1689, 1736 (C=O), 2131 (C≡C), 2623, 2874, 2929, 2941, 2976, 3292. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.73 (3H, с, Me-26), 0.82 (6H, с, Me-24, Me-25), 0.84 (3H, с, Me-29), 0.93 (6H, с, Me-23, Me-30), 1.04 (3H, с, Me-27), 2.15 (1H, д, $J_{18-19} = 10.9$, H-18), 2.45 (1H, с, H-7'), 2.59-2.70 (4H, м, 2H-2', 2H-3'), 4.46-4.53 (1H, м, H-3), 4.67 (2H, ддд, $J_1=J_2 = 2.6$, 2H-5'), 5.18-5.22 (1H, у.с., H-12). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 16.6 (C-24§), 16.8 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.0 (C-6), 21.1 (C-30), 23.1 (C-11), 23.4 (C-2), 23.4 (C-27), 24.0 (C-16), 27.9 (C-15), 27.9 (C-23), 29.0 (C-3'), 29.4 (C-2'), 30.5 (C-21), 32.8 (C-7), 36.7 (C-22), 36.7 (C-10), 37.6 (C-1), 38.1 (C-4), 38.7 (C-20), 38.9 (C-19), 39.3 (C-8), 41.9 (C-14), 47.3 (C-9), 47.7 (C-17), 52.1 (C-5'), 52.6 (C-18), 55.2 (C-5), 75.0 (C-7'), 77.5 (C-6'), 81.5 (C-3), 125.3 (C-12), 138.0 (C-13), 171.6 (C-4'), 171.9 (C-1'), 181.4 (C-28). Найдено, m/z : 594.3915. $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{O}_6$. Вычислено, m/z : 594.3923.

Получение 3-азидометил-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксида (**342**)

3-бромометил-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **341** (1 ммоль) растворили в ДМФА (10 мл), добавили NaN_3 (3 ммоль), смесь перемешивали 5 ч при 50°C (контроль ТСХ, МТБэ/гексан = 1:1). Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), экстрагировали МТБэ (2x25 мл), промывали водой (3x40 мл). Органический слой сушили над прокаленным Na_2SO_4 и упаривали с получением продукта.



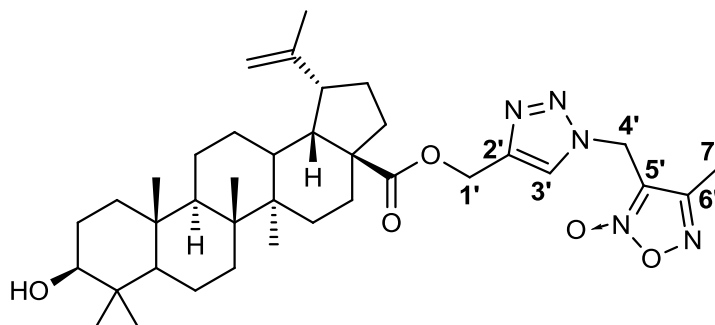
3-азидометил-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид (**342**)

Желтая жидкость. Выход 97%. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 658, 704, 773, 849, 883, 941, 993, 1039, 1093, 1122, 1221, 1271 (N-O), 1315, 1352, 1387, 1427, 1477, 1520, 1606, 1674, 2116 ($-\text{N}_3$), 2935. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2,35 (3H, с, Me-1), (4,31 (2H, с, 2H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 10,8 (C-1, к), 42,3 (C-4, т), 112,3 (C-2, с), 153,9 (C-3, с). Найдено, m/z : 155.0448. $[\text{M}]^+$ $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 155.0443.

Получение C-28 замещенных бис-гетероциклических производных тритерпеновых кислот **345**, **346a-г**, **347a-г**, **348**, **349a-б**

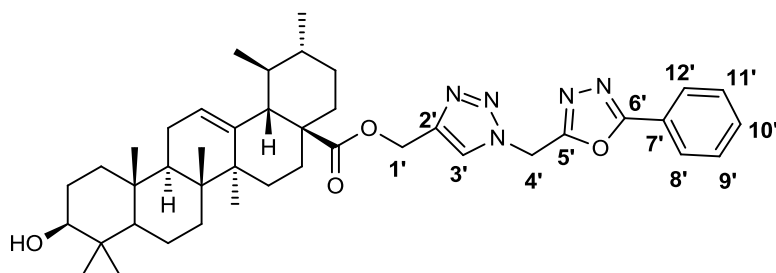
Терминальные алкины **142**, **170**, **83**, **336**, **338** (1 ммоль), 2-азидометил-5-арил-1,3,4-оксадиазолы **344a-в** (1 ммоль), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,2 ммоль) (или 3-азидометил-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **342**) растворяли в ДМФА (15 мл), перемешивали 0,5 ч при комнатной температуре, добавляли аскорбат натрия (0,2 ммоль) и триэтиламин (1 мл). Реакция

протекает при 50°C, за 10-12 ч (контроль ТСХ, МТБЭ). Реакционную смесь выливали в воду со льдом, подкисляли 10% раствором H₂SO₄ до pH=3, выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом, промывали водой до pH=7, сушили на воздухе. Вещество очищали колоночной хроматографией (элюент – смесь МТБЭ/ССl₄, 10%).



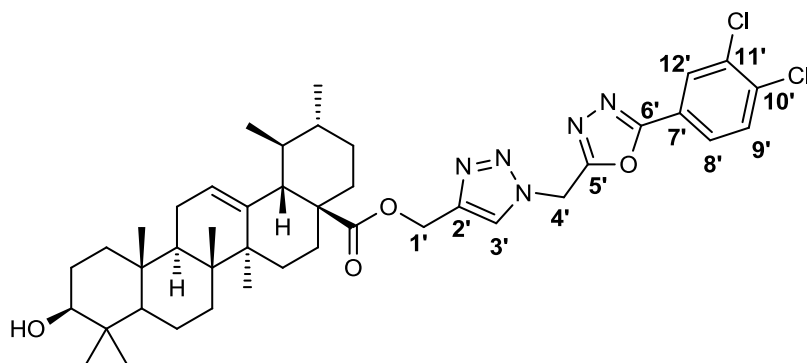
1-((4-метил-2-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3β-гидрокси-луп-20(29)-ен-28-оат (**345**)

Белый порошок. Выход 87%. T_{пл} 104.6°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 600, 652, 669, 789, 849, 885, 914, 945, 984, 1009, 1043, 1074, 1107, 1134, 1151, 1174 (C-O-C), 1230, 1271 (N→O), 1294, 1319, 1360, 1377, 1389, 1454, 1520, 1608, 1641, 1726 (C=O), 2870 (C-N), 2943, 3072, 3145, 3439. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.67 (3H, с, Me-24) 0.70 (3H, с, Me-26), 0.73 (3H, с, Me-25), 0.91 (3H, с, Me-27), 0.93 (3H, с, Me-23), 1.64 (3H, с, Me-29), 2.21 (1H, д, J₁₈₋₁₉ = 12.7, H-18), 2.43 (3H, с, Me-7'), 2.90-2.99 (1H, м, H-19), 3.11-3.18 (1H, м, H-3), 4.57 (1H, у.с, H-30), 4.70 (1H, у.с, H-30), 5.18 (2H, АВ-система, J_{AB} = 12.7, Δη = 20.3, 2H-4'), 5.41 (2H, АВ-система, J_{AB} = 11.5, Δη = 10.0, 2H-1'), 7.79 (1H, с, H-3'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 11.0 (C-7'), 14.6 (C-27), 15.3 (C-24§), 15.4 (C-25§), 16.1 (C-26×), 18.1 (C-6,), 19.3 (C-29×), 20.7 (C-11), 25.4 (C-12), 27.3 (C-2), 27.9 (C-23), 29.5 (C-21), 30.4 (C-15), 31.9 (C-16), 34.1 (C-22), 36.8 (C-7), 37.1 (C-10), 38.2 (C-13), 38.6 (C-1), 38.8 (C-4), 40.6 (C-8), 41.2 (C-4'), 42.2 (C-14), 46.8 (C-19), 49.3 (C-18), 50.4 (C-9), 55.2 (C-5), 56.4 (C-17), 56.7 (C-1'), 78.8 (C-3), 109.6 (C-30), 111.8 (C-6'), 124.6 (C-3'), 144.2 (C-2'), 150.2 (C-20), 153.9 (C-5'), 175.9 (C-28). Найдено, m/z: 649.4193. [M]⁺ C₃₇H₅₅N₅O₅. Вычислено, m/z: 649.4198.



((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3β-гидрокси-урс-12-ен-28-оат (**346а**)

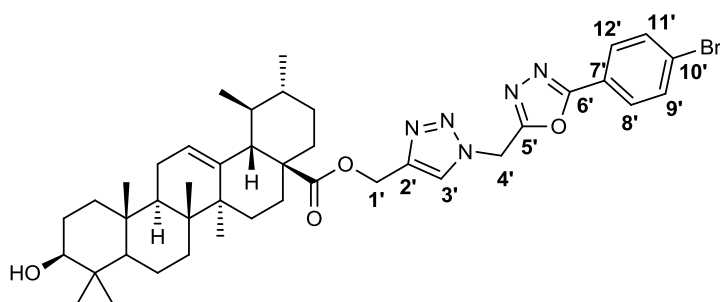
Белый порошок. Выход 65%. $T_{пл}$ 104.3°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 604, 663, 690, 712, 733, 756, 806, 829, 866, 912, 951, 964, 974, 995, 1030, 1045, 1072, 1092, 1107, 1140, 1167, 1180, 1198 (C-O-C), 1228, 1269, 1284, 1306, 1360, 1379, 1387, 1450, 1483, 1552, 1578, 1591, 1610, 1657, 1722 (C=O), 2247, 2872 (C-N), 2926, 2945, 3149, 3435. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.53 (3H, с, Me-26), 0.73 (3H, с, Me-25), 0.79 (3H, д, $J_{29-19} = 6.8$, Me-29), 0.83 (3H, с, Me-24), 0.89 (3H, у.с., Me-30), 0.94 (3H, с, Me-23), 1.02 (3H, с, Me-27), 2.17 (1H, д, $J_{18-19} = 11.4$, H-18), 3.14-3.20 (1H, м, H-3), 5.08-5.20 (3H, м (д + АВ-сист), H-12, 2H-4'), 5.83 (2H, АВ-сист, $J_{AB} = 16.2$, $\Delta\eta = 6.9$, H-1'), 7.45-7.58 (3H, м, H-9', H-10', H-11'), 7.78 (1H, с, H-3'), 7.97-8.03 (2H, м, H-8', H-12'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.7 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-6), 21.0 (C-30), 23.2 (C-11), 23.4 (C-27), 24.1 (C-16), 27.1 (C-2), 27.9 (C-15), 28.1 (C-23), 30.5 (C-21), 32.9 (C-7), 36.5 (C-22), 36.8 (C-10), 38.5 (C-1), 38.7 (C-4), 38.7 (C-20), 39.0 (C-19), 39.4 (C-8), 42.0 (C-14), 44.1 (C-4'), 47.4 (C-9), 48.1 (C-17), 52.7 (C-18), 55.1 (C-5), 57.2 (C-1'), 78.9 (C-3), 122.9 (C-7'), 124.3 (C-3'), 125.6 (C-12), 127.1 (C-8'), 127.1 (C-12'), 129.1 (C-9'), 129.1 (C-11'), 132.3 (C-10'), 137.9 (C-13), 144.2 (C-2'), 159.8 (C-5'), 166.1 (C-6'), 177.3 (C-28). Найдено, m/z : 695.4404. $[M]^+$ $C_{42}H_{57}N_5O_4$. Вычислено, m/z : 695.4405.



((5-(3,4-дихлорофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3β-гидрокси-урс-12-ен-28-оат (**346б**)

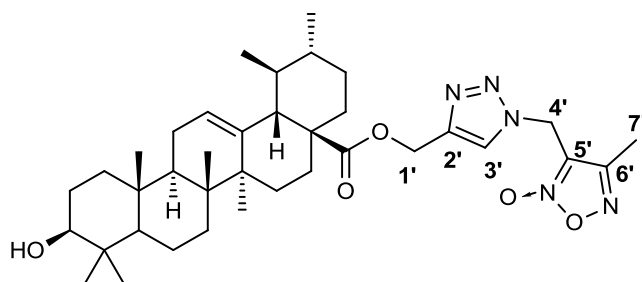
Белый порошок. Выход 37%. $T_{пл}$ 177.5 – 178.8°C. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 604, 660, 677, 729, 766, 812 (C-Cl), 829, 849, 889, 912, 951, 976, 995, 1034, 1045, 1086, 1105, 1138, 1169, 1198 (C-O-C), 1232, 1269, 1306, 1325, 1365, 1387, 1408, 1456, 1543, 1566, 1581, 1606, 1724 (C=O), 2872 (C-N), 2926, 2945, 2970, 3091, 3147, 3439. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.53 (3H, с, Me-26), 0.73 (3H, с, Me-25), 0.80 (3H, д, $J_{29-19} = 6.5$, Me-29), 0.84 (3H, с, Me-24), 0.89 (3H, у.с., Me-30), 0.95 (3H, с, Me-23), 1.02 (3H, с, Me-27), 2.17 (1H, д, $J_{18-19} = 11.5$, H-18), 3.14-3.22 (1H, м, H-3), 5.09-5.21 (3H, м, H-12, 2H-4'), 5.83 (2H, АВ-сист,

$J_{AB} = 16.3$, $\Delta\eta = 6.2$, $2H-1'$), 7.58 (1H, д, $J = 8.4$, H-9'), 7.78 (1H, с, H-3'), 7.85 (1H, дд, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 2.0$, H-8'), 8.10 (1H, д, $J = 2.0$, H-12'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.6 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.1 (C-8), 21.0 (C-30), 23.1 (C-11), 23.3 (C-27), 24.0 (C-16), 27.1 (C-2), 27.8 (C-15), 28.0 (C-23), 30.4 (C-21), 32.8 (C-7), 36.4 (C-22), 36.8 (C-10), 38.5 (C-1), 38.6 (C-4), 38.6 (C-20), 38.9 (C-19), 39.3 (C-8), 41.9 (C-14), 44.0 (C-4'), 47.3 (C-9), 48.0 (C-17), 52.7 (C-18), 55.0 (C-5), 57.1 (C-1'), 78.8 (C-3), 122.5 (C-7'), 124.5 (C-3'), 125.5 (C-12), 126.0 (C-8'), 128.7 (C-12'), 131.3 (C-9'), 133.8 (C-10'), 137.0 (C-11'), 137.8 (C-13), 144.2 (C-2'), 160.3 (C-5'), 164.3 (C-6'), 177.3 (C-28). Найдено, m/z : 763.3616 . $[M]^+$ $C_{42}H_{55}N_5O_4Cl_2$. Вычислено, m/z : 763.3626 .



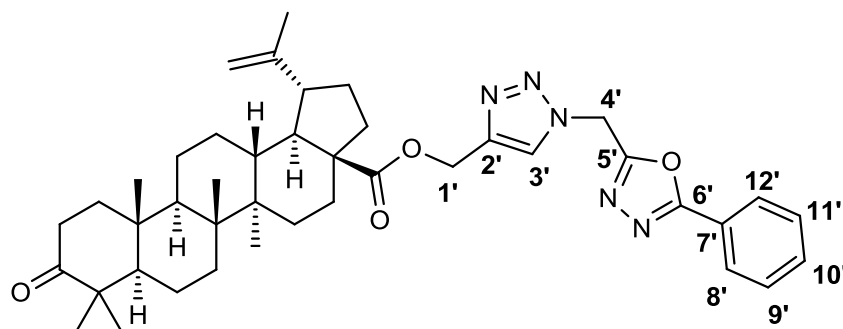
(((5-(4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3 β -гидрокси-урс-12-ен-28-оат (**346в**)

Белый порошок. Выход 55%. $T_{пл}$ $130.7^\circ C$ (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 559 (C-Br), 627, 660, 677, 694, 731, 791, 804, 833, 951, 976, 997, 1011, 1030, 1045, 1084, 1109, 1140, 1169, 1178, 1200 (C-O-C), 1230, 1269, 1306, 1325, 1365, 1379, 1387, 1408, 1458, 1481, 1547, 1585, 1605, 1655, 1724 (C=O), 2872 (C-N), 2926, 2970, 3090, 3149, 3437. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.53 (3H, с, Me-26), 0.74 (3H, с, Me-25), 0.80 (3H, д, $J_{29-19} = 6.3$, Me-29), 0.84 (3H, с, Me-24), 0.89 (3H, у.с, Me-30), 0.95 (3H, с, Me-23), 1.02 (3H, с, Me-27), 2.17 (1H, д, $J_{18-19} = 10.8$, H-18), $3.12-3.23$ (1H, м, H-3), $5.08-5.21$ (3H, м, H-12, $2H-4'$), 5.30 (2H, с, H-1'), 7.64 (2H, д, $J = 8.2$, H-9', H-11'), 7.77 (1H, с, H-3'), 7.87 (2H, д, $J = 8.2$, H-8', H-12'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.7 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-8), 21.1 (C-30), 23.2 (C-11), 23.4 (C-27), 24.1 (C-16), 27.1 (C-2), 27.9 (C-15), 28.1 (C-23), 30.5 (C-21), 32.9 (C-7), 36.5 (C-22), 36.8 (C-10), 38.5 (C-1), 38.6 (C-4), 38.7 (C-20), 39.0 (C-19), 39.4 (C-8), 41.9 (C-14), 44.1 (C-4'), 47.4 (C-9), 48.0 (C-17), 52.7 (C-18), 55.1 (C-5), 57.1 (C-1'), 78.9 (C-3), 121.7 (C-10'), 124.4 (C-3'), 125.6 (C-12), 127.3 (C-7'), 128.4 (C-8'), 128.4 (C-12'), 132.5 (C-9'), 132.5 (C-11'), 137.8 (C-13), 144.3 (C-2'), 160.0 (C-5'), 165.5 (C-6'), 177.4 (C-28). Найдено, m/z : 773.3505 . $[M]^+$ $C_{42}H_{56}N_5O_4Br$. Вычислено, m/z : 773.3510 .



(1-((4-метил-2-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3β-гидрокси-урс-12-ен-28-оат (**346г**)

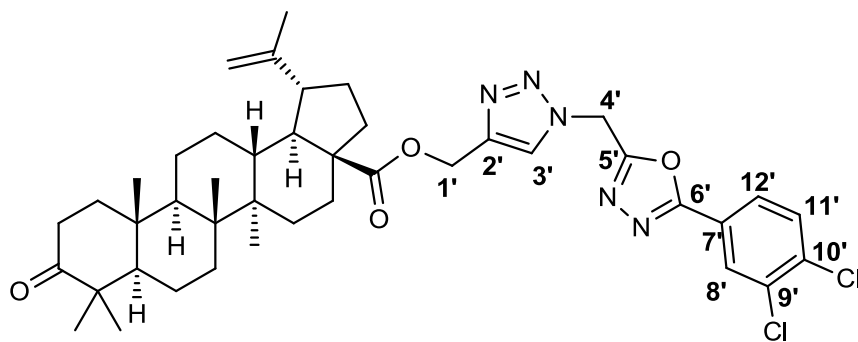
Белый порошок. Выход 67%. $T_{пл}$ 93.6°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 600, 661, 679, 700, 725, 795, 829, 849, 914, 951, 976, 995, 1043, 1080, 1107, 1140, 1169, 1198 (C-O-C), 1228, 1269 (N→O), 1308, 1327, 1387, 1456, 1520, 1552, 1564, 1610, 1657, 1722 (C=O), 2872 (C-N), 2928, 2945, 2964, 3147, 3437. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.53 (3H, с, Me-26), 0.75 (3H, с, Me-25), 0.81 (3H, д, $J_{29-19} = 6.6$, Me-29), 0.87 (3H, с, Me-24), 0.88-0.92 (3H, у.с., Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.04 (3H, с, Me-27), 2.18 (1H, д, $J_{18-19} = 11.4$, H-18), 2.42 (3H, с, Me-7'), 3.15-3.21 (1H, м, H-3), 5.11 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 12.9$, $\Delta\eta = 13.3$, 2H-4'), 5.20 (1H, ддд, $J_1 = 3.5$, $J_2 = 3.8$, H-12), 5.40 (2H, с, 2H-1'). 7.71 (1H, с, H-3'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 10.9 (C-7'), 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.7 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.3 (C-6), 21.1 (C-30), 23.2 (C-11), 23.4 (C-27), 24.2 (C-16), 27.2 (C-2), 27.9 (C-15), 28.1 (C-23), 30.6 (C-21), 33.0 (C-7), 36.5 (C-22), 36.9 (C-10), 38.6 (C-1), 38.7 (C-4), 38.8 (C-20), 39.0 (C-19), 39.5 (C-8), 41.2 (C-4'), 42.0 (C-14), 47.5 (C-9), 48.1 (C-17), 52.8 (C-18), 55.2 (C-5), 57.1 (C-1'), 78.9 (C-3), 111.8 (C-6'), 124.5 (C-3'), 125.7 (C-12), 137.9 (C-13), 144.2 (C-2'), 153.9 (C-5'), 177.3 (C-28). Найдено, m/z : 649.4186. $[M]^+$ $C_{37}H_{55}N_5O_5$. Вычислено, m/z : 649.4198.



((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-оксо-луп-20(29)-ен-28-оат (**347а**)

Белый порошок. Выход 66%. $T_{пл}$ 102.6°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 665, 690, 710, 756, 802, 885, 918, 935, 964, 985, 1016, 1047, 1070, 1086, 1126, 1140, 1153, 1173 (C-O-C), 1215, 1227, 1292, 1317, 1350, 1379, 1452, 1483, 1552, 1578, 1591, 1610, 1641, 1703, 1724

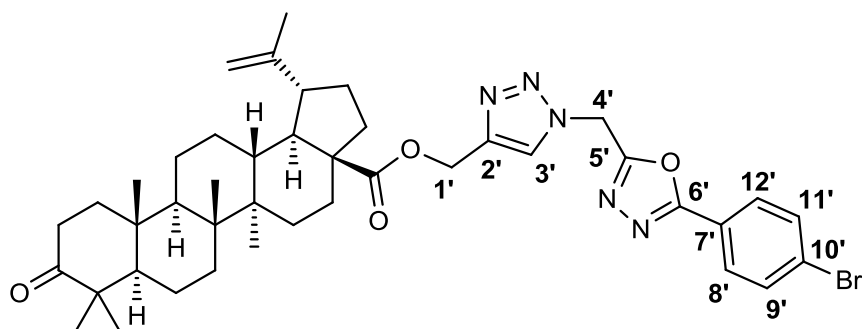
(C=O), 2870 (C-N), 2949, 3070, 3145, 3435. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.68 (3H, с, Me-) 0.83 (3H, с), 0.90 (3H, с), 0.97 (3H, с), 1.02 (3H, с), 1.63 (3H, с, Me-29), 2.21 (1H, д, $J_{18-19} = 13.8$, H-18), 2.89-2.98 (1H, м, H-19), 4.56 (1H, у.с, H-30), 4.69 (1H, у.с, H-30), 5.23 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 12.0$, $\Delta\eta = 14.2$, 2H-4'), 5.89 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 13.8$, $\Delta\eta = 14.8$, 2H-1'), 7.46-7.58 (3H, м, H-9', H-10', H-11'), 7.93 (1H, с, H-3'), 7.97-8.03 (2H, м, H-8', H-12'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.45 (C-27), 15.15 (C-25§), 15.80 (C-26×), 19.2 (C-29×), 19.4 (C-6), 20.9 (C-24§), 21.2 (C-11), 25.3 (C-12), 26.4 (C-23), 29.4 (C-15), 30.3 (C-21), 31.7 (C-16), 33.4 (C-7), 34.0 (C-2), 36.7 (C-10), 36.7 (C-22), 38.2 (C-13), 39.4 (C-1), 40.4 (C-8), 42.2 (C-14), 44.1 (C-4'), 46.7 (C-19), 47.2 (C-4), 49.1 (C-9), 49.7 (C-18), 54.8 (C-5), 56.3 (C-17), 56.8 (C-1'), 109.7 (C-30), 122.8 (C-7'), 124.4 (C-3'), 127.0 (C-8'), 127.0 (C-12'), 129.1 (C-9'), 129.1 (C-11'), 132.3 (C-10'), 144.2 (C-2'), 150.1 (C-20), 159.8 (C-5'), 166.0 (C-6'), 175.8 (C-28), 217.9 (C-3). Найдено, m/z : 693.4259. $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 693.4252.



(((5-(3,4-дихлорофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-оксо-луп-20(29)-ен-28-оат (**3476**)

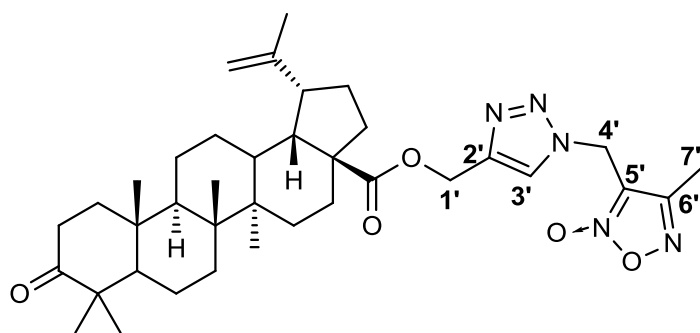
Белый порошок. Выход 72%. $T_{\text{пл}}$ 89.2°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 617, 660, 667, 677, 698, 729, 756, 812 (C-Cl), 829, 887, 916, 937, 966, 984, 1034, 1047, 1088, 1128, 1138, 1173, 1203 (C-O-C), 1238, 1317, 1350, 1385, 1410, 1458, 1545, 1566, 1581, 1606, 1643, 1674, 1703, 1724 (C=O), 2870 (C-N), 2947, 3072, 3145, 3435. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.70 (3H, с, Me-) 0.86 (3H, с), 0.91 (3H, с), 0.98 (3H, с), 1.03 (3H, с), 1.63 (3H, с, Me-29), 2.21 (1H, д, $J_{18-19} = 12.9$, H-18), 2.90-2.98 (1H, м, H-19), 4.56 (1H, уш.с, H-30), 4.69 (1H, уш.с, H-30), 5.22 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 11.8$, $\Delta\eta = 16.3$, 2H-4'), 5.85 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 13.5$, $\Delta\eta = 17.0$, 2H-1'), 7.58 (1H, д, $J = 8.3$, H-11') 7.81-7.87 (1H, м, H-8'), 7.99 (1H, с, H-3'), 8.01 (1H, д, $J = 1.9$, H-12'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.6 (C-27), 15.3 (C-25§), 15.9 (C-26×), 19.3 (C-29×), 19.5 (C-6), 21.0 (C-24§), 21.3 (C-11), 25.4 (C-12), 26.5 (C-23), 29.5 (C-15), 30.4 (C-21), 31.8 (C-16), 33.5 (C-7), 34.1 (C-2), 36.8 (C-10), 36.8 (C-22), 38.3 (C-13), 39.6 (C-1), 40.6 (C-8), 42.4 (C-14), 44.1 (C-4'), 46.8 (C-19), 47.3

(C-4), 49.3 (C-9), 49.8 (C-18), 54.9 (C-5), 56.5 (C-17), 56.9 (C-1'), 109.8 (C-30), 122.6 (C-7'), 124.4 (C-3'), 126.1 (C-12'), 128.8 (C-11'), 131.4 (C-8'), 133.9 (C-9'), 137.1 (C-10'), 144.4 (C-2'), 150.2 (C-20), 160.3 (C-5'), 164.4 (C-6'), 176.0 (C-28), 218.0 (C-3). Найдено, m/z : 761.3466. $[M]^+$ C₄₂H₅₃N₅O₄Cl₂. Вычислено, m/z : 761.3469.



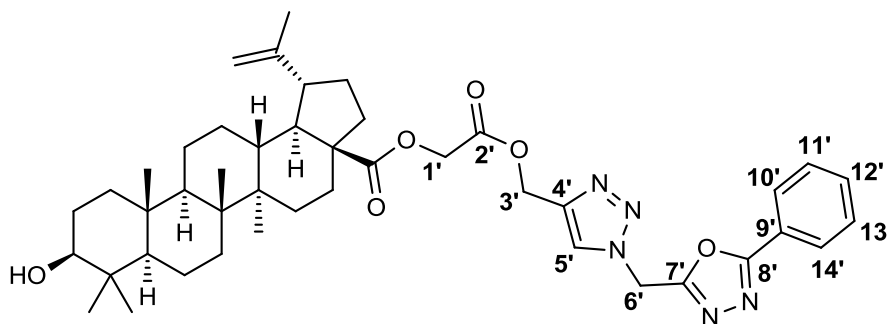
((5-(4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-оксо-луп-20(29)-ен-28-оат (**347в**)

Белый порошок. Выход 47%. $T_{пл}$ 197.0 – 201.9°C. ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 584 (C-Br), 615, 629, 656, 667, 694, 731, 783, 808, 839, 881, 916, 937, 960, 987, 1009, 1030, 1047, 1068, 1084, 1099, 1115, 1126, 1138, 1159, 1200 (C-O-C), 1221, 1244, 1254, 1279, 1317, 1340, 1377, 1387, 1410, 1462, 1479, 1516, 1547, 1581, 1603, 1643, 1707, 1722 (C=O), 2868 (C-N), 2941, 3080, 3165, 3429. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.70 (3H, с, Me-) 0.86 (3H, с), 0.91 (3H, с), 0.98 (3H, с), 1.03 (3H, с), 1.64 (3H, с, Me-29), 2.22 (1H, д, $J_{18-19} = 12.9$, H-18), 2.91-2.99 (1H, м, H-19), 4.57 (1H, уш.с, H-30), 4.69 (1H, уш.с, H-30), 5.21 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 11.7$, $\Delta\eta = 17.0$, 2H-4'), 5.85 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 12.4$, $\Delta\eta = 15.8$, 2H-1'), 7.64 (2H, д, $J = 8.6$, H-9', H-11'), 7.85 (1H, с, H-3'), 7.87 (2H, д, $J = 8.6$, H-8', H-12'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 14.5 (C-27), 15.2 (C-25§), 15.9 (C-26×), 19.2 (C-29×), 19.5 (C-6), 21.0 (C-24§), 21.3 (C-11), 25.4 (C-12), 26.5 (C-23), 29.5 (C-15), 30.4 (C-21), 31.8 (C-16), 33.4 (C-7), 34.0 (C-2), 36.8 (C-10), 36.8 (C-22), 38.2 (C-13), 39.5 (C-1), 40.5 (C-8), 42.3 (C-14), 44.1 (C-4'), 46.8 (C-19), 47.2 (C-4), 49.2 (C-9), 49.7 (C-18), 54.8 (C-5), 56.4 (C-17), 56.9 (C-1'), 109.7 (C-30), 121.7 (C-7'), 124.4 (C-3'), 127.3 (C-10'), 128.4 (C-8'), 128.4 (C-12'), 132.5 (C-9'), 132.5 (C-11'), 144.3 (C-2'), 150.1 (C-20), 160.0 (C-5'), 165.4 (C-6'), 175.9 (C-28), 218.0 (C-3). Найдено, m/z : 771.3360. $[M]^+$ C₄₂H₅₄N₅O₄Br₁. Вычислено, m/z : 771.3354.



