

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛОНОВОЙ И БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТ С СУЛЬФОАМИДНЫМ ФРАГМЕНТОМ, СВЯЗАННЫМ С ТРИТЕРПЕНОИДОМ АМИДОАЛКАНОВЫМ СПЕЙСЕРОМ

© 2024 г. Н. Г. Комиссарова^{1,*}, А. В. Орлов¹, Л. В. Спирихин¹

¹ Уфимский институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия
*e-mail: ngkom@anrb.ru

Поступило в редакцию 27 июля 2024 г.
После доработки 20 сентября 2024 г.
Принято к печати 21 сентября 2024 г.

Синтезирована серия потенциально биологически активных сульфонамидов бетулоновой и бетулиновой кислот с сульфонамидным фрагментом, содержащим остатки дибутиламина или N-гетероциклов и связанным с тритерпеновой матрицей амидозтановым или амидопропановым спейсером. Сульфонамиды бетулоновой кислоты получены хлорангидридной конъюгацией кислоты с 2-аминоэтан- или 3-аминопропансульфонамидами и использованы в качестве соединений предшественников для перехода к аналогичным производным бетулиновой кислоты путем селективного восстановления 3-кетогруппы действием NaBH_4 в EtOH. Структура всех синтезированных тритерпеновых сульфонамидов подтверждена методами 1D и 2D ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: бетулоновая кислота, бетулиновая кислота, амидоалкансульфонамиды

DOI: 10.31857/S0044460X24060063, **EDN:** EZEDBB

ВВЕДЕНИЕ

Сульфонамидная группировка является базовым фрагментом большого числа лекарственных препаратов, применяемых в терапии бактериальных и ВИЧ-инфекций, воспаления, диабета, гипертонии и онкологических заболеваний [1–3]. Чаще всего сульфонамидами называют производные амида сульфаниловой кислоты, образующих семейство препаратов с широким спектром антибактериального действия. В последние несколько лет возрастает интерес к синтезу сульфонамидов, содержащих остатки гетероциклов, сахаров и аминокислот, которые наряду с антибактериальной обладают и другими видами биологической активности. Возможность сочетания сульфонамидной группы с различными фармакофорами позволяет создавать библиотеки сульфонамидов

разных структурных типов и расширяет представления об их фармакологическом потенциале [4–6].

Пентациклические тритерпеноиды лупановой серии и их производные, интенсивно используются в разработке биологически активных веществ медицинского назначения [7–10], в том числе соединений с противовирусной (HIV 1, SARS-CoV-2, HCoV-229E) [11–14], антипаразитарной [15], антибактериальной и противораковой активностью [16, 17]. В огромном многообразии синтезированных лупановых производных сульфонамиды представлены небольшой группой соединений, среди которых обнаружены новые ингибиторы протеазы ВИЧ-1 [18] и ингибиторы созревания второго поколения с более высоким, чем у бевиримата эффектом против ВИЧ-1 подтипа С [19, 20]. Установлена эффективность производных бетулиновой кислоты и бетулина, содержащих

сукцинил-спейсерированные ацетозоламид и тауринамид, в качестве ингибиторов карбоангидразы II [21–24], выявлен сильный цитотоксический эффект производных бетулина в отношении клеток меланомы человека А375 [21], а также трижды негативного рака молочной железы [22].

В данной работе представлен синтез новых потенциально биологически активных производных бетулоновой и бетулиновой кислот с сульфонамидным фрагментом, содержащим остатки N-гетероциклов и дибутиламина, связанным с тритерпеновой матрицей амидоэтановым/амидопропановым спейсером, с использованием 2-аминоэтан- и 3-аминопропансульфоновых кислот (таурина и гомотаурина соответственно).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез тритерпеновых сульфонамидов проводили по схеме 1. На первом этапе получали аминокансульфонамидную компоненту. Взаимодействием фталевого ангидрида с 2-аминоэтан- (1) или 3-аминопропансульфонокислотой (2) через Na-соли 3 и 4 с последующей обработкой их PCl_5 по методике [25] получали сульфохлориды 5 [25] и 6 соответственно [26, 27].

Взаимодействием сульфохлоридов 5 и 6 с аминами ($NHBU_2$, пирролидин, 4-метил-, 4-бензилпиперидин, 4-метилпиперазин) синтезировали фталилзащищенные 2-аминоэтан- (7а, б) и 3-аминопропансульфонамиды (8а–г), удалением фталильной защиты в которых гидразингидратом в этаноле по методу [23] переходили к аминокансульфонамидам 9а, б и 10а–г в виде свободных оснований. Соединения 9а, б, 10а–г выделяли колоночной хроматографией

на силикагеле и характеризовали методами спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C и масс-спектрометрии.

Конъюгацию бетулоновой кислоты 11 с аминокансульфонамидами 9а, б и 10а–г проводили хлорангидридным методом в CH_2Cl_2 с образованием целевых сульфонамидов 12а, б, 13а–г с выходами 88–65% (после колоночной хроматографии, схема 2). Переход к сульфонамидам бетулиновой кислоты 14а, б и 15а, б проводили селективным восстановлением 3-кетогруппы в соответствующих сульфонамидах бетулоновой кислоты 12а, б и 13а, в действии $NaBH_4$ в этаноле. Выход соединений 14а, б и 15а, б после выделения колоночной хроматографией на SiO_2 составил 91–85 и 43% (для 15б). Ранее сульфонамиды бетулиновой кислоты с остатками $NHMe_2$, пиперидина и морфолина были получены нами конъюгацией бетулиновой [3β -гидроксиуп-20(29)-ен-28-овой] кислоты с гидрохлоридами соответствующих 2-аминоэтансульфонамидов в присутствии реагента Мукаямы с выходами 67–30% [28]. Использование сульфонамидов бетулоновой кислоты в качестве предшественников аналогичных производных бетулиновой кислоты позволяет повысить выход целевых соединений и упростить синтез последних при получении их из бетулиновой кислоты хлорангидридным методом, поскольку исключает процедуру манипулирования защитными группами.

