УДК 546.722 + 547.597 + 547.791

ФЕРРОЦЕНИЛТРИАЗОЛЫ ИЗ 3β,28-ДИАЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНА: СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2019 г. В. А. Глушков^{*a, b, **}, Д. А. Шемякина^{*b*}, Н. К. Жукова^{*b*}, Л. В. Павлоградская^{*a*}, М. В. Дмитриев^{*b*}, Д. В. Ерошенко^{*a*}, А. Р. Галеев^{*b*}, И. Г. Мокрушин^{*b*}

^a Институт технической химии – филиал ФГБУН «Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН», 614013, Россия, г. Пермь, ул. Академика Королева 3

*e-mail: glusha55@gmail.com

^b ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» 614990, Россия, г. Пермь, ул. Букирева 15

> Поступила в редакцию 25 апреля 2019 г. После доработки 19 сентября 2019 г. Принята к публикации 20 сентября 2019 г.

Реакцией 30-бром-3β,28-диацильных производных бетулина с азидом натрия получены 30-азидо-3β,28диацилоксилуп-20(29)-ены, взаимодействием которых с этинилферроценом в условиях реакции кликхимии при катализе CuI/TMEDA синтезированы конъюгаты ферроцена и бетулина с триазольным линкером.

Ключевые слова: бетулин, ферроцен, 1,2,3-триазол.

DOI: 10.1134/S0514749219110090

В последние годы актуальным стал синтез триазолов из моно-, ди- и тритерпеноидов методом клик-химии [1-3]. В ряду тритерпеноидов большинство реакций ведут по функциональным группам, связанным с атомами C^2 [4, 5], C^3 [6–8], C^{28} [9-15] тритерпенового остова, а также одновременно с C^3 и $C^{2\delta}$ [16]. В литературе есть лишь несколько примеров синтеза триазолов из производных лупана по функциональной группе, связанной с атомом С³⁰ [17, 18]. С другой стороны, продолжается поиск биологически активных веществ, в том числе с противораковым действием, среди производных ферроцена [19-25]. Ранее методом клик-химии нами были получены конъюгаты бетулоновой кислоты с ферроценом, связанные 1,2,3триазольным мостиком через атом С²⁸ [26, 27]. В продолжение работ по синтезу ферроцензамещенных тритерпеноидов предпринято настоящее исследование. Целью данной работы является получение конъюгатов ферроцена с 1,2,3-триазольным линкером по атому С³⁰ из 3β,28-диацильных производных бетулина и изучение их цитотоксической активности.

В качестве исходных субстратов были взяты 3β,28-диацетилбетулин (1a) [28–30], 3β,28-дипропионилбетулин (1b) [31, 32] и 3β,28-дибензоилбетулин (1c) [33, 34]. Соединения 1b, с синтезированы обработкой технического бетулина ацилирующим агентом (ангидридом пропионовой кислоты или бензоилхлоридом) в пиридине в присутствии 4-диметиламинопиридина. Строение дипропионильного производного 1b подтверждено рентгеноструктурным анализом (PCA) (рис. 1).



Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **1b** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности.







Радикальное аллильное бромирование диацильных производных бетулина **1а–с** проводили бромсукцинимидом в кипящем четыреххлористом углероде (с добавкой дихлорметана) в присутствии динитрила азо-бис-изомасляной кислоты (АИБН) по известному методу (схема 1) [35].

30-Бромпроизводное диацетилбетулина **2a** известно [36]. Перекристаллизацией бромида **2a** из петролейного эфира был получен его монокристалл. РСА подтвердил строение соединения **2a**, но из-за плохого качества кристалла точная локализация атома брома оказалась невозможной.

В спектрах ЯМР ¹Н бромпроизводных 3 β ,28дипропионил- и 3 β ,28-дибензоилбетулина (соединения **2b**, **c**) по сравнению с исходными диацилбетулинами **1а–с** пропадают сигналы группы С<u>H</u>₃C= при 1.67–1.74 м.д., но появляется синглет группы BrC<u>H</u>₂ при 3.97–4.03 м.д.; сигналы про-тонов H²⁹ соединений **2b**, **c** сдвигаются в слабое поле по сравнению с исходными **1b**, **c**: у соединения **2b** δ 5.02 и 5.12 м.д. против δ 4.58 и 4.67 м.д., а у соединения **2c** δ 5.10 и 5.19 м.д. против δ 4.65 и 4.76 м.д.

Взаимодействие бромидов **2а–с** с азидом натрия в ДМСО приводило к азидопроизводным **3а–с** (выходы 54–62%), образование которых подтверждается полосой азидной группы 2099–2105 см⁻¹ в ИК спектрах. Азиды **3а–с** вводили в Си-катализируемую реакцию [3+2]циклоприсоединения (кликхимии) с этинилферроценом (схема 2). В качестве катализатора использовали CuI (10 мол %) с добавкой *N*,*N*,*N*',*N*'-тетраметилэтилендиамина (TMEDA), поскольку эта каталитическая система хорошо зарекомендовала себя в наших предыдущих исследованиях [26, 27].

