

МОДИФИКАЦИЯ АЗЕПАНОБЕТУЛИНА ПО ИЗОПРОПЕНИЛЬНОЙ ГРУППЕ

© 2020 г. А. В. Петрова*, Т. В. Лопатина, А. Г. Мустафин, О. Б. Казакова

ФГБУН «Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
*e-mail: pnasty08@mail.ru

Поступила в редакцию 18 мая 2020 г.
После доработки 01 июня 2020 г.
Принята к публикации 13 июня 2020 г.

В результате модификации изопрופןильной группы биологически активного азепанобетулина (окисление озоном и диоксидом селена, аллильного бромирования, азидирования, аминирования, восстановления, 1,3-дипольного циклоприсоединения, конденсации Кляйзена–Шмидта) синтезирована серия C^{30} -производных с *O*- и *N*-содержащими алифатическими и гетероциклическими заместителями.

Ключевые слова: тритерпеноиды, лупаны, азепаны, халконы, 1,3-дипольное циклоприсоединение, 1,2,3-триазолы.

DOI: 10.31857/S051474922009013X

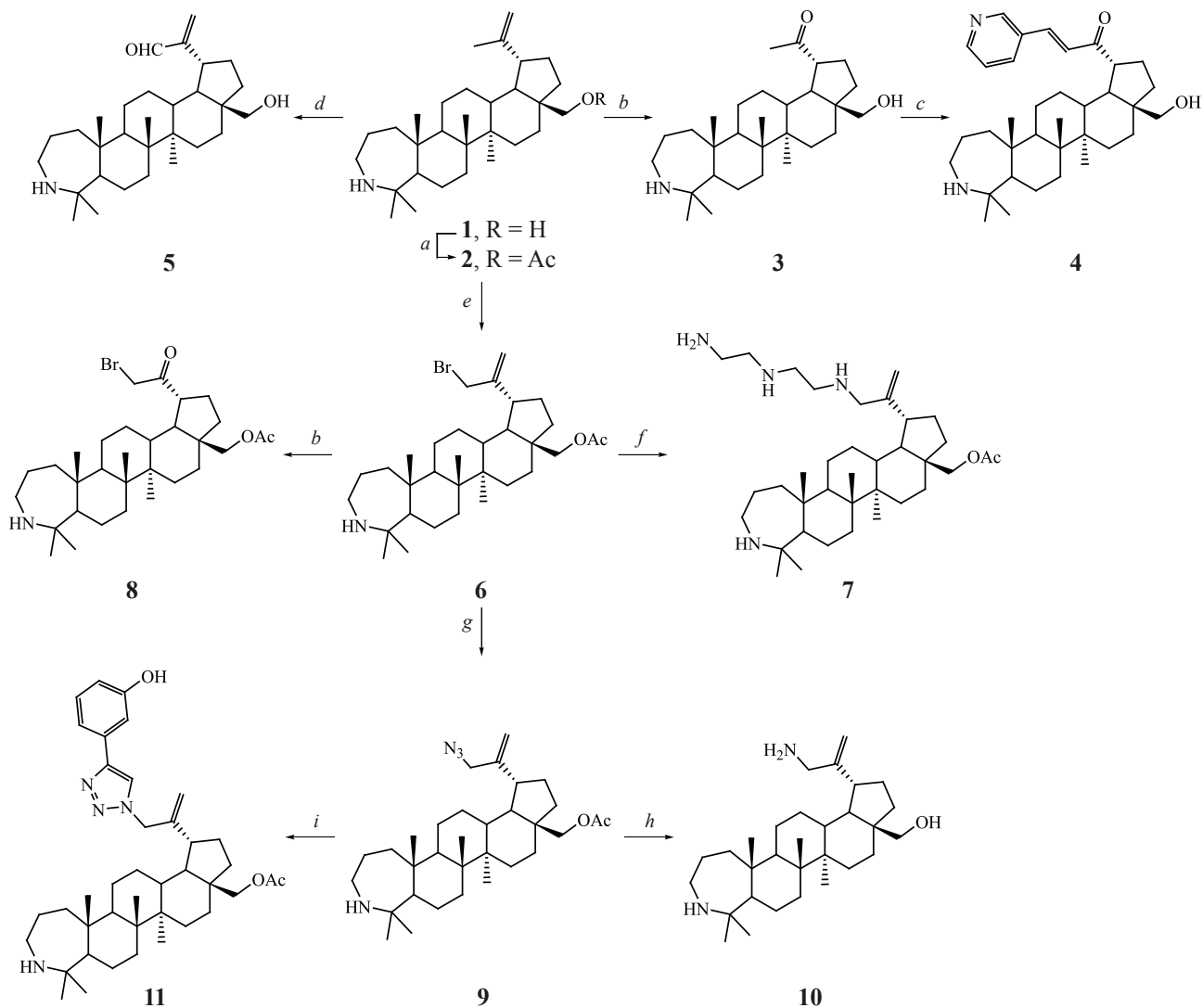
Тритерпеноиды, широко представленные в природе, обладают разнообразной биологической активностью [1]. Лупановые тритерпеноиды бетулин и бетулиновая кислота достаточно активно используются для различных модификаций, в том числе по положению при C^{19} . Так, 20-амино-производное платановой кислоты является активным в отношении фермента бутирилхолинэстеразы [2]. Введение альдегидной функции по положению C^{30} А-секо-лупанов приводит к выраженным цитотоксическим свойствам в отношении различных раковых клеток [3]. Среди серии C^{30} -1,2,3-триазолилпроизводных 3-ацетокси-бетулиновой кислоты конъюгат с фрагментом бензальдегида наиболее активен в отношении опухолевых клеток ССRF-СЕМ [4]. Таким образом, модификация изопрופןильной группы лупанов привлекательна для получения новых биологически активных соединений.