Структура синтезированных тритерпеновых сульфонамидов 12а–15 подтверждена методами 1D и 2D ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (для соединений 13а–г, 14а, 15а). Проведено

Схема 1.

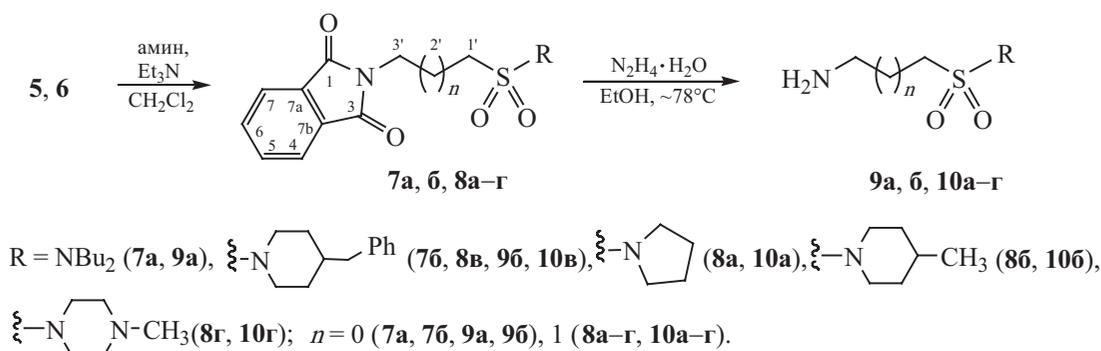
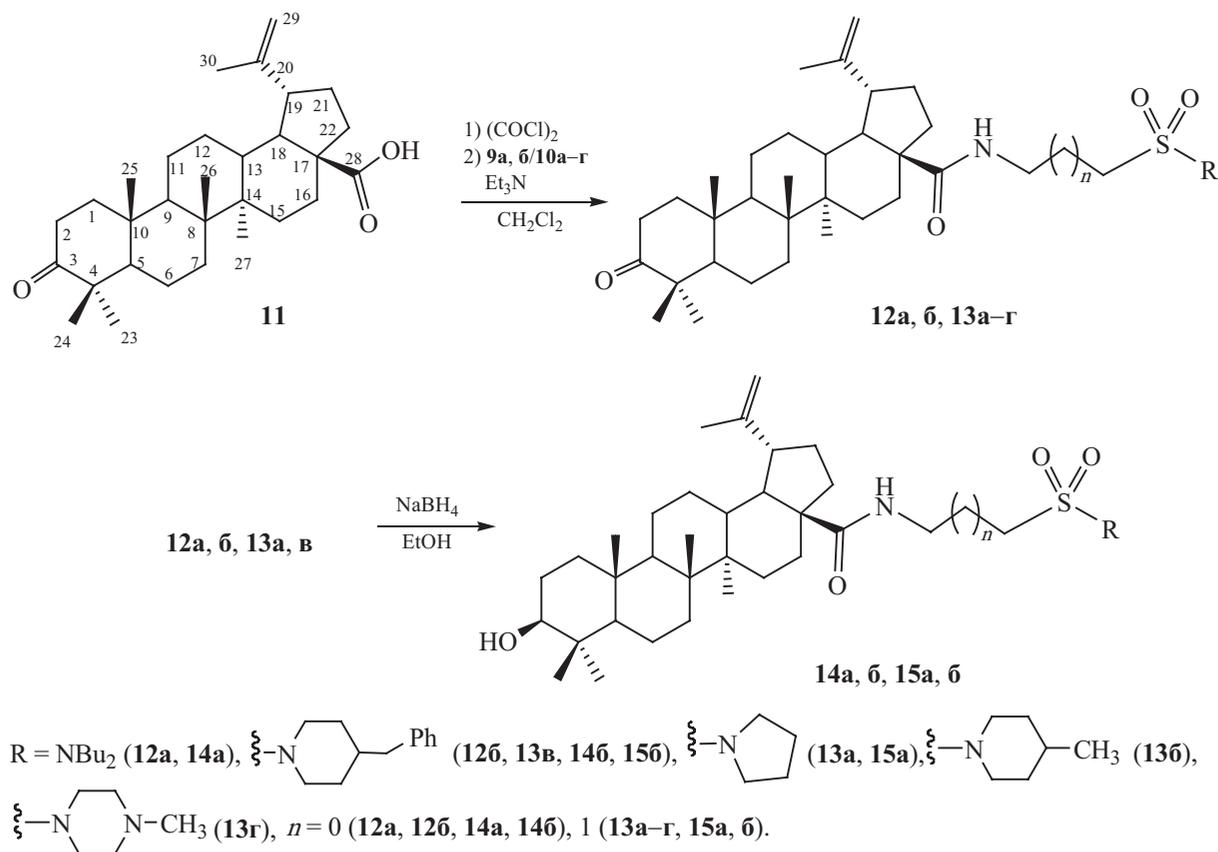


Схема 2.



полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **12a, 13a-г, 14a, б, 15a, б**. Спектральные характеристики сульфонида **12б** описаны нами ранее [29].