1-((4-метил-2-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил
3β-оксо-луп-20(29)-ен-28-оат (**347г**)

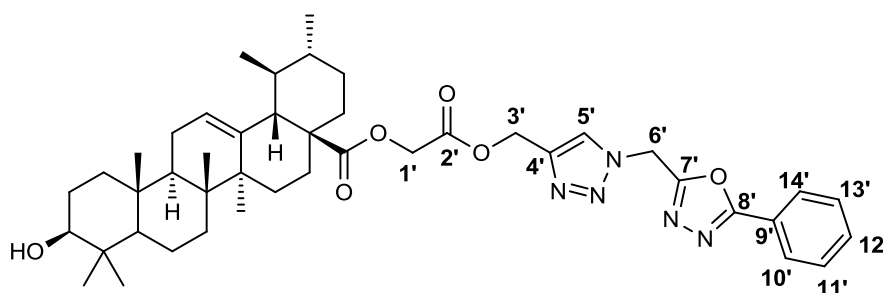
Белый порошок. Выход 65%. $T_{пл}$ 90.7°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 600, 652, 669, 702, 789, 849, 883, 916, 939, 966, 989, 1009, 1024, 1045, 1084, 1126, 1140, 1173 (C-O-C), 1228, 1281 (N→O), 1294, 1317, 1352, 1379, 1458, 1520, 1552, 1610, 1641, 1703, 1724(C=O), 2870 (C-N), 2949, 3072, 3145, 3435. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.71 (3H, с, Me-) 0.88 (3H, с), 0.92 (3H, с), 0.99 (3H, с), 1.03 (3H, с), 1.65 (3H, с, Me-29), 2.21 (1H, д, $J_{18-19} = 13.3$, H-18), 2.43 (3H, с, Me-7'), 2.91-3.01 (1H, м, H-19),), 4.58 (1H, уш.с, H-30), 4.71 (1H, уш.с, H-30), 5.18 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 12.4$, $\Delta\eta = 18.9$, 2H-4'), 5.42 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 12.1$, $\Delta\eta = 8.7$, 2H-1'), 7.79 (1H, с, H-3'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 11.0 (C-7'), 14.5 (C-27), 15.2 (C-25§), 15.9 (C-26×), 19.3 (C-29×), 19.5 (C-6), 20.9 (C-24§), 21.3 (C-11), 25.4 (C-12), 26.5 (C-23), 29.5 (C-15), 30.4 (C-21), 31.8 (C-16), 33.4 (C-7), 34.1 (C-2), 36.8 (C-10), 36.8 (C-22), 38.2 (C-13), 39.5 (C-1), 40.5 (C-8), 41.2 (C-4'), 42.3 (C-14), 46.8 (C-19), 47.2 (C-4), 49.2 (C-9), 49.8 (C-18), 54.8 (C-5), 56.4 (C-17), 56.8 (C-1'), 109.7 (C-30), 111.8 (C-6'), 124.5 (C-3'), 144.2 (C-2'), 150.2 (C-20), 153.9 (C-5'), 175.9 (C-28), 218.1 (C-3). Найдено, m/z : 647.4035. $[M]^+$ $C_{37}H_{53}N_5O_5$. Вычислено, m/z : 647.4041.



2-оксо-2-((1-((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)этил 3-гидрокси-луп-20(29)-ен-28-оат (**348**)

Белый порошок. Выход 62%. $T_{пл}$ 117.3°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 654, 669, 690, 712, 775, 804, 885, 947, 984, 1047, 1070, 1088, 1128, 1146, 1201 (C-O-C), 1232, 1250,

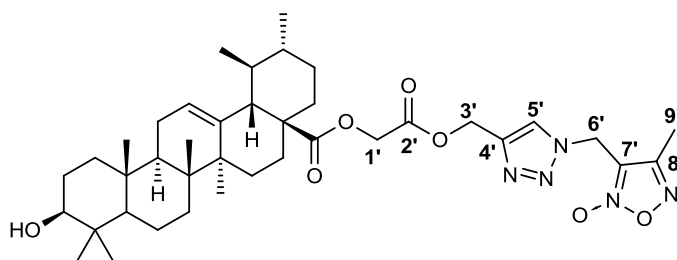
1277, 1319, 1377, 1389, 1419, 1452, 1483, 1552, 1578, 1591, 1610, 1641, 1738 (C=O), 1765 (C=O), 2870 (C-N), 2945, 3070, 3145, 3442. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.72 (3H, с, Me-24) 0.78 (3H, с, Me-26), 0.89 (3H, с, Me-25), 0.93 (6H, с, Me-23, Me-27), 1.65 (3H, с, Me-29), 2.25 (1H, д, $J_{18-19} = 13.3$, H-18), 2.87-2.96 (1H, м, H-19),), 3.11-3.21 (1H, м, H-3), 4.57 (3H, уш.с, H-30, 2H-1'), 4.69 (1H, уш.с, H-30), 5.30 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 10.2$, $\Delta\eta = 11.6$, 2H-6'), 5.86 (2H, уш.с, 2H-3'), 7.47-7.58 (3H, м, H-11', H-12', H-13'), 7.84 (1H, с, H-5'), 7.99-8.04 (2H, м, H-10', H-14'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.6 (C-27), 15.3 (C-24§), 15.9 (C-25§), 16.1 (C-26×), 18.2 (C-6,), 19.3 (C-29×), 20.8 (C-11), 25.4 (C-12), 27.3 (C-2), 27.9 (C-23), 29.5 (C-21), 30.3 (C-15), 31.8 (C-16), 34.2 (C-22), 36.9 (C-7), 37.1 (C-10), 38.0 (C-13), 38.7 (C-1), 38.8 (C-4), 40.7 (C-8), 42.4 (C-14), 44.2 (C-6'), 46.7 (C-19), 49.3 (C-18), 50.5 (C-9), 55.3 (C-5), 56.5 (C-17), 58.0 (C-3'), 60.1 (C-1'), 78.9 (C-3), 109.6 (C-30), 122.8 (C-9'), 124.4 (C-5'), 127.1 (C-10'), 127.1 (C-14'), 129.2 (C-11'), 129.2 (C-13'), 132.4 (C-12'), 143.3 (C-4'), 150.3 (C-20), 159.8 (C-7'), 166.2 (C-8'), 167.9 (C-2'), 175.4 (C-28). Найдено, m/z : 753.4470. $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{44}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено, m/z : 753.4460.



2-((4-((урсолоилацетокси)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазол (**349a**)

Белый порошок. Выход 71%. $T_{\text{пл}}$ 120.6°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 500, 519, 563, 602, 660, 690, 712, 756, 775, 806, 829, 850, 962, 974, 997, 1028, 1047, 1084, 1113, 1138, 1165, 1178 (C-O-C), 1194 (C-O-C), 1230, 1246, 1282, 1306, 1377, 1387, 1421, 1452, 1483, 1552, 1578, 1591, 1610, 1632, 1740 (C=O), 1765 (C=O), 2872 (C-N), 2926, 3147, 3441. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.68 (3H, с, Me-26), 0.75 (3H, с, Me-25), 0.82 (3H, д, $J_{29-19} = 6.1$, Me-29), 0.87 (3H, Me-24), 0.91 (3H, у.с, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.04, (3H, с, Me-27), 2.19 (1H, д, $J_{18-19} = 11.2$, H-18), 3.14-3.22 (1H, м, H-3), 4.51 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 16.2$, $\Delta\eta = 6.9$, 2H-1'), 5.20 (1H, у.с., H-12), 5.28 (2H, с, 2H-6'), 5.85 (2H, с, 2H-3'), 7.44-7.58 (3H, м, H-11', H-12', H-13'), 7.82 (1H, с, H-3'), 8.01 (2H, м, H-10', H-14'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 17.0 (C-29×), 18.3 (C-6), 21.1 (C-30), 23.3 (C-11), 23.5 (C-27), 24.2 (C-16), 27.2 (C-2), 28.0 (C-15), 28.1 (C-23), 30.6 (C-21),

33.0 (C-7), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.6 (C-1), 38.6 (C-4), 38.7 (C-20), 39.0 (C-19), 39.5 (C-8), 42.0 (C-14), 44.2 (C-6'), 47.5 (C-9), 48.1 (C-17), 52.7 (C-18), 55.2 (C-5), 58.0 (C-3'), 60.2 (C-1'), 79.0 (C-3), 122.9 (C-9'), 124.3 (C-5'), 125.8 (C-12), 127.2 (C-10'), 127.2 (C-14'), 129.2 (C-11'), 129.2 (C-13'), 132.4 (C-12'), 137.8 (C-13), 143.4 (C-4'), 159.8 (C-7'), 166.2 (C-8'), 167.9 (C-2'), 176.8 (C-28). Найдено, m/z : 753.4458. $[M]^+$ C₄₄H₅₉N₅O₆. Вычислено, m/z : 753.4460.



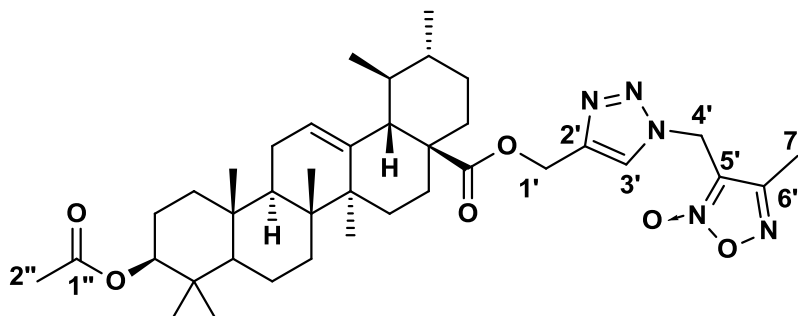
3-((4-((урсолоилацетокси)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид (**3496**)

Белый порошок. Выход 84%. $T_{пл}$ 99.8°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 602, 661, 700, 723, 756, 791, 829, 849, 914, 951, 976, 995, 1045, 1080, 1113, 1138, 1167, 1180 (C-O-C), 1194 (C-O-C), 1230, 1275 (N→O), 1306, 1327, 1377, 1387, 1423, 1456, 1520, 1562, 1610, 1740 (C=O), 1765 (C=O), 2872 (C-N), 2928, 2945, 2968, 3145, 3444. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.69 (3H, с, Me-26), 0.76 (3H, с, Me-25), 0.83 (3H, д, $J_{29-19} = 6.3$, Me-29), 0.89 (3H, с, Me-24), 0.92 (3H, у.с, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.06 (3H, с, Me-27), 2.21 (1H, д, $J_{18-19} = 11.2$, H-18), 2.42 (3H, с, Me-9'), 3.15-3.22 (1H, м, H-3), 4.51 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 15.9$, $\Delta\eta = 24.8$, 2H-4'), 5.22 (1H, ддд, $J_1 = J_2 = 3.8$, H-12), 5.25 (2H, с, 2H-6'), 5.42 (2H, с, 2H-3'), 7.77 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 10.9 (C-9'), 15.2 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.3 (C-6), 21.1 (C-30), 23.2 (C-11), 23.4 (C-27), 24.1 (C-16), 27.2 (C-2), 27.9 (C-15), 28.1 (C-23), 30.6 (C-21), 33.0 (C-7), 36.4 (C-22), 36.9 (C-10), 38.6 (C-1), 38.7 (C-4), 38.7 (C-20), 39.0 (C-19), 39.5 (C-8), 41.3 (C-6'), 42.0 (C-14), 47.5 (C-9), 48.1 (C-17), 52.7 (C-18), 55.2 (C-5), 57.8 (C-3'), 60.2 (C-1'), 78.9 (C-3), 111.8 (C-8'), 124.5 (C-5'), 125.7 (C-12), 137.8 (C-13), 143.3 (C-4'), 153.9 (C-7'), 167.8 (C-2'), 176.8 (C-28). Найдено, m/z : 707.4262. $[M]^+$ C₃₉H₅₇N₅O₇. Вычислено, m/z : 707.4253.

C-3-O-ацилирование соединений 346г, 349б, 345

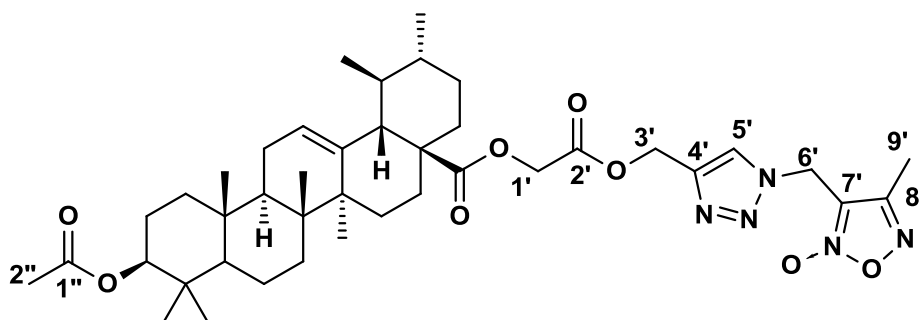
Бис-гетероциклические производные урсоловой и бетулиновой кислоты **346г, 349б, 345** (1 ммоль) растворили в CH₂Cl₂ (15 мл), добавили триэтиламин (1 мл). Добавили при охлаждении раствор уксусного ангидрида в CH₂Cl₂ (2 ммоль, 2 мл), несколько кристаллов 4-ДМАП. Реакция протекает при комнатной температуре ~10 ч (контроль ТСХ, МТБэ).

Реакционную смесь промывали 5% H₂SO₄ (2×20 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл). Органический слой сушили над прокаленным Na₂SO₄, растворитель отгоняли. Полученное вещество очищали колоночной хроматографией (элюент МТБЭ/CCl₄, 30%).



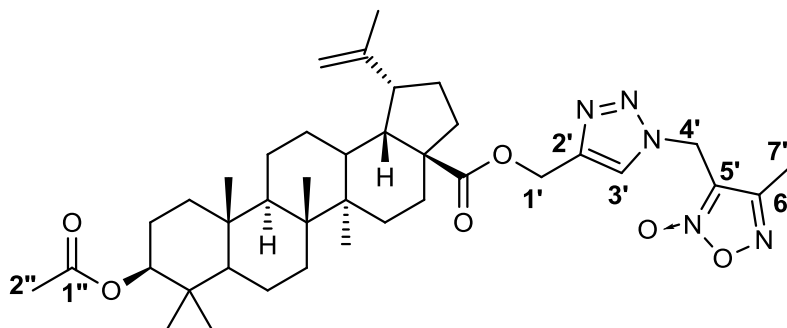
1-((4-метил-2-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3β-ацетокси-урс-12-ен-28-оат (**346д**)

Белый порошок. Выход 90%. T_{пл} 92.0°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 602, 652, 660, 700, 733, 756, 791, 829, 849, 906, 916, 953, 987, 1028 (C-O-C), 1043, 1078, 1113, 1138, 1167, 1178, 1194 (C-O-C), 1248 (C-O-C), 1308 (N→O), 1371, 1390, 1456, 1520, 1610, 1659, 1732 (C=O), 1765 (C=O), 2874 (C-N), 2929, 2949, 2968, 3145, 3435. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.69 (3H, с, Me-26), 0.82 (3H, с, Me-25), 0.84 (6H, с, Me-29, Me-24), 0.91 (3H, с, Me-30), 0.93 (3H, с, Me-23), 1.05 (3H, с, Me-27), 2.01 (4H, с, Me-2''), 2.20 (1H, д, J = 11.2, H-18), 2.42 (3H, с, Me-9'), 4.43–4.57 (3H, м, H-3 + 2H-1'), 5.19–5.22 (1H, ддд, J₁ = J₂ = 3.4, H-12), 5.37 (2H, с, 2H-4'), 7.77 (1H, с, H-6'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 10.9 (C-7'), 15.4 (C-25§), 16.7 (C-24§), 16.7 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.1 (C-6), 21.1 (C-30), 21.2 (C-2''), 23.2 (C-11), 23.4 (C-27), 23.5 (C-16), 24.1 (C-2), 27.9 (C-15), 28 (C-23), 30.5 (C-21), 32.8 (C-7), 36.5 (C-22), 36.8 (C-10), 37.6 (C-1), 38.2 (C-4), 38.7 (C-20), 39 (C-19), 39.4 (C-8), 41.2 (C-4'), 42 (C-14), 47.3 (C-9), 48.1 (C-17), 52.7 (C-18), 55.2 (C-5), 57.1 (C-1'), 80.8 (C-3), 111.8 (C-6'), 124.5 (C-3'), 125.5 (C-12), 137.9 (C-13), 144.2 (C-2'), 153.9 (C-5'), 170.9 (C-1''), 177.3 (C-28). Найдено, m/z: 691.4311. [M]⁺ C₃₉H₅₇N₅O₆ Вычислено, m/z: 691.4302.



3-((4-((3 β -ацетокси-урс-12-ен-28-оил-оксиацетокси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид (**349в**)

Белый порошок. Выход 88%. $T_{пл}$ 85.9°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 600, 661, 679, 700, 733, 795, 806, 829, 849, 903, 922, 953, 970, 987, 1007, 1028 (C-O-C), 1078, 1109, 1140, 1167, 1180 (C-O-C), 1198 (C-O-C), 1248 (C-O-C), 1308 (N \rightarrow O), 1371, 1389, 1456, 1520, 1610, 1659, 1730 (C=O), 2874 (C-N), 2928, 2949, 2966, 3147, 3435. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.55 (3H, с, Me-26), 0.81–0.85 (9H, м, Me-25, Me-29, Me-24), 0.87–0.92 (6H, м, Me-30, Me-23), 1.03 (3H, с, Me-27), 2.02 (3H, с, Me-2''), 2.18 (1H, д, J = 11.6, H-18), 2.41 (3H, с, Me-9'), 4.43–4.50 (1H, м, H-3), 5.12 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 9.5$, $\Delta\eta = 12.7$, 2H-1'), 5.17–5.21 (1H, м, H-12), 5.40 (2H, с, 2H-4'), 7.73 (1H, с, H-3'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 11.0 (C-9'), 15.5 (C-25 ξ), 16.7 (C-24 ξ), 16.9 (C-26 \times), 17.0 (C-29 \times), 18.1 (C-6), 21.1 (C-30), 21.3 (C-2''), 23.2 (C-11), 23.4 (C-27), 23.5 (C-16), 24.1 (C-2), 27.9 (C-15), 28.0 (C-23), 30.6 (C-21), 32.9 (C-7), 36.4 (C-22), 36.8 (C-10), 37.6 (C-1), 38.2 (C-4), 38.7 (C-20), 39 (C-19), 39.5 (C-8), 41.3 (C-6'), 42 (C-14), 47.4 (C-9), 48.1 (C-17), 52.6 (C-18), 55.2 (C-5), 57.8 (C-3'), 60.2 (C-1'), 80.9 (C-3), 111.9 (C-7'), 124.6 (C-5'), 125.6 (C-12), 137.8 (C-13), 143.3 (C-4'), 154.0 (C-8'), 167.9 (C-2'), 171.0 (C-1''), 176.9 (C-28). Найдено, m/z 749.4367. $[M]^+$ $C_{41}H_{59}N_5O_8$ Вычислено, m/z : 749.4358.



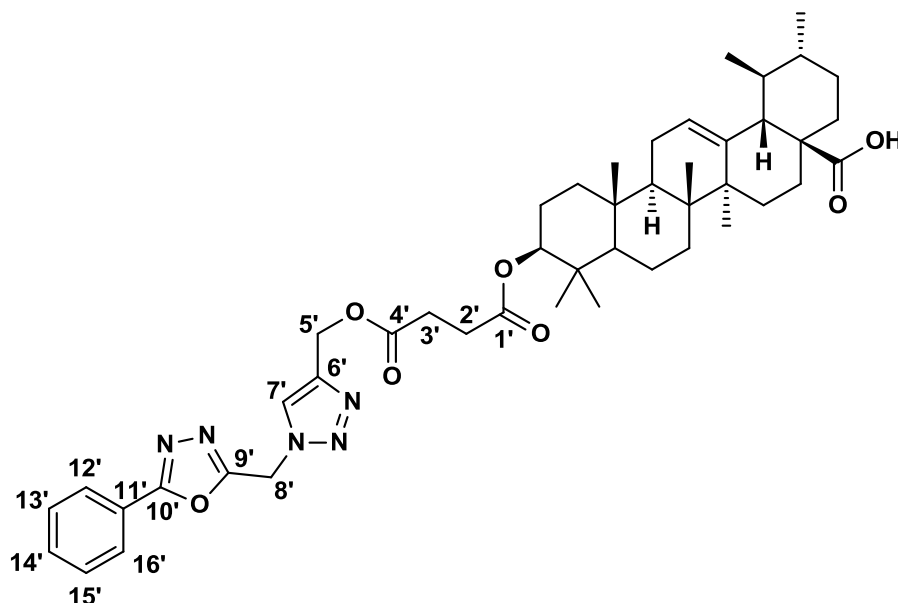
1-((4-метил-2-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил-3 β -ацетокси-луп-20(29)-ен-28-оат (**345б**)

Белый порошок. Выход 92%. $T_{пл}$ 89.8°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 600, 652, 667, 700, 756, 789, 849, 885, 916, 980, 1028 (C-O-C), 1041, 1107, 1130, 1149, 1196 (C-O-C), 1250 (C-O-C), 1317 (N \rightarrow O), 1375, 1390, 1454, 1479, 1520, 1556, 1610, 1641, 1726 (C=O), 2727 (C-N), 2872 (C-N), 2947, 3072, 3145. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.67 (3H, с, Me-25), 0.81 (9H, м, Me-24, Me-26, Me-27), 0.90 (3H, с, Me-23), 1.60 (1H, м, H-18), 1.65 (3H, с, Me-30), 2.01 (3H, с, Me-2''), 2.03–2.13 (1H, м, H-15), 2.43 (3H, с, Me-7'), 2.90–3.00 (1H, тд, $J_1 = 10.8$, $J_2 = 4.6$, H-19), 4.39–4.47 (1H, м, H-3), 4.58 (1H, уш.с., H-29), 4.71 (1H, уш.с., H-29), 5.18 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 12.9$, $\Delta\eta = 19.66$, 2H-1'), 5.41 (2H, АВ-

система, $J_{AB} = 10.6$, $\Delta\eta = 9.76$, 2H-4'), 7.79 (1H, с, H-3'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д): 11.0 (C-7'), 14.6 (C-27), 15.4 (C-24§), 16.1 (C-25§), 16.4 (C-26×), 18.1 (C-6), 19.3 (C-30), 20.8 (C-11), 21.3 (C-2''), 23.6 (C-12), 25.4 (C-2), 27.9 (C-23), 29.5 (C-21), 30.4 (C-15), 31.9 (C-16), 34.1 (C-22), 36.8 (C-7), 37.0 (C-10), 37.7 (C-4), 38.2 (C-13), 38.3 (C-1), 40.6 (C-8), 41.2 (C-4'), 42.3 (C-14), 46.8 (C-19), 49.3 (C-18), 50.3 (C-9), 55.3 (C-5), 56.5 (C-17), 56.8 (C-1'), 80.9 (C-3), 109.7 (C-29×), 111.8 (C-6'), 124.5 (C-3'), 144.3 (C-2'), 150.3 (C-20), 153.9 (C-5'), 171.0 (C-1''), 175.9 (C-28). Найдено, m/z : 691.4303. $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_6$ Вычислено, m/z : 691.4304.

Получение тритерпеновых производных, содержащих триазоло-оксадиазольные фрагменты при C-3 заместителях 350а-г, 351

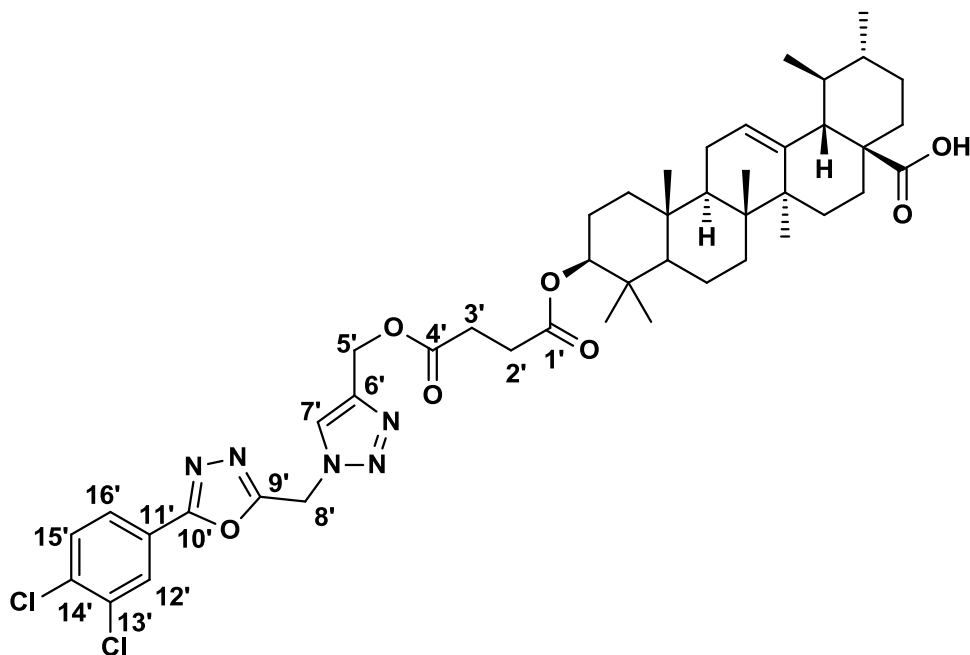
3 β -(4-оксо-4-(проп-2-инилокси)бутаноилокси)-урсоловую кислоту **340** (1 ммоль), азид (1,05 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,1 моль) растворяли в ДМФА (10 мл), перемешивали полчаса, добавляли CuBr (0,1 моль), реакцию вели в атмосфере азота в течении двух суток (контроль ТСХ, МТБЭ). Реакционную смесь выливали в воду со льдом, подкисляли 10% H_2SO_4 до pH=3, выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом, промывали водой до pH=7, сушили на воздухе. Вещество очищали колоночной хроматографией (элюент - МТБЭ/ CCl_4 , 15%).



3 β -(4-оксо-4-((1-((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метокси)-бутаноилокси)-урс-12-ен-28-оновая кислота (**350а**)

Желтый порошок. Выход 37%. $T_{\text{пл}}$ 141.8°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 661, 690, 712, 744, 775, 806, 829, 858, 881, 908, 928, 966, 993, 1016, 1047, 1070, 1090, 1105, 1161 (C-O-C), 1234 (C-O-C), 1254, 1271, 1315, 1369, 1377, 1389, 1421 (C-O), 1452, 1483, 1552,

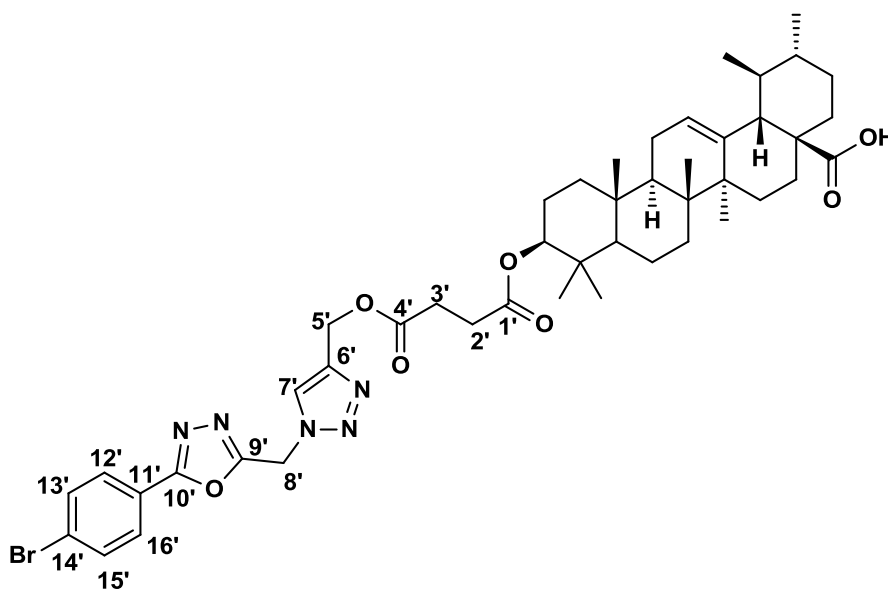
1578, 1591, 1610, 1693 (C=O), 1732 (C=O), 2623 (C-N), 2874 (C-N), 2928, 2945, 2970, 3145, 3442. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.74 (3H, с, Me-26), 0.79 (3H, с, Me-25), 0.81 (3H, с, Me-24), 0.83 (3H, д, $J_{29-19} = 6.4$, Me-29), 0.91 (3H, с, Me-23), 0.93 (3H, с, Me-30), 1.05 (3H, с, Me-27), 2.16 (1H, д, $J_{18-19} = 11.0$, H-18), 2.61 (4H, м, 2H-2', 2H-3'), 4.43-4.50 (1H, м, H-3), 5.18-5.22 (1H, м, H-12), 5.22-5.26 (2H, м, 2H-8'), 5.85 (2H, с, 2H-5'), 7.45-7.57 (3H, м, H-13', H-14', H-15'), 7.84 (1, с, H-7'), 8.00 (2H, д, $J = 7.2$, H-12', H-16'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 16.6 (C-24§), 16.9 (C-26×), 17.0 (C-29×), 18.0 (C-6), 21.1 (C-30), 23.2 (C-11), 23.4 (C-2), 23.5 (C-27), 24.0 (C-16), 27.9 (C-15), 28.0 (C-23), 29.0 (C-2'), 29.3 (C-3'), 30.5 (C-21), 32.7 (C-7), 36.6 (C-22), 36.8 (C-10), 37.6 (C-1), 38.1 (C-4), 38.7 (C-20), 38.9 (C-19), 39.4 (C-8), 41.8 (C-14), 44.1 (C-8'), 47.3 (C-9), 47.8 (C-17), 52.4 (C-18), 55.2 (C-5), 57.6 (C-5'), 81.3 (C-3), 122.9 (C-11'), 124.2 (C-7'), 125.5 (C-12), 127.1 (C-12'), 127.1 (C-16'), 129.1 (C-13'), 129.1 (C-15'), 132.3 (C-14'), 137.9 (C-13), 143.8 (C-6'), 159.9 (C-9'), 166.1 (C-10'), 171.7 (C-4'), 172.1 (C-1'), 183.6 (C-28). Найдено, m/z : 795.4559. $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{46}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_7$. Вычислено, m/z : 795.4566.