По данным спектров ЯМР ¹Н, образуется только один изомер триазолов, а именно 4-замещенный 1,2,3-триазол **4а-с** (выходы 37–63%), с характеристичным сигналом атома С⁵Н триазольного цикла при δ 7.39–7.43 м.д. и соответствующим ему сигналом атома С⁵ при 119 м.д., что соответствует



Схема 2.

3, **4**, R = Me(a), R = Et(b), R = Ph(c); $Fc = \phi eppoueh$.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 55 № 11 2019



Рис. 2. Фрагмент спектра ЯМР НМВС соединения 4с.

литературным данным для 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов [17, 37].

Строение **4b**, **c** было подтверждено с помощью двумерной корреляционной ЯМР $^{1}H^{-13}C$ спектроскопии (метод HMBC). Так, в спектре HMBC соединения **4c** четко видно дальнее взаимодействие протонов при H_2C^{30} с ядрами $C^{5'}$, C^{20} и C^{29} (рис. 2).

Синтезированные соединения 4а-с были испытаны на цитотоксическую активность по МТТ-тесту. Цитотоксичность соединений in vitro изучали на опухолевых линиях клеток человека MS (меланома), A549 (карцинома легкого) и RD (рабдомиосаркома) с помощью МТТ-теста [38]. Для этого к монослою клеток, сформированному в лунках 96-луночного планшета, добавляли тестируемые соединения, растворенные в ДМСО, в диапазоне концентраций 1.6-100 мкМ/л. В качестве контроля использовали лунки с добавлением 0.1% ДМСО. В качестве препарата сравнения использовали камптотецин. Выживаемость клеток оценивали через 72 ч инкубации с исследуемыми соединениями при добавлении раствора МТТ и последующего определения оптической плотности образовавшегося формазана при 544 нм на спектрофотометре FLUOstar OPTIMA BMG Labtech (Германия). В качестве количественного показателя шитотоксичности по кривой «доза – эффект» рассчитывали концентрацию IC₅₀ тестируемого соединения, которая вызывает гибель 50% клеток.

Исследования показали, что цитотоксическая активность соединений растет в ряду 4b - 4c - 4a (см. таблицу). Соединение 4a проявило умеренную активность в отношении линии MS (IC₅₀ = 48.71 ± 3.55 мкМ/л).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на спектрометре VERTEX 80v (Вгикег, Германия) в тонкой пленке, полученной испарением раствора соединения в хлороформе. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С записаны в CDCl₃ на приборе Вгикег Avance III HD 400 (Германия) (400 и 100 МГц соответственно). При записи спектров ЯМР ¹Н внутренний стандарт – ГМДС, при записи спектров ЯМР ¹³С внутренним стандартом служили сигналы растворителя (CDCl₃, $\delta_{\rm C}$ 77.0 м.д.). Элементный анализ выполняли на приборе Vario EL сиbe (Германия). Температуру плавления новых соединений определяли на приборе ПТП. Удельное вращение определено на поляриметре Perkin-Elmer 341 (США) в хлороформе марки «хч», содержащем 0.5% этанола, и

Цитотоксическая активность соединений 4а-с – конъюгатов диацилбетулина с ферроценом.

Соединение	IC ₅₀ , мкМ/л		
	MS	RD	A549
4a	48.71±3.55	>200	131.00±7.54
4b	>200	>200	>200
4 c	128.0±9.54	>200	107.3±1.53
Камптотецин	0.77±0.34	1.72 ± 0.37	1.31 ± 0.03

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 55 № 11 2019

приведено в единицах 10⁻¹ град г⁻¹ см². Для колоночной хроматографии применяли Silicagel 60 (Alfa Aesar, 0.060-0.2 мм, 70-230 mesh), элюент смесь петролейный эфир (40-70°С) - этилацетат. Контроль за ходом реакций и величины R_f проволили методом TCX на пластинках Sorbfil. элюент – смесь петролейный эфир (40-70°С) - этилацетат. 7:3: проявление 20%-ной серной кислотой с прогревом пластинок на плитке до появления пятен. Этинилферроцен синтезировали по методу [39]. Использовали азид натрия, йодид меди (I), 4-диметиламинопиридин, бензоилхлорид и *N*-бромсукцинимид фирмы Alfa Aesar, пропионовый ангидрид фирмы Aldrich, петролейный эфир марки «ч», этилацетат, пропанол-2, диметилсульфоксид и пиридин марки «хч» российского производства.

Рентгеноструктурное исследование соединения 1b. Соединение 1b кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе ромбической сингонии. Длины связей и валентные углы в молекуле принимают обычные для соответствующих атомов значения. Все шестичленные циклы находятся в конформации «кресло». Пятичленный цикл принимает конформацию «конверт» с выходом атома C^{17} из плоскости остальных 4 атомов на 0.64 Å. Специфические укороченные контакты в кристалле отсутствуют.