Спектры ЯМР ^{13}C конъюгатов **12a, 13a-г** содержали сигнал атома углерода $\text{C}^{28}(\text{O})\text{NH}$ амидной группы при $\delta_{\text{C}} \sim 176.6$ м. д. Характеристические сигналы атомов углерода групп NHCH_2 и CH_2SO_2 в спектре ЯМР ^{13}C соединения **12a** наблюдались при 33.35 и 51.14 м. д. соответственно. Аналогичные сигналы в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **13a-г** имели химические сдвиги в области δ_{C} 37.60–37.69 (C^3) и 46.68–46.81 м. д. (C^1), а также сигнал атома углерода $\text{C}^{2'}$ в области 23.70–23.83 м. д., которому соответствовал в спектре ЯМР ^1H двухпротонный мультиплет при $\delta_{\text{H}} \sim 2.01$ м. д.

Характеристические сигналы протонов в спектре ЯМР ^1H сульфонида **12a** имели вид двухпротонного мультиплета при 3.02 м. д. (CH_2SO_2 -группа) и двух

мультиплетов при 3.68 и 3.73 м. д. (NHCH_2 -группа). В спектрах сульфонида **13a-г** магнитно неэквивалентные протоны C^1H_2 -группы проявлялись в виде двух близко расположенных дублетов триплетов в области δ_{H} 2.87–2.94 и 2.91–2.98 м. д. с КССВ в интервале значений 2J 13.1–13.9 и 3J 6.7–7.0 Гц. Сигналы протонов C^3H_2 -группы в спектрах соединений **13б, в** и **15б** в случаях, когда не перекрывались с близлежащими сигналами других протонов, имели вид двух дублетов триплетов дублетов при $\delta_{\text{H}} \sim 3.35$ и ~ 3.40 м. д. с КССВ $^2J \sim 13.1$, $^3J_{3'-2'} \sim 6.7$ и $^3J_{3'-\text{NH}} \sim 5.8$ –6.0 Гц.

Спектры ЯМР ^{13}C сульфонида **14a, б** и **15a, б** с OH -группой в C^3 -положении содержали сигналы амидоалканового спейсера и сигнал атома C^3NOH при ~ 78.90 м. д., который появлялся вместо сигнала $\text{C}^3=\text{O}$ -группы (~ 218.09 м. д.) в спектрах сульфонида-предшественников **12a, б** и **13a, в**. В спектре ЯМР ^1H сигнал протона C^3NOH -группы имел вид

дублета дублетов при ~ 3.15 м. д. с КССВ ~ 11.5 и 4.7 Гц, типичного для бетулиновой кислоты с природной конфигурацией атома C^3 [30].

ВЫВОДЫ

Таким образом, синтезирована серия новых потенциально биологически активных сульфонамидов бетулоновой и бетулиновой кислот – соединений-лидеров тритерпеноидов лупановой серии, с использованием простых синтетических процедур и новых аминокансульфонамидных блоков, полученных из 2-аминоэтан- и 3-аминопропансульфоновых кислот.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H , ^{13}C , ^{15}N зарегистрированы на спектрометре Avance III-500 Bruker (Германия) с рабочей частотой 500.13 (1H), 125.47 (^{13}C) и 50.68 МГц (^{15}N). Химические сдвиги в спектрах ЯМР 1H , ^{13}C приведены относительно сигналов растворителя или внешнего стандарта – NH_3 в спектрах ЯМР ^{15}N . Гомо- и гетероядерные двумерные спектры (COSY, HSQC, HSQCED, HMBC, NOESY) зарегистрированы в стандартных режимах многоимпульсных последовательностей программного обеспечения прибора Avance III-500. Масс-спектры положительных ионов получены на масс-спектрометре высокого разрешения Agilent 1260 Infinity II/65301LC/Q-NOF ионизацией электрораспылением (ESI) или на жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010EV Shimadzu химической ионизацией при атмосферном давлении (APCI). Углы вращения измерены на приборе PerkinElmer-341C. Колоночную хроматографию проводили на SiO_2 марки 60M (0.04–0.063 мм, Macherey-Nagel, Германия). Для ТСХ применяли пластинки Sorbfil (ООО «Имид», Россия). Для визуализации хроматограмм в тонком слое использовали аниловый проявитель или иод. Температуры плавления определяли на приборе Voetius (Германия).

Бетулоновую кислоту **11** получали окислением бетулина по методу, описанному в работах [31, 32]. Соединения **76**, **96** и **126** получены нами ранее [29].

3-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)пропан-1-сульфонат натрия (4). Суспензию 15.0 г (107.78 моль) сульфокислоты **2** и 9.76 г (0.119 моль) безводного $NaOAc$ в 50 мл $AcOH$ кипятили при перемешивании 10 мин, затем добавляли 16.0 г (0.108 моль) фталевого

ангидрида и смесь кипятили 2.5 ч. После охлаждения до $0^\circ C$ осадок отфильтровывали, промывали $AcOH$, этанолом и перекристаллизовывали из воды. Выход 25.16 г (80%), т. пл. $268^\circ C$ (H_2O). Спектр ЯМР 1H (D_2O), δ , м. д.: 1.99 т. т (2H, C^2H_2 , $^3J_{2-3}$, 7.7, $^3J_{2-1}$, 7.0 Гц), 2.83 т (2H, C^1H_2 , $^3J_{1-2}$, 7.7 Гц), 3.63 т (2H, C^3H_2 , $^3J_{3-2}$, 7.0 Гц), 7.63 м (2H, Pht, $C^{5,6}H$), 7.65 м (2H, Pht, $CH^{4,7}$). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_C , м. д.: 23.47 (C^2), 36.61 (C^3), 48.54 (C^1), 123.20 (Pht, $C^{4,7}$), 130.99 (Pht, $C^{7a,7b}$), 134.65 (Pht, $C^{5,6}$), 170.19 ($C=O$).