Среди азотсодержащих производных тритерпеноидов мы обнаружили группу соединений с азепановым циклом, обладающих широким спектром цитотоксичности по отношению к раковым клеткам [5–8], антимикробной [9–11] и антиди-

абетической [12] активностью. Нами предложена схема синтеза азепанобетулина из бетулина, проведены реакции его *O*- и *N*-ацилирования и окисления в азепанобетулиновую кислоту [6, 13]. Азепанобетулин показывает высокую активность в отношении раковых клеток меланомы и противотуберкулезную активность в отношении МТВ Н37Rv и резистентных штаммов [6, 9]. Развивая это направление, в настоящей работе мы сообщаем о модификации азепанобетулина **1** по изопрופןильной группе.

Трансформации азепанобетулина **1** включали окислительные превращения и введение азотсодержащих фрагментов по положению C^{30} (схема 1). Взаимодействие 29-нор-20-оксо-азепанобетулина **3** [9], полученного из азепанобетулина **1** окислением озоном, с 3-пиридинкарбоксияльдегидом по реакции Кляйзена–Шмидта, привело к образованию халкона **4** с выходом 84%. Протонный спектр этого соединения содержал сигналы ароматического кольца в области δ 7.34–8.77 м.д. и сигналы $C^{30}(C^{31})$ двойной связи в области δ 127 (138) м.д. в спектре ЯМР ^{13}C . Константа спин-спинового взаимодействия протонов двой-

Схема 1.



Реагенты и условия: *a*, Ac₂O, пиридин, 2 ч, Δ; *b*, O₃, -40°C, CH₂Cl₂; *c*, 3-пиридинкарбокисальдегид, 20% KOH в EtOH, EtOH, 23°C, 4 ч; *d*, SeO₂, 1,4-диоксан, 4 ч, Δ; *e*, NBS, CCl₄, 2 ч, Δ; *f*, диэтилентриамин, K₂CO₃, ТГФ, 8 ч, Δ; *g*, NaN₃, CH₃CN, 24 ч, Δ; *h*, LiAlH₄, ТГФ, 2 ч, Δ; *i*, 3ОН-PhC≡CH, CuSO₄·5H₂O, NaOAsc, ДМФА, 5 ч, 50°C.