3β-(4-оксо-4-((1-((5-(3,4-дихлорофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метокси)-бутаноилокси)-урс-12-ен-28-оная кислота (**3506**)

Желтый порошок. Выход 38%. $T_{\text{пл}}$ 138.5°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 661, 677, 729, 758, 771, 810 (C-Cl), 829, 889, 908, 924, 966, 995, 1034, 1049, 1093, 1159, 1240 (C-O-C), 1255, 1271, 1315, 1350, 1377, 1389, 1410 (C-O-C), 1458, 1543, 1566, 1581, 1606, 1689 (C=O), 1732 (C=O), 2619 (C-N), 2872 (C-N), 2928, 2974, 3090, 3144, 3435. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.74 (3H, с, Me-26), 0.79 (3H, с, Me-25), 0.80 (3H, с, Me-24), 0.83 (3H, д, $J_{29-19} = 6.4$, Me-29), 0.91 (3H, с, Me-23), 0.93 (3H, с, Me-30), 1.05 (3H, с, Me-27), 2.16 (1H, д, $J_{18-19} = 11.1$, H-18), 2.55-2.66 (4H, м, 2H-2', 2H-3'), 4.42-4.49 (1H, м, H-3), 5.19-5.23

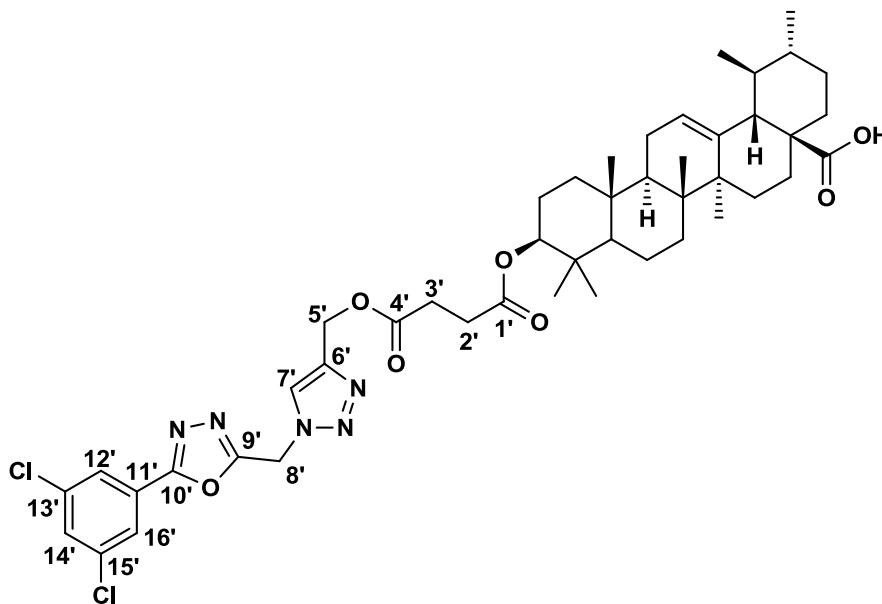
(1H, м, H-12), 5.23-5.25 (2H, д, J = 4.2, 2H-8'), 5.86 (2H, с, 2H-5'), 7.58 (1H, дд, J₁ = 8.3, J₂ = 1.3, H-16'), 7.83 (1H, с, H-7'), 7.86 (1H, ддд, J₁ = J₂ = 2.0, H-12'), 8.02 (1H, ддд, J₁ = J₂ = 1.8, H-15'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д): 15.4 (C-25§), 16.7 (C-24§), 17.0 (C-26×), 17.0 (C-29×), 18.0 (C-6), 21.1 (C-30), 23.2 (C-11), 23.4 (C-2), 23.5 (C-27), 24.0 (C-16), 27.9 (C-15), 28.0 (C-23), 29.0 (C-2'), 29.3 (C-3'), 30.5 (C-21), 32.7 (C-7), 36.6 (C-22), 36.8 (C-10), 37.6 (C-1), 38.1 (C-4), 38.7 (C-20), 38.9 (C-19), 39.4 (C-8), 41.8 (C-14), 44.1 (C-8'), 47.3 (C-9), 47.8 (C-17), 52.4 (C-18), 55.1 (C-5), 57.6 (C-5'), 81.4 (C-3), 122.6 (C-11'), 124.3 (C-7'), 125.5 (C-12), 126.1 (C-16'), 128.8 (C-12'), 131.4 (C-15'), 133.8 (C-14'), 137.0 (C-13'), 137.9 (C-13), 143.9 (C-6'), 160.3 (C-9'), 164.4 (C-10'), 171.8 (C-4'), 172.1 (C-1'), 183.4 (C-28). Найдено, m/z: 863.3800. [M]⁺ C₄₆H₅₉N₅O₇Cl₂. Вычислено, m/z: 863.3786.



3β-(4-Охо-4-((1-((5-(4-бромофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метокси)-бутаноилокси)-урс-12-ен-28-оная кислота (**350в**)

Желтый порошок. Выход 33%. T_{пл} 144.4°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 571 (C-Br), 661, 679, 694, 731, 758, 781, 806, 833, 881, 908, 966, 995, 1011, 1030, 1049, 1070, 1086, 1103, 1113, 1159, 1215 (C-O-C), 1238, 1255, 1273, 1315, 1367, 1377, 1387, 1410 (C-O-C), 1460, 1481, 1549, 1585, 1605, 1689 (C=O), 1730 (C=O), 2617 (C-N), 2872 (C-N), 2926, 2939, 2974, 3088, 3144, 3437. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.74 (3H, с, Me-26), 0.79 (3H, с, Me-25), 0.80 (3H, с, Me-24), 0.83 (3H, д, J₂₉₋₁₉ = 6.2, Me-29), 0.91 (3H, с, Me-23), 0.93 (3H, с, Me-30), 1.05 (3H, с, Me-27), 2.16 (1H, д, J₁₈₋₁₉ = 11.1, H-18), 2.56-2.66 (4H, м, 2H-2', 2H-3'), 4.42-4.49 (1H, м, H-3), 5.19-5.22 (1H, м, H-12), 5.22-5.26 (2H, м, 2H-8'), 5.85 (2H, с, 2H-5') 7.63 (2H, д, J = 8.6, H-13', H-15'), 7.83 (1H, с, H-7'), 7.87 (2H, д, J = 8.4, H-12', H-16'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д): 15.5 (C-25§), 16.7 (C-24§), 17.0 (C-26×), 17.0 (C-29×), 18.1 (C-6), 21.2 (C-30), 23.2 (C-11), 23.5 (C-2), 23.6 (C-27), 24.0 (C-16), 27.9

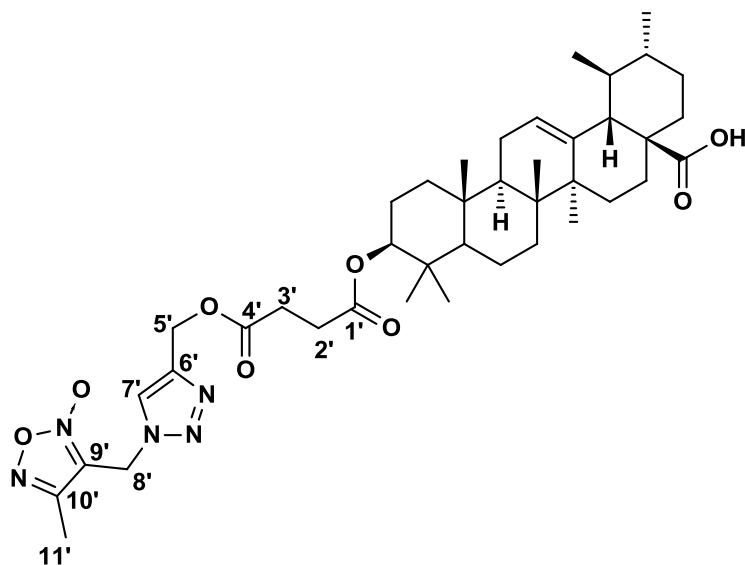
(C-15), 28.0 (C-23), 29.1 (C-2'), 29.4 (C-3'), 30.6 (C-21), 32.7 (C-7), 36.7 (C-22), 36.8 (C-10), 37.7 (C-1), 38.1 (C-4), 38.8 (C-20), 39.0 (C-19), 39.4 (C-8), 41.8 (C-14), 44.1 (C-8'), 47.4 (C-9), 47.9 (C-17), 52.5 (C-18), 55.2 (C-5), 57.7 (C-5'), 81.4 (C-3), 121.8 (C-11'), 124.3 (C-7'), 125.6 (C-12), 127.3 (C-14'), 128.5 (C-12'), 128.5 (C-16'), 132.6 (C-13'), 132.6 (C-15'), 137.9 (C-13), 143.9 (C-6'), 160.0 (C-9'), 165.5 (C-10'), 171.8 (C-4'), 172.2 (C-1'), 183.5 (C-28). Найдено, m/z : 873.3674. $[M]^+$ C₄₆H₆₀N₅O₇Br. Вычислено, m/z : 873.3671.



3β-(4-Охо-4-((1-((5-(3,5-дихлорофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-метокси)-бутаноилокси)-урс-12-ен-28-оная кислота (**350г**)

Желтый порошок. Выход 27%. $T_{пл}$ 145.6°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 667, 729, 771, 806 (C-Cl), 866, 908, 951, 968, 987, 1030, 1049, 1105, 1161, 1238 (C-O-C), 1255, 1271, 1315, 1377, 1390, 1412 (C-O-C), 1446, 1460, 1514, 1547, 1570, 1691 (C=O), 1732 (C=O), 2621 (C-N), 2874 (C-N), 2928, 2972, 3078, 3145, 3439. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.76 (3H, с, Me-26), 0.80 (6H, с, Me-25б Me-24), 0.84 (3H, д, $J_{29-19} = 6.4$, Me-29), 0.91 (3H, с, Me-23), 0.93 (3H, с, Me-30), 1.06 (3H, с, Me-27), 2.16 (1H, д, $J_{18-19} = 11.7$, H-18), 2.57-2.66 (4H, м, 2H-2', 2H-3'), 4.43-4.50 (1H, м, H-3), 5.21-5.27 (3H, м, H-12, 2H-8'), 5.86 (2H, с, 2H-5'), 7.53 (1H, у.с, H-14'), 7.83 (1H, с, H-7'), 8.00 (2H, с, H-12', H-16'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.4 (C-25§), 16.7 (C-24§), 17.0 (C-26×), 17.0 (C-29×), 18.0 (C-6), 21.1 (C-30), 23.2 (C-11), 23.4 (C-2), 23.5 (C-27), 24.0 (C-16), 27.9 (C-15), 28.0 (C-23), 29.0 (C-2'), 29.3 (C-3'), 30.5 (C-21), 32.7 (C-7), 36.7 (C-22), 36.8 (C-10), 37.6 (C-1), 38.1 (C-4), 38.7 (C-20), 38.9 (C-19), 39.4 (C-8), 41.8 (C-14), 44.1 (C-8'), 47.3 (C-9), 47.8 (C-17), 52.4 (C-18), 55.1 (C-5), 57.6 (C-5'), 81.4 (C-3), 124.4 (C-7'), 125.3 (C-12'), 125.3 (C-

16'), 125.4 (C-11'), 125.5 (C-12), 132.2 (C-14'), 136.1 (C-13'), 136.1 (C-15'), 137.9 (C-13), 143.9 (C-6'), 160.5 (C-9'), 164.0 (C-10'), 171.8 (C-4'), 172.1 (C-1'), 183.4 (C-28). Найдено, m/z : 863.3802. $[M]^+$ C₄₆H₅₉N₅O₇Cl₂. Вычислено, m/z : 863.3786.

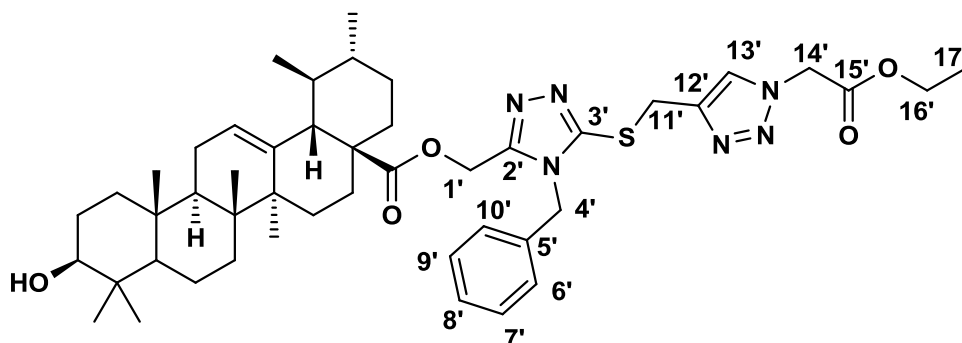


3β-(4-оксо-4-((1-((4-метил-2-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-бутаноилокси)-урс-12-ен-28-оная кислота (**351**)

Желтый порошок. Выход 76%. $T_{пл}$ 192.2°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 600, 660, 675, 771, 781, 793, 808, 829, 849, 881, 910, 924, 968, 991, 1020, 1045, 1103, 1159, 1188 (C-O-C), 1203 (C-O-C), 1236 (C-O-C), 1255, 1271 (N→O), 1315, 1369, 1389, 1423 (C-O-C), 1458, 1520, 1610, 1691 (C=O), 1732 (C=O), 2621 (C-N), 2874 (C-N), 2928, 2943, 2974, 3144, 3435. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.75 (3H, с, Me-26), 0.81 (3H, с, Me-25), 0.82 (3H, с, Me-24), 0.83 (3H, д, $J_{29-19} = 6.4$, Me-29), 0.92 (6H, с, Me-23, Me-30), 1.05 (3H, с, Me-27), 2.16 (1H, д, $J_{18-19} = 11.4$, H-18), 2.41 (3H, с, Me-10'), 2.58-2.66 (4H, м, 2H-2', 2H-3'), 4.45-4.51 (1H, м, H-3), 5.18-5.24 (3H, м, H-12, 2H-8'), 5.43 (2H, с, 2H-5'), 7.78 (1H, с, H-7'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 10.9 (C-11'), 15.4 (C-25§), 16.7 (C-24§), 17.0 (C-26×), 17.0 (C-29×), 18.0 (C-6), 21.1 (C-30), 23.2 (C-11), 23.4 (C-2), 23.5 (C-27), 23.9 (C-16), 27.9 (C-15), 29.0 (C-2'), 29.3 (C-3'), 30.5 (C-23), 32.7 (C-21), 36.6 (C-7), 36.8 (C-22), 37.6 (C-10), 38.1 (C-1), 38.7 (C-4), 38.8 (C-20), 38.9 (C-19), 39.4 (C-8), 41.3 (C-8'), 41.8 (C-14), 47.3 (C-9), 47.8 (C-17), 52.4 (C-18), 55.1 (C-5), 57.5 (C-5'), 81.3 (C-3), 111.9 (C-10'), 125.6 (C-12), 137.9 (C-13), 154.0 (C-9'), 171.8 (C-4'), 172.1 (C-1'), 183.9 (C-28). Найдено, m/z : 749.4358. $[M]^+$ C₄₁H₅₉N₅O₈. Вычислено, m/z : 733.4401.

Получение (4-бензил-5-((1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-метил-3β-гидроксиурс-12-ен-28-оата **353**

(4-бензил-3-пропаргилмеркапто-4Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил-3-гидроксиурс-12-ен-28-оат **324ж** (1 ммоль) и азидоэтилацетат (1,1 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл), добавляли $\text{CuSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ (0,2 ммоль), перемешивали 0,5 ч, добавляли аскорбат натрия (0,2 экв.) и триэтиламин (1 мл). Реакция протекает при 50°C , за ~4 ч (контроль ТСХ, МТБЭ). Реакционную смесь выливали в воду со льдом, подкисляли 10% раствором H_2SO_4 до $\text{pH}=3$, выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом, промывали водой до $\text{pH}=7$, сушили на воздухе. Вещество очищали колоночной хроматографией (элюент – смесь МТБЭ/ CCl_4 , 40%).



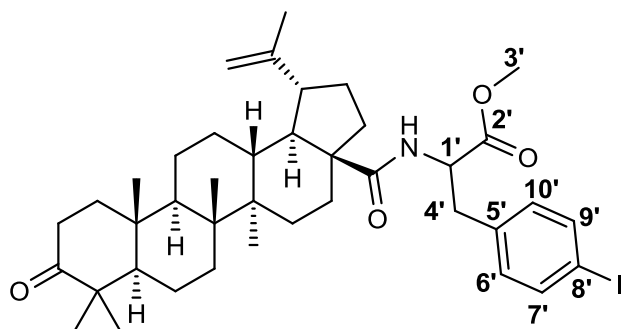
(4-бензил-5-((1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-метил-3β-гидроксиурс-12-ен-28-оат (**353**)

Белый порошок. Выход 49%. $T_{\text{пл}} 129.3^\circ\text{C}$ (разл.). ИК-спектр (КВг, ν , cm^{-1}): 474, 561, 582, 663, 677, 692, 727, 756, 796, 806, 829, 876, 912, 951, 976, 995, 1030, 1047, 1078, 1103, 1136, 1167 (C-O-C), 1182 (C-O-C), 1217 (C-O-C), 1267, 1306, 1358, 1377, 1396, 1454 (C-S), 1468, 1497, 1608, 1657, 1747 (C=O), 2872, 2928, 2945, 3064, 3090, 3145, 3425 (O-H). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 0.60 (3H, с, Me-26), 0.75 (3H, с, Me-25), 0.77 (3H, д, $J=6.2$, Me-29), 0.84 (3H, с, Me-24), 0.88 (3H, с, Me-30), 0.96 (3H, с, Me-23), 1.01 (3H, с, Me-27), 1.27 (3H, т, $J=7.1$, Me-17'), 2.09 (1H, д, $J=11.8$ Hz, H-18), 3.14-3.21 (1H, м, H-3), 4.22 (2H, к, $J=7.1$, 2H-16'), 4.45 (2H, с, 2H-11'), 4.99-5.09 (4H, м, 2H-1', 2H-4'), 5.13-5.17 (1H, м, H-12), 6.92-6.98 (2H, м, H-6', H-10'), 7.25-7.31 (3H, м, H-7', H-8', H-9'), 7.70 (1H, с, H-13'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д): 14.0 (C-17'), 15.3 (C-25§), 15.6 (C-24§), 16.8 (C-26×), 16.9 (C-29×), 18.2 (C-6), 21.0 (C-30), 23.2 (C-11), 23.5 (C-27), 24.0 (C-16), 27.1 (C-2), 27.7 (C-11'), 27.8 (C-15), 28.1 (C-23), 30.4 (C-21), 32.8 (C-7), 36.3 (C-22), 36.9 (C-10), 38.5 (C-4), 38.5 (C-19), 38.7 (C-1), 38.9 (C-20), 39.3 (C-8), 41.9 (C-14), 47.3 (C-17), 47.4 (C-9), 48.3 (C-4'), 50.8 (C-14'), 52.6 (C-18), 55.1 (C-5), 55.8 (C-1'), 62.4 (C-16'), 78.9 (C-3), 124.8 (C-13'), 125.7 (C-12), 126.4 (C-6'), 126.4 (C-10'), 128.4 (C-8'), 129.1 (C-7'), 129.1 (C-9'), 134.2 (C-5'), 137.9 (C-13), 143.8 (C-12'), 166.1 (C-15'), 176.8 (C-28). Найдено, m/z : 826.4800. $[\text{M}]^+ \text{C}_{47}\text{H}_{66}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, m/z : 826.4810.

3.6. Синтез алкинилкетонов на основе амида бетулоновой кислоты

Получение (4-иодфенил)аланиламида бетулоновой кислоты **356**

К холодному (0°C) раствору хлорангидрида бетулоновой кислоты (1 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) прибавляли по каплям триэтиламин (1 мл) и гидрохлорид метилового эфира пара-иодфенилаланина (1,8 ммоль, порциями). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 1 сут (контроль ТСХ, МТБэ/гексан = 1:1), промывали 10% H₂SO₄ (2x30 мл), NaHCO₃ (30 мл) и H₂O (35 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, растворитель отгоняли под вакуумом.

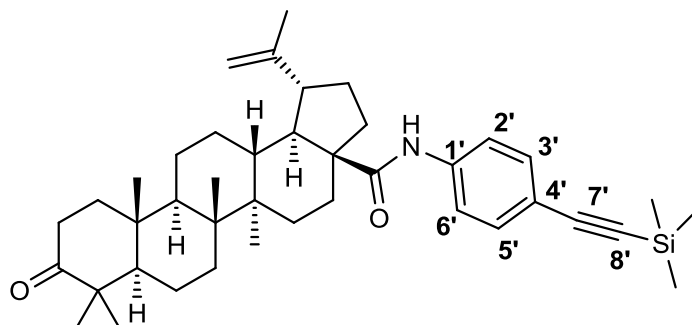


метил 3-(4-иодофенил)-2-(N-(3-оксолуп-20 (29) -ен-28-оил))аминопропаноат (**356**)

Белый порошок. Выход 93%. $T_{пл}$ 121.0°C (разл.). $[\alpha]_{20}^D = 38.3$ (с 0.355, CHCl₃). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 500 (C-I), 669 (C=C), 688, 712, 806, 1502, 1591, 1668 (C(=O)-N), 1703 (C=O), 1741, 3072 (C=CH₂), 3392 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.75 (3H, с, Me-25), 0.90 (6H, с, Me-26, Me-27), 1.01 (3H, с, Me-24), 1.05 (3H, с, Me-23), 1.63 (3H, с, Me-29), 2.86 (1H, дд, $J_1 = 13.9$, $J_2 = 9.1$, H-4'), 2.98 (1H, ддд, $J_1 = 11.5$, $J_2 = 3.9$, H-19), 3.13 (1H, дд, $J_1 = 13.9$, $J_2 = 4.9$, H-4'), 3.71 (3H, с, Me-3'), 4.55 (1H, уш.с., H-30), 4.67 (1H, уш.с., H-30), 4.78-4.87 (1H, м, H-1'), 5.83 (1H, д, $J = 8.1$, -NH), 6.90 (2H, д, $J = 8.1$, H-6', H-10'), 7.60 (2H, д, $J = 8.1$, H-7', H-9'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.4 (C-27), 15.7 (C-25), 15.9 (C-26), 19.4 (C-30, q), 19.8 (C-6), 21.0 (C-24), 21.3 (C-11), 25.5 (C-12), 26.6 (C-23), 29.1 (C-21), 30.6 (C-15), 33.6 (C-16), 33.5 (C-7), 34.1 (C-2), 36.9 (C-22), 37.5 (C-13), 37.7 (C-4'), 37.9 (C-10), 39.6 (C-1), 40.5 (C-8), 42.4 (C-14), 46.4 (C-19), 47.3 (C-4), 49.8 (C-18), 49.9 (C-9), 52.3 (C-1'), 52.4 (C-3'), 54.9 (C-5), 55.6 (C-17), 92.6 (C-8'), 109.4 (C-29), 130.9 (C-6',10'), 136.2 (C-5'), 137.7 (C-7',9'), 150.7 (C-20), 172.4 (C-2'), 175.9 (C-28), 218.3 (C-3). Найдено, m/z : 741.3254. $[M]^+$ C₄₀H₅₆NO₄I Вычислено, m/z : 741.3249.

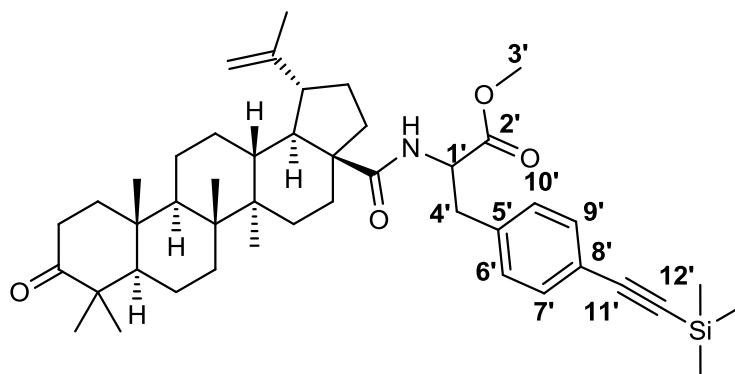
Получение триметилсилильных производных **357, 358**

Иодиды **52**, **356** (1 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,1 ммоль) и CuI (0,1 ммоль) суспендировали в толуоле (10 мл), прибавляли триметилсилилацетилен (1,5 ммоль) в токе аргона. Реакционную смесь нагревали до 50°C в атмосфере азота в течении 6 ч (контроль ТСХ, МТБэ/гексан = 1:1). Толуол отгоняли, вещество выделяли колоночной хроматографией (элюент МТБэ/ CCl_4 , 3%).



N-(4-((триметилсилил)этинил)фенил)-3-оксо-луп-20-(29)-ен-28-амид (**357**)

Желтый порошок. Выход 89%. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 542, 644 (C=C), 802 (Si-CH₃), 845, 864, 891, 920, 939, 964, 985, 1082, 1111, 1124, 1140, 1161, 1174, 1236, 1252, 1290, 1306, 1350, 1377, 1387, 1400, 1464, 1510, 1558, 1581, 1605, 1641 (-C(=O)-N), 1697 (C=O), 1797, 2154 (C≡C), 2870, 2953, 3010 (C-CH₂), 3074, 3441 (N-H). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.22 (9H, с, -SiMe₃), 0.90 (3H, с, Me-25), 0.94 (3H, с, Me-26), 0.97 (3H, с, Me-27), 0.98 (3H, с, Me-24), 1.03 (3H, с, Me-23), 1.67 (3H, с, Me-29), 3.13 (1H, ддд, J₁ = 11.1, J₂ = 4.4, H-19), 4.58 (1H, уш.с., H-30), 4.73 (1H, уш.с., H-30), 7.26 (1H, с, -NH), 7.37-7.44 (4H, м, H-2', H-3', H-5', H-6'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 0.00 (-SiMe₃), 14.5 (C-27), 15.9 (C-25), 15.9 (C-26), 19.5 (C-30), 19.6 (C-6), 21.0 (C-24), 21.4 (C-11), 25.5 (C-12), 26.5 (C-23), 29.5 (C-21), 30.7 (C-15), 33.6 (C-16), 33.8 (C-7), 34.1 (C-2), 36.9 (C-22), 37.5 (C-13), 38.0 (C-10), 39.6 (C-1), 40.6 (C-8), 42.5 (C-14), 46.4 (C-19), 47.3 (C-4), 50.0 (C-18), 50.1 (C-9), 55.0 (C-5), 56.6 (C-17), 93.4 (C-2''), 104.8 (C-1''), 109.6 (C-29), 118.3 (C-4'), 119.3 (C-2'), 119.3 (C-6'), 132.7 (C-3'), 132.7 (C-5'), 138.5 (C-1'), 150.5 (C-20), 174.5 (C-28), 218.3 (C-3). Найдено, m/z : 625.4307. $[\text{M}]^+$ C₄₁H₅₉NO₂Si Вычислено, m/z : 625.4310.



метил 3-(4-((триметилсилил)этинил)фенил)-2-(N-(3-оксолуп-20 (29) -ен-28-оил))аминопропаноат (**358**)

Желтый порошок. Выход 75%. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 667 (C=C), 700, 758, 802, 1508, 1641, 1670 (C(=O)-N), 1698 (C=O), 1745, 2158 (C≡C), 3074(C=CH₂), 3379 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.22 (9H, с, -SiMe₃), 0.80 (3H, с, Me-25), 0.90 (6H, с, Me-26, Me-27), 1.00 (3H, с, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23), 1.63 (3H, с, Me-29), 2.92 – 3.03 (2H, м, H-4', H-19), 3.13 (1H, дд, J₁ = 13.8, J₂ = 5.5, H-4'), 3.70 (3H, с, Me-3'), 4.55 (1H, уш.с., H-30), 4.68 (1H, уш.с., H-30), 4.77-4.84 (1H, м, H-1'), 5.83 (1H, д, J = 8.1, -NH), 7.07 (2H, д, J = 8.3, H-6', H-10'), 7.38 (2H, д, J = 8.3, H-7', H-9') . Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 0.01 (-SiMe₃), 14.5 (C-27), 15.9 (C- 25,26), 19.5 (C-30), 19.7 (C-6), 21.1 (C-24), 21.4 (C-11), 25.55 (C-12), 26.5 (C-23), 29.1 (C-21), 30.7 (C-15), 33.5 (C-16), 33.6 (C-7), 34.2 (C-2), 36.9 (C-22), 37.6 (C-13), 37.9 (C-4'), 38.1 (C-10), 39.7 (C-1), 40.6 (C-8), 42.4 (C-14), 46.5 (C-19), 47.4 (C-4), 49.8 (C-18), 50.0 (C- 9), 52.3 (C-1'), 52.5 (C-3'), 55.1 (C-5), 55.7 (C-17), 94.3 (C-12'), 104.6 (C-11'), 109.4 (C-29), 121.0 (C-8'), 128.9 (C-6',10'), 132.3 (C-7',9'), 137.0 (C-5'), 150.7 (C-20), 172.4 (C-2'), 175.9 (C-28), 218.1 (C-3). Найдено, m/z : 711.4673. [M]⁺ C₄₅H₆₅NO₄Si Вычислено, m/z : 711.4677.

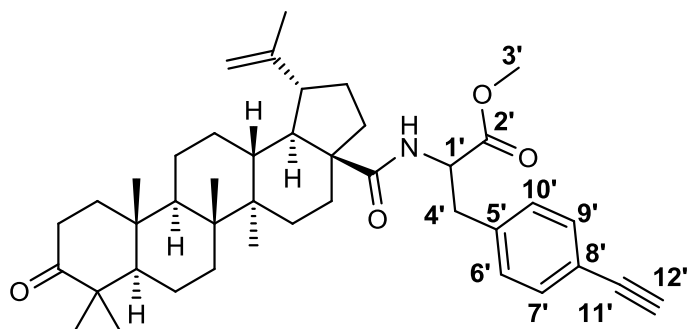
Десилилирование соединений 357, 358

Процедура А

К холодному раствору триметилсилильного производного **357** или **358** (1 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли по каплям раствор Bu₄NF×3H₂O (1,25 ммоль) в CH₂Cl₂. Реакционную смесь выдерживали на холоду в течение 0,5 ч (контроль ТСХ, МТБэ/гексан = 1:1). CH₂Cl₂ растворитель отгоняли в вакууме, вещество выделяли колоночной хроматографией (элюент МТБэ/CCl₄, 5%).

Процедура Б.

К холодному раствору триметилсилильного производного **357** или **358** (1 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли порционно NH₄F (10 ммоль). Реакционную смесь выдерживали 3 сут, в атмосфере азота при комнатной температуре. Метанол упаривали под вакуумом, реакцию смесь растворяли в CH₂Cl₂, отфильтровывали NH₄F. Вещество выделяли колоночной хроматографией (элюент МТБэ/CCl₄, 5%).

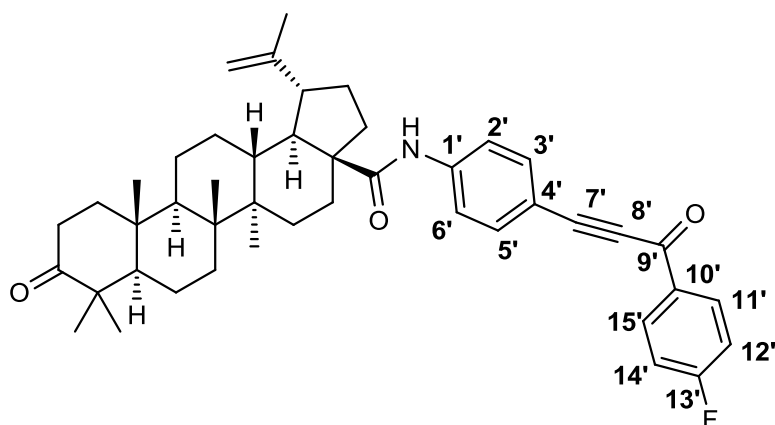


метил 3-(4-этинилфенил)-2-(N-(3-оксолуп-20 (29) -ен-28-оил))аминопропаноат
(359)

Белый порошок. Выход 60%. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 646 (C=C), 700, 733, 825, 1508, 1642, 1666 (C(=O)-N), 1703 (C=O), 1743, 2249 (C≡C), 3074 (C=CH₂), 3300 (C≡CH), 3375 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.76 (3H, с, Me-25), 0.88 (6H, с, Me-26), 0.89 (3H, с, Me-27), 1.00 (3H, с, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23), 1.63 (3H, с, Me-29), 2.90 – 3.02 (2H, м, H-4', H-19), 3.02 (1H, с, H-12'), 3.17 (1H, дд, J₁ = 13.8, J₂ = 5.2, H-4'), 3.71 (3H, с, Me-3'), 4.54 (1H, уш.с., H-30), 4.67 (1H, уш.с., H-30), 4.79 - 4.86 (1H, м, H-1'), 5.84 (1H, д, J = 8.1, -NH), 7.10 (2H, д, J = 8.1, H-6', H-10'), 7.40 (2H, д, J = 8.1, H-7', H-9'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.4 (C-27), 15.7 (C-25), 15.9 (C-26), 19.4 (C-30), 19.6 (C-6), 21.0 (C-24), 21.3 (C-11), 25.5 (C-12), 26.6 (C-23), 29.1 (C-21), 30.6 (C-15), 33.4 (C-16), 33.5 (C-7), 34.1 (C-2), 36.8 (C-22), 37.5 (C-13), 37.9 (C-4'), 38.1 (C-10), 39.6 (C-1), 40.5 (C-8, s), 42.4 (C-14), 46.5 (C-19), 47.3 (C-4), 49.8 (C-18), 49.9 (C-9), 52.4 (C-1'), 52.5 (C-3'), 54.9 (C-5), 55.6 (C-17), 77.3 (C-11'), 83.3 (C-12'), 109.4 (C-29), 120.9 (C-8'), 129.0 (C-6',10'), 132.4 (C-7',9'), 137.4 (C-5'), 150.7 (C-20), 172.4 (C-2'), 175.9 (C-28), 218.2 (C-3). Найдено, m/z : 639.4282. [M]⁺ C₄₂H₅₇NO₄ Вычислено, m/z : 639.4289.