3-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)пропан-1-сульфонил хлорид (6). К суспензии 22.58 г (77.528 моль) Na -соли **4** в 100 мл безводного толуола добавляли 12.10 г (58.15 моль) PCl_5 . Полученную смесь кипятили 1 ч, затем добавляли еще 12.10 г (58.15 моль) PCl_5 и продолжили кипячение в течение 1.5 ч. Реакционную массу концентрировали, добавляли лед (20 г) и перемешивали 20 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из CH_2Cl_2 . Выход 18.9 г (60%), т. пл. $76^\circ C$ (CH_2Cl_2). Спектры ЯМР 1H и ^{13}C соответствовали литературным данным [27].

Получение фталилзащищенных аминокансульфонамидов 7а, 8а–г (общая методика). К суспензии 6.952 моль соответствующего сульфонилхлорида **5** или **6** в 40 мл безводного CH_2Cl_2 добавляли 6.952 моль соответствующего амина ($NHBU_2$, пирролидин, 4-метил-, 4-бензилпиперидин, 4-метилпиперазин) и 13.904 моль Et_3N . Смесь перемешивали 5 ч и оставляли на ночь. Реакционную массу разбавляли 15 мл воды, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт промывали раствором $NaCl$, сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали, остаток хроматографировали на SiO_2 .

N,N-Дибутил-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-этансульфонамид (7а). Выход 78% (элюент – хлороформ, хлороформ–метанол, 10:1), вязкое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 0.91 т (6H, 2Bu, $2C_4H_3$, 3J 7.4 Гц), 1.31 секстет (4H, 2Bu, C^3H_2 , 3J 7.4 Гц), 1.55 квинтет (4H, 2Bu, C^2H_2 , 3J 7.4 Гц), 3.19 т (4H, 2Bu, C^1H_2 , 3J 7.4 Гц), 3.29 т (2H, CH_2SO_2 , 3J 7.3 Гц), 4.10 т (2H, NCH_2 , 3J 7.3 Гц), 7.71 м (2H, Pht, $C^{5,6}H$), 7.83 м (2H, Pht, $C^{4,7}H$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 13.66 (Bu, C^4), 19.87 (Bu, C^3), 30.76 (Bu, C^2), 32.56 (NCH_2), 47.15 (Bu, C^1), 48.83 (CH_2SO_2), 123.40 (Pht, $C^{4,7}$), 131.87 (Pht, $C^{7a,7b}$), 134.13

(Pht, C^{5,6}), 167.56 (C=O). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 367.1 [$M + H$]⁺.

2-[3-(Пирролидин-1-илсульфонил)пропил]-изоиндолин-1,3-дион (8а). Выход 86% (элюент – хлороформ), т. пл. 128°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.90 т (4Н, пирролидин, C^{3,4}H₂, ³J 6.7 Гц), 2.18 т. т (2Н, C²H₂, ³J_{2'-1'} 7.8, ³J_{2'-3'} 6.8 Гц), 3.02 т (2Н, C¹H₂, ³J 7.8 Гц), 3.33 т (4Н, пирролидин, C^{2,5}H₂, ³J 6.7 Гц), 3.80 т (2Н, C³H₂, ³J 6.8 Гц), 7.72 м (2Н, Pht, C^{5,6}H), 7.83 м (2Н, Pht, C^{4,7}H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 22.96 (C²), 25.79 (пирролидин, C^{3,4}), 36.47 (C³), 47.27 (C¹), 47.68 (пирролидин, C^{2,5}), 123.31 (Pht, C^{4,7}), 131.82 (Pht, C^{7a,7b}), 134.10 (Pht, C^{5,6}), 168.15 (C=O). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 323.1 [$M + H$]⁺.

2-[3-(4-Метилпиперидин-1-илсульфонил)-пропил]изоиндолин-1,3-дион (8б). Выход 83% (элюент – хлороформ, хлороформ–метанол, 10:1), т. пл. 122°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.94 д (3Н, пиперидин, C⁴CH₃, ³J 6.6 Гц), 1.22 к. д (2Н, пиперидин, C^{3,5}H_{ax}, ²J 12.2, ³J_{3,5ax-2,6ax} 12.2, ³J_{3,5ax-4ax} 12.2, ³J_{3,5ax-2,6eq} 3.8 Гц), 1.46 м (1Н, пиперидин, C⁴H_{ax}), 1.67 д. д (2Н, пиперидин, C^{3,5}H_{eq}, ²J 12.2, ³J_{3,5eq-2,6eq} = ³J_{3,5eq-2,6ax} 2.2 Гц), 2.17 т. т (2Н, C²H₂, ³J_{2'-1'} 7.8, ³J_{2'-3'} 6.8 Гц), 2.72 т. д (2Н, пиперидин, C^{2,6}H_{ax}, ²J 12.2, ³J_{2,6ax-3,5ax} 12.2, ³J_{2,6ax-3,5eq} 2.2 Гц), 2.95 т (2Н, C¹H₂, ³J_{1'-2'} 7.8 Гц), 3.71 д. д. д (2Н, пиперидин, C^{2,6}H_{eq}, ²J 12.2, ³J_{2,6eq-3,5ax} 3.8, ³J_{2,6eq-3,5eq} 2.2 Гц), 3.79 т (2Н, C³H₂, ³J_{3'-2'} 6.8 Гц), 7.72 м (2Н, Pht, C^{5,6}H), 7.83 м (2Н, Pht, C^{4,7}H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 21.56 (пиперидин, C⁴CH₃), 22.96 (C²), 30.39 (пиперидин, C⁴), 33.84 (пиперидин, C^{3,5}), 36.57 (C³), 46.10 (пиперидин, C^{2,6}), 47.21 (C¹), 123.99 (Pht, C^{4,7}), 131.92 (Pht, C^{7a,7b}), 134.17 (Pht, C^{5,6}), 168.21 (C=O). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 351.1 [$M + H$]⁺.