ной связи составляла 16.15 Гц, что указывало на *транс*-ориентацию пиридиного заместителя. Окисление аллильного углеродного атома азепанобетулина **1** диоксидом селена по методу [14] привело к C³⁰-альдегиду **5** с хорошим выходом. В его протонном спектре отсутствовал синглет C³⁰-метильной группы при δ 2.12 м.д., но наблюдался сигнал протона альдегидной группы при δ 9.50 м.д., проявлявшейся сигналом при δ 194.9 м.д. в углеродном спектре. Аллильное бромирование 28-ацетокси-азепанобетулина **2** по методу

[15] привело к C³⁰-бромиду **6**, что подтверждалось характерным синглетом в области δ 4.05 м.д. (H³⁰) в спектре ЯМР ¹H. В результате взаимодействия бромида **6** с диэтилентриамином в присутствии K₂CO₃ образовался амин **7**, в ИК спектре которого наблюдались валентные колебания NH, NH₂ групп в области ~3400 см⁻¹. В спектре ЯМР ¹H этого соединения характерным являлся мультиплет в области δ 3.35–3.68 м.д., соответствующий CH₂ группам метиленаминного фрагмента. Озонолитическим окислением соединения **6** было

получено 29-нор-20-оксо-30-бромо-производное **8**, в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C которого отсутствовали сигналы двойной связи, а протон при C^{30} смещался в область δ 3.87 м.д. Взаимодействием бромида **6** с NaN_3 получали C^{30} -азид **9**, в ЯМР ^1H спектре которого наблюдалось смещение сигнала H^{30} в область δ 3.73 м.д., сигналы $\text{C}^{20}(\text{C}^{29})$ двойной связи резонировали при δ 148 (111) м.д. Восстановлением азида **9** алюмогидридом лития получили 30-амино-азепанобетулин **10**. Замена азидо- на аминофункцию влияла на смещение сигнала H^{30} в область δ 3.02 м.д. в протонном спектре. Сигналы $\text{C}^{20}(\text{C}^{29})$ двойной связи проявлялись при δ 149 (100) м.д. Азид **9** вовлекали в Cu-катализируемую реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с 3-гидроксифенилацетиленом с получением 1,2,3-триазола **11**. Спектр ЯМР ^1H этого соединения содержал набор сигналов при δ 3.40 м.д. (H^{30}) в виде дублета и в области δ 6.87–7.48 ($\text{H}_{\text{аром}}$) в виде мультиплета, протон триазольного кольца резонировал синглетом в области δ 7.73 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты производства Sigma-Aldrich (США), чистотой $\geq 98\%$. Температуры плавления определяли на микростолике «Rapido РНМК05» (Nagema, Германия). Оптическое поглощение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 МС» (PerkinElmer, США) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на СНNS-анализаторе Euro EA-3000 (Eurovector, Италия), основной стандарт ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO_2 (Silica 60, Macherey-Nagel). Масс-спектры соединений снимали на приборе LCMS-2010 EV (Shimadzu, Япония). ИК спектры были записаны на спектрометре Specord M-80 (Германия). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III (Bruker, США) с рабочей частотой 500.13 (^1H) и 125.47 (^{13}C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спек-

трах ЯМР ^1H и ^{13}C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Соединение **3** получали согласно методике, описанной в [9].

3-Дезоксо-3-гомо-3-аза-28-ацетокси-луп-20(29)-ен (2). Смесь 0.44 г (1 ммоль) соединения **1** и 0.1 мл (1 ммоль) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ в 15 мл пиридина кипятили с обратным холодильником 2 ч. Реакционную массу выливали в H_2O (100 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, хроматографировали на колонке с SiO_2 , элюируя смесью гексан–хлороформ (1:1). Выход 0.46 г (95%). R_f 0.55, т.пл. 77–79°C. $[\alpha]_D^{20} +126^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.96, 0.98, 0.99, 1.07, 1.09, 1.63, 2.02 с (21H, 7 CH_3), 1.07–3.42 м (28H, CH, CH_2), 3.82 и 4.20 оба д (2H, H^{28} , J 10.8, 11.0 Гц), 4.55 и 4.66 оба д (2H, H^{29} , J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.7, 16.9, 17.4, 18.5, 19.1, 19.9, 20.8, 21.1, 23.5, 24.2, 25.3, 27.1, 28.7, 29.5, 29.7, 33.9, 34.5, 34.8, 37.4, 41.3, 41.8, 42.2, 43.1, 46.3, 47.6, 48.7, 54.5, 62.7 (C^{28}), 63.4 (C^3), 109.9 (C^{29}), 150.1 (C^{20}), 171.6 (C^{31}). Найдено, %: С 79.35, Н 11.15, N 2.84. Масс-спектр, m/z 483.78 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 79.45, Н 11.04, N 2.90.