РСА выполнен на монокристальном дифрактометре Xcalibur Ruby с ССД-детектором по стандартной методике (МоК_α-излучение, 295(2) К, ωсканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [40]. Сингония кристалла (С₃₆Н₅₈О₄, М 554.82) ромбическая, пространственная группа $P2_{1}2_{1}2_{1}$, a 12.875(3) Å, b 15.786(4) Å, c 16.289(4) Å, V 3310.6(13) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.113 г/см³, μ 0.070 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы Superflip [41] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [42] с графическим интерфейсом OLEX2 [43]. При уточнении атомов водорода использована модель «наездника». Окончательные параметры уточнения: R₁ 0.0652, *wR*₂ 0.1517 [для 4063 отражений с *I* > 2*σ*(*I*)], R₁ 0.1113, wR₂ 0.1796 (для всех 6689 независимых отражений). S 1.022. Результаты РСА соединения 1b зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером ССDС 1910975 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data request/cif.

Луп-20(29)-ен-36,28-диилдипропионат (1b). Нагревали на водяной бане раствор 20 г (45 ммоль) технического бетулина (содержание основного вещества ~ 90%), 17.5 мл (136 ммоль, 17.7 г) пропионового ангидрида и 0.55 г (4.5 ммоль, 10 мол %) 4лиметиламинопирилина в 180 мл пирилина в течение 1 ч и оставляли на ночь. Реакционную массу выливали в смесь 300 мл волы. 200 мл конц. HCl и 100 г колотого льда, перемешивали, образующуюся смолу растворяли в 300 мл дихлорметана, промывали органический раствор водой, 5% HCl, насыщенными растворами NaHCO₃ и NaCl, сушили над безводным MgSO₄, остаток после отгонки растворителя кристаллизовали из 250 мл пропанола-2 с небольшой добавкой воды. Получили почти бесцветные призмы, выход 10.08 г (48%); аналитический образец был получен перекристаллизацией из смеси петролейный эфир – этилацетат, крупные прозрачные призмы с т.пл. 162-164°С (149°С [31]; 163.6°С [32]). *R*_f 0.63. Данные спектров ЯМР ¹Н и ¹³С совпадают с опубликованными в работе [31].

Луп-20(29)-ен-3β,28-диилдибензоат (1с). К 80 мл пиридина и 80 мл диоксана прибавляли 5.34 мл (6.47 г, 46 ммоль) бензоилхлорида и 3.05 г (25 ммоль) 4-диметиламинопиридина, перемешивали, затем прибавляли 10 г (23 ммоль) технического бетулина и перемешивали при комнатной температуре. Через 12 ч выливали реакционную массу в 500 мл холодной воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывали 5%-ной уксусной кислотой, водой, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из этанола. Бесцветные мелкие кристаллы, выход 10.7 г (72%), т.пл. 159–161°С. (139–140°С [33]; бесцветное масло [34]). R_f 0.65. Данные спектров ЯМР ¹Н и ¹³С совпадают с опубликованными в работе [34].

30-Бром-луп-20(29)-ен-3β,28-диилдипропионат (2b). Кипятили 1.88 г (3.4 ммоль) соединения 1b и 0.6 г (3.4 ммоль) *N*-бромсукцинимида в 80 мл CCl₄ с добавкой 100 мг азо-бис-изобутиронитрила (перекристаллизован из этанола) в течение 5 ч, промывали холодной водой для отделения сукцинимида, сушили над сульфатом магния, отгоняли растворитель, остаток хроматографировали на колонке. Выход 1.15 г (53%), бесцветные кристаллы, т.пл. 150–151°С, R_f 0.61, $[\alpha]_D^{24}$ +2.4 (CHCl₃, *c* 1). ИК спектр, см⁻¹: 2944, 2874, 1733, 1462, 1390, 1356, 1275, 1188, 1082, 1015, 968, 757. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.83 с (6H, 2Me), 0.84 с (3H, Me), 0.98 с (3H, Me), 1.03 с (3H, Me), 1.13 т (3H, CH₃, ³J 7.2 Гц), 1.15т (3H, CH₃, ³J 7.2 Гц), 2.33 к [2H, C(O)CH₂, ³J

7.2 Гц], 2.34 к [2H, C(O)CH₂, ³J 7.2 Гц], 3.83 д (1H, H²⁸, ²J 10.8 Гц), 3.97 с (2H, CH₂Br), 4.27 д (1H, H²⁸, ²J 10.8 Гц), 4.46 м (1H, H³), 5.02 с (1H, H²⁹), 5.12 с (1H, H²⁹). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 9.12, 9.22, 14.66, 15.98, 16.04, 16.42, 18.08, 20.86, 23.61, 26.90, 26.99, 27.59, 27.86, 27.94, 29.57, 29.82, 32.45, 34.11, 34.24, 37.00, 37.41, 37.78, 38.33, 40.89, 42.61, 43.31, 46.43, 50.19, 50.27, 55.32, 62.22, 80.22 (C³), 113.18 (C²⁰), 150.77 (C²⁹), 174.01 (C=O), 174.41 (C=O). Найдено, %: С 68.53; H 10.19; Br 12.47. С₃₆H₅₇BrO₄. Вычислено, %: С 68.23; H 9.07; Br 12.31.