2-[3-(4-Бензилпиперидин-1-илсульфонил)-пропил]изоиндолин-1,3-дион (8в). Выход 94% (элюент – хлороформ, хлороформ–метанол, 20:1), т. пл. 108°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.33 к. д (2Н, пиперидин, C^{3,5}H_{ax}, ²J 12.3, ³J_{3,5ax-2,6ax} 12.3, ³J_{3,5ax-4ax} 12.3, ³J_{3,5ax-2,6eq} 3.7 Гц), 1.66 т. т. т (1Н, пиперидин, C⁴H_{ax}, ³J_{4ax-3,5ax} 12.3, ³J_{4ax-CH₂Ph} 7.1, ³J_{4ax-3,5eq} 3.8 Гц), 1.73 д. д (2Н, пиперидин, C^{3,5}H_{eq}, ²J 12.3, ³J_{3,5eq-2,6eq} 2.1 Гц), 2.20 т. т (2Н, C²H₂, ³J_{2'-3'} 6.7, ³J_{2'-1'} 7.7 Гц), 2.57 д (2Н, CH₂Ph, ³J 7.1 Гц), 2.71 т. д (2Н, пиперидин, C^{2,6}H_{ax}, ²J 12.3, ³J_{2,6ax-3,5ax} 12.3, ³J_{2,6ax-3,5eq} 2.1 Гц), 2.97 т (2Н, C¹H₂, ³J_{1'-2'} 7.7 Гц),

3.78 д. д. д (2Н, пиперидин, C^{2,6}H_{eq}, ²J 12.3, ³J_{2,6eq-3,5ax} 3.7, ³J_{2,6eq-3,5eq} 2.1 Гц), 3.83 т (2Н, C³H₂, ³J_{3'-2'} 6.7 Гц), 7.15 д (2Н, Ph, C^{2,6}H, ³J 7.3 Гц), 7.22 т (1Н, Ph, C⁴H, ³J 7.3 Гц), 7.30 т (2Н, Ph, C^{3,5}H, ³J 7.3 Гц), 7.75 м (2Н, Pht, C^{5,6}H), 7.87 м (2Н, Pht, C^{4,7}H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 22.96 (C²), 31.85 (пиперидин, C^{3,5}), 36.56 (C³), 37.57 (пиперидин, C⁴), 42.77 (CH₂Ph), 46.11 (пиперидин, C^{2,6}), 47.24 (C¹), 123.40 (Pht, C^{4,7}), 126.11 (Ph, C⁴), 128.33 (Ph, C^{3,5}), 129.07 (Ph, C^{2,6}), 131.92 (Pht, C^{7a,7b}), 134.18 (Pht, C^{5,6}), 139.77 (Ph, C¹), 168.21 (C=O). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 427.2 [$M + H$]⁺.

2-[3-(4-Метилпиперазин-1-илсульфонил)-пропил]изоиндолин-1,3-дион (8г). Выход 91% (элюент – хлороформ, хлороформ–метанол, 20:1), т. пл. 156°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.16 т. т (2Н, C²H₂, ³J_{2'-1'} 7.5, ³J_{2'-3'} 6.7 Гц), 2.27 с (3Н, пиперазин, NCH₃), 2.43 т (4Н, пиперазин, C^{3,5}H₂, ³J 4.1 Гц), 2.95 т (2Н, C¹H₂, ³J_{1'-2'} 7.5 Гц), 3.26 т (4Н, пиперазин, C^{2,6}H₂, ³J 4.1 Гц), 3.79 т (2Н, C³H₂, ³J_{3'-2'} 6.7 Гц), 7.70 м (2Н, Pht, C^{5,6}H), 7.81 м (2Н, Pht, C^{4,7}H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 22.86 (C²), 36.49 (C³), 45.66 (пиперазин, C^{2,6}), 45.88 (пиперазин, NCH₃), 46.96 (C¹), 54.53 (пиперазин, C^{3,5}), 123.38 (Pht, C^{4,7}), 131.89 (Pht, C^{7a,7b}), 134.16 (Pht, C^{5,6}), 168.15 (C=O). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 352.1 [$M + H$]⁺.

Получение аминокансульфонамидов 9а, 10а–г (общая методика). К раствору 5.398 моль соответствующего фталимидоалкансульфонамида **7а** или **8а–г** в 30 мл этанола добавляли 28.880 моль N₂H₄×H₂O. Полученную смесь кипятили 8–15 ч до образования объемного белого осадка. Реакционную массу охлаждали, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток растворяли в CHCl₃, нерастворимый остаток отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали на SiO₂.

2-Амино-N,N-дибутилэтансульфонамид (9а). Выход 57% (элюент – хлороформ), вязкое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.87 т (6Н, 2Bu, C⁴H₃, ³J 7.4 Гц), 1.26 секстет (4Н, 2Bu, C³H₂, ³J 7.4 Гц), 1.49 квинтет (4Н, 2Bu, C²H₂, ³J 7.4 Гц), 1.72 уш. с (2Н, NH₂), 2.98 т (2Н, CH₂SO₂, ³J 6.6 Гц), 3.10 м (6Н, NH₂CH₂, 2Bu, C¹H₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 13.62 (Bu, C⁴), 19.83 (Bu, C³), 30.86 (Bu, C²), 36.86 (NH₂CH₂), 47.22 (Bu, C¹), 54.52 (CH₂SO₂). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 278.1 [$M + H + CH_3CN$]⁺.