3-Дезоксо-3-гомо-3-аза-20-оксо-28-гидрокси-29-нор-30-(3-винилпиридин)-лупан (4). Смесь 0.44 г (1 ммоль) соединения **3**, 0.15 мл (1.5 ммоль) 3-пиридинкарбоксихлороформа и 2.5 мл 40%-ного раствора КОН в 20 мл $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Реакционную массу выливали в $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ (100 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, хроматографировали на колонке с Al_2O_3 , элюируя хлороформом. Выход 0.46 г (84%). R_f 0.30, т.пл. 187–189°C, $[\alpha]_D^{20} +55$ –57° (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.96, 0.98, 0.99, 1.07, 1.09 с (15H, 5 CH_3), 1.12–2.93 м (29H, CH, CH_2), 3.52 и 3.80 оба д (2H, H^{28} , J 10.8, 11.0 Гц), 7.34 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5'-4'}$ 4.8, $^3J_{5'-6'}$ 7.9 Гц), 7.86 д.т (1H, $\text{H}^{4'}$, $^4J_{4'-6'}$ 2.2, $^3J_{4'-5'}$ 7.9 Гц), 6.82 д (1H, H^{30} , $^2J_{31-30}$ 16.2 Гц), 7.52 д (1H, H^{31} , $^2J_{31-30}$ 16.2 Гц), 8.60 д.д (1H, $\text{H}^{6'}$, $^4J_{6'-4'}$ 2.2, $^3J_{6'-5'}$ 4.8 Гц), 8.77 д (1H, $\text{H}^{2'}$, $^4J_{2'-4'}$ 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.5, 16.4, 19.8, 20.4, 22.3, 23.7, 26.1, 28.7, 29.7, 31.2, 32.1, 36.3, 37.6, 38.3, 39.7,

40.6, 41.8, 42.7, 43.2, 44.1, 45.3, 46.4, 48.2, 50.4, 52.9, 62.4 (C²⁸), 63.1 (C³), 123.8 (C⁵), 127.9 (C³⁰), 130.5 (C³), 134.4 (C⁴), 138.7 (C³¹), 149.9 (C²), 151.1 (C⁶), 207.4 (C²⁰). Найдено, %: С 78.81, Н 9.73, N 5.32. Масс-спектр, m/z 532.81 [M]⁺. C₃₅H₅₂N₂O₂. Вычислено, %: С 78.90, Н 9.84, N 5.26.

3-Дезоксо-3-гомо-3-аза-28-гидрокси-луп-20(29)-ен-30-аль (5). К раствору 0.44 г (1 ммоль) соединения **1** в 20 мл 1,4-диоксана, добавляли 0.19 г (1.75 ммоль) SeO₂. Реакционную смесь кипятили 4 ч, выливали в H₂O/H⁺ (100 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюируя хлороформом. Выход 0.34 г (75%). R_f 0.20, т.пл. 130–133°C. [α]_D²⁰ +193° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.90, 1.00, 1.05, 1.10, 1.25 с (15H, 5CH₃), 1.30–3.80 м (31H, CH, CH₂), 5.90 и 6.25 оба с (2H, H²⁸), 9.50 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.4, 16.7, 22.9, 23.1, 26.8, 28.3, 29.7, 31.9, 32.4, 33.8, 33.9, 37.1, 37.4, 37.8, 41.2, 41.4, 42.1, 42.8, 42.9, 47.5, 47.7, 47.8, 48.1, 48.6, 54.9, 60.1 (C²⁸), 63.2 (C³), 109.6 (C²⁹), 150.4 (C²⁰), 194.9 (C³⁰). Найдено, %: С 79.15, Н 10.91, N 3.14. Масс-спектр, m/z 455.73 [M]⁺. C₃₀H₄₉NO₂. Вычислено, %: С 79.07, Н 10.84, N 3.07.