30-Бром-луп-20(29)-ен-36,28-диилдибензоат **(2с).** Кипятили 4.28 г (7.41 ммоль) соединения 1с и 1.38 г (7.41 ммоль) *N*-бромсукцинимида в 200 мл CCl₄ с добавкой 50 мл CH₂Cl₂ и 200 мг азо-бисизобутиронитрила в течение 5 ч, охлаждали, промывали холодной водой для отделения сукцинимида, сушили над MgSO₄, отгоняли растворитель, остаток очишали на колонке. элюируя смесью петролейный эфир – этилацетат, 20:1 по объему. Выход 3.09 г (57%), бесцветные кристаллы, т.пл. 148-151°С, $R_{\rm f}$ 0.63, $[\alpha]_{\rm D}^{24}$ +26.2 (CHCl₃, c 1). ИК спектр, см⁻¹: 2947, 2878, 1716 (C=O), 1451, 1390, 1315, 1274, 1215, 1176, 1114, 1070, 1026, 971, 757, 711. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.89 с (3H, Me), 0.90 с (3H, Me), 0.98 с (3H, Me), 1.01 с (3H, Me), 1.08 с (3H, Me), 2.51 м (1H, H¹⁹), 3.98 с (2H, BrCCH₂), 4.09 д (1H, H²⁸, ²J 12.0 Гц), 4.53 д (1Н, Н²⁸, ²Ј 12.0 Гц), 4.71 м (1Н, H³), 5.05 с (1H, H²⁹), 5.14 с (1H, H²⁹), 7.41 м (4H_{аром}), 7.51 м (2H_{аром}), 8.02 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 14.81, 16.12, 16.14, 16.75, 18.19, 20.98, 23.74, 25.25, 27.02, 27.15, 28.10, 30.11, 32.60, 34.20, 34.51, 37.61, 38.19, 38.44, 41.01, 42.79, 43.47, 46.79, 50.30, 50.43, 55.47, 63.12, 81.52, 113.34, 128.26, 128.40, 129.49, 129.54, 130.44, 131.03, 132.62, 132.85, 150.84, 166.22 (С=О), 166.83 (С=О). Найдено, %: С 72.17; Н 8.02; Br 10.79. С44H57BrO4. Вычислено, %: C 72.41; H 7.87; Br 10.95.

30-Азидо-луп-20(29)-ен-3*β***,28-диилдиацетат (3а).** Соединение описано в работе [17].

30-Азидо-луп-20(29)-ен-3*β***,28-диилдипропионат (3b).** Растворяли 300 мг (0.476 ммоль) бромида **2b** в 20 мл ДМСО, добавляли 120 мг (1.90 ммоль) азида натрия и нагревали с перемешиванием при 60–70°С 5 ч. По охлаждении реакционную массу выливали в смесь 150 мл воды и 100 г льда, подкисленную 10 мл конц. НСІ, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе, после чего хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир–этилацетат,

10:1). Выход 175 мг (62%), бледно-желтый порошок, т.пл. 129–130°С, [a]_D²⁵ +7.0 (с 0.5, CHCl₃), R_f 0.55. ИК спектр, см⁻¹: 2944, 2874, 2099 (N₃), 1734 (C=O), 1462, 1390, 1356, 1275, 1216, 1187, 1082, 1016, 970, 887, 806, 757. Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 0.83 c (6H, 2Me), 0.84 c (3H, Me), 0.97 c (3H, Me), 1.03 с (3H, Me), 1.13 т (3H, CH₃, ³J 7.2 Гц), 1.15 т (3H, СН₃, ³*J* 7.2 Гц), 2.33 к [2H, C(O)CH₂, ³*J* 7.2 Гц], 2.34 к [2H, C(O)CH₂, ³J 7.2 Гц], 3.75 с (2H CH₂N₃), 3.83 д (1H, H²⁸, ²J 12.0 Гц), 4.26 д (1H, H²⁸, ²J 12.0 Гц), 4.46 м (1H, H³), 4.95 с (1H, H²⁹), 5.00 с (1H, H²⁹). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 9.17, 9.27, 14.71, 16.03, 16.10, 16.49, 18.14, 20.91, 23.68, 26.81, 27.04, 27.67, 27.93, 28.03, 29.83, 31.23, 34.16, 34.33, 37.07, 37.43, 37.87, 38.39, 40.95, 42.68, 44.17, 46.17, 46.49, 49.88, 50.24, 55.39, 62.20, 80.48, 111.61, 148.49, 174.36, 174.67. Найдено, %: С 72.55; Н 7.04; N 6.87. С₃₆Н₅₇N₃O₄. Вычислено, %: С 72.57; Н 9.64; N 7.05.