3-(Пирролидин-1-илсульфонил)пропан-1-амин (10а). Выход 15% (элюент – хлороформ, хлороформ–метанол, 20:1), т. пл. 71–73°C. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 1.96 м (6H, C^2H_2 , пирролидин, C^3H_2), 2.85 т (2H, C^1H_2 , 3J 7.1 Гц), 3.13 т (2H, C^3H_2 , 3J 7.6 Гц), 3.34 м (4H, пирролидин, $\text{C}^{2,5}\text{H}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 26.40 (C^2), 26.77 (пирролидин, $\text{C}^{3,4}$), 40.71 (C^3), 46.69 (C^1), 48.79 (пирролидин, $\text{C}^{2,5}$). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 193.1 [$M + \text{H}$] $^+$.

3-(4-Метилпиперидин-1-илсульфонил)пропан-1-амин (10б). Выход 40% (элюент – хлороформ–метанол, 20:1), т. пл. 168°C. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 0.97 д (3H, пиперидин, C^4CH_3 , 3J 6.6 Гц), 1.21 к. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{3,5}\text{H}_{\text{ax}}$, 2J 12.2, $^3J_{3,5\text{ax}-2,6\text{ax}}$ 12.2, $^3J_{3,5\text{ax}-4\text{ax}}$ 12.2, $^3J_{3,5\text{ax}-2,6\text{eq}}$ 3.8 Гц), 1.50 м (1H, пиперидин, $\text{C}^4\text{H}_{\text{ax}}$), 1.74 д. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{3,5}\text{H}_{\text{eq}}$, 2J 12.2, $^3J_{3,5\text{eq}-2,6\text{eq}} = ^3J_{3,5\text{eq}-2,6\text{ax}}$ 2.0 Гц), 2.12 квинтет (2H, C^2H_2 , 3J 7.3 Гц), 2.83 т. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{2,6}\text{H}_{\text{ax}}$, 2J 12.2, $^3J_{2,6\text{ax}-3,5\text{ax}}$ 12.2, $^3J_{2,6\text{ax}-3,5\text{eq}}$ 2.2 Гц), 3.07 т (2H, C^1H_2 , $^3J_{1,2}$ 7.3 Гц), 3.12 т (2H, C^3H_2 , $^3J_{3,2}$ 7.3 Гц), 3.71 д. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{2,6}\text{H}_{\text{eq}}$, 2J 12.2, $^3J_{2,6\text{eq}-3,5\text{ax}}$ 3.8, $^3J_{2,6\text{eq}-3,5\text{eq}}$ 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 20.58 (пиперидин, C^4CH_3), 21.76 (C^2), 30.14 (пиперидин, C^4), 33.68 (пиперидин, $\text{C}^{3,5}$), 38.16 (C^3), 45.39 (C^1), 45.75 (пиперидин, $\text{C}^{2,6}$). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 221.1 [$M + \text{H}$] $^+$.

3-(4-Бензилпиперидин-1-илсульфонил)пропан-1-амин (10в). Выход 21% (элюент – хлороформ–метанол, 9:1), вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.24 уш. с (2H, NH_2), 1.29 к. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{3,5}\text{H}_{\text{ax}}$, 2J 12.2, $^3J_{3,5\text{ax}-2,6\text{ax}}$ 12.2, $^3J_{3,5\text{ax}-4\text{ax}}$ 12.2, $^3J_{3,5\text{ax}-2,6\text{eq}}$ 3.7 Гц), 1.61 т. т. т (1H, пиперидин, $\text{C}^4\text{H}_{\text{ax}}$, $^3J_{4\text{ax}-3,5\text{ax}}$ 12.2, $^3J_{4\text{ax}-\text{CH}_2\text{Ph}}$ 7.1, $^3J_{4\text{ax}-3,5\text{eq}}$ 3.7 Гц), 1.70 уш. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{3,5}\text{H}_{\text{eq}}$, 2J 12.2 Гц), 1.95 т. т (2H, C^2H_2 , $^3J_{2,1}$ 6.6, $^3J_{2,3}$ 7.5 Гц), 2.54 д (2H, CH_2Ph , 3J 7.1 Гц), 2.68 т. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{2,6}\text{H}_{\text{ax}}$, 2J 12.2, $^3J_{2,6\text{ax}-3,5\text{ax}}$ 12.2, $^3J_{2,6\text{ax}-3,5\text{eq}}$ 1.7 Гц), 2.86 т (2H, C^1H_2 , $^3J_{1,2}$ 6.6 Гц), 2.97 т (2H, C^3H_2 , $^3J_{3,2}$ 7.5 Гц), 3.74 уш. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{2,6}\text{H}_{\text{eq}}$, 2J 12.2 Гц), 7.11 д (2H, Ph, $\text{C}^{2,6}\text{H}$, 3J 7.2 Гц), 7.18 т (1H, Ph, C^4H , 3J 7.2 Гц), 7.27 т (2H, Ph, $\text{C}^{3,5}\text{H}$, 3J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 25.86 (C^2), 31.81 (пиперидин, $\text{C}^{3,5}$), 37.42 (пиперидин, C^4), 40.10 (C^3), 42.62 (CH_2Ph), 45.95 (пиперидин, $\text{C}^{2,6}$), 46.43 (C^1), 125.98 (Ph, C^4), 128.21 (Ph, $\text{C}^{3,5}$), 129.17 (Ph, $\text{C}^{2,6}$), 139.65 (Ph, C^1). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 297.1 [$M + \text{H}$] $^+$.