3-Дезоксо-3-гомо-3-аза-28-ацетокси-30-бромо-луп-20(29)-ен (6). К раствору 0.48 г (1 ммоль) соединения **2** в 20 мл сухого CCl₄ прибавляли 0.36 г (2 ммоль) NBS. Реакционную смесь кипятили 3 ч, избыток NBS отфильтровывали, органический слой промывали водой (2×20 мл), сушили над CaCl₂, упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт очищали колоночной хроматографией на Al₂O₃, элюируя смесью гексан–хлороформ (4:1→1:1). Выход 0.49 г (87%). R_f 0.42, т.пл. 91–94°C. [α]_D²⁰ +5° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.95, 0.97, 0.99, 1.08, 1.09, 2.04 с (18H, 6CH₃), 1.10–3.47 м (28H, CH, CH₂), 3.83 и 4.22 оба д (2H, H²⁸, J 10.8, 11.0 Гц), 4.05 с (2H, H³⁰), 5.00 и 5.09 оба д (2H, H²⁹, J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.7, 14.7, 17.0, 18.7, 19.9, 20.9, 21.1, 24.3, 25.4, 27.0, 27.1, 29.8, 31.9, 33.9, 34.3, 34.5, 34.8, 37.2, 41.3, 41.8, 42.2, 42.6, 43.1, 46.4, 48.2, 49.9, 54.5, 62.5 (C²⁸), 63.40 (C³), 112.5 (C²⁹), 150.4 (C²⁰), 171.6 (C³¹). Найдено, %: С 68.25, Н 9.41, Br 14.15, N

2.37. Масс-спектр, m/z 562.68 [M]⁺. C₃₂H₅₂BrNO₂. Вычислено, %: С 68.31, Н 9.32, Br 14.20, N 2.49.

3-Дезоксо-3-гомо-3-аза-28-ацетокси-30-({2-[(2-аминоэтил)амино]этил}амино)-луп-20(29)-ен (7). К раствору 0.56 г (1 ммоль) соединения **6** в 20 мл осушенного CH₃OH добавляли 0.4 г (2.3 ммоль) K₂CO₃, 0.23 мл (2.3 ммоль) диэтилентриамин и кипятили с обратным холодильником 10 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O/H⁺ (100 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюируя смесью хлороформ–этанол (50:1). Выход 0.38 г (65%). R_f 0.25, т.пл. 184–186°C. [α]_D²⁰ +80° (с 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.94, 0.96, 1.05, 1.10, 1.30, 2.10 с (18H, 6CH₃), 1.10–3.47 м (32H, CH, CH₂), 3.38 и 3.80 оба д (2H, H²⁸, J 10.8, 11.0 Гц), 3.35–3.68 м (10H, 5CH₂), 5.70 и 5.88 оба д (2H, H²⁹, J 2.0). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.9, 22.7, 24.3, 25.0, 25.6, 25.8, 26.9, 27.3, 28.7, 29.2, 29.7, 31.9, 32.8, 33.9, 34.2, 34.8, 36.6, 36.9, 37.5, 40.5, 41.3, 41.8, 41.8, 42.5, 43.1, 44.0, 47.6, 48.3, 48.8, 48.9, 54.5, 60.2 (C²⁸), 64.4 (C³), 100.9 (C²⁹), 146.0 (C²⁰), 172.0 (C³¹). Найдено, %: С 73.85, Н 10.95, N 9.71. Масс-спектр, m/z 584.93 [M]⁺. C₃₆H₆₄N₄O₂. Вычислено, %: С 73.92, Н 11.03, N 9.58.