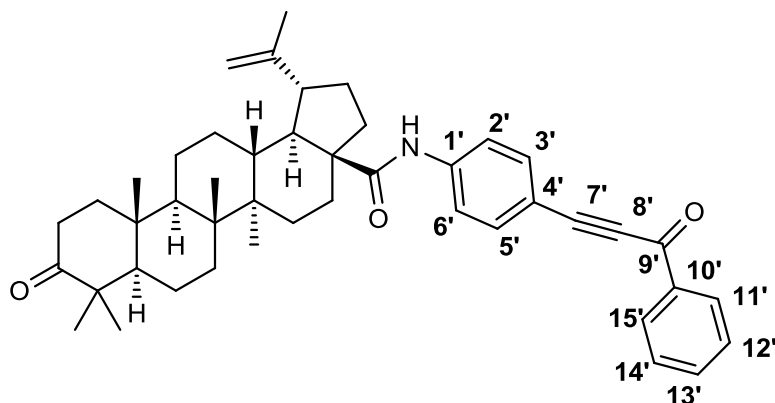
Получение алкинилкетонов 361а-в, 362а-б

К раствору свежеприготовленного хлорангирида **360а-в** (2 ммоль) в толуоле (15 мл) прибавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (0,02 ммоль), PPh₃ (0,05 ммоль), CuI (0,05 ммоль) и Et₃N (0,5 мл). Алкины **52** или **359** (1 ммоль) добавляли в токе аргона. Реакцию проводили в атмосфере аргона при 70°C в течение 7 ч (контроль ТСХ, МТБэ/гексан = 1:2). Толуол отгоняли, вещество выделяли колоночной хроматографией (элюент МТБэ/ CCl₄, 7%).



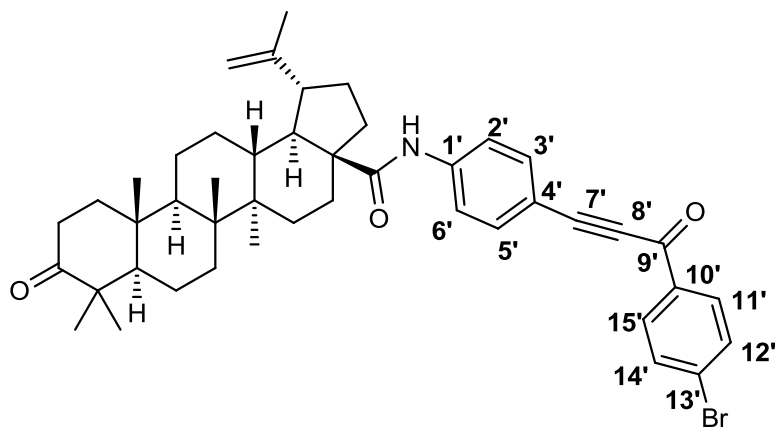
N-(4-(3-(4-фторофенил)-3-оксопроп-1-инил)фенил)-3-оксо-луп-20-(29)-ен-28-амид
(361a)

Желтый порошок. Выход 71%. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 667 (C=C), 702, 795, 822, 1124, 1151, 1306, 1350 (C-F), 1506, 1599, 1647 (C(=O)-N), 1695 (C=O), 2195 (C \equiv C), 3074 (C=CH₂), 3439 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.91 (3H, с, Me-25), 0.96 (3H, с, Me-26), 0.99 (6H, с, Me-27, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23), 1.68 (3H, с, Me-29), 3.13 (1H, ддд, J₁ = 11.1, J₂ = 4.3, H-19), 4.61 (1H, уш.с., H-30), 4.75 (1H, уш.с., H-30), 7.17 (2H, м, H-11', H-15'), 7.39 (1H, с, -NH), 7.61 (4H, м, H-2', H-3', H-5', H-6'), 8.22 (2H, м, H-12', H-14'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.5 (C-27), 15.9 (C-25,26), 19.4 (C-30), 19.6 (C-6), 21.0 (C-24), 21.4 (C-11), 25.5 (C-12), 26.5 (C-23), 29.6 (C-21), 30.6 (C-15), 33.6 (C-16), 33.7 (C-7), 34.1 (C-2), 36.9 (C-22), 37.5 (C-13), 37.9 (C-10), 39.6 (C-1), 40.6 (C-8), 42.5 (C-14), 46.3 (C-19), 47.3 (C-4), 49.9 (C-18), 50.1 (C-9), 54.9 (C-5), 56.8 (C-17), 86.7 (C-8'), 94.0 (C-7'), 109.7 (C-29), 114.5 (C-4'), 115.8 (C-12', 14', д, J_{CF} = 21.8 Гц), 119.6 (C-2',6'), 132.2 (C-11', 15', J_{CF} = 8.8 Гц), 133.3 (C-10', J_{CF} = 2.2 Гц), 134.2 (C-3',5'), 141.1 (C-1'), 150.4 (C-20), 166.4 (C-13', J_{CF} = 256.7 Гц), 174.9 (C-9'), 176.4 (C-28), 218.3 (C-3). Найдено *m/z*: 675.4078. [M]⁺ C₄₅H₅₄NO₃F. Вычислено *m/z*: 675.4082.



N-(4-(3-фенил-3-оксопроп-1-инил)фенил)-3-оксо-луп-20-(29)-ен-28-амид (361b)

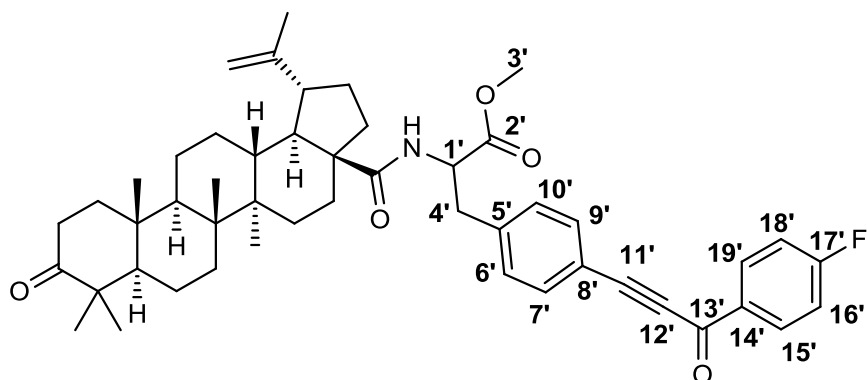
Желтый порошок. Выход 59%. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 669, 702, 762, 795, 837, 1512, 1581, 1601, 1641 (C(=O)-N), 1701 (C=O), 2193 (C \equiv C), 3066 (C=CH₂), 3369, 3402, 3433 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.91 (3H, с, Me-25), 0.96 (3H, с, Me-26), 0.99 (6H, с, Me-27, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23), 1.68 (3H, с, Me-29), 3.14 (1H, ддд, J₁ = 11.1, J₂ = 4.4, H-19), 4.60 (1H, уш.с., H-30), 4.74 (1H, уш.с., H-30), 7.44 (1H, с, -NH), 7.48-7.53 (2H, м, H-2', H-6') 7.56-7.66 (5H, м, H-11' - H-15'), 8.18 - 8.22 (2H, м, H-3', H-5') . Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.5 (C-27), 15.9 (C-25,26), 19.4 (C-30), 19.6 (C-6), 21.0 (C-24), 21.4 (C-11), 25.5 (C-12), 26.5 (C-23), 29.6 (C-21), 30.7 (C-15), 33.6 (C-16), 33.7 (C-7), 34.2 (C-2), 36.9 (C-22), 37.5 (C-13), 38.0 (C-10), 39.6 (C-1), 40.6 (C-8), 42.6 (C-14), 46.4 (C-19), 47.3 (C-4), 49.9 (C-18), 50.1 (C-9), 55.0 (C-5), 56.8 (C-17), 87.0 (C-8'), 93.66 (C-7'), 109.7 (C-29), 114.8 (C-4'), 119.5 (C-2',6'), 128.6 (C-11',15'), 129.5 (C-12',14'), 134.1 (C-13'), 134.3 (C-3',5'), 136.8 (C-10'), 140.9 (C-1'), 150.4 (C-20), 174.8 (C-9'), 178.1 (C-28), 218.2 (C-3) . Найдено, m/z : 656.4085. [M]⁺ C₄₅H₅₅NO₃ Вычислено, m/z : 657.4177.



N-(4-(3-(4-бромфенил)-3-оксипроп-1-инил)фенил)-3-оксо-луп-20-(29)-ен-28-амид
(361v)

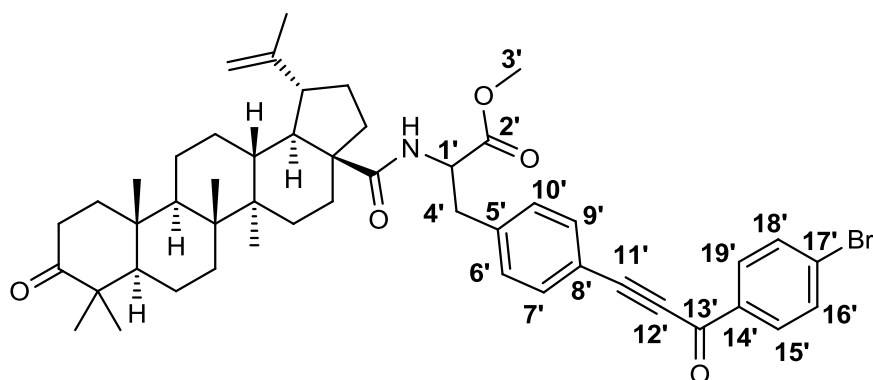
Желтый порошок. Выход 65%. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 536, 559 (C-Br), 602, 663 (C=C), 694, 754, 785, 829, 1509, 1589, 1613, 1659 (C(=O)-N), 1702 (C=O), 2197 (C \equiv C), 3435 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.91 (3H, с, Me-25), 0.95 (3H, с, Me-26), 0.99 (6H, с, Me-27, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23), 1.68 (3H, с, Me-29), 3.13 (1H, ддд, J₁ = 11.2, J₂ = 4.5, H-19), 4.60 (1H, уш.с., H-30), 4.74 (1H, уш.с., H-30), 7.46 (1H, с, -NH), 7.58 (2H, д, J = 8.4, H-11', H-15'), 7.64 (4H, м, H-2', H-3', H-5', H-6'), 8.05 (2H, д, J = 8.4, H-12', H-14') . Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.5 (C-27), 15.9 (C-25), 16.0 (C-26), 19.5 (C-30), 19.6 (C-6), 21.0 (C-24), 21.4 (C-11), 25.6 (C-12), 26.5 (C-23), 29.6 (C-21), 30.7 (C-15), 33.6 (C-16), 33.7 (C-7), 34.1 (C-2), 36.9 (C-22), 37.6 (C-13), 37.9 (C-10), 39.6 (C-1), 40.7 (C-8), 42.6 (C-14), 46.3 (C-19), 47.3 (C-4), 50.0 (C-18), 50.2 (C-9), 55.0 (C-5), 56.8 (C-17), 86.7 (C-8'), 94.3 (C-7'), 109.7 (C-29), 114.4 (C-4'), 119.6 (C-2',6'), 128.0 (C-12',14'), 129.4

(C-13'), 131.6 (C-11',15'), 134.3 (C-3',5'), 135.8 (C-10'), 141.2 (C-1'), 150.4 (C-20), 174.9 (C-9'), 176.8 (C-28), 218.1 (C-3). Найдено, m/z : 736.3366. $[M]^+$ C₄₅H₅₄NO₃Br. Вычислено, m/z : 735.3282.



метил 3-(4-(3-(4-фторофенил)-3-оксопроп-1-инил)фенил)-2-(N-(3-оксолуп-20 (29) -ен-28-оил))аминопропаноат (**362a**)

Желтый порошок. Выход 69%. ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 679 (C=C), 698, 733, 754, 787, 822, 1119, 1147, 1311, 1348 (C-F), 1504, 1605, 1666 (C(=O)-N), 1701 (C=O), 1759, 2199 (C≡C), 3072 (C=CH₂), 3460 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.69 (3H, с, Me-25), 0.77 (6H, с, Me-26), 0.81 (3H, с, Me-27), 0.86 (3H, с, Me-24), 0.89 (3H, с, Me-23), 1.62 (3H, с, Me-29), 2.90 – 3.00 (2H, м, H-4', H-19), 3.27 (1H, дд, J₁ = 13.5, J₂ = 5.4, H-4'), 3.73 (3H, с, Me-3'), 4.53 (1H, уш.с., H-30), 4.66 (1H, уш.с., H-30), 4.86 - 4.92 (1H, м, H-1'), 5.88 (1H, д, J = 8.7, -NH), 7.17 (2H, м, H-15', H-19'), 7.24 (2H, д, J = 8.0, H-6', H-10'), 7.61 (2H, д, J = 8.1, H-7', H-9'), 8.25 (2H, м, H-16', H-18'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.4 (C-27), 15.8 (C-25), 15.9 (C-26), 19.4 (C-30), 19.6 (C-6), 20.8 (C-24), 21.3 (C-11), 25.4 (C-12), 26.3 (C-23), 29.1 (C-21), 30.6 (C-15), 33.5 (C-16), 33.6 (C-7), 34.1 (C-2), 36.8 (C-22), 37.4 (C-13), 37.9 (C-4'), 38.5 (C-10), 39.6 (C-1), 40.5 (C-8), 42.4 (C-14), 46.4 (C-19), 47.2 (C-4), 49.8 (C-18), 49.9 (C-9), 52.3 (C-1'), 52.6 (C-3'), 55.0 (C-5), 55.7 (C-17), 86.9 (C-12'), 93.0 (C-11'), 109.5 (C-29), 115.9 (C-16', 18', J_{CF} = 22.1 Гц), 118.7 (C-8'), 129.5 (C-6',10'), 132.2 (C-14',19', J_{CF} = 9.8 Гц), 133.3 (C-14', J_{CF} = 2.3 Гц), 133.6 (C-7',9'), 140.3 (C-5'), 150.7 (C-20), 166.5 (C-17', J_{CF} = 256.9 Гц), 172.3 (C-2'), 175.9 (C-28), 176.1 (C-13'), 218.1 (C-3). Найдено, m/z : 761.4445. $[M]^+$ C₄₉H₆₀NO₅F. Вычислено, m/z : 761.4450.

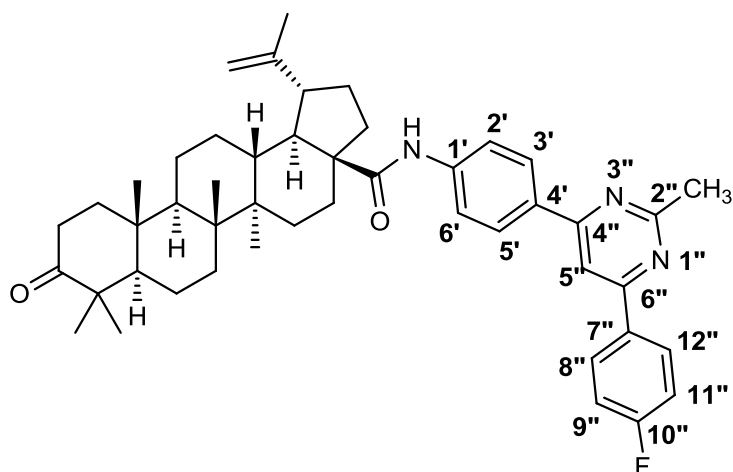


метил 3-(4-(3-(4-бромфенил)-3-оксопроп-1-инил)фенил)-2-(N-(3-оксолуп-20 (29) -ен-28-оил))аминопропаноат (**362b**)

Желтый порошок. Выход 62%. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 500, 527, 542, 557, 582 (C-Br), 673 (C=C), 702, 742, 754, 789, 802, 825, 1500, 1625, 1686 (C(=O)-N), 1703 (C=O), 1759, 2197 (C \equiv C), 3068 (C=CH₂), 3271 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.68 (3H, с, Me-25), 0.77 (6H, с, Me-26), 0.81 (3H, с, Me-27), 0.86 (3H, с, Me-24), 0.89 (3H, с, Me-23), 1.61 (3H, с, Me-29), 2.92 (1H, м, H-4'), 3.17 - 3.31 (2H, м, H-19, H-4'), 3.37 (3H, с, Me-3'), 4.53 (1H, уш.с., H-30), 4.66 (1H, уш.с., H-30), 4.89 (1H, м, H-1'), 5.86 (1H, д, J = 8.7, -NH), 7.51 (2H, д, J = 8.8, H-15', H-19'), 7.62 (4H, м, H-6', H-7', H-9', H-10'), 8.04 (2H, д, J = 8.8, H-16', H-18'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 14.4 (C-27), 15.8 (C-25,26), 19.4 (C-30), 19.6 (C-6), 20.8 (C-24), 21.2 (C-11), 25.4 (C-12), 26.2 (C-23), 29.1 (C-21), 30.6 (C-15), 33.4 (C-16), 33.5 (C-7), 34.1 (C-2), 36.8 (C-22), 37.3 (C-13), 37.9 (C-4'), 38.4 (C-10), 39.5 (C-1), 40.4 (C-8), 42.3 (C-14), 46.4 (C-19), 47.2 (C-4), 49.7 (C-18), 49.8 (C-9), 52.3 (C-1'), 52.6 (C-3'), 54.9 (C-5), 55.6 (C-17), 86.8 (C-12'), 93.5 (C-11'), 109.5 (C-29), 118.5 (C-8'), 128.0 (C-16',18'), 129.5 (C-6',10'), 129.7 (C-17'), 131.6 (C-15',19'), 133.7 (C-7',9'), 135.5 (C-14'), 140.4 (C-5'), 150.6 (C-20), 172.3 (C-13'), 175.9 (C-28), 176.6 (C-2'), 218.2 (C-3). Найдено, m/z : 821.3656. [M]⁺ C₄₉H₆₀NO₅Br. Вычислено, m/z : 821.3649.

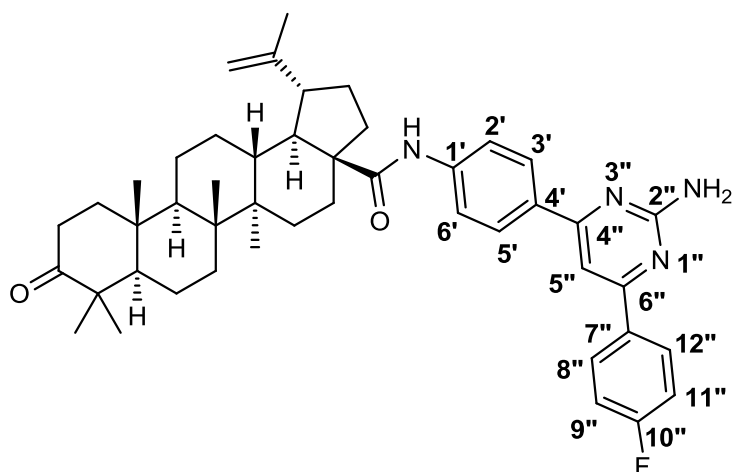
3.7. Синтез конъюгатов лупановых тритерпеноидов с арилпиримидинами

Смесь алкинилкетона **361a-в** или **362a-б** (1 ммоль), амидина **363a-в** (2 ммоль) и K₂CO₃ (5 ммоль) растворяли в ацетонитриле (15 мл), кипятили в течение 10 ч (контроль ТСХ, МТБЭ/гексан = 1:1). Ацетонитрил отгоняли, реакционную смесь растворяли в CH₂Cl₂, промывали 5% HCl (30 мл) и H₂O до pH = 7. Органический слой сушили над Na₂SO₄, растворитель отгоняли. Вещества были очищены колоночной хроматографией (элюент МТБЭ/ CCl₄, 6% для метильных производных, 20% для аминопроизводных, 10% для фенильных производных).



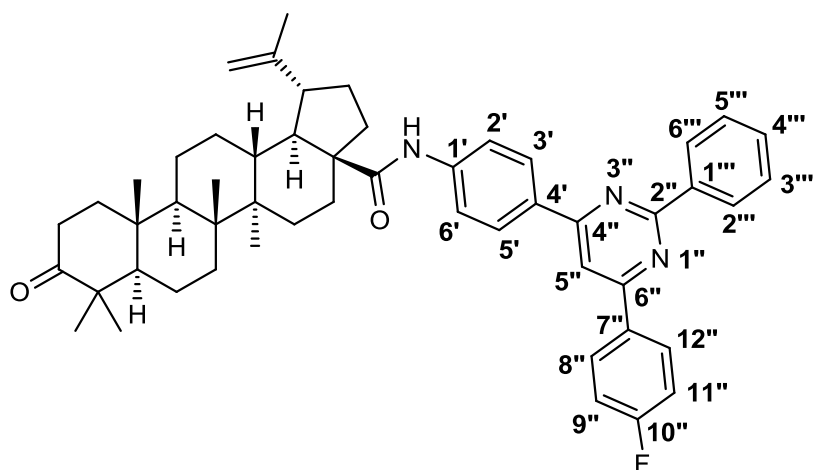
N-(4-(6-(4-фторофенил)-2-метилпиримидин-4-ил)фенил)-3-оксо-луп-20-(29)-ен-28-амид (**364a**)

Белый порошок. Выход 89%. $T_{пл}$ 166.1°C (разл.). $[\alpha]_{20}^D = -23.7$ (с 0.455, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 660 (C=C, C=N), 669, 762, 789, 845, 1115, 1157, 1315, 1346, 1367 (C-F), 1510, 1531, 1583, 1605, 1624, 1664 (C(=O)-N), 1703 (C=O), 3068 (C=CH₂), 3352 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.91 (3H, с, Me-25), 0.96 (3H, с, Me-26), 0.98 (3H, с, Me-27), 0.99 (3H, с, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23), 1.69 (3H, с, Me-29), 2.82 (3H, с, Me-1''), 3.17 (1H, ддд, $J_1 = 10.9$, $J_2 = 4.2$, H-19), 4.61 (1H, уш.с., H-30), 4.76 (1H, уш.с., H-30), 7.18 (2H, м, H-8'', H-15''), 7.39 (1H, с, -NH), 7.65 (2H, д, $J = 8.9$, H-2', H-6'), 7.79 (1H, с, H-5''), 8.06 - 8.16 (4H, м, H-3', H-5', H-9'', H-11''). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.6 (C-27), 15.9 (C-25,26), 19.5 (C-30), 19.6 (C-6), 21.0 (C-24), 21.4 (C-11), 25.6 (C-12), 26.4 (CH₃-pyrimidine), 26.5 (C-23), 29.6 (C-21), 30.8 (C-15), 33.6 (C-16), 33.8 (C-7), 34.1 (C-2), 36.9 (C-22), 37.6 (C-13), 38.0 (C-10), 39.6 (C-1), 40.7 (C-8), 42.6 (C-14), 46.4 (C-19), 47.3 (C-4), 50.0 (C-18), 50.2 (C-9), 55.0 (C-5), 56.7 (C-17), 108.9 (C-5''), 109.6 (C-29), 115.9 (C-9'',11'', $J_{CF} = 21.7$ Гц), 119.8 (C-2',6'), 127.9 (C-3',5''), 129.2 (C-8'',12'', $J_{CF} = 8.6$ Гц), 132.8 (C-4'), 133.6 (C-7'', $J_{CF} = 2.9$ Гц), 140.8 (C-1'), 150.5 (C-20), 163.6 (C-4'',6''), 164.3 (C-10'', $J_{CF} = 250.6$ Гц), 168.5 (C-2''), 174.7 (C-28), 218.1 (C-3). Найдено, m/z : 715.4519. $[M]^+$ C₄₇H₅₈N₃O₂F. Вычислено, m/z : 715.4508.



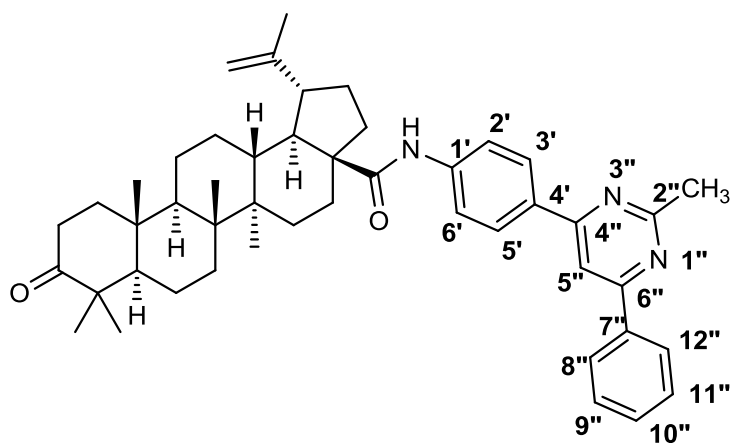
N-(4-(6-(4-фторофенил)-2-аминопиримидин-4-ил)фенил)-3-оксо-луп-20-(29)-ен-28-амид (**3646**)

Белый порошок. Выход 76%. $T_{пл}$ 190.3°C (разл.). $[\alpha]_{20}^D = -16.0$ (с 0.250, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 658 (C=C, C=N), 673, 712, 827, 854, 1117, 1157, 1308, 1367 (C-F), 1510, 1541, 1576, 1599, 1625, 1653 (C(=O)-N), 1695 (C=O), 3072 (C=CH₂), 3425, 3531. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.90 (3H, с, Me-25), 0.96 (3H, с, Me-26), 0.98 (3H, с, Me-27), 0.99 (3H, с, Me-24), 1.03 (3H, с, Me-23), 1.69 (3H, с, Me-29), 3.17 (1H, ддд, $J_1 = 10.9$, $J_2 = 4.9$, H-19), 4.60 (1H, уш.с., H-30), 4.75 (1H, уш.с., H-30), 5.36 (2H, с, -NH₂), 7.16 (2H, м, H-8'', H-15''), 7.36 (1H, с, H-5''), 7.46 (1H, с, -NH), 7.64 (2H, д, $J = 8.1$, H-2', H-6'), 8.00 - 8.08 (4H, м, H-3', H-5', H-9'', H-11''). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.6 (C-27), 15.9 (C-25,26), 19.5 (C-30), 19.6 (C-6), 21.0 (C-24), 21.5 (C-11), 25.6 (C-12), 26.6 (C-23), 29.6 (C-21), 30.8 (C-15), 33.6 (C-16), 33.7 (C-7), 34.1 (C-2), 36.9 (C-22), 37.6 (C-13), 38.0 (C-10), 39.6 (C-1), 40.7 (C-8), 42.6 (C-14), 46.4 (C-19), 47.3 (C-4), 50.0 (C-18), 50.3 (C-9), 55.0 (C-5), 56.8 (C-17), 102.7 (C-5''), 109.6 (C-29), 116.2 (C-9'',11'', $J_{CF} = 21.5$ Гц), 120.2 (C-2',6'), 128.4 (C-3',5'), 129.9 (C-8'',12'', $J_{CF} = 8.7$ Гц), 132.7 (C-4'), 133.7 (C-7'', $J_{CF} = 3.8$ Гц), 142.6 (C-1'), 150.5 (C-20), 163.6, 164.0, 164.4 (C-2'',4'',6''), 164.6 (C-10'', $J_{CF} = 250.4$ Гц), 175.2 (C-28), 218.0 (C-3). Найдено, m/z : 716.4451. $[M]^+$ C₄₆H₅₇N₄O₂F. Вычислено, m/z : 716.4460.



N-(4-(6-(4-фторофенил)-2-фенилпиримидин-4-ил)фенил)-3-оксо-луп-20-(29)-ен-28-амид (**364в**)

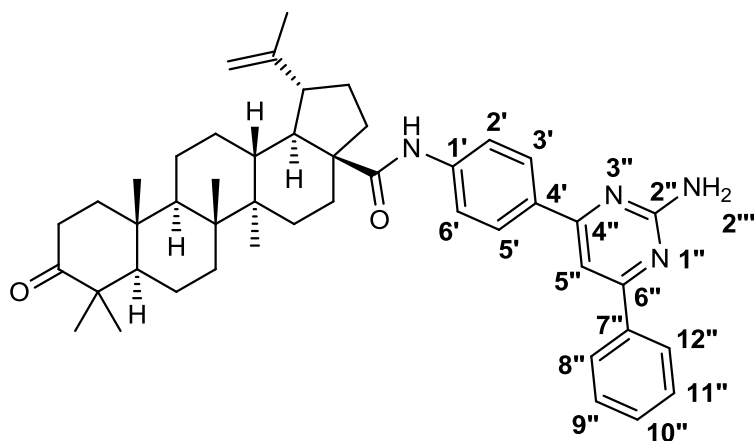
Белый порошок. Выход 70%. $T_{пл}$ 208.0°C (разл.). $[\alpha]_{20}^D = -24.0$ (с 0.150, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 660 (C=C, C=N), 696, 795, 820, 837, 1119, 1157, 1176, 1308, 1365 (C-F), 1508, 1520, 1572, 1591, 1605, 1641 (C(=O)-N), 1695 (C=O), 3070 (C=CH₂), 3441 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.91 (3H, с, Me-25), 0.96-0.99 (6H, с, Me-26, Me-27), 1.01 (3H, с, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23), 1.70 (3H, с, Me-29), 3.19 (1H, ддд, $J_1 = 10.6$, $J_2 = 3.9$, H-19), 4.62 (1H, уш.с., H-30), 4.77 (1H, уш.с., H-30), 7.18 (2H, м, H-8'', H-15''), 7.41 (1H, с, -NH), 7.44-7.61 (3H, м, H-3''', H-4''', H-5'''), 7.69 (2H, д, $J = 8.9$, H-2', H-6'), 7.91 (1H, с, H-5''), 8.22 - 8.33 (4H, м, H-3', H-5', H-9'', H-11''), 8.71-8.74 (2H, м, H-5''', H-6'''). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.5 (C-27), 15.9 (C-25,26), 19.5 (C-30), 19.6 (C-6), 21.0 (C-24), 21.4 (C-11), 25.6 (C-12), 26.5 (C-23), 29.6 (C-21), 30.8 (C-15), 33.6 (C-16), 33.8 (C-7), 34.1 (C-2), 36.9 (C-22), 37.6 (C-13), 38.1 (C-10), 39.6 (C-1), 40.7 (C-8), 42.6 (C-14), 46.4 (C-19), 47.3 (C-4), 50.0 (C-18), 50.2 (C-9), 55.0 (C-5), 56.7 (C-17), 109.2 (C-5'), 109.7 (C-29), 115.8 (C-9'', 11'', $J_{CF} = 22.8$ Гц), 119.9 (C-2', 6'), 127.9 (C-3', 5'), 128.4 (C-5''', 6'''), 128.5 (4'''), 129.2 (C-8'', 12'', $J_{CF} = 8.4$ Гц), 130.6 (C-3''', 5'''), 132.6 (C-4'), 133.6 (C-7'', $J_{CF} = 3.1$ Гц), 138.0 (C-1'''), 140.8 (C-1'), 150.5 (C-20), 163.6, 164.0, 164.4 (C-2'', 4'', 6''), 164.5 (C-10'', $J_{CF} = 250.6$ Гц), 174.7 (C-28), 218.2 (C-3). Найдено, m/z : 777.4658. $[M]^+$ C₅₂H₆₀N₃O₂F. Вычислено, m/z : 777.4664.