3-(4-Метилпиперазин-1-илсульфонил)пропан-1-амин (10г). Выход 60% (элюент – хлороформ–метанол, 9:1), т. пл. 168°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 + капля CD_3OD), δ , м. д.: 1.92 т. т (2H, C^2H_2 , $^3J_{2,1}$ 6.9, $^3J_{2,3}$ 7.6 Гц), 2.29 с (3H, пиперазин, NCH_3), 2.47 т (4H, пиперазин, $\text{C}^{3,5}\text{H}_2$, 3J 4.2 Гц), 2.79 т (2H, C^1H_2 , $^3J_{1,2}$ 6.9 Гц), 2.90 т (2H, C^3H_2 , $^3J_{3,2}$ 7.6 Гц), 3.26 т (4H, пиперазин, $\text{C}^{2,6}\text{H}_2$, 3J 4.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 + капля CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 25.98 (C^2), 39.91 (C^3), 45.23 (пиперазин, $\text{C}^{2,6}$), 45.56 (NCH_3), 46.40 (C^1), 54.40 (пиперазин, $\text{C}^{3,5}$). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 222.1 [$M + \text{H}$] $^+$, 263.1 [$M + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}$] $^+$.

Получение конъюгатов 12а, 13а–г (общая методика). К раствору 0.15 г (0.329 ммоль) кислоты **11** в 10 мл безводного CH_2Cl_2 добавляли 0.30 мл (3.290 ммоль) $(\text{COCl})_2$. Полученную смесь перемешивали 2 ч, затем упаривали растворитель. Полученный хлорангидрид бетулоновой кислоты растворяли в 10 мл безводного CH_2Cl_2 , прибавляли 0.395 ммоль соответствующего аминокансульфонамида **9а, б, 10а–г** в 10 мл безводного CH_2Cl_2 и 0.14 мл (0.987 ммоль) Et_3N . Смесь перемешивали 4 ч и оставляли на ночь. Растворитель упаривали, остаток хроматографировали на SiO_2 .

N-[2-(N,N-Дибутилсульфамоил)этил]-3-оксолуп-20(29)-ен-17 β -карбоксамид (12а). Выход 88% (элюент – гексан, гексан–этилацетат, 5:1, 1:1), т. пл. 89–92°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 18.4° ($c = 0.55$, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.91 с (3H, C^{25}H_3), 0.93 т (6H, 2Bu, C^4H_3 , 3J 7.3 Гц), 0.97 с (6H, $\text{C}^{26,27}\text{H}_3$), 0.99 м (1H, C^{12}H_a), 1.00 с (3H, C^{24}H_3), 1.04 с (3H, C^{23}H_3), 1.15 д. т (1H, C^{15}H_a , 2J 13.0, 3J 2.4 Гц), 1.28 м (1H, C^{11}H_a), 1.29 м (5H, C^5H , 2Bu, C^3H_2), 1.34 м (1H, C^{21}H_a), 1.35 м (1H, C^9H), 1.36 м (1H, C^1H_a), 1.37 м (2H, C^7H_2), 1.40 м (1H, C^{16}H_a), 1.41 м (1H, C^{11}H_b), 1.42 м (2H, C^6H_2), 1.45 м (1H, C^{15}H_b), 1.51 (1H, C^{22}H_a), 1.53 м (4H, 2Bu, C^2H_2), 1.56 м (1H, C^{18}H), 1.68 с (3H, C^{30}H_3), 1.70 д. д (1H, C^{12}H_b , 2J 13.2, 3J 2.3 Гц), 1.79 д. д (1H, C^{16}H_b , 2J 12.2, 3J 7.8 Гц), 1.87 м (1H, C^1H_b), 1.90 м (1H, C^{21}H_b), 1.98 д. т (1H, C^{22}H_b , 2J 12.2, 3J 2.6 Гц), 2.36 д. д. д (1H, C^2H_a , 2J 15.4, 3J 7.5, 3J 4.4 Гц), 2.44 м (1H, C^2H_b), 2.47 м (1H, C^{13}H), 3.01 м (2H, CH_2SO_2), 3.07 т. д (1H, C^{19}H , 3J 11.3, 3J 4.3 Гц), 3.15 т (4H, 2Bu, C^1H_2 , 3J 7.3 Гц), 3.68 м (1H, NHCH_a), 3.73 м (1H, NHCH_b), 4.57 с (1H, C^{29}H_a), 4.71 с (1H, C^{29}H_b), 6.46 т (1H, NH, 3J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.73 (Bu, C^4H_3), 14.54 (C^{27}), 15.96

(C²⁵), 15.99 (C²⁶), 19.44 (C³⁰), 19.62 (C⁶), 19.94 (Bu, C³), 20.99 (C²⁴), 21.48 (C¹¹), 25.60 (C¹²), 26.65 (C²³), 29.39 (C¹⁵), 30.82 (C²¹), 30.89 (Bu, C²), 33.35 (C²²), 33.66 (C⁷), 33.77 (NHCH₂), 34.13 (C²), 36.91 (C¹⁰), 37.79 (C¹³), 38.12 (C¹⁶), 39.61 (C¹), 40.70 (C⁸), 42.50 (C¹⁴), 46.68 (C¹⁹), 47.30 (C⁴), 47.32 (Bu, C¹), 49.92 (C¹⁸), 49.96 (C⁹), 51.14 (CH₂SO₂), 54.93 (C⁵), 55.69 (C¹⁷), 109.45 (C²⁹), 150.80 (C²⁰), 176.47 (C²⁸), 218.14 (C³). Масс-спектр (APCI-MS), *m/z*: 673.0 [*M* + H]⁺.