3-Дезоксо-3-гомо-3-аза-20-оксо-28-ацетокси-29-нор-30-бромо-лупан (8). Через раствор 0.56 г (1 ммоль) соединения **6** в 25 мл CH₂Cl₂ пропускали озон до исчезновения исходного соединения (контроль ТСХ). Растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюируя хлороформом. Выход 0.49 г (87%). R_f 0.38, т.пл. 194–196°C. [α]_D²⁰ +64° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.95, 1.00, 1.06, 1.08, 1.09 (15H, 5CH₃), 1.10–2.85 м (31H, CH, CH₂), 3.85 и 4.26 оба д (2H, H²⁸, J 10.8, 11.0 Гц), 3.87 с (2H, H³⁰). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.7, 17.0, 19.8, 20.7, 21.0, 24.2, 25.4, 26.9, 27.5, 29.4, 33.8, 34.7, 36.3, 41.2, 41.8, 42.2, 42.9, 46.3, 54.5, 62.5 (C²⁸), 63.40 (C³), 171.5 (C³¹), 203.1 (C²⁰). Найдено, %: С 65.87, Н 8.85, Br 14.20, N 2.53. Масс-спектр, m/z 564.68 [M]⁺. C₃₁H₅₀BrNO₃. Вычислено, %: С 65.94, Н 8.93, Br 14.15, N 2.48.

3-Дезоксо-3-гомо-3-аза-28-ацетокси-30-азидо-луп-20(29)-ен (9). Смесь 1 ммоль (0.56 г)

соединения **6** и 0.1 г (1.5 ммоль) NaN_3 в 20 мл ацетонитрила кипятили 24 ч. Реакционную смесь выливали в $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ (100 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды и высушивали на воздухе, хроматографировали на колонке с Al_2O_3 , элюируя смесью гексан–хлороформ (4:1→1:1). Выход 0.45 г (85%). R_f 0.38, т.пл. 212–114°C. $[\alpha]_D^{20} +11^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.96, 0.96, 0.98, 1.05, 1.07, 2.03 с (18H, 6 CH_3), 1.09–3.48 м (28H, CH, CH_2), 3.80 и 4.21 оба д (2H, H^{28} , J 10.8, 11.0 Гц), 3.73 с (2H, H^{30}), 4.95 и 5.05 оба д (2H, H^{29} , J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 19.9, 20.6, 21.0, 22.5, 24.3, 24.9, 25.4, 26.2, 27.0, 29.8, 31.2, 33.9, 34.3, 34.8, 36.9, 37.2, 41.2, 41.8, 42.2, 43.1, 44.0, 46.2, 46.5, 48.9, 49.8, 51.0, 55.3, 62.9 (C^{28}), 63.4 (C^3), 111.6 (C^{29}), 148.5 (C^{20}), 171.5 (C^{31}). Найдено, %: С 73.18, Н 9.81, N 10.57. Масс-спектр, m/z 524.79 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.24, Н 9.99, N 10.68.

3-Дезоксо-3-гомо-3-аза-28-гидрокси-30-амино-луп-20(29)-ен (10). К охлажденному раствору 0.52 г (1 ммоль) соединения **8** в 15 мл осушенного ТГФ добавляли 1.2 экв LiAlH_4 и кипятили с обратным холодильником 2 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), водный слой экстрагировали хлороформом (2×15 мл), объединенные экстракты промывали 5%-ным HCl (3×15 мл), водой (2×15 мл), сушили над CaCl_2 , растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса, хроматографировали на колонке с Al_2O_3 , элюируя хлороформом. Выход 0.08 г (67%). R_f 0.21, т.пл. 220–222°C. $[\alpha]_D^{20} +38^\circ$ (c 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85, 0.94, 0.99, 1.15, 1.28, 2.15 с (18H, 6 CH_3), 1.10–2.97 м (30H, CH, CH_2), 3.85 и 4.05 оба д (2H, H^{28} , J 10.8, 11.0 Гц), 3.02 с (2H, H^{30}), 4.90 и 5.00 оба д (2H, H^{29} , J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.3, 14.4, 15.9, 16.4, 16.5, 18.6, 21.5, 22.1, 23.1, 26.7, 27.2, 27.6, 28.9, 29.7, 33.3, 33.8, 37.3, 37.4, 41.0, 41.1, 42.5, 42.9, 47.5, 47.7, 47.8, 49.4, 54.1 (C^{30}), 60.0 (C^{28}), 63.1 (C^3), 100.2 (C^{29}), 143.9 (C^{20}), 171.5 (C^{31}). Найдено, %: С 77.15, Н 10.87, N 5.54. Масс-спектр, m/z 498.80 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 77.06, Н 10.91, N 5.62.