N-(4-(6-фенил-2-метилпиримидин-4-ил)фенил)-3-оксо-луп-20-(29)-ен-28-амид

(365a)

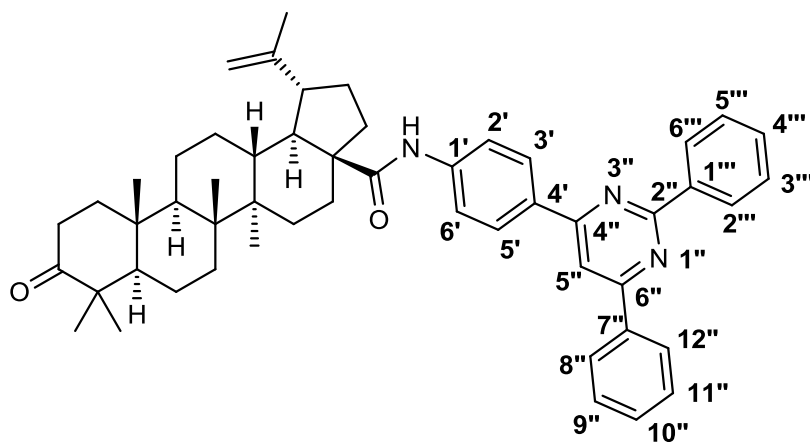
Белый порошок. Выход 83%. $T_{пл}$ 165.1°C (разл.). $[\alpha]_{20}^D = -18.6$ (с 0.285, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 673 (C=C), 702, 742, 754, 789, 802, 825, 1516, 1533, 1578, 1587, 1608, 1641 (C(=O)-N), 1695 (C=O), 3070 (C=CH₂), 3441 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.91 (3H, с, Me-25), 0.96 (3H, с, Me-26), 0.98 (3H, с, Me-27), 0.99 (3H, с, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23), 1.69 (3H, с, Me-29), 2.83 (3H, с, Me-1'''), 3.17 (1H, ддд, $J_1 = 10.6$, $J_2 = 4.6$, H-19), 4.61 (1H, уш.с., H-30), 4.76 (1H, уш.с., H-30), 7.40 (1H, с, -NH), 7.48-7.52 (3H, м, H-3', H-5', H-10''), 7.65 (2H, д, $J = 8.6$, H-2', H-6'), 7.83 (1H, с, H-5''), 8.07 - 8.14 (4H, м, H-8'', H-15'', H-9'', H-11''). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.6 (C-27), 16.0 (C-25,26), 19.5 (C-30), 19.6 (C-6), 21.0 (C-24), 21.4 (C-11), 25.6 (C-12), 26.5 (CH₃-pyrimidine), 26.6 (C-23), 29.6 (C-21), 30.8 (C-15), 33.7 (C-16), 33.9 (C-7), 34.2 (C-2), 36.9 (C-22), 37.6 (C-13), 38.1 (C-10), 39.6 (C-1), 40.7 (C-8), 42.6 (C-14), 46.5 (C-19), 47.4 (C-4), 50.0 (C-18), 50.2 (C-9), 55.1 (C-5), 56.7 (C-17), 109.4 (C-5''), 109.7 (C-29), 119.8 (C-2',6'), 127.2 (C-8'',12''), 128.0 (C-9'',11''), 128.9 (C-3',5'), 130.6 (C-10''), 132.8 (C-4'), 137.6 (C-7''), 140.7 (C-1'), 150.5 (C-20), 163.9 (C-4''), 164.8 (C-6''), 168.5 (C-2''), 174.6 (C-28), 218.1 (C-3). Найдено, m/z : 697.4595. $[M]^+$ C₄₇H₅₉N₃O₂. Вычислено, m/z : 697.4602.



N-(4-(6-фенил-2-аминопиримидин-4-ил)фенил)-3-оксо-луп-20-(29)-ен-28-амид

(3656)

Белый порошок. Выход 78%. $T_{пл}$ 207.6 – 208.0°C. $[\alpha]_{20}^D = -29.4$ (с 0.265, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 673 (C=C,C=N), 702, 742, 754, 789, 802, 825, 1500, 1578, 1587, 1608, 1625, 1639 (C(=O)-N), 1695 (C=O), 3070 (C=CH₂), 3425, 3437, 3531. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.91 (3H, с, Me-25), 0.97 (3H, с, Me-26), 0.98 (3H, с, Me-27), 0.99 (3H, с, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23), 1.69 (3H, с, Me-29), 3.18 (1H, ддд, $J_1 = 10.9$, $J_2 = 4.7$, H-19), 4.61 (1H, уш.с., H-30), 4.76 (1H, уш.с., H-30), 5.13 (2H, с, -NH₂), 7.38 (1H, с, H-5''), 7.42 (1H, с, -NH), 7.45 – 7.50 (3H, м, H-3', H-5', H-10''), 7.62 (2H, д, $J = 8.9$, H-2', H-6'), 8.00 – 8.07 (4H, м, H-8'', H-15'', H-9'', H-11''). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 14.6 (C-27), 15.9 (C-25,26), 19.5 (C-30), 19.6 (C-6), 21.0 (C-24), 21.4 (C-11), 25.6 (C-12), 26.5 (C-23), 29.6 (C-21), 30.7 (C-15), 33.6 (C-16), 33.9 (C-7), 34.2 (C-2), 36.9 (C-22), 37.6 (C-13), 38.1 (C-10), 39.6 (C-1), 40.7 (C-8), 42.6 (C-14), 46.4 (C-19), 47.4 (C-4), 50.0 (C-18), 50.2 (C-9), 55.1 (C-5), 56.7 (C-17), 103.7 (C-5''), 109.7 (C-29), 119.6 (C-2',6'), 127.1 (C-8'',12''), 127.9 (C-9'',11''), 128.8 (C-3',5'), 130.4 (C-10''), 132.9 (C-4'), 137.7 (C-7''), 140.5 (C-1'), 150.6 (C-20), 163.5, 165.2 (C-4'', 6''), 166.2 (C-2''), 174.6 (C-28), 218.3 (C-3). Найдено, m/z : 698.4552. $[M]^+$ C₄₆H₅₈N₄O₂. Вычислено, m/z : 698.4554.

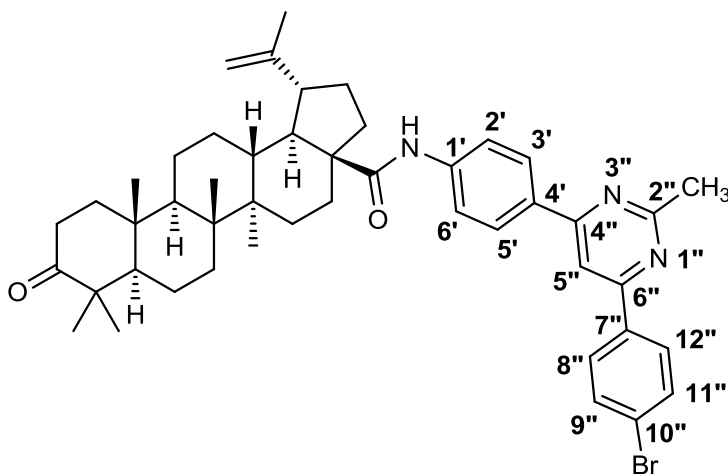


N-(4-(6-фенил-2-фенилпиримидин-4-ил)фенил)-3-оксо-луп-20-(29)-ен-28-амид

(365в)

Белый порошок. Выход 69%. $T_{пл}$ 194.4°C (разл.). $[\alpha]_{20}^D = -21.1$ (с 0.275, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 663 (C=C,C=N), 694, 800, 839, 1497, 1518, 1570, 1589, 1608, 1641 (C(=O)-N), 1693 (C=O), 3070 (C=CH₂), 3441 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.91 (3H, с, Me-25), 0.98 (3H, с, Me-26), 0.99 (3H, с, Me-27), 1.00 (3H, с, Me-24), 1.03 (3H, с, Me-23), 1.69 (3H, с, Me-29), 3.19 (1H, ддд, $J_1 = 10.9$, $J_2 = 4.5$, H-19), 4.61 (1H, уш.с., H-30), 4.76 (1H, уш.с., H-30), 7.45 (1H, с, -NH), 7.50-7.61 (8H, м, H-3', H-5', H-10'', H-3''', H-4''', H-5'''), 7.69 (2H, д, $J = 8.7$, H-2', H-6'), 7.96 (1H, с, H-5''), 8.25 - 8.39 (4H, м,

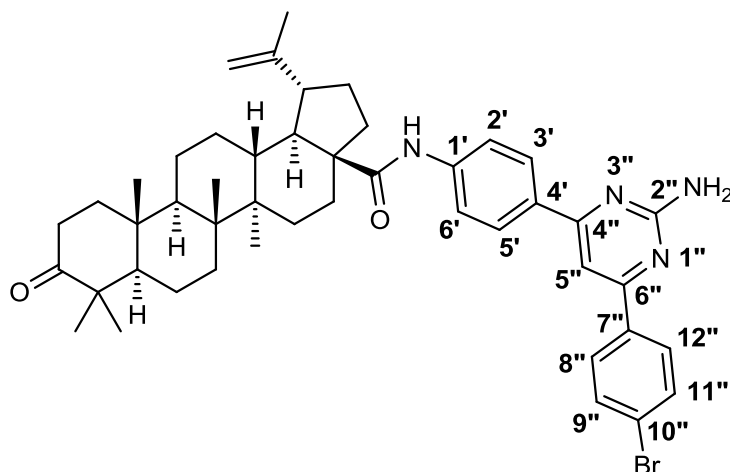
H-8'', H-15'', H-9'', H-11''), 8.67-8.71 (2H, м, H-5''', H-6''') . Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д): 14.6 (C-27), 15.9, 16.0 (C-25,26), 19.5 (C-30), 19.6 (C-6), 21.0 (C-24), 21.4 (C-11), 25.6 (C-12), 26.5 (C-23), 29.6 (C-21), 30.8 (C-15), 33.7 (C-16), 33.9 (C-7), 34.2 (C-2), 36.9 (C-22), 37.6 (C-13), 38.1 (C-10), 39.6 (C-1), 40.7 (C-8), 42.6 (C-14), 46.5 (C-19), 47.3 (C-4), 50.0 (C-18), 50.2 (C-9), 55.0 (C-5), 56.7 (C-17), 109.6 (C-5''), 109.7 (C-29), 119.8 (C-2',6'), 127.1 (C-8'',12''), 128.0 (C-9'',11''), 128.4 (C-5''',4''',6'''),128.9 (C-3',5'), 130.4 (C-3''',5'''), 130.7 (C-10''), 132.9 (C-4'), 137.6 (C-7''), 138.2 (C-1'''), 140.8 (C-1'), 150.5 (C-20), 163.9, 164.4 (C- 4'',6''), 164.6 (C-2''), 174.6 (C-28), 218.1 (C-3). Найдено, *m/z*: 759.4749. [M]⁺ C₅₂H₆₁N₃O₂. Вычислено, *m/z*: 759.4758.



N-(4-(6-(4-бромфенил)-2-метилпиримидин-4-ил)фенил)-3-оксо-луп-20-(29)-ен-28-амид (**366a**)

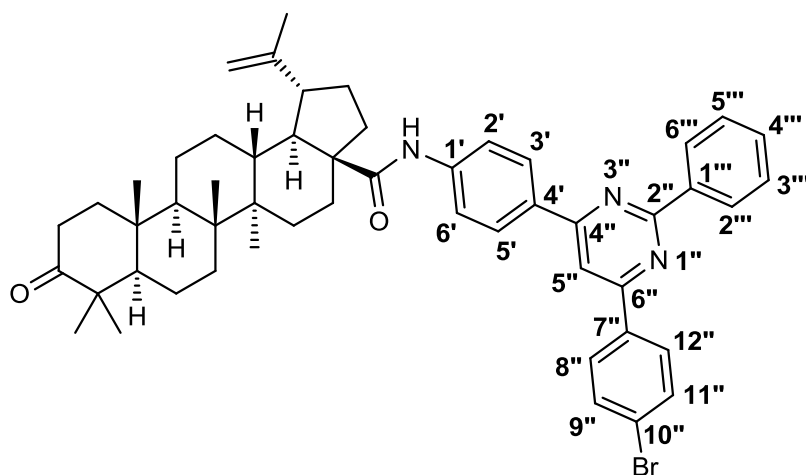
Белый порошок. Выход 79%. *T*_{пл} 112.5°C (разл.). [α]₂₀^D = -18.5 (с 0.270, CHCl₃). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 439, 509 (C-Br), 559, 582, 669 (C=C, C=N), 704, 795, 831, 1516, 1529, 1581, 1591, 1610, 1646 (C(=O)-N), 1695 (C=O), 3072 (C=CH₂), 3350 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.91 (3H, с, Me-25), 0.96 (3H, с, Me-26), 0.98 (3H, с, Me-27), 0.99 (3H, с, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23), 1.69 (3H, с, Me-29), 2.82 (3H, с, Me-1'''), 3.17 (1H, ддд, J₁ = 11.1, J₂ = 4.6, H-19), 4.61 (1H, уш.с., H-30), 4.76 (1H, уш.с., H-30), 7.39 (1H, с, -NH), 7.68 (4H, м, H-2', H-6', H-3', H-5'), 7.80 (1H, с, H-5''), 7.99 (2H, д, J = 8.4, H-8'', H-15''), 8.10 (2H, д, J = 8.4, H-9'', H-11'') . Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д): 4.6 (C-27), 15.9 (C-25,26), 19.5 (C-30), 19.6 (C-6), 21.0 (C-24), 21.4 (C-11), 25.6 (C-12), 26.4 (CH₃-pyrimidine), 26.5 (C-23), 29.6 (C-21), 30.8 (C-15), 33.6 (C-16), 33.8 (C-7), 34.1 (C-2), 36.9 (C-22), 37.6 (C-13), 38.0 (C-10), 39.6 (C-1), 40.7 (C-8), 42.6 (C-14), 46.4 (C-19), 47.3 (C-4), 50.0 (C-18), 50.2 (C-9), 55.0 (C-5), 56.7 (C-17), 109.0 (C-5''), 109.6 (C-29), 119.8 (C-2',6'), 125.2 (C-10''), 128.0 (C-9'',11''), 128.8 (C-8'',12''), 132.0 (C-3',5'), 132.4 (C-4'), 136.4 (C-7''), 140.9

(C-1'), 150.5 (C-20), 163.5, 164.2 (C-4'',6''), 168.6 (C-2''), 174.7 (C-28), 218.1 (C-3). Найдено, m/z : 775.3705. $[M]^+$ C₄₇H₅₈N₃O₂Br. Вычислено, m/z : 775.3707.



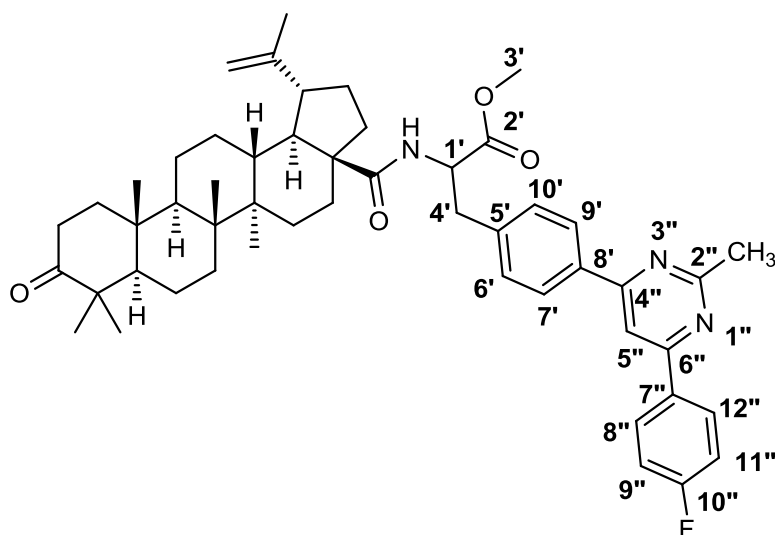
N-(4-(6-(4-бромфенил)-2-аминопиримидин-4-ил)фенил)-3-оксо-луп-20-(29)-ен-28-амид (**3666**)

Белый порошок. Выход 72%. $T_{пл}$ 155.6°C (разл.). $[\alpha]_{20}^D = -25.5$ (с 0.290, CHCl₃). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 513, 521, 561, 581, 698 (C=C, C=N), 703, 733, 756, 771, 793, 819, 1518, 1566, 1591, 1618, 1625, 1653 (C(=O)-N), 1701 (C=O), 3068 (C=CH₂), 3367. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.91 (3H, с, Me-25), 0.96 (3H, с, Me-26), 0.98 (3H, с, Me-27), 0.99 (3H, с, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23), 1.69 (3H, с, Me-29), 3.17 (1H, ддд, J₁ = 11.2, J₂ = 4.5, H-19), 4.61 (1H, уш.с., H-30), 4.76 (1H, уш.с., H-30), 5.09 (2H, с, -NH₂), 7.38 (1H, с, 5''), 7.39 (1H, с, -NH), 7.61 (4H, м, H-2', H-6', H-3', H-5'), 7.92 (2H, д, J = 8.6, H-8'', H-15''), 8.03 (2H, д, J = 8.6, H-9'', H-11''). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.6 (C-27), 15.9 (C-25,26), 19.5 (C-30), 19.6 (C-6), 21.0 (C-24), 21.4 (C-11), 25.6 (C-12), 26.5 (C-23), 29.6 (C-21), 30.7 (C-15), 33.6 (C-16), 33.8 (C-7), 34.2 (C-2), 36.9 (C-22), 37.6 (C-13), 38.1 (C-10), 39.6 (C-1), 40.7 (C-8), 42.6 (C-14), 46.4 (C-19), 47.3 (C-4), 50.0 (C-18), 50.2 (C-9), 55.0 (C-5), 56.7 (C-17), 103.3 (C-5''), 109.7 (C-29), 119.6 (C-2',6'), 124.9 (C-10''), 127.9 (C-9'',11''), 128.6 (C-3',5'), 131.9 (C-8'',12''), 132.7 (C-4'), 136.6 (C-7''), 140.6 (C-1'), 150.1 (C-20), 163.5, 164.8, 165.5 (C-2'',4'',6''), 174.6 (C-28), 218.2 (C-3). Найдено, m/z : 776.3642. $[M]^+$ C₄₆H₅₇N₄O₂Br. Вычислено, m/z : 776.3659.



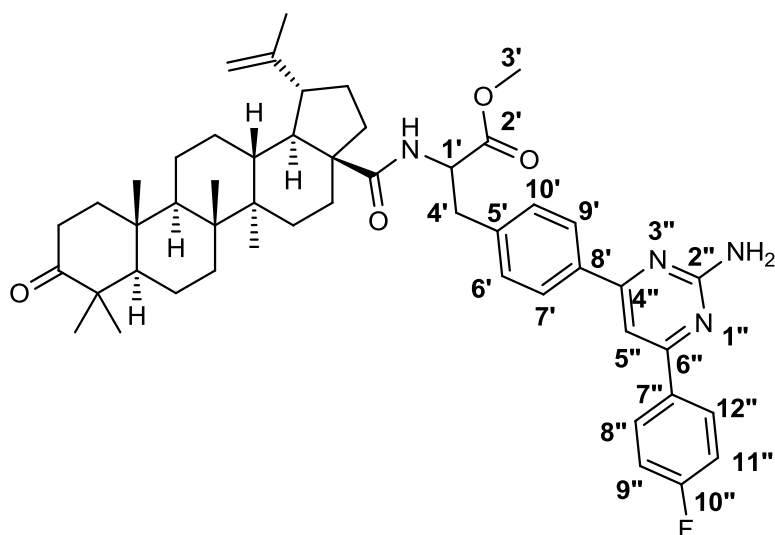
N-(4-(6-(4-бромофенил)-2-фенилпиримидин-4-ил)фенил)-3-оксо-луп-20-(29)-ен-28-амид (**366в**)

Белый порошок. Выход 81%. $T_{пл}$ 205.7°C (разл.). $[\alpha]_{20}^D = -15.6$ (с 0.270, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 515 (C-Br), 559, 584, 694 (C=C, C=N), 717, 733, 758, 829, 1500, 1518, 1568, 1591, 1620, 1641 (C(=O)-N), 1703 (C=O), 3066 (C=CH₂), 3327 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.91 (3H, с, Me-25), 0.98 (3H, с, Me-26), 0.99 (3H, s Me-27), 1.01 (3H, с, Me-24), 1.04 (3H, с, Me-23), 1.70 (3H, с, Me-29), 3.18 (1H, ддд, $J_1 = 11.1$, $J_2 = 4.1$, H-19), 4.61 (1H, уш.с., H-30), 4.77 (1H, уш.с., H-30), 7.43 (1H, с, -NH), 7.48-7.50 (3H, м, H-3''', H-4''', H-5'''), 7.64-7.72 (4H, м, H-3', H-5', H-2', H-6'), 7.92 (1H, с, H-5''), 8.15 (2H, д, $J = 8.4$, H-8'', H-15''), 8.26 (2H, д, $J = 8.4$, H-9'', H-11''), 8.64-8.71 (2H, м, H-5''', H-6'''). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.6 (C-27), 15.9 (C-25,26), 19.5 (C-30), 19.6 (C-6), 21.0 (C-24), 21.4 (C-11), 25.6 (C-12), 26.5 (C-23), 29.6 (C-21), 30.8 (C-15), 33.7 (C-16), 33.9 (C-7), 34.2 (C-2), 36.9 (C-22), 37.6 (C-13), 38.1 (C-10), 39.6 (C-1), 40.7 (C-8), 42.6 (C-14), 46.5 (C-19), 47.4 (C-4), 50.0 (C-18), 50.2 (C-9), 55.0 (C-5), 56.7 (C-17), 109.3 (C-5''), 109.7 (C-29), 119.8 (C-2',6'), 125.4 (C-10''), 128.1 (C-8'',12''), 128.4, 128.5 (C-5''',6''', 4'''), 128.8 (C-9'',11''), 130.7 (C-3''',5'''), 132.1 (C-3',5'), 132.6 (C-4'), 136.4 (C-7''), 138.0 (C-1'''), 140.9 (C-1'), 150.5 (C-20), 163.5, 164.1, 164.5 (C-2'',4'',6''), 174.7 (C-28), 218.2 (C-3). Найдено, m/z : 837.3867. $[M]^+$ C₅₂H₆₀N₃O₂Br. Вычислено, m/z : 837.3863.



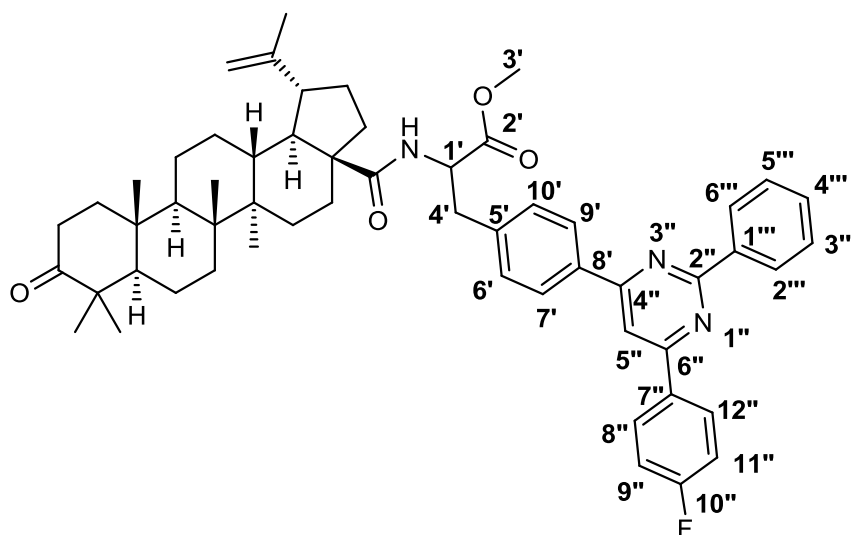
метил 3-(4-(6-(4-фторофенил)-2-метилпиримидин-4-ил)фенил)-2-(N-(3-оксолуп-20 (29) -ен-28-оил))аминопропаноат (**367a**)

Белый порошок. Выход 67%. $T_{пл}$ 157.2°C (разл.). $[\alpha]_D^{20} = 36.9$ (с 0.320, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 703 (C=C, C=N), 733, 791, 820, 1115, 1157, 1315, 1346, 1367 (C-F), 1510, 1539, 1570, 1605, 1621, 1625, 1666 (C(=O)-N), 1701 (C=O), 1741, 3070 (C=CH₂), 3203, 3390, 3500. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.59 (3H, с, Me-25), 0.74 (3H, с, Me-26), 0.79 (3H, с, Me-27), 0.83 (3H, с, Me-24), 0.91 (3H, с, Me-23), 1.61 (3H, с, Me-29), 2.82 (3H, с, Me-пиримидин), 2.93 – 3.02 (2H, м, H-4', H-19), 3.28 (1H, дд, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 5.1$, H-4'), 3.74 (3H, с, Me-3'), 4.53 (1H, уш.с., H-30), 4.66 (1H, уш.с., H-30), 4.87 - 4.94 (1H, м, H-1'), 5.89 (1H, д, $J = 8.6$, -NH), 7.17 (2H, м, H-8'', H-15''), 7.31 (2H, д, $J = 8.2$, H-6', H-10'), 7.83 (1H, с, H-5''), 8.08 – 8.16 (4H, м, H-7', H-9', H-9'', H-11''). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д): 14.2 (C-27), 15.5 (C-25), 15.6 (C-26), 19.1 (C-30), 19.3 (C-6), 20.6 (C-24), 21.1 (C-11), 25.2 (C-12), 26.2 (C-23), 26.4 (CH₃-pyrimidine), 28.9 (C-21), 30.5 (C-15), 33.2 (C-16), 33.3 (C-7), 34.0 (C-2), 36.6 (C-22), 37.2 (C-13), 37.7 (C-4'), 37.9 (C-10), 39.4 (C-1), 40.2 (C-8), 42.2 (C-14), 46.3 (C-19), 47.1 (C-4), 49.6 (C-18), 49.7 (C-9), 52.3 (C-1'), 52.4 (C-3'), 54.7 (C-5), 55.5 (C-17), 108.7 (C-5''), 109.3 (C-29), 115.90 (C-9'', 11'', $J_{CF} = 21.6$ Гц), 127.3 (C-6', 10'), 129.1 (C-8'', 12'', $J_{CF} = 8.2$ Гц), 129.6 (C-7', 9'), 133.1 (C-7'', $J_{CF} = 2.1$ Гц), 135.6 (C-8'), 139.8 (C-5'), 150.7 (C-20), 163.5, 163.9 (C-4'', 6''), 164.4 (C-10'', $J_{CF} = 251.1$ Гц), 168.4 (C-2''), 172.4 (C-2'), 175.8 (C-28), 218.0 (C-3). Найдено, m/z : 801.4867. $[M]^+$ C₅₁H₆₄N₃O₄F. Вычислено, m/z : 801.4875.



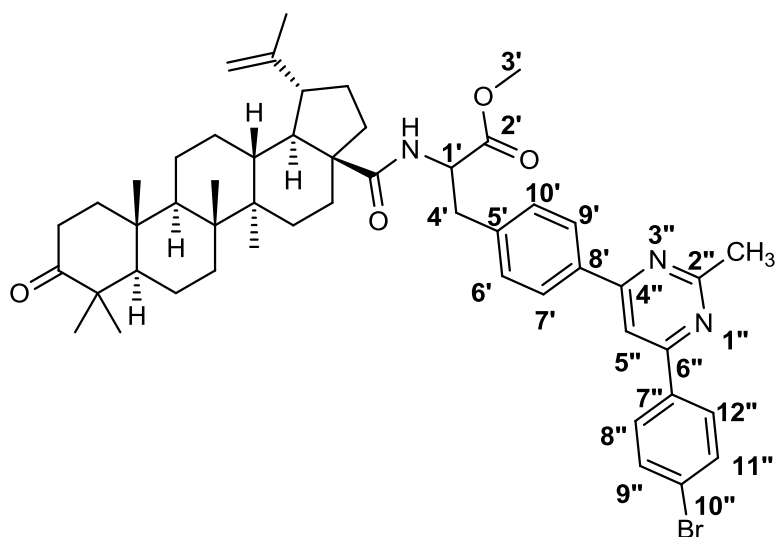
метил 3-(4-(6-(4-фторофенил)-2-аминопиримидин-4-ил)фенил)-2-(N-(3-оксолуп-20 (29) -ен-28-оил))аминопропаноат (**3676**)

Белый порошок. Выход 65%. $T_{пл}$ 195.1°C (разл.). $[\alpha]_{20}^D = 42.8$ (с 0.355, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 703 (C=C, C=N), 733, 791, 820, 1115, 1157, 1315, 1346, 1367 (C-F), 1510, 1539, 1570, 1605, 1621, 1625, 1666 (C(=O)-N), 1701 (C=O), 1741, 3070 (C=CH₂), 3203, 3390, 3500. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.59 (3H, с, Me-25), 0.76 (3H, с, Me-26), 0.80 (3H, с, Me-27), 0.83 (3H, с, Me-24), 0.91 (3H, с, Me-23), 1.61 (3H, с, Me-29), 2.91 – 3.01 (2H, м, H-4', H-19), 3.29 (1H, дд, $J_1 = 13.5$, $J_2 = 4.9$, H-4'), 3.74 (3H, с, Me-3'), 4.53 (1H, уш.с., H-30), 4.66 (1H, уш.с., H-30), 4.86 - 4.94 (1H, м, H-1'), 5.13 (2H, с, -NH₂), 5.86 (1H, д, $J = 8.4$, -NH), 7.14 (2H, м, H-8'', H-15''), 7.29 (2H, д, $J = 8.2$, H-6', H-10'), 7.42 (1H, с, H-5''), 8.01 – 8.09 (4H, м, H-7', H-9', H-9'', H-11''). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.4 (C-27), 15.6 (C-25), 15.7 (C-26), 19.3 (C-30), 19.4 (C-6), 20.8 (C-24), 21.2 (C-11), 25.4 (C-12), 26.3 (C-23), 29.1 (C-21), 30.6 (C-15), 33.3 (C-16), 33.5 (C-7), 34.1 (C-2), 36.7 (C-22), 37.4 (C-13), 37.9 (C-4'), 38.1 (C-10), 39.5 (C-1), 40.3 (C-8), 42.3 (C-14), 46.4 (C-19), 47.2 (C-4), 49.7 (C-18), 49.8 (C-9), 52.4 (C-1'), 52.5 (C-3'), 54.8 (C-5), 55.6 (C-17), 103.0 (C-5''), 109.4 (C-29), 115.8 (C-9'', 11'', $J_{CF} = 21.9$ Гц), 127.4 (C-6', 10'), 129.0 (C-8'', 12'', $J_{CF} = 8.1$ Гц), 129.4 (C-7', 9'), 133.6 (C-7'', $J_{CF} = 2.1$ Гц), 136.0 (C-8'), 139.5 (C-5'), 150.7 (C-20), 163.5 (C-4''), 164.4 (C-10'', $J_{CF} = 251.8$ Гц), 164.9, 165.3 (C-2'', 6''), 172.5 (C-2'), 175.8 (C-28), 218.1 (C-3). Найдено, m/z : 802.4825. $[M]^+$ C₅₀H₆₃N₄O₄F. Вычислено, m/z : 802.4828.