30-Азидо-луп-20(29)-ен-36,28-диилдибензоат (3с). Получали аналогично соединению 3b из 0.73 г (1 ммоль) бромида 2с и 0.195 г (3 ммоль) азида натрия в 35 мл ДМСО. Выход 0.373 г (54%), бесцветные кристаллы, т.пл. 129–131 С, $[\alpha]_D^{29}$ +27.6 (с 1, CHCl₃), *R*_f 0.57. ИК спектр, см⁻¹: 2947, 2872, 2099 (N₃), 1715 (C=O), 1451, 1391, 1347, 1316, 1274, 1216, 1176, 1115, 1070, 1026, 972, 757, 711. Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д. (мультиплеты групп CH₂ и CH лупанового кольца не показаны): 0.95 с (3H, Me), 0.96 с (3H, Me), 1.04 c (3H, Me), 1.07 c (3H, Me), 1.13 c (3H, Me), 2.50 м (1H, H¹⁹), 3.82 с (2H, CH₂N₃), 4.12 д (1H, H²⁸, ²J 12.0 Гц), 4.57 д (1H, H²⁸, ²J 12.0 Гц), 4.75 м (1H, H³), 5.03 с (1H, H²⁹), 5.08 с (1H, H²⁹), 7.45 м (4H_{аром}), 7.56 м (2H_{аром}), 8.07 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 14.32, 15.63, 16.27, 17.72, 20.51, 22.10, 23.27, 26.39, 26.67, 27.63, 28.54, 29.56, 30.83, 33.73, 34.04, 36.68, 37.11, 37.65, 37.98, 40.46, 42.31, 43.68, 46.33, 49.45, 49.82, 62.47, 81.05, 111.22, 127.78, 127.87, 129.02, 129.05, 129.97, 130.59, 132.13, 132.38, 148.12, 165.75 (C=O), 166.35 (C=O). Найдено, %: С 76.25; Н 8.28; N 5.96. С₄₄Н₅₇N₃O₄. Вычислено, %: С 76.38; Н 8.30; N 6.07.

Общая методика клик-реакции. Растворяли в 20 мл толуола 1 ммоль соединений **За-с** (или **9а-с**), 210 мг (1 ммоль) этинилферроцена [39], добавляли 19.2 мг (0.1 ммоль, 10 мол %) СиІ, 3 капли N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина и нагревали с перемешиванием при 80°С 3–4 ч, контролируя ход реакции методом TCX. Толуол отгоняли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в системе петролейный эфир–этилацетат с постепенным повышением доли этилацетата от 0 до 20%.

Луп-20(29)-ен)-30-[(4-ферроценил[1,2,3]триазол)-1-ил]-36,28-диилдиацетат (4а). Желтая пена, выход 484 мг (63%), т.пл. 143–146°С, Rf 0.21. ИК спектр, v, см⁻¹ (тонкая пленка): 3094, 2947, 2873, 1731 (C=O), 1463, 1391, 1366, 1247, 1106, 1032, 979, 756. Спектр ЯМР ¹Н. б. м.д.: 0.83 с (3Н. Ме). 0.84 с (6H, 2Me), 0.98 c (3H, Me), 1.01 c (3H, Me), 2.03 c [3H, CH₃C(O)], 2.04 с [3H, CH₃C(O)], 2.36 м (1H, Н¹⁹), 3.75 д (1H, H²⁸, ²J 11.1 Гц), 4.08 с (5H_{Fc}), 4.23 д (1H, H²⁸, ²J 11.1 Гц), 4.33 с (2H_{Fc}), 4.46 м (1H, H³), 4.72 с (1H, H²⁹), 4.76 м (2H, NCH₂), 4.93 с (2H_{Fc}), 5.05 c (1H, H²⁹), 7.41 c (1H, H^{5'}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.71, 16.00, 16.13, 16.45, 18.10, 20.89, 20.98, 21.28, 23.64, 26.96, 26.96, 27.90, 29.78, 31.27, 34.09, 34.28, 37.03, 37.40, 37.75, 38.37, 40.88, 42.67, 46.31, 49.85, 50.17, 55.32, 62.38, 66.52, 66.59, 68.61, 69.48, 75.30, 80.83, 112.04, 119.00, 149.25, 170.98. Найдено, %: С 69.05; Н 8.02; N 5.37. С₄₅Н₆₁FeN₃O₅. Вычислено, %: С 69.31; Н 7.88; N 5.39.