3-Дезоксо-3-гомо-3-аза-28-ацетокси-30-[4-(3-гидроксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-луп-20(29)-ен (11). К смеси 0.56 г (1 ммоль) соедине-

ния **8** и 0.05 г (0.18 ммоль) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 5 мл безводного ДМФА добавляли 0.24 мл (1 ммоль) 3-гидроксифенилацетилена. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли 0.046 г (0.2 ммоль) NaOAc и перемешивали 5 ч при 50°C. Реакционную смесь выливали в $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ (100 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды и высушивали на воздухе, хроматографировали на колонке с SiO_2 , элюируя смесью хлороформом–метанол (100:1→60:1). Выход 0.46 г (72%). R_f 0.21, т.пл. 191–193°C, $[\alpha]_D^{20} +13^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.90, 0.92, 0.95, 1.08, 1.30, 2.00 с (18H, 6 CH_3), 1.10–2.50 м (29H, CH, CH_2), 3.40 д (2H, H^{30} , J 6.7 Гц), 3.75 и 4.20 оба д (2H, H^{28} , J 10.9, 11.1 Гц), 4.90 и 5.02 оба д (2H, H^{29} , J 15.5, 15.7 Гц), 6.87–7.48 м (4 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.73 с (1H, $\text{H}_{\text{триазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.7, 17.0, 18.9, 20.9, 21.0, 22.5, 24.3, 25.2, 26.4, 27.0, 28.6, 29.7, 31.1, 33.9, 34.4, 34.8, 35.4, 37.3, 41.3, 41.8, 42.4, 43.1, 44.2, 45.7, 46.4, 49.9, 54.5, 62.4 (C^{28}), 63.7 (C^3), 112.9 (C^{29}), 115.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 117.2 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 117.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 120.4 (C^{33}), 130.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 148.0 (C^{20}), 148.9 (C^{34}), 157.4 ($\text{C}-\text{H}$), 171.7 (C^{31}). Найдено, %: С 74.81, Н 9.00, N 8.65. Масс-спектр, m/z 642.93 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 74.73, Н 9.09, N 8.71.

ВЫВОДЫ

В результате модификаций изопрופןильной группы биологически активного азепанобетулина (окисление озоном и диоксидом селена, аллильного бромирования, азидирования, аминирования, восстановления, 1,3-диполярного циклоприсоединения, конденсации Кляйзена–Шмидта), синтезирована серия C^{30} -производных с *O*- и *N*-содержащими заместителями, представляющая интерес для изучения биологической активности и дальнейших превращений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектры (ЯМР, ИК) записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме Госзаданий № АААА-А19-119020890014-7 и АААА-А20-120012090023-8. Синтез соединений **1–4** выпол-