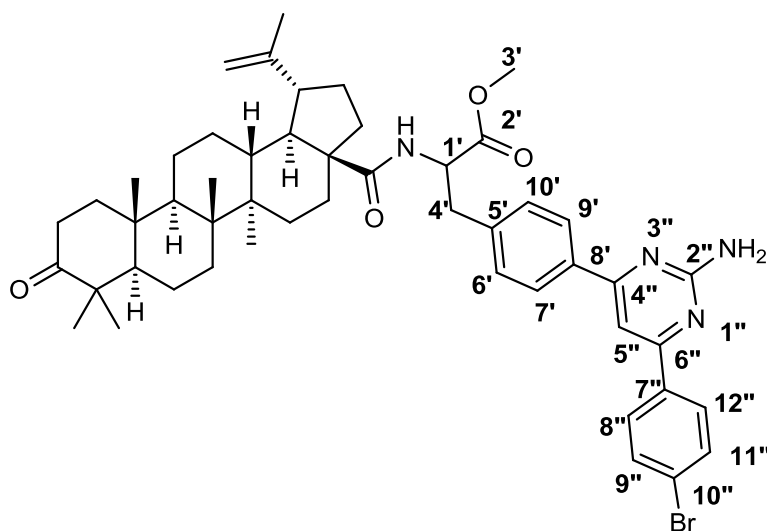
метил 3-(4-(6-(4-фторофенил)-2-фенилпиримидин-4-ил)фенил)-2-(N-(3-оксолуп-20 (29) -ен-28-оил))аминопропаноат (**367в**)

Белый порошок. Выход 65%. $T_{пл}$ 123.8°C (разл.). $[\alpha]_{24}^D = 34.6$ (с 0.820, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 669 (C=C, C=N), 696, 762, 789, 814, 847, 1119, 1157, 1315, 1363, 1381 (C-F), 1510, 1527, 1572, 1589, 1605, 1633, 1662 (C(=O)-N), 1695 (C=O), 1749, 3064 (C=CH₂), 3356 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.50 (3H, с, Me-25), 0.59 (3H, с, Me-26), 0.63 (3H, с, Me-27), 0.77 (3H, с, Me-24), 0.78 (3H, с, Me-23), 1.63 (3H, с, Me-29), 2.88 – 3.02 (2H, м, H-4', H-19), 3.36 (1H, дд, $J_1 = 14.1$, $J_2 = 4.7$, H-4'), 3.77 (3H, с, Me-3'), 4.52 (1H, уш.с., H-30), 4.64 (1H, уш.с., H-30), 4.91 - 4.98 (1H, м, H-1'), 5.88 (1H, д, $J = 8.4$, -NH), 7.22 (2H, м, H-8'', H-15''), 7.29 (2H, д, $J = 8.2$, H-6', H-10'), 7.48 – 7.53 (3H, м, H-3''', H-4''', H-5'''), 7.97 (1H, с, H-5''), 8.26 – 8.32 (4H, м, H-7', H-9', H-9'', H-11''), 8.67 – 8.72 (2H, м, H-5''', H-6'''). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 14.3 (C-27), 15.5 (C-25,26), 19.1 (C-30), 19.4 (C-6), 20.4 (C-24), 21.1 (C-11), 25.3 (C-12), 26.0 (C-23), 29.0 (C-21), 30.6 (C-15), 33.1 (C-16), 33.4 (C-7), 34.0 (C-2), 36.6 (C-22), 37.2 (C-13), 37.8 (C-4'), 38.1 (C-10), 39.4 (C-1), 40.2 (C-8), 42.2 (C-14), 46.4 (C-19), 47.1 (C-4), 49.6 (C-18), 49.8 (C-9), 52.4 (C-1'), 52.5 (C-3'), 54.8 (C-5), 55.6 (C-17), 108.9 (C-5''), 109.3 (C-29), 115.4 (C-9'', 11'', $J_{CF} = 21.6$ Гц), 127.4 (C-6', 10'), 128.1 (C-5''', 6'''), 128.4 (C-8'', 12'', $J_{CF} = 8.4$ Гц), 129.6 (C-7', 9'), 130.7 (C-4'''), 131.2 (C-3''', 5'''), 133.2 (C-7'', $J_{CF} = 2.9$ Гц), 135.8 (C-8'), 137.9 (C-1'''), 140.0 (C-5'), 150.7 (C-20), 163.5, 163.8, 164.2 (C-2'', 4'', 6''), 164.6 (C-10'', $J_{CF} = 251.4$ Гц), 172.5 (C-2), 175.8 (C-28), 218.0 (C-3). Найдено, m/z : 863.5032. $[M]^+$ C₅₆H₆₆N₃O₄F. Вычислено, m/z : 863.5019.



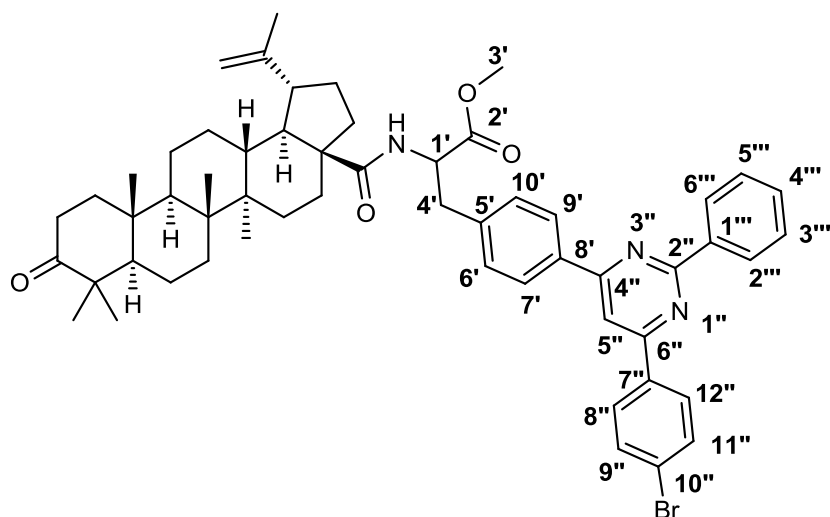
метил 3-(4-(6-(4-бромфенил)-2-метилпиримидин-4-ил)фенил)-2-(N-(3-оксолуп-20 (29) -ен-28-оил))аминопропаноат (**368a**)

Белый порошок. Выход 57%. $T_{пл}$ 99.1°C (разл.). $[\alpha]_D^{20} = 33.6$ (с 0.345, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 500, 511, 544, 559, 581 (C-Br), 677 (C=C, C=N), 698, 733, 756, 769, 829, 1514, 1529, 1566, 1581, 1589, 1605, 1624, 1664 (C(=O)-N), 1703 (C=O), 1743, 3068 (C=CH₂), 3369 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.60 (3H, с, Me-25), 0.75 (3H, с, Me-26), 0.79 (3H, с, Me-27), 0.83 (3H, с, Me-24), 0.91 (3H, с, Me-23), 1.61 (3H, с, Me-29), 2.82 (3H, с, Me-1''), 2.91 – 3.04 (2H, м, H-4', H-19), 3.29 (1H, дд, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 5.1$, H-4'), 3.74 (3H, с, Me-3''), 4.53 (1H, уш.с., H-30), 4.66 (1H, уш.с., H-30), 4.86 - 4.96 (1H, м, H-1'), 5.87 (1H, д, $J = 8.7$, -NH), 7.31 (2H, д, $J = 8.1$, H-6'', H-10''), 7.63 (2H, д, $J = 8.5$, H-9'', H-11''), 7.85 (1H, с, H-5''), 8.01 (2H, д, $J = 8.5$, H-8'', H-15''), 8.11 (2H, д, $J = 8.1$, H-7'', H-9''). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.4 (C-27), 15.7, 15.8 (C-25,26), 19.3 (C-30), 19.4 (C-6), 20.8 (C-24), 21.2 (C-11), 25.4 (C-12), 26.3 (C-23), 26.5 (CH₃-pyrimidine), 29.1 (C-21), 30.7 (C-15), 33.4 (C-16), 33.6 (C-7), 34.1 (C-2), 36.8 (C-22), 37.4 (C-13), 37.9 (C-4'), 38.1 (C-10), 39.5 (C-1), 40.4 (C-8), 42.4 (C-14), 46.4 (C-19), 47.2 (C-4), 49.7 (C-18), 49.8 (C-9), 52.4 (C-1'), 52.5 (C-3''), 54.9 (C-5), 55.6 (C-17), 108.9 (C-5''), 109.4 (C-29), 125.4 (C-10''), 127.5 (C-6',10'), 128.7 (C-9'',11''), 129.7 (C-7',9'), 132.2 (C-8'',12''), 135.8 (C-7''), 136.2 (C-8''), 139.8 (C-5'), 150.7 (C-20), 163.6, 164.2 (C-4'',6''), 168.7 (C-2''), 172.4 (C-2'), 175.9 (C-28), 218.0 (C-3). Найдено, m/z : 861.4067. $[M]^+$ C₅₁H₆₄N₃O₄Br. Вычислено, m/z : 861.4075.



метил 3-(4-(6-(4-бромофенил)-2-аминопиримидин-4-ил)фенил)-2-(N-(3-оксолуп-20 (29) -ен-28-оил)аминопропаноат (**3686**)

Белый порошок. Выход 59%. $T_{пл}$ 145.9°C (разл.). $[\alpha]_D^{20} = 43.4$ (с 0.235, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 500, 515, 542, 581 (C-Br), 667 (C=C, C=N), 735, 765, 793, 818, 1512, 1537, 1564, 1578, 1591, 1621, 1624, 1666 (C(=O)-N), 1703 (C=O), 1741, 3068 (C=CH₂), 3118, 3390, 3500, 3645. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.59 (3H, с, Me-25), 0.76 (3H, с, Me-26), 0.80 (3H, с, Me-27), 0.83 (3H, с, Me-24), 0.87 (3H, с, Me-23), 1.61 (3H, с, Me-29), 2.89 – 3.05 (2H, м, H-4', H-19), 3.29 (1H, дд, $J_1 = 13.9$, $J_2 = 4.5$, H-4'), 3.74 (3H, с, Me-3'), 4.53 (1H, уш.с., H-30), 4.66 (1H, уш.с., H-30), 4.84 - 4.95 (1H, м, H-1'), 5.14 (2H, с, -NH₂), 5.86 (1H, д, $J = 7.8$, -NH), 7.29 (2H, д, $J = 8.1$, H-6', H-10'), 7.42 (1H, с, H-5''), 7.60 (2H, д, $J = 8.3$, H-9'', H-11''), 7.94 (2H, д, $J = 8.3$, H-8'', H-15''), 8.04 (2H, д, $J = 8.1$, H-7', H-9'). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д): 14.4 (C-27), 15.7, 15.8 (C-25,26), 19.3 (C-30), 19.4 (C-6), 20.8 (C-24), 21.2 (C-11), 25.4 (C-12), 26.3 (C-23), 29.1 (C-21), 30.6 (C-15), 33.4 (C-16), 33.6 (C-7), 34.1 (C-2), 36.8 (C-22), 37.4 (C-13), 37.9 (C-4'), 38.1 (C-10), 39.5 (C-1), 40.4 (C-8), 42.3 (C-14), 46.4 (C-19), 47.2 (C-4), 49.7, 49.8 (C-9,18), 52.4 (C-1'), 52.6 (C-3'), 54.9 (C-5), 55.6 (C-17), 103.1 (C-5''), 109.4 (C-29), 125.2 (C-10''), 127.4 (C-6',10'), 128.6 (C-9'',11''), 129.7 (C-7',9'), 131.9 (C-8'',12''), 136.0 (C-7''), 136.4 (C-8'), 139.6 (C-5'), 150.7 (C-20), 163.6, 164.9, 165.4 (C-2'',4'',6''), 172.5 (C-2'), 175.8 (C-28), 218.1 (C-3). Найдено, m/z : 862.4032. $[M]^+$ C₅₀H₆₃N₄O₄Br. Вычислено, m/z : 862.4027.



метил 3-(4-(6-(4-бромфенил)-2-фенилпиримидин-4-ил)фенил)-2-(N-(3-оксолуп-20 (29) -ен-28-оил))аминопропаноат (**368в**)

Белый порошок. Выход 52%. $T_{пл}$ 113.5°C (разл.). $[\alpha]_{20}^D = 37.9$ (с 0.280, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 500, 517, 544, 561, 582 (C-Br), 667 (C=C, C=N), 694, 733, 758, 829, 885, 1524, 1566, 1589, 1624, 1639, 1666 (C(=O)-N), 1703 (C=O), 1743, 3066 (C=CH₂), 3234 (NH), 3390. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.51 (3H, с, Me-25), 0.60 (3H, с, Me-26), 0.64 (3H, с, Me-27), 0.75 – 0.80 (6H, с, Me-24, Me-23), 1.60 (3H, с, Me-29), 2.86 – 3.04 (2H, м, H-4', H-19), 3.37 (1H, дд, $J_1 = 13.5$, $J_2 = 4.4$, H-4'), 3.77 (3H, с, Me-3'), 4.52 (1H, уш.с., H-30), 4.65 (1H, уш.с., H-30), 4.89 – 5.00 (1H, м, H-1'), 5.86 (1H, д, $J = 8.7$, -NH), 7.36 (2H, д, $J = 7.9$, H-6', H-10'), 7.48 – 7.56 (3H, м, H-3'', H-4'', H-5''), 7.67 (2H, д, $J = 8.5$, H-9'', H-11''), 7.98 (1H, с, H-5''), 8.16 (2H, д, $J = 8.5$, H-8'', H-15''), 8.29 (2H, д, $J = 7.9$, H-7'', H-9''), 8.65 – 8.72 (2H, м, H-5''', H-6'''). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 4.3 (C-27), 15.6 (C-25,26), 19.1 (C-30), 19.4 (C-6), 20.6 (C-24), 21.2 (C-11), 25.4 (C-12), 26.1 (C-23), 29.1 (C-21), 30.6 (C-15), 33.2 (C-16), 33.6 (C-7), 34.1 (C-2), 36.7 (C-22), 37.3 (C-13), 37.9 (C-4'), 38.2 (C-10), 39.5 (C-1), 40.3 (C-8), 42.3 (C-14), 46.4 (C-19), 47.1 (C-4), 49.7 (C-18), 49.8 (C-9), 52.4 (C-1'), 52.5 (C-3'), 54.9 (C-5), 55.6 (C-17), 109.1 (C-5''), 109.4 (C-29), 125.6 (C-10''), 127.5 (C-6',10'), 128.4 (C-5''',6'''), 128.5 (C-9'',11''), 128.7 (C-8'',12''), 129.7 (C-7'',9''), 130.9 (C-4'''), 132.2 (C-3''',5'''), 135.8 (C-7''), 136.3 (C-8''), 137.8 (C-1'''), 140.1 (C-5'), 150.7 (C-20), 163.6, 164.0, 164.6 (C-2'',4'',6''), 172.5 (C-2'), 175.8 (C-28), 218.0 (C-3). Найдено, m/z : 923.4234. $[M]^+$ C₅₆H₆₆N₃O₄Br. Вычислено, m/z : 923.4231.

Выводы и заключение

1. Разработаны подходы к тритерпеновым производным 2-амино-1,3,4-оксадиазолов, 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов с использованием гидразидов и ацилтиосемикабазидов урсанового типа.

На основе тритерпеноидных гидразидов получены с высокими выходами урсановые и 28-нор-урсановые соединения, содержащие 2-меркапто-1,3,4-оксадиазольный фрагмент.

Показано, что циклизация ацилтиосемикабазидов под действием 2-иодоксибензойной кислоты является альтернативным методом синтеза 2-амино-1,3,4-оксадиазолов наряду с гидрообессериванием с использованием солей ртути.

Обнаружены стерические ограничения циклизации урсолоил-бензилацилтиосемикарбазида в производное 3-меркапто-1,2,4-триазола, обусловленные строением тритерпенового остова. При введении линкерной группы между гидразидом и тритерпеновым остовом, циклизация легко осуществима.

2. Разработаны эффективные методы модификации 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов, обеспечивающие получение алкилсульфидов гетероциклических тритерпеновых соединений.

Осуществлено селективное окисление ряда алкилсульфидов мета-хлорнадбензойной кислотой, определены условия, обеспечивающие преимущественное образование сульфонов или сульфоксидов гетероциклических производных урсановых тритерпеноидов. Это первый пример окисления сульфанильных производных тритерпеноидов до сульфоксидов и сульфонов с сохранением ненасыщенного терпенового остова

Изучено нуклеофильное замещение метилсульфоновой группы 1,3,4-оксадиазольных урсановых производных. При взаимодействии с вторичными аминами получены 2-морфолино-, 2-пиперидино- производные 1,3,4-оксадиазолов. Образование 2-гидрокси-1,3,4-оксадиазолов протекало хемоселективно с сохранением 3-О-ацетаной группы при тритерпеновом остове.

Найдены оптимальные условия аминотетилирования урсановых 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов, с образованием 4-(морфолинометил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазольных и 1-(морфолинометил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазольных тритерпеновых производных.

3. Подобраны условия CuAAC реакций пропаргиловых эфиров урсанового и лупанового ряда, присоединенных в положения при С-28 и С-3 тритерпенового остова, с

3-азидометил-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксидом или 2-азидометил-5-арил-1,3,4-оксадиазолами. Получены новые бис-азольные производные тритерпеновых кислот с 1,3,4-оксадиазольным или 1,2,5-оксадиазольным фрагментом и 1,2,3-триазольной линкерной группой.

4. Разработаны эффективные методы синтеза алкинилкетонов лупановых тритерпеноидов, включающих последовательность реакций Соногаширы 4-иодфениламида или 4-иодфенэтиламида бетулоновой кислоты с триметилсилилацетиленом, десилилирования и кросс-сочетания терминальных алкинов с хлорангидридами бензойных кислот. Предложен метод синтеза конъюгатов амида бетулоновой кислоты с арилпиримидинами. Изучено действие различных оснований на выход продуктов реакции гетероциклизации.

5. На базе Лаборатории Фармакологических Исследований НИОХ СО РАН исследована противовоспалительная активность впервые синтезированных конъюгатов амидов бетулоновой кислоты с 2,4,6-тризамещенными пиримидинами, и найдены перспективные агенты. В результате тестирования *in vitro* на базе Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН в ряду серо- и аминзамещенных гетероциклических производных урсоловой кислоты и бис-гетероциклических производных бетулоновой, бетулиновой и урсоловой кислот выявлены ингибиторы роста опухолевых клеток человека, действие которых на клеточные линии рака молочной железы аналогично действию доксорубина.

Список литературы

1. Johansson Seechurn, C. C. C., Kitching, M. O., Colacot, T. J., Snieckus, V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize // *Angewandte Chemie International Edition* – 2012. – V. 51. – N. 21. – P. 5062–5085.
2. Liu, Z., Swidorski, J. J., Nowicka-Sans, B., Terry, B., Protack, T., Lin, Z., Samanta, H., Zhang, S., Li, Z., Parker, D. D., others C-3 Benzoic Acid Derivatives of C-3 Deoxybetulinic Acid and Deoxybetulin as HIV-1 Maturation Inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2016. – V. 24. – N. 8. – P. 1757–1770.
3. Chen, Y., Sit, S. Y., Chen, J., Swidorski, J. J., Liu, Z., Sin, N., Venables, B. L., Parker, D. D., Nowicka-Sans, B., Lin, Z., Li, Z., Terry, B. J., Protack, T., Rahematpura, S., Hanumegowda, U., Jenkins, S., Krystal, M., Dicker, I. D., Meanwell, N. A., Regueiro-Ren, A. The Design, Synthesis and Structure-Activity Relationships Associated with C28 Amine-Based Betulinic Acid Derivatives as Inhibitors of HIV-1 Maturation // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* – 2018. – V. 28. – N. 9. – P. 1550–1557.
4. Swidorski, J. J., Liu, Z., Sit, S.-Y., Chen, J., Chen, Y., Sin, N., Venables, B. L., Parker, D. D., Nowicka-Sans, B., Terry, B. J., others Inhibitors of HIV-1 Maturation: Development of Structure--Activity Relationship for C-28 Amides Based on C-3 Benzoic Acid-Modified Triterpenoids // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* – 2016. – V. 26. – N. 8. – P. 1925–1930.
5. Swidorski, J. J., Jenkins, S., Hanumegowda, U., Parker, D. D., Beno, B. R., Protack, T., Ng, A., Gupta, A., Shanmugam, Y., Dicker, I. B., others Design and Exploration of C-3 Benzoic Acid Bioisosteres and Alkyl Replacements in the Context of GSK3532795 (BMS-955176) That Exhibit Broad Spectrum HIV-1 Maturation Inhibition // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* – 2021. – V. 36. – P. 127823.
6. Miyaura, N., Ishiyama, T., Sasaki, H., Ishikawa, M., Sato, M., Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Inter- and Intramolecular Cross-Coupling Reactions of B-Alkyl-9-Borabicyclo [3.3.1]nonane Derivatives with 1-Halo-1-Alkenes or Haloarenes. Syntheses of Functionalized Alkenes, Arenes, and Cycloalkenes via a Hydroboration-Coupling Sequ // *Journal of the American Chemical Society* – 1989. – V. 111. – N. 1. – P. 314–321.
7. Pat. US20130210787. C-3 Cycloalkenyl Triterpenoids with HIV Maturation Inhibitory Activity / Swidorski, J., Meanwell, N. A., Regueiro-Ren, A., Sit, S.-Y., Chen, J., Chen, Y. – 15.02.2015,.
8. Pat. US20130296554. C-17 Bicyclic Amines of Triterpenoids with HIV Maturation Inhibitory Activity / Sin, N., Liu, Z., Swidorski, J., Sit, S.-Y., Chen, J., Chen, Y., Meanwell, N. A., Regueiro-Ren, A. – 07.05.2012,.

9. Pat. WO2014130810. C-3 Alkyl and Alkenyl Modified Betulinic Acid Derivatives Useful in the Treatment of Hiv / Swidorski, J., Chen, Y., Sit, S.-Y., Meanwell, N. A., Regueiro-Ren, A., Chen, J. – 25.02.2013,.
10. Yao, L., Zhu, D., Wang, L., Liu, J., Zhang, Y., Li, P. Visible-Light-Induced Chemoselective Reactions of Quinoxalin-2(1H)-Ones with Alkylboronic Acids under Air/N₂ Atmosphere // *Chinese Chemical Letters* – 2021. – V. 32. – N. 12. – P. 4033–4037.
11. Bommegowda, Y. K., Mallesha, N., Vinayaka, A. C., Sadashiva, M. P. IPSO-Hydroxylation of Boronic Acid via Ozonolysis: A Metal-, Ligand-, and Base-Free Method // *Chemistry Letters* – 2016. – V. 45. – N. 3. – P. 268–270.
12. Shakhmaev, R. N., Sunagatullina, A. S., Abdullina, E. A., Zorin, V. V Pd-Catalyzed Synthesis of 2-Alkynyl Derivatives of 19- β , 28-Epoxy-18- α -Olean-1-En-3-One // *Russian Journal of Organic Chemistry* – 2017. – V. 53. – N. 11. – P. 1705–1709.
13. Gubaidullin, R. R., Khalitova, R. R., Galimshina, Z. R., Spivak, A. Y. Synthesis of Novel [3, 2-b] Furan-Fused Pentacyclic Triterpenoids via Gold-Catalyzed Intramolecular Heterocyclization of 2-Alkynyl-3-Oxotriterpene Acids // *Tetrahedron* – 2018. – V. 74. – N. 15. – P. 1888–1899.
14. Gubaidullin, R. R., Yarmukhametova, D. S., Nedopekina, D. A., Khalitova, R. R., Spivak, A. Y. Effective Synthesis of Novel Furan-Fused Pentacyclic Triterpenoids via Anionic 5-Exo Dig Cyclization of 2-Alkynyl-3-Oxotriterpene Acids // *Arkivoc* – 2017. – V. 2017. – N. 5. – P. 100–116.
15. Qi, Z., Yang, G., Deng, T., Wang, J., Zhou, H., Popov, S. A., Shults, E. E., Wang, C. Design and Linkage Optimization of Ursane-Thalidomide-Based PROTACs and Identification of Their Targeted-Degradation Properties to MDM2 Protein // *Bioorganic Chemistry* – 2021. – V. 111. – P. 104901.
16. Spivak, A. Y., Gubaidullin, R. R., Galimshina, Z. R., Nedopekina, D. A., Odinokov, V. N. Effective Synthesis of Novel C(2)-Propargyl Derivatives of Betulinic and Ursolic Acids and Their Conjugation with β -d-Glucopyranoside Azides via Click Chemistry // *Tetrahedron* – 2016. – V. 72. – N. 9. – P. 1249–1256.
17. Petrenko, N. I., Elantseva, N. V., Petukhova, V. Z., Shakirov, M. M., Shul'ts, E. E., Tolstikov, G. A. Synthesis of Betulonic Acid Derivatives Containing Amino-Acid Fragments // *Chemistry of Natural Compounds* – 2002. – V. 38. – N. 4. – P. 331–339.
18. Vasilevsky, S. F., Govdi, A. I., Shults, E. E., Shakirov, M. M., Sorokina, I. V., Tolstikova, T. G., Baev, D. S., Tolstikov, G. A., Alabugin, I. V. Efficient Synthesis of the First Betulonic Acid-Acetylene Hybrids and Their Hepatoprotective and Anti-Inflammatory

- Activity // *Bioorganic and Medicinal Chemistry* – 2009. – V. 17. – N. 14. – P. 5164–5169.
19. Govdi, A. I., Sorokina, I. V., Baev, D. S., Bryzgalov, A. O., Tolstikova, T. G., Tolstikov, G. A., Vasilevsky, S. F. Acetylenic Derivatives of Betulonic Acid Amide as a New Type of Compounds Possessing Spasmolytic Activity // *Russian Chemical Bulletin* – 2015. – V. 64. – N. 6. – P. 1327–1334.
 20. Pat. WO2009073818A1. Compounds and Therapeutic Use Thereof / Kumar, D. V., Yager, K. M., Gerrish, D. A., Hoarau, C., Anderson M. B. – 04.12.2007,.
 21. Huisgen, R. 1, 3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future // *Angewandte Chemie International Edition in English* – 1963. – V. 2. – N. 10. – P. 565–598.
 22. Kolb, H. C., Finn, M. G., Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions // *Angewandte Chemie International Edition* – 2001. – V. 40. – N. 11. – P. 2004–2021.
 23. Tornøe, C. W., Christensen, C., Meldal, M. Peptidotriazoles on Solid Phase:[1, 2, 3]-Triazoles by Regiospecific Copper (I)-Catalyzed 1, 3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides // *The Journal of organic chemistry* – 2002. – V. 67. – N. 9. – P. 3057–3064.
 24. Worrell, B. T., Malik, J. A., Fokin, V. V Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu (I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions // *Science* – 2013. – V. 340. – N. 6131. – P. 457–460.
 25. Kumari, S., Carmona, A. V, Tiwari, A. K., Trippier, P. C. Amide Bond Bioisosteres: Strategies, Synthesis, and Successes // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2020. – V. 63. – N. 21. – P. 12290–12358.
 26. Mallavadhani, U. V, Mahapatra, A., Pattnaik, B., Vanga, N., Suri, N., Saxena, A. K. Synthesis and Anti-Cancer Activity of Some Novel C-17 Analogs of Ursolic and Oleanolic Acids // *Medicinal Chemistry Research* – 2013. – V. 22. – N. 3. – P. 1263–1269.
 27. Zayane, M., Rahmouni, A., Daami-Remadi, M., Mansour, M. Ben, Romdhane, A., Jannet, H. Ben Design and Synthesis of Antimicrobial, Anticoagulant, and Anticholinesterase Hybrid Molecules from 4-Methylumbelliferone // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* – 2016. – V. 31. – N. 6. – P. 1566–1575.
 28. König, N. F., Al Ouahabi, A., Poyer, S., Charles, L., Lutz, J.-F. A Simple Post-Polymerization Modification Method for Controlling Side-Chain Information in Digital Polymers // *Angewandte Chemie International Edition* – 2017. – V. 56. – N. 25. – P. 7297–7301.
 29. Ying, J., Zhou, C., Wu, X.-F. DBU-Promoted Carbonylative Synthesis of 1,3-Oxathiolan-

- 2-Ones from Propargylic Alcohols with TFBen as the CO Source // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – V. 16. – N. 7. – P. 1065–1067.
30. Migliorese, K. G., Tanaka, Y., Miller, S. I. Skipped Dienes. V. Secondary Diethynyl Carbinols. Base-Catalyzed Ynol to Enol Rearrangements and Ultraviolet Spectra and Conjugation // *The Journal of Organic Chemistry* – 1974. – V. 39. – N. 6. – P. 739–747.
31. Липеева, А. В., Шульц, Э. Э. ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ КУМАРИНОВ. XV. ФУРОКУМАРИН ОРЕОЗЕЛОН В СИНТЕЗЕ 3-(Z)-АЛКЕНИЛ-И 3-(1 H-1, 2, 3-ТРИАЗОЛ-4-ИЛ) ПСОРАЛЕНОВ // *Журнал органической химии* – 2015. – V. 51. – N. 7. – P. 977–985.
32. Meldal, M., Tornøe, C. W. <Chem Rev. Cu Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition.Pdf> // *Chem. Rev.* – 2008. – V. 108. – P. 2952–3015.
33. Kasprzak, K., Skiera, I., Piasecka, M., Paryzek, Z. Alkaloids and Isoprenoids Modification by Copper(I)-Catalyzed Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition (Click Chemistry): Toward New Functions and Molecular Architectures // *Chemical Reviews* – 2016. – V. 116. – N. 10. – P. 5689–5743.
34. Hodon, J., Borkova, L., Pokorny, J., Kazakova, A., Urban, M. Design and Synthesis of Pentacyclic Triterpene Conjugates and Their Use in Medicinal Research, *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. - V. 182. - P. 111653.
35. Chittaboina, S., Xie, F., Wang, Q. One-Pot Synthesis of Triazole-Linked Glycoconjugates // *Tetrahedron letters* – 2005. – V. 46. – N. 13. – P. 2331–2336.
36. Cicchillo, R. M., Norris, P. A Convenient Synthesis of Glycosyl Chlorides from Sugar Hemiacetals Using Triphosgene as the Chlorine Source // *Carbohydrate Research* – 2000. – V. 328. – N. 3. – P. 431–434.
37. Kuijpers, B. H. M., Groothuys, S., Keereweer, A. R., Quaedflieg, P. J. L. M., Blaauw, R. H., van Delft, F. L., Rutjes, F. P. J. T. Expedient Synthesis of Triazole-Linked Glycosyl Amino Acids and Peptides // *Organic letters* – 2004. – V. 6. – N. 18. – P. 3123–3126.
38. Cheng, K., Liu, J., Liu, X., Li, H., Sun, H., Xie, J. Synthesis of Glucoconjugates of Oleanolic Acid as Inhibitors of Glycogen Phosphorylase // *Carbohydrate Research* – 2009. – V. 344. – N. 7. – P. 841–850.
39. Cheng, K., Liu, J., Sun, H., Bokor, É., Czifrák, K., Kónya, B., Tóth, M., Docsa, T., Gergely, P., Somsák, L. Tethered Derivatives of D-Glucose and Pentacyclic Triterpenes for Homo/Heterobivalent Inhibition of Glycogen Phosphorylase // *New Journal of Chemistry* – 2010. – V. 34. – N. 7. – P. 1450–1464.
40. Yu, F., Wang, Q., Zhang, Z., Peng, Y., Qiu, Y., Shi, Y., Zheng, Y., Xiao, S., Wang, H., Huang, X., others Development of Oleanane-Type Triterpenes as a New Class of HCV