Луп-20(29)-ен)-30-{(4-ферроценил[1,2,3]триазол)-1-ил}-Зβ,28-диилдипропионат (4b). Выход 298 мг (37%), желтая пена, вещество не имеет четкой точки плавления, переходит в пластичное состояние в интервале 120-135°C, R_f 0.40. ИК спектр, см⁻¹ (тонкая пленка): 3004, 2943, 2873, 1732, 1462, 1391, 1356, 1276, 1217, 1189, 1106, 1083, 1047, 1017, 968, 878, 819, 756. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.83 c (3H, Me), 0.84 c (3H, Me), 0.85 c (3Н, Ме), 0.99 с (3Н, Ме), 1.03 с (3Н, Ме), 1.13 т (3H, CH₃, ³*J* 7.2 Гц), 1.15 т (3H, CH₃, ³*J* 7.2 Гц), 2.29 к [2H, C(O)CH₂, ³*J* 7.2 Гц], 2.31 к [2H, C(O)CH₂, ³*J* 7.2 Гц], 2.34 м (1Н, Н¹⁹), 3.76 д (1Н, Н²⁸, ²*J* 11.2 Гц), 4.05 с (5H_{Fc}), 4.26 д (1H, H²⁸, ²J 11.2 Гц), 4.28 с (2H_{Fc}), 4.47 м (1H, H³), 4.70 с (1H, H²⁹), 4.73 м (C³⁰₄H₂), 4.92 с (2H_{Fc}), 5.05 с (1H, H²⁹), 7.41 с (1H, H^{5'}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 9.15, 9.28, 14.75, 16.02, 16.11, 16.49, 18.13, 20.94, 22.77, 23.69, 26.93, 27.02, 27.63, 27.93, 28.03, 29.39, 29.86, 31.32, 34.14, 34.30, 37.08, 37.45, 37.87, 38.41, 40.94, 42.72, 43.87, 46.47, 49.95, 50.22, 54.64, 55.38, 62.13, 66.67, 68.65, 69.53, 75.47, 80.55, 112.05, 119.01, 147.02, 149.32, 174.20, 174.67. Найдено, %: С 70.34; Н 8.17; N 4.94. С₄₇Н₆₅FeN₃O₅. Вычислено, %: С 69.91; Н 8.11; N 5.20.

Луп-20(29)-ен)-30-[(4-ферроценил[1,2,3]триазол)-1-ил]-3β,28-диилдибензоат (4с). Оранжевые кристаллы, выход 66%, вещество не имеет четкой точки плавления, плавится с разложением в интервале 147–158°С, *R*_f 0.28. ИК спектр, см⁻¹: 2947, 2872, 1715 (С=О), 1602, 1585, 1451, 1391, 1316, 1274, 1217, 1176, 1115, 1070, 1047, 1026, 1003, 970, 877, 819, 756, 712. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д. (мультиплеты групп CH₂ и CH лупанового кольца не показаны): 0.89 с (3H, Me), 0.95 с (3H, Me), 0.96 с (3H, Me), 1.04 с (3H, Me), 1.13 с (3H, Me), 2.51 м (1H, H¹⁹), 4.05 д (1H, H²⁸, ²J 11.2 Гц), 4.21 с (5H_{Fc}), 4.46 с (2H_{Fc}), 4.46 д (1H, H²⁸, ²J 11.2 Гц), 4.78 м (3H, 2H_{Fc} + H³), 4.90 уш.с (2H, C³⁰H₂), 4.98 с (1H, H²⁹), 5.12 с (1H, H²⁹), 7.46 м (5H, 4H_{аром} + H⁵_{триазола}), 7.56 м (2H_{аром}), 8.07 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 9.15, 9.28, 14.75, 16.02, 16.11, 16.49, 18.13, 20.94, 22.77, 23.69, 26.93, 27.02, 27.63, 27.93, 28.03, 29.39, 29.86, 31.32, 34.14, 34.30, 37.08, 37.45, 38.41, 40.94, 42.72, 43.87, 46.47, 49.47, 49.95, 50.22, 54.64, 55.38, 62.13, 66.61, 66.67, 68.65, 69.53, 75.47, 80.55, 112.05, 119.01, 147.02, 149.32, 174.20, 174.67. Найдено, %: C 72.77; H 7.32; N 4.61. C₅₅H₆₅FeN₃O₅. Вычислено, %: C 73.08; H 7.25; N 4.65.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность инженеру И.А. Борисовой за съемку ИК спектров; ведущему инженеру О.А. Майоровой – за запись спектров ЯМР ¹Н и ¹³С; научному сотруднику А.В. Харитоновой – за выполнение элементного анализа.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 16-33-00147) и Комплексной программы УрО РАН «Фундаментальные науки – медицине» № 18-7-3-4.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kacprzak K., Skiera I., Piasecka M., Paryzek Z. *Chem. Rev.* 2016, *116*, 5689. doi 10.1021/ acs.chemrev.5b00302
- Xiao S., Wang Q., Si L., Zhou X., Zhang Y., Zhang L., Zhou D. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, *124*, 1. doi 10.1016/ j.ejmech.2016.08.020.
- Rashid S., Dar B.A., Majeed R., Hamid A., Bhat B.A. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 66, 238. doi 10.1016/ j.ejmech.2013.05.029
- Spivak A.Yu., Gubaidullin R.R., Galimshina Z.R., Nedopekina D.A., Odinokov V.N. *Tetrahedron*. 2016, 72, 1249. doi 10.1016/j.tet.2016.01.024