нен при поддержке РФФИ (мол_а 18-33-00364 рук. Лопатина Т.В.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Amiri S., Dastghaib S., Ahmadi M., Mehrbod P., Khadem F., Behrouj H., Aghanoori M.R., Machaj F., Ghamsari M., Rosik J., Hudecki A., Afkhami A., Hashemi M., Los M.J., Mokarram P., Madrakian T., Ghavami S. *Biotech. Adv.* **2019**, 107409. doi 10.1016/j.biotechadv.2019.06.008
- Heller L., Kahnt M., Loesche A., Grabandt P., Schwarz S., Brandt W., Csuk R. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 652–668. doi 10.1016/j.ejmech.2016.11.056
- Tolmacheva I.A., Nazarov A.V., Eroshenko D.V., Grishko V.V. *Steroids*. **2018**, 140, 131–143. doi 10.1016/j.steroids.2018.10.005
- Sidova V., Zoufaly P., Pokorny J., Dzubak P., Hajdich M., Popa I., Urban M. *PLOS ONE*. **2017**, 12, e0171621. doi 10.1371/journal.pone.0171621
- Казакова О.Б., Гиниятуллина Г.В., Медведева Н.И., Лопатина Т.В., Байкова И.П., Толстиков Г.А., Апрышко Г.Н. *Биоорганическая химия*. **2014**, 40, 217–225. [Kazakova O.B., Giniyatullina G.V., Medvedeva N.I., Lopatina T.V., Baikova I.P., Tolstikov G.A., Apryshko G.N. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2014**, 40, 198–205.] doi 10.1134/s106816201402006x
- Лопатина Т.В., Медведева Н.И., Байкова И.П., Исхаков А.С., Казакова О.Б. *Биоорганическая химия*. **2019**, 45, 419–429. [Lopatina T.V., Medvedeva N.I., Baikova I.P., Iskhakov A.S., Kazakova O.B. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2019**, 45, 292–301.] doi 10.1134/S106816201904006X
- Giniyatullina G.V., Kazakova O.B., Baikova I.P., Yamansarov E.Yu., Osterman I.A., Komarova E.S., Skvortsov D.A., Saltikova I.V., Majouga A.G., Ivanenkov Y.A. *Nat. Prod. Comm.* **2019**, 14, 1–5. doi 10.1177/1934578X19860670
- Смирнова И.Е., Петрова А.В., Казакова О.Б. *XTC*. **2019**, 5, 760–765. [Smirnova I.E., Petrova A.V., Kazakova O.B. *Chem. Nat. Compd.* **2019**, 55, 883–889.] doi 10.1007/s10600-019-02838-w
- Medvedeva N.I., Kazakova O.B., Lopatina T.V., Smirnova I.E., Giniyatullina G.V., Baikova I.P., Kartaev V.E. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 143, 464–472. doi 10.1016/j.ejmech.2017.11.035
- Kazakova O.B., Rubanik L.V., Smirnova I.E., Savinova O.V., Petrova A.V., Poleschuk N.N., Khusnutdinova E.F., Boreko E.I., Kapustsina Y.M. *Org. Commun.* **2019**, 12, 169–175. doi 10.25135/acg.oc.66.19.07.1352
- Kazakova O.B., Brunel J.M., Khusnutdinova E.F., Negrel S., Giniyatullina G.V., Lopatina T.V., Petrova A.V. *Molbank*. **2019**, M1078. doi 10.3390/M1078
- Khusnutdinova E.F., Smirnova I.E., Giniyatullina G.V., Medvedeva N.I., Yamansarov E.Yu., Kazakov D.V., Kazakova O.B., Linh P.T., Viet Q., Huong D.T. *Nat. Prod. Comm.* **2016**, 11, 33–35. doi 10.1177/1934578X1601100112
- Kazakova O.B., Medvedeva N.I., Smirnova I.E., Lopatina T.V., Veselovsky A.V. *Med. Chem.* **2020**. doi 10.2174/1573406416666200115161700
- Saini M., Khan M.F., Sangwan R., Khan M.A., Kumar A., Verma R., Ahamad T., Jain S. *Chem. Select.* **2019**, 4, 1800–1805. doi 10.1002/slct.201803101
- Pokorny J., Horka V., Sidova V., Urban M. *Monatsh Chem.* **2018**, 149, 839–845. doi 10.1007/s00706-017-2113-7

Modification of Azepanobetulin at Isopropenyl Group

A. V. Petrova*, T. V. Lopatina, A. G. Mustafin, and O. B. Kazakova

Ufa Institute of Chemistry UFRC RAS, 450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Octyabrya 71

*e-mail: pnastya08@mail.ru

Received May 18, 2020; revised June 1, 2020; accepted June 13, 2020

As a result of modifications of the isopropenyl group of biologically active azepanobetulin (oxidation by ozone and SeO₂, allylic bromination and azidation, amination, reduction, 1,3-dipolar cycloaddition, Kleisen–Schmidt condensation) a series of C³⁰ derivatives with *O*- and *N*-containing aliphatic and heterocyclic substituents was synthesized.

Keywords: triterpenoids, lupanes, azepanes, chalcones, 1,3-dipolar cycloaddition, 1,2,3-triazoles