- Entry Inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2013. – V. 56. – N. 11. – P. 4300–4319.
41. Xiao, S., Wang, Q., Si, L., Shi, Y., Wang, H., Yu, F., Zhang, Y., Li, Y., Zheng, Y., Zhang, C., others Synthesis and Anti-HCV Entry Activity Studies of β -Cyclodextrin--Pentacyclic Triterpene Conjugates // *ChemMedChem* – 2014. – V. 9. – N. 5. – P. 1060–1070.
 42. Chen, Y., Wang, X., Ma, X., Liang, S., Gao, Q., Tretyakova, E. V., Zhang, Y., Zhou, D., Xiao, S. Facial Synthesis and Bioevaluation of Well-Defined OEGylated Betulinic Acid-Cyclodextrin Conjugates for Inhibition of Influenza Infection // *Molecules* – 2022. – V. 27. – N. 4. – P. 1163.
 43. Su, Y., Meng, L., Sun, J., Li, W., Shao, L., Chen, K., Zhou, D., Yang, F., Yu, F. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel L-Ascorbic Acid-Conjugated Pentacyclic Triterpene Derivatives as Potential Influenza Virus Entry Inhibitors // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2019. – V. 182. – P. 111622.
 44. Wang, H., Xu, R., Shi, Y., Si, L., Jiao, P., Fan, Z., Han, X., Wu, X., Zhou, X., Yu, F., others Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel L-Ascorbic Acid-Conjugated Pentacyclic Triterpene Derivatives as Potential Influenza Virus Entry Inhibitors // *European journal of medicinal chemistry* – 2016. – V. 110. – P. 376–388.
 45. Han, X., Shi, Y., Si, L., Fan, Z., Wang, H., Xu, R., Jiao, P., Meng, K., Tian, Z., Zhou, X., others Design, Synthesis and Biological Activity Evaluation of Novel Conjugated Sialic Acid and Pentacyclic Triterpene Derivatives as Anti-Influenza Entry Inhibitors // *MedChemComm* – 2016. – V. 7. – N. 10. – P. 1932–1945.
 46. Han, X., Si, L.-L., Shi, Y.-Y., Fan, Z.-B., Wang, S.-X., Tian, Z.-Y., Li, M., Sun, J.-Q., Jiao, P.-X., Ran, F.-X., others Synthesis and in Vitro Anti-Influenza Virus Evaluation of Novel Sialic Acid (C-5 and C-9)-Pentacyclic Triterpene Derivatives // *Molecules* – 2017. – V. 22. – N. 7. – P. 1018.
 47. Shi, Y., Si, L., Han, X., Fan, Z., Wang, S., Li, M., Sun, J., Zhang, Y., Zhou, D., Xiao, S. Synthesis of Novel Pentacyclic Triterpene--Neu5Ac2en Derivatives and Investigation of Their in Vitro Anti-Influenza Entry Activity // *MedChemComm* – 2017. – V. 8. – N. 7. – P. 1531–1541.
 48. Luo, M., Wu, X., Li, Y., Guo, F. Synthesis of Four Pentacyclic Triterpene--Sialylglycopeptide Conjugates and Their Affinity Assays with Hemagglutinin // *Molecules* – 2021. – V. 26. – N. 4. – P. 895.
 49. Olshanova, A. S., Yamansarov, E. Y., Seleznev, E. I., Kovalev, S. V., Lopuhov, A. V., Skvortsov, D. A., Evteev, S. A., Klyachko, N. L., Beloglazkina, E. K., Ivanenkov, Y. A., others Synthesis of a New Betulinic Acid Glycoconjugate with N-Acetyl-d-Galactosamine

- for the Targeted Delivery to Hepatocellular Carcinoma Cells // *Russian Chemical Bulletin* – 2020. – V. 69. – N. 1. – P. 158–163.
50. Salunke, S. B., Babu, N. S., Chen, C.-T. Iron (III) Chloride as an Efficient Catalyst for Stereoselective Synthesis of Glycosyl Azides and a Cocatalyst with Cu (0) for the Subsequent Click Chemistry // *Chemical Communications* – 2011. – V. 47. – N. 37. – P. 10440–10442.
 51. Grymel, M., Pastuch-Gawołek, G., Lalik, A., Zawojak, M., Boczek, S., Krawczyk, M., Erfurt, K. Glycoconjugation of Betulin Derivatives Using Copper-Catalyzed 1, 3-Dipolar Azido-Alkyne Cycloaddition Reaction and a Preliminary Assay of Cytotoxicity of the Obtained Compounds // *Molecules* – 2020. – V. 25. – N. 24. – P. 6019.
 52. Krawczyk, M., Pastuch-Gawołek, G., Pluta, A., Erfurt, K., Domiński, A., Kurcok, P. 8-Hydroxyquinoline Glycoconjugates: Modifications in the Linker Structure and Their Effect on the Cytotoxicity of the Obtained Compounds // *Molecules* – 2019. – V. 24. – N. 22. – P. 4181.
 53. Thi, T. A. D., Tuyet, N. T. K., The, C. P., Nguyen, H. T., Thi, C. B., Duy, T. D., D’hooghe, M., Van Nguyen, T. Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Novel Ester-Triazole-Linked Triterpenoid--AZT Conjugates // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* – 2014. – V. 24. – N. 22. – P. 5190–5194.
 54. Thi, T. A. D., Tuyet, N. T. K., The, C. P., Nguyen, H. T., Thi, C. B., Phuong, H. T., Van Boi, L., Van Nguyen, T., D’hooghe, M. Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Novel Amide--Triazole-Linked Triterpenoid--AZT Conjugates // *Tetrahedron Letters* – 2015. – V. 56. – N. 1. – P. 218–224.
 55. Anh, D. T. T., Giang, L. N. T., Hien, N. T., Cuc, D. T., Thanh, N. H., Ha, N. T. T., Chinh, P. T., Van Tuyen, N., Van Kiem, P. Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Betulin--Triazole--AZT Hybrids // *Natural Product Communications* – 2017. – V. 12. – N. 10. – P. 1567-1570.
 56. Bori, I. D., Hung, H.-Y., Qian, K., Chen, C.-H., Morris-Natschke, S. L., Lee, K.-H. Anti-AIDS Agents 88. Anti-HIV Conjugates of Betulin and Betulinic Acid with AZT Prepared via Click Chemistry // *Tetrahedron Letters* – 2012. – V. 53. – N. 15. – P. 1987–1989.
 57. Qian, K., Bori, I. D., Chen, C.-H., Huang, L., Lee, K.-H. Anti-AIDS Agents 90. Novel C-28 Modified Bevirimat Analogues as Potent HIV Maturation Inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2012. – V. 55. – N. 18. – P. 8128–8136.
 58. Khan, I., Guru, S. K., Rath, S. K., Chinthakindi, P. K., Singh, B., Koul, S., Bhushan, S., Sangwan, P. L. A Novel Triazole Derivative of Betulinic Acid Induces Extrinsic and Intrinsic Apoptosis in Human Leukemia HL-60 Cells // *European Journal of Medicinal*

- Chemistry* – 2016. – V. 108. – P. 104–116.
59. Suman, P., Patel, A., Solano, L., Jampana, G., Gardner, Z. S., Holt, C. M., Jonnalagadda, S. C. Synthesis and Cytotoxicity of Baylis-Hillman Template Derived Betulinic Acid-Triazole Conjugates // *Tetrahedron* – 2017. – V. 73. – N. 29. – P. 4214–4226.
60. Dangroo, N. A., Singh, J., Rath, S. K., Gupta, N., Qayum, A., Singh, S., Sangwan, P. L. A Convergent Synthesis of Novel Alkyne–Azide Cycloaddition Congeners of Betulinic Acid as Potent Cytotoxic Agent // *Steroids* – 2017. – V. 123. – P. 1–12.
61. Rashid, S., Dar, B. A., Majeed, R., Hamid, A., Bhat, B. A. Synthesis and Biological Evaluation of Ursolic Acid-Triazolyl Derivatives as Potential Anti-Cancer Agents // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2013. – V. 66. – P. 238–245.
62. Wei, G., Luan, W., Wang, S., Cui, S., Li, F., Liu, Y., Liu, Y., Cheng, M. A Library of 1,2,3-Triazole-Substituted Oleanolic Acid Derivatives as Anticancer Agents: Design, Synthesis, and Biological Evaluation // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – N. 5. – P. 1507–1514.
63. Chouaïb, K., Romdhane, A., Delemasure, S., Dutartre, P., Elie, N., Touboul, D., Ben Jannet, H. Regiospecific Synthesis by Copper- and Ruthenium-Catalyzed Azide–Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition, Anticancer and Anti-Inflammatory Activities of Oleanolic Acid Triazole Derivatives // *Arabian Journal of Chemistry* – 2019. – V. 12. – N. 8. – P. 3732–3742.
64. Huang, R.-Z., Liang, G.-B., Li, M.-S., Fang, Y.-L., Zhao, S.-F., Zhou, M.-M., Liao, Z.-X., Sun, J., Wang, H.-S. Synthesis and Discovery of Asiatic Acid Based 1,2,3-Triazole Derivatives as Antitumor Agents Blocking NF-KB Activation and Cell Migration // *Med. Chem. Commun.* – 2019. – V. 10. – N. 4. – P. 584–597.
65. Lipeeva, A. V, Dolgikh, M. P., Tolstikova, T. G., Shults, E. E. A Study of Plant Coumarins. 18. Conjugates of Coumarins with Lupane Triterpenoids and 1,2,3-Triazoles: Synthesis and Anti-Inflammatory Activity // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* – 2020. – V. 46. – N. 2. – P. 125–132.
66. Govdi, A. I., Vasilevsky, S. F., Sokolova, N. V, Sorokina, I. V, Tolstikova, T. G., Nenajdenko, V. G. Betulonic Acid–Peptide Conjugates: Synthesis and Evaluation of Anti-Inflammatory Activity // *Mendeleev Communications* – 2013. – V. 23. – N. 5. – P. 260–261.
67. Majeed, R., Sangwan, P. L., Chinthakindi, P. K., Khan, I., Dangroo, N. A., Thota, N., Hamid, A., Sharma, P. R., Saxena, A. K., Koul, S. Synthesis of 3-O-Propargylated Betulinic Acid and Its 1,2,3-Triazoles as Potential Apoptotic Agents // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2013. – V. 63. – P. 782–792.

68. Özdemir, Z., Rybková, M., Vlk, M., Šaman, D., Rárová, L., Wimmer, Z. Synthesis and Pharmacological Effects of Diosgenin–Betulinic Acid Conjugates // *Molecules* – 2020. – V. 25. – N. 15.
69. Csuk, R., Barthel, A., Sczepek, R., Siewert, B., Schwarz, S. Synthesis, Encapsulation and Antitumor Activity of New Betulin Derivatives // *Archiv der Pharmazie* – 2011. – V. 344. – N. 1. – P. 37–49.
70. Govdi, A. I., Sokolova, N. V., Sorokina, I. V., Baev, D. S., Tolstikova, T. G., Mamatyuk, V. I., Fadeev, D. S., Vasilevsky, S. F., Nenajdenko, V. G. Synthesis of New Betulinic Acid–Peptide Conjugates and in Vivo and in Silico Studies of the Influence of Peptide Moieties on the Triterpenoid Core Activity // *Med. Chem. Commun.* – 2015. – V. 6. – N. 1. – P. 230–238.
71. Bębenek, E., Jastrzębska, M., Kadela-Tomanek, M., Chrobak, E., Orzechowska, B., Zwolińska, K., Latocha, M., Mertas, A., Czuba, Z., Boryczka, S. Novel Triazole Hybrids of Betulin: Synthesis and Biological Activity Profile // *Molecules* – 2017. – V. 22. – N. 11.
72. Bębenek, E., Kadela-Tomanek, M., Chrobak, E., Latocha, M., Boryczka, S. Novel Triazoles of 3-Acetylbetulin and Betulone as Anticancer Agents // *Medicinal Chemistry Research* – 2018. – V. 27. – N. 9. – P. 2051–2061.
73. Kadela-Tomanek, M., Jastrzębska, M., Marciniak, K., Chrobak, E., Bębenek, E., Boryczka, S. Lipophilicity, Pharmacokinetic Properties, and Molecular Docking Study on SARS-CoV-2 Target for Betulin Triazole Derivatives with Attached 1,4-Quinone // *Pharmaceutics* – 2021. – V. 13. – N. 6.
74. Pertino, M. W., Lopez, C., Theoduloz, C., Schmeda-Hirschmann, G. 1,2,3-Triazole-Substituted Oleanolic Acid Derivatives: Synthesis and Antiproliferative Activity // *Molecules* – 2013. – V. 18. – N. 7. – P. 7661–7674.
75. Colombo, E., Polito, L., Biocotino, M., Marzullo, P., Hyeraci, M., Via, L. D., Passarella, D. New Class of Betulinic Acid-Based Nanoassemblies of Cabazitaxel, Podophyllotoxin, and Thiocolchicine // *ACS Medicinal Chemistry Letters* – 2020. – V. 11. – N. 5. – P. 895–898.
76. Huang, J., Yang, L., Su, C., Chu, X., Zhang, J., Deng, S., Cheng, K. Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of Pentacyclic Triterpene–Phenol Nitrogen Mustard Conjugates // *Chemistry of Natural Compounds* – 2018. – V. 54. – N. 1. – P. 106–111.
77. Liu, C.-M., Tian, X.-Y., Su, C.-H., Huang, J.-Y., Chu, X.-W., Deng, S.-P., Cheng, K.-G. Synthesis and Cytotoxicity of Pentacyclic Triterpenes–Aniline Nitrogen Mustard Derivatives // *Journal of the Chinese Chemical Society* – 2020. – V. 67. – N. 4. – P. 646–

- 651.
78. Zhang, T.-Y., Li, C.-S., Cao, L.-T., Bai, X.-Q., Zhao, D.-H., Sun, S.-M. New Ursolic Acid Derivatives Bearing 1,2,3-Triazole Moieties: Design, Synthesis and Anti-Inflammatory Activity in Vitro and in Vivo // *Molecular Diversity* – 2021..
79. Urban, M., Sarek, J., Klinot, J., Korinkova, G., Hajduch, M. Synthesis of A-Seco Derivatives of Betulinic Acid with Cytotoxic Activity // *Journal of Natural Products* – 2004. – V. 67. – N. 7. – P. 1100–1105.
80. Komissarova, N. G., Dubovitskii, S. N., Orlov, A. V, Shitikova, O. V, Abdullin, M. F., Spirikhin, L. V, Yunusov, M. S. Synthesis of Sulfobetaines Based on Betulinic Acid and Its Esters // *Chemistry of Natural Compounds* – 2015. – V. 51. – N. 4. – P. 746–751.
81. Zhang, L., Jia, X., Dong, J., Chen, D., Liu, J., Zhang, L., Wen, X. Synthesis and Evaluation of Novel Oleanolic Acid Derivatives as Potential Antidiabetic Agents // *Chemical Biology & Drug Design* – 2014. – V. 83. – N. 3. – P. 297–305.
82. Chakraborty, B., Dutta, D., Mukherjee, S., Das, S., Maiti, N. C., Das, P., Chowdhury, C. Synthesis and Biological Evaluation of a Novel Betulinic Acid Derivative as an Inducer of Apoptosis in Human Colon Carcinoma Cells (HT-29) // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2015. – V. 102. – P. 93–105.
83. Luan, T., Jin, C., Jin, C.-M., Gong, G.-H., Quan, Z.-S. Synthesis and Biological Evaluation of Ursolic Acid Derivatives Bearing Triazole Moieties as Potential Anti-Toxoplasma Gondii Agents // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* – 2019. – V. 34. – N. 1. – P. 761–772.
84. Luan, T., Cao, L.-H., Deng, H., Shen, Q.-K., Tian, Y.-S., Quan, Z.-S. Design and Synthesis of C-19 Isosteviol Derivatives as Potent and Highly Selective Antiproliferative Agents // *Molecules* – 2019. – V. 24. – N. 1. - P. 121.
85. Huang, X., Shen, Q.-K., Zhang, H.-J., Li, J.-L., Tian, Y.-S., Quan, Z.-S. Design and Synthesis of Novel Dehydroepiandrosterone Analogues as Potent Antiproliferative Agents // *Molecules* – 2018. – V. 23. – N. 9. - P. 2243
86. Csuk, R., Barthel, A., Kluge, R., Ströhl, D. Synthesis, Cytotoxicity and Liposome Preparation of 28-Acetylenic Betulin Derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2010. – V. 18. – N. 20. – P. 7252–7259.
87. Castellano, J. M., Guinda, A., Delgado, T., Rada, M., Cayuela, J. A. Biochemical Basis of the Antidiabetic Activity of Oleanolic Acid and Related Pentacyclic Triterpenes // *Diabetes* – 2013. – V. 62. – N. 6. – P. 1791–1799.
88. Agalave, S. G., Maujan, S. R., Pore, V. S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores // *Chemistry – An Asian Journal* – 2011. – V. 6. – N. 10. – P. 2696–

- 2718.
89. Pattnaik, B., Lakshmi, J. K., Kavitha, R., Jagadeesh, B., Bhattacharjee, D., Jain, N., Mallavadhani, U. V. Synthesis, Structural Studies, and Cytotoxic Evaluation of Novel Ursolic Acid Hybrids with Capabilities to Arrest Breast Cancer Cells in Mitosis // *Journal of Asian Natural Products Research* – 2017. – V. 19. – N. 3. – P. 260–271.
 90. Lakshmi, J. K., Pattnaik, B., Kavitha, R., Mallavadhani, U. V., Jagadeesh, B. Conformation of Flexibly Linked Triterpene Dimers by Using RDC-Enhanced NMR Spectroscopy // *Journal of Molecular Structure* – 2018. – V. 1162. – P. 26–30.
 91. Spivak, A. Y., Galimshina, Z. R., Nedopekina, D. A., Odinkov, V. N. Synthesis of New C-2 Triazole-Linked Analogs of Triterpenoid Pentacyclic Saponins // *Chemistry of Natural Compounds* – 2018. – V. 54. – N. 2. – P. 315–323.
 92. Spivak, A. Y., Nedopekina, D. A., Galimshina, Z. R., Khalitova, R. R., Sadretdinova, Z. R., Gubaidullin, R. R., Odinkov, V. N. Click Chemistry-Assisted Synthesis of Novel C-2 Triazole-Linked Betulinic Acid Conjugates with Azidothymidine as Potential Anti-HIV Agents // *ARKIVOC* – 2018. – V. 2018. – N. 7. – P. 1–19.
 93. Mishra, A., Tiwari, V. K. One-Pot Synthesis of Glycosyl- β -Azido Ester via Diazotransfer Reaction Toward Access of Glycosyl- β -Triazolyl Ester // *The Journal of Organic Chemistry* – 2015. – V. 80. – N. 10. – P. 4869–4881.
 94. Wang, Q., Li, Y., Zheng, L., Huang, X., Wang, Y., Chen, C.-H., Cheng, Y.-Y., Morris-Natschke, S. L., Lee, K.-H. Novel Betulinic Acid–Nucleoside Hybrids with Potent Anti-HIV Activity // *ACS Medicinal Chemistry Letters* – 2020. – V. 11. – N. 11. – P. 2290–2293.
 95. Chue, K.-T., Chang, M.-S., Ten, L. N. Synthesis and Antibacterial Activity of Betulin Esters // *Chemistry of Natural Compounds* – 2011. – V. 47. – N. 4. – P. 583.
 96. Antimonova, A. N., Petrenko, N. I., Shakirov, M. M., Rybalova, T. V., Frolova, T. S., Shul'ts, E. E., Kukina, T. P., Sinitsyna, O. I., Tolstikov, G. A. Synthesis and Study of Mutagenic Properties of Lupane Triterpenoids Containing 1,2,3-Triazole Fragments in the C-30 Position // *Chemistry of Natural Compounds* – 2013. – V. 49. – N. 4. – P. 657–664.
 97. Sidova, V., Zoufaly, P., Pokorny, J., Dzubak, P., Hajduch, M., Popa, I., Urban, M. Cytotoxic Conjugates of Betulinic Acid and Substituted Triazoles Prepared by Huisgen Cycloaddition from 30-Azidoderivatives // *PLoS ONE* – 2017. – V. 12. – N. 2. – P. 1–25.
 98. Pokorny, J., Horka, V., Sidova, V., Urban, M. Synthesis and Characterization of New Conjugates of Betulin Diacetate and Bis(Triphenylsilyl)Betulin with Substituted Triazoles // *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* – 2018. – V. 149. – N. 4. – P. 839–845.
 99. Shi, W., Tang, N., Yan, W.-D. Synthesis and Cytotoxicity of Triterpenoids Derived from

- Betulin and Betulinic Acid via Click Chemistry // *Journal of Asian Natural Products Research* – 2015. – V. 17. – N. 2. – P. 159–169.
100. Yamansarov, E. Y., Skvortsov, D. A., Lopukhov, A. V, Kovalev, S. V, Evteev, S. A., Petrov, R. A., Klyachko, N. L., Zyk, N. V, Beloglazkina, E. K., Ivanenkov, Y. A., Majouga, A. G. New ASGPR-Targeted Ligands Based on Glycoconjugated Natural Triterpenoids // *Russian Chemical Bulletin* – 2019. – V. 68. – N. 12. – P. 2331–2338.
 101. Glushkov, V. A., Shemyakina, D. A., Zhukova, N. K., Pavlogradskaya, L. V, Dmitriev, M. V, Eroshenko, D. V, Galeev, A. R., Mokrushin, I. G. Ferrocenyltriazoles from 3 β ,28-Diacetylbetulin: Synthesis and Cytotoxic Activity // *Russian Journal of Organic Chemistry* – 2019. – V. 55. – N. 11. – P. 1690–1697.
 102. Gonzalez, G., Hodoň, J., Kazakova, A., D'Acunto, C. W., Kaňovský, P., Urban, M., Strnad, M. Novel Pentacyclic Triterpenes Exhibiting Strong Neuroprotective Activity in SH-SY5Y Cells in Salsolinol- and Glutamate-Induced Neurodegeneration Models // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2021. – V. 213. – P. 113168.
 103. Komissarova, N. G., Orlov, A. V, Shitikova, O. V Synthesis of O-Vinyl Ethers of Pentacyclic Triterpene Alcohols and Lupane-Type Oximes // *Chemistry of Natural Compounds* – 2020. – V. 56. – N. 3. – P. 481–486.
 104. Khusnutdinova, F. E., Bremond, P., Petrova, V. A., Kukovinets, S. O., Kazakova, B. O. Synthesis of Lupane Mono- and Bis-C19-(1,2,3-Triazolyl)-Triterpenoids by “Click” Reaction // *Letters in Organic Chemistry* - 2017. – V. 14. – N. 10. – P. 743–747.
 105. Kamran, S., Sinniah, A., Abdulghani, M. A. M., Alshawsh, M. A. Therapeutic Potential of Certain Terpenoids as Anticancer Agents: A Scoping Review // *Cancers* – 2022. – V. 14. – N. 5. – P. 1100.
 106. Zhu, Z., Qian, Z., Yan, Z., Zhao, C., Wang, H., Ying, G. A Phase I Pharmacokinetic Study of Ursolic Acid Nanoliposomes in Healthy Volunteers and Patients with Advanced Solid Tumors // *International journal of nanomedicine* – 2013. – V. 8. – P. 129.
 107. Ali-Seyed, M., Jantan, I., Vijayaraghavan, K., Bukhari, S. N. A. Betulinic Acid: Recent Advances in Chemical Modifications, Effective Delivery, and Molecular Mechanisms of a Promising Anticancer Therapy // *Chemical biology & drug design* – 2016. – V. 87. – N. 4. – P. 517–536.
 108. Pat. US20150119373A1. Novel Betulinic Acid Derivatives as Hiv Inhibitors / Reddy, B. P., Sharma, V. M., Reddy, K. R., Kumar, M. P., Reddy, K. B., Narsingam, M., Venkati, M., Subrahmanyam, L. V. L., Reddy, R. M. – 30.04.2015.
 109. Pat. US9428542B2. Lupane Triterpenoid Derivatives and Pharmaceutical Use Thereof / Lu, F. – 30.08.2016.

110. at. WO2012010966A3. Combination Pharmaceutical Composition and Methods of Treating Diabetes and Metabolic Disorders / Epshtein, O.I. – 29.03.2012.
111. Antimonova, A. N., Petrenko, N. I., Shakirov, M. M., Pokrovskii, M. A., Pokrovskii, A. G., Shul'ts, E. E. Synthesis and Cytotoxic Activity of Lupane Triterpenoids Containing 1,3,4-Oxadiazoles // *Chemistry of Natural Compounds* – 2014. – V. 50. – N. 6. – P. 1016–1023.
112. Popov, S. A., Semenova, M. D., Baev, D. S., Sorokina, I. V., Zhukova, N. A., Frolova, T. S., Tolstikova, T. G., Shults, E. E., Turks, M. Lupane-Type Conjugates with Aminoacids, 1,3,4- Oxadiazole and 1,2,5-Oxadiazole-2-Oxide Derivatives: Synthesis, Anti-Inflammatory Activity and in Silico Evaluation of Target Affinity // *Steroids* – 2019. – V. 150. – P. 108443.
113. Karabelyov, V., Kondeva-Burdina, M., Angelova, V. T. Synthetic Approaches to Unsymmetrical 2, 5-Disubstituted 1, 3, 4-Oxadiazoles and Their MAO-B Inhibitory Activity. A Review // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2021. – V. 29. – P. 115888.
114. Popov, S. A., Semenova, M. D., Baev, D. S., Frolova, T. S., Shults, E. E., Wang, C., Turks, M. Synthesis of Cytotoxic Urs-12-Ene- and 28-Norurs-12-Ene- Type Conjugates with Amino- and Mercapto-1,3,4-Oxadiazoles and Mercapto-1,2,4-Triazoles // *Steroids* – 2020. – V. 153. – P. 108524.
115. Sengupta, P., Sen, M., Das, S. A Simple Method for Hydrolysis of Hindered Esters- Hydrolysis of Methyl Oleonolate, Crategolate, Ursolate and Podocarpate // *INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY SECTION B-ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY* – 1980. - V. 19. – N. 8. – P. 721–722.
116. Aydogan, F., Turgut, Z., Öcal, N., Erdem, S. I. S. Synthesis and Electronic Structure of New Aryl-and Alkyl-Substituted 1, 3, 4-Oxadiazole-2-Thione Derivatives // *Turkish journal of chemistry* – 2002. – V. 26. – N. 2. – P. 159–170.
117. Karabanovich, G., Zemanová, J., Smutný, T., Székely, R., Šarkan, M., Centárová, I., Vocat, A., Pávková, I., Čonka, P., Němeček, J., others Development of 3, 5-Dinitrobenzylsulfanyl-1, 3, 4-Oxadiazoles and Thiadiazoles as Selective Antitubercular Agents Active against Replicating and Nonreplicating Mycobacterium Tuberculosis // *Journal of medicinal chemistry* – 2016. – V. 59. – N. 6. – P. 2362–2380.
118. Isobe, T., Ishikawa, T. 2-Chloro-1, 3-Dimethylimidazolinium Chloride. 2. Its Application to the Construction of Heterocycles through Dehydration Reactions // *The Journal of Organic Chemistry* – 1999. – V. 64. – N. 19. – P. 6989–6992.
119. Hoggarth, E. 938. 2-Benzoyldithiocarbazine Acid and Related Compounds // *Journal of the Chemical Society (Resumed)* – 1952. – P. 4811–4817.

120. Ono, Y., Ninomiya, M., Kaneko, D., Sonawane, A. D., Udagawa, T., Tanaka, K., Nishina, A., Koketsu, M. Design and Synthesis of Quinoxaline-1, 3, 4-Oxadiazole Hybrid Derivatives as Potent Inhibitors of the Anti-Apoptotic Bcl-2 Protein // *Bioorganic Chemistry* – 2020. – V. 104. – P. 104245.
121. Ficarra, R., Ficarra, P., Tommasini, A., Fenech, G., Pizzimenti, F. C., Bisignano, G. Hydrazides of 1-Adamantane Carboxylic Acid with Presumed Antimicrobial Action // *Bollettino chimico farmaceutico* – 1984. – V. 123. – N. 7. – P. 317–321.
122. El-Emam, A. A., Ibrahim, T. M. Synthesis and Anti-Inflammatory and Analgesic Activity of Some 3-(1-Adamantyl)-4-Substituted-5-Mercapto-1, 2, 4-Triazoles. // *Arzneimittelforschung* – 1991. – V. 41. – N. 12. – P. 1260–1264.
123. Li, T., Wen, G., Li, J., Zhang, W., Wu, S. A Useful Synthesis of 2-Acylamino-1, 3, 4-Oxadiazoles from Acylthiosemicarbazides Using Potassium Iodate and the Discovery of New Antibacterial Compounds // *Molecules* – 2019. – V. 24. – N. 8. – P. 1490.
124. Chaudhari, P. S., Pathare, S. P., Akamanchi, K. G. O-Iodoxybenzoic Acid Mediated Oxidative Desulfurization Initiated Domino Reactions for Synthesis of Azoles // *The Journal of organic chemistry* – 2012. – V. 77. – N. 8. – P. 3716–3723.
125. Atta, S. M. S., Fawzy, N. M., Ahmed, F. A., Abdel-Rahman, A. H. Synthesis of Triazolyl-Oxadiazolyl-Thiazolyl-and Thiadiazolylbenzofuran of Potential Biological Activity // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* – 2002. – V. 177. – N. 4. – P. 863–875.
126. Ragab, M. A., Abd El Razik, H. A., Afify, E. A., Ismail, K. A., Khalil, M. A., Habib, N. S. Design, Synthesis, Estrogenic and Antiestrogenic Activities of Some Triarylpyrazole Derivatives // *Medicinal Chemistry Research* – 2017. – V. 26. – N. 11. – P. 2785–2808.
127. Dolman, S. J., Gosselin, F., Shea, P. D. O., Davies, I. W. Superior Reactivity of Thiosemicarbazides in the Synthesis of 2-Amino-1,3,4-Oxadiazoles 1,3,4-Oxadiazoles Is Reported // *Journal of organic chemistry* – 2006. – V. 71. – N. 25, – P. 9548–9551.
128. Sunder, S., Peet, N. P., Barbuch, R. J. A Reinvestigation of the Cyclodesulfurization of Thiosemicarbazides // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 1981. – V. 18. – N. 8. – P. 1601–1604.
129. Tao, Q.-Q., Liu, L.-W., Wang, P.-Y., Long, Q.-S., Zhao, Y.-L., Jin, L.-H., Xu, W.-M., Chen, Y., Li, Z., Yang, S. Synthesis and in Vitro and in Vivo Biological Activity Evaluation and Quantitative Proteome Profiling of Oxadiazoles Bearing Flexible Heterocyclic Patterns // *Journal of agricultural and food chemistry* – 2019. – V. 67. – N. 27. – P. 7626–7639.
130. Xu, W. M., Han, F. F., He, M., Hu, D. Y., He, J., Yang, S., Song, B. A. Inhibition of

- Tobacco Bacterial Wilt with Sulfone Derivatives Containing an 1,3,4-Oxadiazole Moiety // *Journal of Agricultural and Food Chemistry* – 2012. – V. 60. – N. 4. – P. 1036–1041.
131. Trost, B. M., Kalnmals, C. A. Sulfones as Chemical Chameleons: Versatile Synthetic Equivalents of Small-Molecule Synthons // *Chemistry--A European Journal* – 2019. – V. 25. – N. 48. – P. 11193–11213.
132. Yang, M., Chang, X., Ye, S., Ding, Q., Wu, J. Generation of Heteroaryl-Substituted Sulfonyl Compounds from Sulfur Dioxide via Remote Heteroaryl Ipso-Migration // *The Journal of Organic Chemistry* – 2021. – V. 86. – N. 21. – P. 15177–15184.
133. Ema, T., Inoue, H. Chemical Modification of Lipase for Rational Enhancement of Enantioselectivity // *Chemistry Letters* – 2015. – V. 44. – N. 10. – P. 1374–1376.
134. Ma, C., Cho, S. D., Falck, J. R., Shin, D. S. One-Pot Synthesis of Pyridazino[1,4]Oxazin-3-Ones // *Synthetic Communications* – 2004. – V. 34. – N. 8. – P. 1399–1405.
135. Rutavicius, A., Kuodis, Z. S(2)- or N(3)-Substituted 2-Mercapto-5-(4-Pyridyl)-1,3,4-Oxadiazoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds* – 2002. – V. 38. – N. 7. – P. 852–858.
136. Dodd, D. S., Shen, Z., Nishi, T., Graber, N., Bealls, D., Fong, M., Ebert, T. Novel Inhibitors of Cell Adhesion Molecule Expression // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* – 1996. – V. 6. – N. 22. – P. 2693–2698.
137. Semenova, M. D., Popov, S. A., Golubeva, T. S., Baev, D. S., Shults, E. E., Turks, M. Synthesis and Cytotoxicity of Sulfanyl, Sulfinyl and Sulfonyl Group Containing Ursane Conjugates with 1, 3, 4-Oxadiazoles and 1, 2, 4-Triazoles // *ChemistrySelect* – 2021. – V. 6. – N. 25. – P. 6472–6477.
138. Saitoh, M., Kunitomo, J., Kimura, E., Hayase, Y., Kobayashi, H., Uchiyama, N., Kawamoto, T., Tanaka, T., Mol, C. D., Dougan, D. R., others Design, Synthesis and Structure--Activity Relationships of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives as Novel Inhibitors of Glycogen Synthase Kinase-3 β // *Bioorganic & medicinal chemistry* – 2009. – V. 17. – N. 5. – P. 2017–2029.
139. Chen, B., Long, Q., Zhao, Y., Wu, Y., Ge, S., Wang, P., Yang, C. G., Chi, Y., Song, B., Yang, S. Sulfone-Based Probes Unraveled Dihydrolipoamide S-Succinyltransferase as an Unprecedented Target in Phytopathogens // *Journal of Agricultural and Food Chemistry* – 2019. – V. 67. – N. 25. – P. 6962–6969.
140. Hannoun, M. H., Hagra, M., Kotb, A., El-Attar, A. A. M. M., Abulkhair, H. S. Synthesis and Antibacterial Evaluation of a Novel Library of 2-(Thiazol-5-Yl)-1,3,4-Oxadiazole Derivatives against Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) // *Bioorganic Chemistry* – 2020. – V. 94. – P. 103364.