- Spivak A.Yu., Nedopekina D.A., Galimshina Z.R., Khalitova R.R., Sadretdinova Z.R., Gubaidullin R.R., Odinokov V.N. *Arkivoc.* 2018, vii, 1. doi 10.24820/ ark.5550190.p010.632
- 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. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 63, 782. doi.10.1016/j.ejmech.2013.03.028
- Pérez-Labrada K., Morera C., Brouard I., Llerena R., Rivera D.G. *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 1602. doi 10.1016/j.tetlet.2013.01.058
- Chakraborty B., Dutta D., Mukherjee S., Das S., Maiti N.C., Das P., Chowdhury C. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, *102*, 93. doi.10.1016/j.ejmech.2015.07.035
- Говди А.И., Василевский С.Ф., Ненайденко В.Г., Соколова Н.В., Толстиков Г.А., Изв. АН. Сер. хим. 2011, 60, 2354. [Govdi A.I., Vasilevsky S.F., Nenaidenko V.G., Sokolova N.V., Tolstikov G.A. Russ. Chem. Bull., Int. Ed. 2011, 60, 2401.] doi 10.1007/ s11172-011-0369-3
- Говди А.И., Сорокина И.В., Баев Д.С., Брызгалов А.О., Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Василевский С.Ф. Изв. АН. Сер. хим. 2015, 64, 1327. [Govdi A.I., Sorokina I.V., Baev D.S., Bryzgalov A.O., Tolstikova T.G., Tolstikov G.A., Vasilevsky S.F. Russ. Chem. Bull., Int. Ed. 2015, 64, 1327.] doi 10.1007/s11172-015-1013-4
- Rodríguez-Hernández D., Barbosa L.C.A., Demuner A.J., de Almeida R.M., Fujiwara R.T., Ferreira S.R. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, *124*, 153. doi 10.1016/ j.ejmech.2016.08.030
- Rodríguez-Hernández D., Barbosa L.C.A., Demuner A.J., Nain-Perez A., Ferreira S.R., Fujiwara R.T., de Almeida R.M., Heller L., Csuk R. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 140, 624. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.045
- Suman P., Patel A., Solano L., Jampana G., Gardner Z.S., Holt C.M., Jonnalagadda S.C. *Tetrahedron*. 2017, 73, 4214. doi 10.1016/j.tet.2016.11.056
- Bębenek E., Kaleda-Tomanek M., Chrobak E., Latocha M., Boryczka S. *Med. Chem. Res.* 2018, *27*, 2051. doi 10.1007/s00044-018-2213-x
- Wei G., Sun J., Hou Z., Luan W., Wang S., Cui S., Cheng M., Liu Y. *Eur. J. Med. Chem.* 2018, *157*, 759. doi 10.1016/j.ejmech.2018.08.036
- Khan I., Guru S.K., Rath S.K., Chinthakindi P.K., Singh B., Koul S., Bhushan S., Sangwan P.L. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 104. doi 10.1016/j.ejmech.2015.11.018
- Antimonova A.N., Petrenko N.I., Shakirov M.M., Rybalova T.V., Frolova T.S., Shul'tz E.E., Kukina T.P., Sinitsyna O.I., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Prod.* 2013, 49, 657. doi 10.1007/s10600-013-0702-1
- Thomas J., Goyvaerts V., Liekens S., Dehaen W. Chem. Eur. J. 2016, 22, 9966. doi 10.1002/chem.201601928
- 19. Снегур Л.В., Бабин В.Н., Сименел А.А., Некрасов Ю.С., Островская Л.А., Сергеева Н.С. *Известия РАН. Сер.*

хим. **2010**, *59*, 2113. [Snegur L.V., Babin V.N., Simenel A.A., Nekrasov Yu.S., Ostrovskaya L.A., Sergeeva N.S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, *59*, 2167.] doi 10.1007/s11172-014-0756-7