141. Hagra, M., Salama, E. A., Sayed, A. M., Abutaleb, N. S., Kotb, A., Seleem, M. N., Mayhoub, A. S. Oxadiazolythiazoles as Novel and Selective Antifungal Agents // *European journal of medicinal chemistry* – 2020. – V. 189. – P. 112046.
142. Liao, Y., Chen, L., Li, S., Cui, Z.-N., Lei, Z., Li, H., Liu, S., Song, G. Structure-Aided Optimization of 3-O-Beta-Chacotriosyl Ursolic Acid as Novel H5N1 Entry Inhibitors with High Selective Index. // *Bioorganic & medicinal chemistry* – 2019. – V. 27. – N. 18. – P. 4048–4058.
143. Semenova, M. D., Popov, S. A., Shul'ts, E. E., Turks, M. Synthesis of New Ursane-Type Hybrids with Morpholinomethyl-, Dialkylamino-, and Hydroxyl-Substituted Azoles // *Chemistry of Natural Compounds* – 2022. – V. 58. – N. 1. – P. 65–70.
144. Goswami, B. N., Katakya, J. C. S., Baruah, J. N., Nath, S. C. Synthesis of 3, 5-Disubstituted 1, 3, 4-Oxadiazole-2-Thiones as Potential Fungicidal Agents // *Journal of heterocyclic chemistry* – 1984. – V. 21. – N. 1. – P. 205–208.
145. Al-Wahaibi, L. H., Mohamed, A. A. B., Tawfik, S. S., Hassan, H. M., El-Emam, A. A. 1, 3, 4-Oxadiazole N-Mannich Bases: Synthesis, Antimicrobial, and Anti-Proliferative Activities // *Molecules* – 2021. – V. 26. – N. 8. – P. 2110.
146. Benassi, A., Doria, F., Pirota, V. Groundbreaking Anticancer Activity of Highly Diversified Oxadiazole Scaffolds // *International Journal of Molecular Sciences* – 2020. – V. 21. – N. 22. – P. 8692.
147. Fray, M., ELBini-Dhouib, I., Hamzi, I., Doghri, R., Srairi-Abid, N., Lesur, D., Benazza, M., Abidi, R., Barhoumi-Slimi, T. Synthesis, Characterization and in Vivo Antitumor Effect of New α , β -Unsaturated-2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles // *Synthetic Communications* – 2022. – V. 52. – N. 6. – P. 849–860.
148. Stecoza, C. E., Nitulescu, G. M., Draghici, C., Caproiu, M. T., Olaru, O. T., Bostan, M., Mihaila, M. Synthesis and Anticancer Evaluation of New 1, 3, 4-Oxadiazole Derivatives // *Pharmaceuticals* – 2021. – V. 14. – N. 5. – P. 438.
149. Khwaza, V., Mlala, S., Oyedeji, O. O., Aderibigbe, B. A. Pentacyclic Triterpenoids with Nitrogen-Containing Heterocyclic Moiety, Privileged Hybrids in Anticancer Drug Discovery // *Molecules* – 2021. – V. 26. – N. 9. – P. 2401.
150. Eignerova, B., Tichy, M., Krasulova, J., Kvasnica, M., Rarova, L., Christova, R., Urban, M., Bednarczyk-Cwynar, B., Hajdich, M., Sarek, J. Synthesis and Antiproliferative Properties of New Hydrophilic Esters of Triterpenic Acids // *European journal of medicinal chemistry* – 2017. – V. 140. – P. 403–420.
151. Lee, E. H., Popov, S. A., Lee, J. Y., Shpatov, A. V, Kukina, T. P., Kang, S. W., Pan, C.-H., Um, B. H., Jung, S. H. Inhibitory Effect of Ursolic Acid Derivatives on Recombinant

- Human Aldose Reductase // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* – 2011. – V. 37. – N. 5. – P. 569–577.
152. Ye, Y.-S., Shen, W.-C., Tseng, C.-Y., Rick, J., Huang, Y.-J., Chang, F.-C., Hwang, B.-J. Versatile Grafting Approaches to Star-Shaped POSS-Containing Hybrid Polymers Using RAFT Polymerization and Click Chemistry // *Chemical Communications* – 2011. – V. 47. – N. 38. – P. 10656–10658.
153. Gasco, A. M., Boschi, D., Gasco, A., others Unsymmetrically Substituted Furoxan. Part 15. Bromination of Dimethylfuroxan and Related Compounds with NBS,. – 1995..
154. Kareem, H., Nordin, N., Heidelberg, T., Abdul-Aziz, A., Ariffin, A., others Conjugated Oligo-Aromatic Compounds Bearing a 3, 4, 5-Trimethoxy Moiety: Investigation of Their Antioxidant Activity Correlated with a DFT Study // *Molecules* – 2016. – V. 21. – N. 2. – P. 224.
155. El Mansouri, A., Oubella, A., Danoun, K., Ahmad, M., Neyts, J., Jochmans, D., Snoeck, R., Andrei, G., Morjani, H., Zahouily, M., others Discovery of Novel Furo [2, 3-d] Pyrimidin-2-One--1,3,4-Oxadiazole Hybrid Derivatives as Dual Antiviral and Anticancer Agents That Induce Apoptosis // *Archiv der Pharmazie* – 2021. – V. 354. – N. 10. – P. 2100146.
156. Pat. US8883827. Azole Derivatives as WTN Pathway Inhibitors / Holsworth, D., Waaler, J., Machon, O., Krauss, S. – 11.11.2014
157. Pat. US20210128566A1. Novel Functionalized Purine-2, 6-Diones and Their Use in Medicine / Page, B., Valerie, N., Helleday, T., Wallner, O., Scobie, M., Llona-minguez, S. – 05.06.2021.
158. Kun, S., Nagy, G. Z., Tóth, M., Czece, L., Van Nhien, A. N., Docsa, T., Gergely, P., Charavgi, M. D., Skourti, P. V., Chrysina, E. D., Patonay, T., Somsák, L. Synthesis of Variously Coupled Conjugates of D-Glucose, 1,3,4-Oxadiazole, and 1,2,3-Triazole for Inhibition of Glycogen Phosphorylase // *Carbohydrate Research* – 2011. – V. 346. – N. 12. – P. 1427–1438.
159. Pat. KR102075885B1. Mannose Derivatives for Treating Bacterial Infections / Bennani, Y. L., Liu, B., - 11.02.2020.
160. Popov, S. A., Semenova, M. D., Baev, D. S., Frolova, T. S., Shestopalov, M. A., Wang, C., Qi, Z., Shults, E. E., Turks, M. Synthesis and Cytotoxicity of Hybrids of 1,3,4- or 1,2,5-Oxadiazoles Tethered from Ursane and Lupane Core with 1,2,3-Triazole // *Steroids* – 2020. – V. 162. – N. April. – P. 108698.
161. Creary, X., Anderson, A., Brophy, C., Crowell, F., Funk, Z. Method for Assigning Structure of 1,2,3-Triazoles // *The Journal of organic chemistry* – 2012. – V. 77. – N. 19.

- P. 8756–8761.
162. Tuhy, H. A. M., Weib, L., others Ursolic Acid Derivatives Induce Cell Cycle Arrest and Apoptosis in NTUB1 Cells Associated with Reactive Oxygen Species // *Bioorg Med Chem* – 2009. – V. 17. – N. 20. – P. 7265–7274.
163. Adams, R. E., Press, J. B., Degan, E. G. Synthesis of 4-Hydroxy-1 H-Indole-2-Carbonitrile via a Vinylnitrene Cyclization // *Synthetic communications* – 1991. – V. 21. – N. 5. – P. 675–681.
164. Csuk, R., Sczepek, R., Siewert, B., Nitsche, C. Cytotoxic Betulin-Derived Hydroxypropargylamines Trigger Apoptosis // *Bioorganic & medicinal chemistry* – 2013. – V. 21. – N. 2. – P. 425–435.
165. Sczepek, R., Nitsche, C., Heller, L., Siewert, B., Schäfer, R., Flemming, F., Otgonbayar, C., Csuk, R. Synthesis and Cytotoxic Properties of Alkynic Triterpenoid Mannich Compounds // *Mediterranean Journal of Chemistry* – 2015. – V. 4. – N. 3. – P. 126–137.
166. Sorokina, I. V., Tolstikova, T. G., Zhukova, N. A., Petrenko, N. I., Shults, E. E., Uzenkova, N. V., Grek, O. R., Pozdnyakova, S. V., Tolstikov, G. A. Betulonic Acid and Derivatives, a New Group of Agents Reducing Side Effects of Cytostatics. In *Doklady Biological Sciences*; – 2004. – V. 399. – P. 434–437.
167. Semenov, D. E., Zhukova, N. A., Ivanova, E. P., Sorokina, I. V., Baiev, D. S., Nepomnyashchikh, G. I., Tolstikova, T. G., Biryukova, M. S. Hepatoprotective Properties of Betulonic Acid Amide and Heptral in Toxic Liver Injury Induced by Carbon Tetrachloride in Combination with Ethanol // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* – 2015. – V. 158. – N. 3. – P. 336–341.
168. Shintyapina, A. B., Shults, E. E., Petrenko, N. I., Uzenkova, N. V., Tolstikov, G. A., Pronkina, N. V., Kozhevnikov, V. S., Pokrovsky, A. G. Effect of Nitrogen-Containing Derivatives of the Plant Triterpenes Betulin and Glycyrrhetic Acid on the Growth of MT-4, MOLT-4, CEM, and Hep G2 Tumor Cells // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* – 2007. – V. 33. – N. 6. – P. 579–583.
169. Loesche, A., Kahnt, M., Serbian, I., Brandt, W., Csuk, R. Triterpene-Based Carboxamides Act as Good Inhibitors of Butyrylcholinesterase // *Molecules* – 2019. – V. 24. – N. 5. – P. 948.
170. Zhu, M., Du, X.-N., Li, Y.-G., Zhang, G.-N., Wang, J.-X., Wang, Y.-C. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel HIV-1 Protease Inhibitors with Pentacyclic Triterpenoids as P2-Ligands // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* – 2019. – V. 29. – N. 3. – P. 357–361.
171. Lombrea, A., Scurtu, A. D., Avram, S., Pavel, I. Z., Turks, M., Lugicnina, J., Peipicnš, U.,

- Dehelean, C. A., Soica, C., Danciu, C. Anticancer Potential of Betulonic Acid Derivatives // *International Journal of Molecular Sciences* – 2021. – V. 22. – N. 7. – P. 3676.
172. Семенова, М. Д., Попов, С. А., Шульц, Э. Э. ПОЛУЧЕНИЕ 2, 4, 6-ПИРИМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ // *ПЕРВАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ ШКОЛА ПО МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ ДЛЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ* – P. 124.
173. Presset, M., Oehlich, D., Rombouts, F., Molander, G. A. Copper-Mediated Radical Trifluoromethylation of Unsaturated Potassium Organotrifluoroborates // *The Journal of organic chemistry* – 2013. – V. 78. – N. 24. – P. 12837–12843.
174. Петренко, Н. И., Еланцева, Н. В., Петухова, В. З., Шакиров, М. М., Шульц, Э. Э., Толстикова, Г. А. Синтез Производных Бетулоновой Кислоты, Содержащих Аминокислотные Фрагменты // *Химия природных соединений* – 2002. – V. 4. – P. 276–283.
175. Xu, C.-X., Ma, C.-H., Xiao, F.-R., Chen, H.-W., Dai, B. Catalyst-Free Hydrochlorination Protocol for Terminal Arylalkynes with Hydrogen Chloride // *Chinese Chemical Letters* – 2016. – V. 27. – N. 11. – P. 1683–1685.
176. Neil, E. R., Funk, A. M., Yufit, D. S., Parker, D. Synthesis, Stereocontrol and Structural Studies of Highly Luminescent Chiral Tris-Amidepyridyl-Triazacyclononane Lanthanide Complexes // *Dalton Transactions* – 2014. – V. 43. – N. 14. – P. 5490–5504.
177. Dutta, U., Maity, S., Kancherla, R., Maiti, D. Aerobic Oxynitration of Alkynes with tBuONO and TEMPO // *Organic letters* – 2014. – V. 16. – N. 24. – P. 6302–6305.
178. Foroozesh, M., Primrose, G., Guo, Z., Bell, L. C., Guengerich, F. P., Alworth, W. L. Propynylaryl Acetylenes as Mechanism-Based Inhibitors of Cytochrome P450 1A1, 1A2, and 2B1 Enzymes // *Chem Res Toxicol* – 1997. – V. 10. – P. 91–102.
179. Patrushev, S. S., Shakirov, M. M., Rybalova, T. V., Shults, E. E. Synthetic Transformations of Sesquiterpene Lactones. 8. Synthesis of 13-(2-Oxofuro- [2,3-d]Pyrimidin-3(2H)-YL)Eudesmanolides // *Chemistry of Heterocyclic Compounds* – 2014. – V. 50. – N. 8. – P. 1063–1080.
180. Semenova, M. D., Popov, S. A., Sorokina, I. V., Meshkova, Y. V., Baev, D. S., Tolstikova, T. G., Shults, E. E. Conjugates of Lupane Triterpenoids with Arylpyrimidines: Synthesis and Anti-Inflammatory Activity // *Steroids* – 2022. – P. 109042.
181. Kalčić, F., Kolman, V., Ajani, H., Z'idek, Z., Janeba, Z. Polysubstituted Pyrimidines as MPGES-1 Inhibitors: Discovery of Potent Inhibitors of PGE2 Production with Strong Anti-Inflammatory Effects in Carrageenan-Induced Rat Paw Edema // *ChemMedChem* – 2020. – V. 15. – N. 15. – P. 1398–1407.

182. Akhtar, W., Nainwal, L. M., Khan, M. F., Verma, G., Chashoo, G., Bakht, A., Iqbal, M., Akhtar, M., Shaquiquzzaman, M., Alam, M. M. Synthesis, COX-2 Inhibition and Metabolic Stability Studies of 6-(4-Fluorophenyl)-Pyrimidine-5-Carbonitrile Derivatives as Anticancer and Anti-Inflammatory Agents // *Journal of Fluorine Chemistry* – 2020. – V. 236. – P. 109579.
183. Alfayomy, A. M., Abdel-Aziz, S. A., Marzouk, A. A., Shaykoon, M. S. A., Narumi, A., Konno, H., Abou-Seri, S. M., Ragab, F. A. F. Design and Synthesis of Pyrimidine-5-Carbonitrile Hybrids as COX-2 Inhibitors: Anti-Inflammatory Activity, Ulcerogenic Liability, Histopathological and Docking Studies // *Bioorganic Chemistry* – 2021. – V. 108. – P. 104555.
184. Dosoudil, P., Kotek, V., Kolman, V., Baszczynski, O., Kaiser, M. M., Janeba, Z., Havránek, M. Development of Scalable Synthesis of 5-Butyl-4-(4-Methoxyphenyl)-6-Phenylpyrimidin-2-Amine (WQE-134), a Dual Inhibitor of Nitric Oxide and Prostaglandin E2 Production // *Organic Process Research & Development* – 2020. – V. 24. – N. 9. – P. 1718–1724.
185. Nájera, C., Sydnes, L. K., Yus, M. Conjugated Ynones in Organic Synthesis // *Chemical Reviews* – 2019. – V. 119. – N. 20. – P. 11110–11244.
186. Shibuya, I. The Reaction of 2,4,6-Triphenyl-1,3-Oxazinylium Perchlorate with Amino Compounds // *Bulletin of the Chemical Society of Japan* – 1981. – V. 54. – N. 8. – P. 2387–2390.
187. Cheremnykh, K. P., Savel'ev, V., Shkurko, O. P., Shults, E. E. Synthesis of Hybrid Molecules Containing Pyrimidine and Diterpene Alkaloid Lappaconitine Fragments // *Chemistry of Heterocyclic Compounds* – 2018. – V. 54. – N. 12. – P. 1131–1138.
188. Neumann, K. T., Laursen, S. R., Lindhardt, A. T., Bang-Andersen, B., Skrydstrup, T. Palladium-Catalyzed Carbonylative Sonogashira Coupling of Aryl Bromides Using near Stoichiometric Carbon Monoxide // *Organic Letters* – 2014. – V. 16. – N. 8. – P. 2216–2219.
189. Gupta, S., Melanson, J. A., Vaillancourt, L., Nugent, W. A., Tanoury, G. J., Schatte, G., Snieckus, V. Pyrimidine as an Aryl C-H Activating Group // *Organic Letters* – 2018. – V. 20. – N. 13. – P. 3745–3748.
190. Lorenzo, P., Ortiz, M. A., Álvarez, R., Piedrafita, F. J., deLera, Á. R. Adamantyl Arotinoids That Inhibit IκB Kinase α and IκB Kinase β // *ChemMedChem* – 2013. – V. 8. – N. 7. – P. 1184–1198.
191. Gauniyal, H. M., Gupta, S., Sharma, S. K. Synthetic Communications : An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry Temperature-Gradient-

- Directed NMR Monitoring of a [3+3] - Cyclocondensation Reaction Between Alkynone and Ethyl 2-Amino-1H-Indole-3-Carboxylate,. – 2013. – P. 2090–2099.
192. Gupta, S., Sharma, S. K., Mandadapu, A. K., Gauniyal, H. M., Kundu, B. Three-Component Tandem Reaction Involving Acid Chlorides, Terminal Alkynes, and Ethyl 2-Amino-1H-Indole-3-Carboxylates: Synthesis of Highly Diversified Pyrimido[1,2-a]Indoles via Sequential Sonogashira and [3+3] Cyclocondensation Reactions // *Tetrahedron Letters* – 2011. – V. 52. – N. 33. – P. 4288–4291.
193. Setzer, W. N., Setzer, M. C. Plant-Derived Triterpenoids as Potential Antineoplastic Agents // *Mini reviews in medicinal chemistry* – 2003. – V. 3. – N. 6. – P. 540–556.
194. Leng, S., Hao, Y., Du, D., Xie, S., Hong, L., Gu, H., Zhu, X., Zhang, J., Fan, D., Kung, H. Ursolic Acid Promotes Cancer Cell Death by Inducing Atg5-Dependent Autophagy // *International Journal of Cancer* – 2013. – V. 133. – N. 12. – P. 2781–2790.
195. Shen, S., Zhang, Y., Zhang, R., Tu, X., Gong, X. Ursolic Acid Induces Autophagy in U87MG Cells via ROS-Dependent Endoplasmic Reticulum Stress // *Chemico-Biological Interactions* – 2014. – V. 218. – P. 28–41.
196. Фролова, Т. С., Липеева, А. В., Баев, Д. С., Цепилов, Я. А., Сеницына, О. И. АПОПТОЗ КАК ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ УРСОВОЙ И ПОМОЛОВОЙ КИСЛОТ В КЛЕТКАХ ГЛИОМЫ // *Молекулярная биология* – 2017. – V. 51. – N. 5. – P. 809–816.
197. Chen, H., Gao, Y., Wang, A., Zhou, X., Zheng, Y., Zhou, J. Evolution in Medicinal Chemistry of Ursolic Acid Derivatives as Anticancer Agents // *European journal of medicinal chemistry* – 2015. – V. 92. – P. 648–655.
198. Gu, W., Jin, X.-Y., Li, D.-D., Wang, S.-F., Tao, X.-B., Chen, H. Design, Synthesis and in Vitro Anticancer Activity of Novel Quinoline and Oxadiazole Derivatives of Ursolic Acid // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* – 2017. – V. 27. – N. 17. – P. 4128–4132.
199. Chi, K. Q., Wei, Z. Y., Wang, K. S., Wu, J., Chen, W. Q., Jin, X. J., Piao, H. R. Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Ursolic Acid Derivatives as HIF-1 α Inhibitors with Anticancer Potential // *Bioorganic Chemistry* – 2017. – V. 75. – P. 157–169.
200. Wilson, J. K., Sargent, J. M., Elgie, A. W., Hill, J. G., Taylor, C. G. A Feasibility Study of the MTT Assay for Chemosensitivity Testing in Ovarian Malignancy // *British journal of cancer* – 1990. – V. 62. – N. 2. – P. 189–194.
201. Патент RU2708400. (17S)-N-бензил-5-((3 β -ацетокси-28-нор-урс-12-ен)-17-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, обладающий селективной цитотоксичностью в отношении клеток рака молочной железы MCF-7 / С.А. Попов, М.Д. Семенова, Э.Э. Шульц, Т.С. Фролова - : 06.12.2019.

202. Патент RU2739559. (17S)-N-БЕНЗИЛ-5-((3 β -АЦЕТОКСИ-28-НОР-УРС-12-ЕН)-17-ИЛ)-1, 3, 4-ОКСАДИАЗОЛ-2-АМИН, ОБЛАДАЮЩИЙ СЕЛЕКТИВНОЙ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ MCF-7 / Попов, С. А., Семенова, М. Д., Шульц, Э. Э., Фролова, Т. С., - 25.12.2020.
203. Bento, C. A. M., Cavada, B. S., Oliveira, J. T. A., Moreira, R. A., Barja-Fidalgo, C. Rat Paw Edema and Leukocyte Immigration Induced by Plant Lectins // *Agents and actions* – 1993. – V. 38. – N. 1. – P. 48–54.
204. Azuaje, J., Jespers, W., Yaziji, V., Mallo, A., Majellaro, M., Caamano, O., Loza, M. I., Cadavid, M. I., Brea, J., Åqvist, J., others Effect of Nitrogen Atom Substitution in A3 Adenosine Receptor Binding: N-(4, 6-Diarylpyridin-2-Yl) Acetamides as Potent and Selective Antagonists // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2017. – V. 60. – N. 17. – P. 7502–7511.
205. Akkari, R., Burbiel, J. C., Hockemeyer, J., Muller, C. E. Recent Progress in the Development of Adenosine Receptor Ligands as Antiinflammatory Drugs // *Current topics in medicinal chemistry* – 2006. – V. 6. – N. 13. – P. 1375–1399.
206. Джемилев, У. М., Поподько, Н. Р., Козлова, Е. В. *Металлокомплексный Катализ в Органическом Синтезе. Ациклические Соединения*; Издательство Химия, – 1999.

Приложение 1

Экспериментальная биологическая часть

Изучение цитотоксичности *in vitro*

Цитотоксичность синтезированных серо- и аминозамещенных производных урсоловой кислоты **300, 301, 304, 306, 307, 311, 321, 314, 315, 319а-в, 320а-в, 321 а,в,г, 322а,в, 324а,д,г,ж, 325а-г**, бис-гетероциклических производных бетулиновой кислоты **345, 345б**, бетулоновой кислоты **347г** и урсоловой кислоты **346а-г, 349а-б, 350а-г и 351** определялась на четырех линиях раковых клеток: MCF-7 (клеточные линии рака молочной железы), U-87 (глиобластома человека), A-549 (мелкоклеточный рак легкого), Hep-G₂ (гепатоцеллюлярная карцинома человека), а также на нормальной клеточной линии фибробластов человека (hTERT lung fibroblasts) (не раковый контроль). В качестве препарата сравнения использовали Доксорубин (DOX), широко применяемый в медицине противораковый препарат.

Клетки культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% сыворотки крови эмбрионов крупного рогатого скота, 2 ммоль/л L-глутамин, 80 мкг/мл гентамицин и 30 мг/мл линкомицин при температуре 37°C в атмосфере 5%-ного CO₂ в инкубаторе. Исследуемые вещества растворяли в DMSO и добавляли к клеточной культуре в необходимых концентрациях. Использовали по 3 лунки на каждую концентрацию: 0.1, 1, 10 и 100 мкг/мл. Клетки, инкубируемые без добавления исследуемых соединений, использовались в качестве контроля. Клетки культивировали 72 часа. Водный раствор МТТ-реактива [3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромида] (5 мг/мл) пропускали через фильтр (0.22 мкм) («Flow laboratories», Англия), добавляли в каждую исследуемую культуру в соотношении 1:10 к ее объему, смесь инкубировали 3 – 4 часа при температуре 37°C в CO₂ инкубаторе. По окончании инкубации супернатант осторожно удаляли, затем в каждую анализируемую лунку добавляли по 100 мкл ДМСО. Осадок ресуспендировали и 30 мин инкубировали в темноте при комнатной температуре до полного растворения кристаллов формазана. Оптическую плотность (OD) образцов измеряли на мультилучном спектрофотометре BioRad 680 (США) при длине волны равной 490 нм. Процент ингибирования роста клеток определяли по формуле $[100 - (\text{среднее значение OD в опыте} / \text{среднее значение OD в контроле}) \times 100]$. Полученное значение для контрольного триплета (первые три лунки без добавления соединений, параллельных для каждого исследуемого экспериментального агента) принималось за 100%. Рассчитывали среднее значение и ошибку среднего для каждой концентрации анализируемого соединения. По результатам строили диаграмму зависимости жизнеспособности клеток, выраженную в % от концентрации исследуемого

цитотоксического вещества, определяли дозу, на 50% ингибирующую жизнеспособность клеток (GI50), а также стандартную ошибку (SE) показателя GI50. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel-2007, STATISTICA 6.0, GraphPad Prism 5.0 157. Результаты представлены в таблице 15 как среднее значение \pm отклонение от среднего. Для оценки достоверности различий (p) использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при p

Изучение противовоспалительной активности *in vivo*.

Все действия с животными проводились в строгом соответствии с законодательством РФ, Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199н и положениями Директивы 2010/63/ЕС Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 о защите животных, используемых в научных целях. Эксперименты выполнены на белых беспородных мышах-самцах и мышах-самцах линии C57BL/6 массой 20-25 г по 8 животных в каждой группе. Все животные были получены из СПФ-вивария ИЦиГ СО РАН (Институт цитологии и генетики СО РАН). Мышей содержали в проволочных клетках при температуре 22–25 °С с 12-часовым циклом свет-темнота. Животные имели свободный доступ к стандартной гранулированной диете, водопроводная вода была доступна вволю. Все методики экспериментов были одобрены Биоэтическим комитетом Отделения медицинской химии Новосибирского института органической химии СО РАН в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, а также требованиями и рекомендациями документа “Руководство по уходу и использованию лабораторных животных”.

Изучение противовоспалительной активности

Противовоспалительную активность синтезированных производных бетулоновой кислоты с 2,4,6-тризамещенным пиримидиновым фрагментом **364a-в** – **368a-в** оценивали на моделях отека лапы мышей, вызванного конканавалином А или гистамином. Тестируемые соединения растворяли в физиологическом растворе, содержащем 0.5% твина (Tween 80), непосредственно перед внутрибрюшинным введением соединений в дозе 50 мг/кг. Препарат сравнения индометацин («Fluka BioChemica») вводили таким же образом в дозе 20 мг/кг. Контрольная группа животных получала эквивалентный объем водно-твиновой смеси.

Модель отека лапы мыши, вызванного конканавалином А

Эксперименты выполнены на 72 самцах мышей, которым субплантарно вводили в заднюю лапу 0.02 мл 0.5% конканавалина А ("Sigma Aldrich") в водном растворе. Тестируемые соединения вводили дважды за 24 ч и за 1 ч до введения флоггена.

Эвтаназию животных проводили эфирным наркозом через 1 ч после введения флогогена. После эвтаназии обе задние лапы животных отрезали по голеностопному суставу и взвешивали. Отношение разницы в весе обработанных и необработанных задних лап к весу необработанной задней лапы использовали в качестве индекса воспалительного отека (ИЭИ). Относительный процент ИЭИ по сравнению с контрольным ИЭИ (100%) рассчитывали для каждой испытуемой группы. Противовоспалительную активность (ПВА) представляли как разницу между 100% в контрольной группе и относительным процентом ИЭИ в опытной группе.

Модель отека лапы мыши, индуцированного гистамином

Эксперименты выполнены на 72 беспородных самцах белых мышей. субплантарно вводили в заднюю лапу 0,05 мл 0,01% гистамина («Sigma Aldrich») в водном растворе. Тестируемые соединения вводили за час до инъекции гистамина. Через 5 ч после введения флогогена животных усыпляли эфирным наркозом. Индекс воспалительного отека и противовоспалительную активность рассчитывали, как указано выше.

Статистический анализ

Данные представляют собой среднее значение \pm стандартная ошибка (SEM) для групп животных. Статистический анализ применялся параметрическими и непараметрическими методами с использованием программы «STATISTICA 6». Различия были достоверны при $p < 0.05$.