- 20. Gasser G., Ott I., Metzler-Nolte N. J. Med. Chem. 2011, 54, 3. doi 10.1021/jm100020w.
- Marinero J.d.J.C., Lapierre M., Cavailles V., Saint-Fort R., Vessieres A., Top S., Jaouen G. *Dalton Trans.* 2013, 42, 15489. doi 10.1039/C3DT51917A
- Csókas D., Zupkó I., Károlyi B.I., Drahos L., Holczbauer T., Palló A., Czugler M., Csámpai A. J. Organometal. Chem. 2013, 743, 130. doi 10.1016/ j.jorganchem.2013.06.040
- Panaka S., Trivedi R., Jaipal K., Giribabu L., Sujitha P., Kumar C.G., Sridhar B. J. Organomet. Chem. 2016, 813, 125. doi 10.1016/j.jorganchem.2016.04.011
- Kedge J.L., Nguyen H.V., Khan Z., Male L., Ismail M.K., Roberts H.V., Hodges N.J., Horswell S.L., Mehellou Y., Tucker J.H.R. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2017, 466. doi 10.1002/ejic.201600853
- 25. El Sayed A.M.R., El Azab I.H., Gobouri A.A. *Monatsh. Chem.* **2018**, *149*, 505. doi 10.1007/s00706-017-2093-7
- Аникина Л.В., Шемякина Д.А., Павлоградская Л.В., Недугов А.Н., Глушков В.А. *ЖОрХ*. 2014, *50*, 1197. [Anikina L.V., Shemyakina D.A., Pavlogradkaya L.V., Nedugov A.N., Glushkov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* 2014, *50*, 1180.] doi 10.1134/S1070428014080181
- Павлоградская Л.В., Шемякина Д.А., Ерошенко Д.В., Борисова И.А., Глушков В.А. *ЖОрХ*. 2018, 54, 126.
 [Pavlogradkaya L.V., Shemyakina D.A., Eroshenko D.V., Borisova I.A., Glushkov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* 2018, 54, 126.] doi 10.1134/S1070428018010128
- 28. Толстиков Г.А., Горяев М.И., Ким Хя Ок, Хегай Р.А. *ЖПХ*. **1967**, *40*, 920.
- 29. Кузнецов Б.Н., Левданский В.А., Полежаева Н.И. *Хим. раст. сырья.* **1998**, 5. [Kuznetsov B.N., Levdanskii V.A., Poleszaeva N.I. *Khim. Rast. Syr.* **1998**, 5.]
- 30. Okamoto I., Takeya T., Kagawa Y., Kotani E. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 120. doi 10.1248/cpb.48.120
- Кузнецова С.А., Скворцова Г.П., Маляр Ю.Н., Соколенко В.А., Кузнецов Б.Н. *Хим. раст. сырья.* 2011, 77. [Kuznetsova S.A., Skvortsova G.P., Malyar Yu.N., Sokolenko V.A., Kuznetsov B.N. *Khim. Rast. Syr.* 2011, 77.]
- Drebushchak V.A., Mikhailenko M.A., Shakhtsneider T.P., Drebushchak T.N., Kuznetsova S.A., Malyar Ju.N. *J. Ther. Anal. Calorim.* 2014, *115*, 2521. doi 10.1007/ s10973-013-3578-1
- Levdanskii V.A., Levdanskii A.V., Kuznetsov B.N. Chem. Nat. Prod. 2017, 53, 310. doi 10.1007/s10600-017-1976-5
- 34. Yang S.-J., Liu M.-C., Xiang H.-M, Zhao Q., Xue W., Yang S. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 102, 249. doi 10.1016/j.ejmech.2015.08.004

- Qian K., Yu D., Chen C.-H., Huang L., Morris-Natschke S.L., Nitz T.J., Salzwedel K., Reddick M., Allaway G.P., Lee K.-H. J. Med. Chem. 2009, 52, 3248. doi 10.1021/jm900136j
- Sun I.-C., Wang H.-K., Kashiwada Y., Shen J.-K., Cosentino L.M., Chen C.,-H., Yang L.-M., Lee K.-H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4648. doi 10.1021/jm980391g
- Creary X., Anderson A., Brophy C., Crowell F., Funk Z. J. Org. Chem. 2012, 77, 8756. doi 10.1021/jo301265t
- Mosmann T. J. Immunol. Methods. 1983, 65, 55. doi 10.1016/0022-1759(83)90303-4

- Polin J., Schottenberger H. Org. Synth. 1998, Coll. Vol. 9, 411; 1996, 73, 262. doi 10.15227/orgsyn.073.0262
- 40. *CrysAlisPro*, Version 1.171.37.33, Agilent Technologies (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
- 41. Palatinus L., Chapuis G. J. Appl. Cryst. 2007, 40, 786. doi 10.1107/S0021889807029238
- 42. Sheldrick G.M. Acta Cryst. 2015, C71, 3. doi 10.1107/ S2053229614024218
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J, Howard J.A.K., Puschmann H. J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Ferrocenyltriazoles from 3β,28-Diacylbetuline: Synthesis and Cytotoxic Activity

V. A. Glushkov^{a, b,} *, D. A. Shemyakina^b, N. K. Zhukova^b, L. V. Pavlogradskaya^a, M. V. Dmitriev^b, D. V. Eroshenko^a, A. R. Galeev^b, and I. G. Mokrushin^b

^a Institute of Technical Chemistry, Perm Federal Research Centre, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, 614013, Russia, Perm, ul. Akademika Koroleva 3 *e-mail: glusha55@gmail.com

^b Perm State National Research University, 614990, Russia, Perm, ul. Bukireva 15

Received April 25, 2019; revised September 19, 2019; accepted September 20, 2019

Reaction of 30-bromo- 3β ,28-diacylbetulin with sodium azide afforded 30-azido- 3β ,28-diacylkoxy-lup-20(29)enes, which were subjected to click reaction with ethynylferrocene, catalyzed with CuI/TMEDA, leading to the corresponding ferrocene-betulin conjugates with 1,2,3-triazole linker.

Keywords: betulin, ferrocene, 1,2,3-triazole