N-[3-(Пирролидин-1-илсульфонил)пропил]-3-оксолуп-20(29)-ен-17β-карбоксамид (13а). Выход 70% (элюент – гексан, гексан–этилацетат, 5:1, 1:1), аморфное вещество, [α]_D²⁰ 15.8° (*c* = 0.5, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.89 с (3H, C²⁵H₃), 0.95 с (6H, C^{26,27}H₃), 0.98 м (4H, C¹²H_a, C²⁴H₃), 1.03 с (3H, C²³H₃), 1.15 д. т (1H, C¹⁵H_a, ²*J* 13.2, ³*J* 2.5 Гц), 1.27 м (1H, C¹¹H_a), 1.29 м (1H, C⁵H), 1.35 м (2H, C⁹H, C²¹H_a), 1.36 м (1H, C¹H_a), 1.39 м (2H, C⁷H₂), 1.41 м (2H, C¹¹H_b, C¹⁶H_a), 1.42 м (1H, C¹⁵H_b), 1.43 м (2H, C⁶H₂), 1.54 м (1H, C²²H_a), 1.55 т (1H, C¹⁸H, ³*J* 11.1 Гц), 1.65 с (3H, C³⁰H₃), 1.70 м (1H, C¹²H_b), 1.73 д. д (1H, C¹⁶H_b, ²*J* 12.7, ³*J* 7.3 Гц), 1.87 м (1H, C¹H_b), 1.88 м (1H, C²¹H_b), 1.95 т (5H, пирролидин, C^{3,4}H₂, ³*J* 6.7 Гц, C²²H_b), 2.01 м (2H, C²H₂), 2.37 д. д. д (1H, C²H_a, ²*J* 15.0, ³*J* 7.3, ³*J* 4.3 Гц), 2.46 м (1H, C²H_b), 2.50 м (1H, C¹³H), 2.94 д. т (1H, C¹H_a, ²*J* 13.2, ³*J* 7.0 Гц), 2.98 д. т (1H, C¹H_b, ²*J* 13.2, ³*J* 7.0 Гц), 3.08 т. д (1H, C¹⁹H, ³*J* 11.1, ³*J* 4.0 Гц), 3.32 т (4H, пирролидин, C^{2,5}H₂, ³*J* 6.7 Гц), 3.32–3.43 м (2H, C³H₂), 4.56 с (1H, C²⁹H_a), 4.71 с (1H, C²⁹H_b), 6.01 т (1H, NH, ³*J* 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.45 (C²⁷), 15.85 (C²⁵), 15.91 (C²⁶), 19.37 (C³⁰), 19.55 (C⁶), 20.92 (C²⁴), 21.41 (C¹¹), 23.83 (C²), 25.54 (C¹²), 25.75 (пирролидин, C^{3,4}), 26.54 (C²³), 29.38 (C¹⁵), 30.78 (C²¹), 33.44 (C²²), 33.64 (C⁷), 34.04 (C²), 36.84 (C¹⁰), 37.60 (C³), 37.66 (C¹³), 38.29 (C¹⁶), 39.55 (C¹), 40.62 (C⁸), 42.44 (C¹⁴), 46.55 (C¹⁹), 46.81 (C¹), 47.21 (C⁴), 47.63 (пирролидин, C^{2,5}), 49.92 (C⁹), 49.98 (C¹⁸), 54.92 (C⁵), 55.59 (C¹⁷), 109.75 (C²⁹), 150.67 (C²⁰), 176.52 (C²⁸), 217.94 (C³). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃): δ_N, м. д.: 92.53 (пирролидин), 106.8 [C(O)NH]. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 629.4366 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₃₇H₆₁N₂O₄S: 629.4347 [*M* + H]⁺).

N-[3-(4-Метилпиперидин-1-илсульфонил)пропил]-3-оксолуп-20(29)-ен-17β-карбоксамид (13б). Выход 77% (элюент – гексан–этилацетат, 5:1), аморфное вещество, [α]_D²⁰ 18° (*c* = 0.28, CH₂Cl₂).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.89 с (3H, C²⁵H₃), 0.95 д (6H, C²⁷H₃, пиперидин, C⁴CH₃, ³*J* 6.6 Гц), 0.96 с (3H, C²⁶H₃), 0.99 с (4H, C¹²H_a, C²⁴H₃), 1.04 с (3H, C²³H₃), 1.15 д. т (1H, C¹⁵H_a, ²*J* 13.2, ³*J* 2.3 Гц), 1.24 м (2H, пиперидин, C^{3,5}H_{ax}), 1.28 м (1H, C¹¹H_a), 1.29 м (1H, C⁵H), 1.33 м (1H, C⁹H), 1.35 м (2H, C^{1,21}H_a), 1.37 м (1H, C⁷H_a), 1.40 м (2H, C¹⁶H_a, C⁷H_b), 1.41 м (2H, C^{11,15}H_b), 1.42 м (2H, C⁶H₂), 1.47 м (1H, пиперидин, C⁴H_{ax}), 1.54 т (2H, C¹⁸H, ³*J* 11.0 Гц), 1.55 м (1H, C²²H_a), 1.65 с (3H, C³⁰H₃), 1.70 м (3H, C¹²H_b, пиперидин, C^{3,5}H_{eq}), 1.73 м (1H, C¹⁶H_b), 1.86 м (1H, C¹H_b), 1.89 м (1H, C²¹H_b), 1.93 м (1H, C²²H_b), 2.01 м (2H, C²H₂), 2.38 д. д. д (1H, C²H_a, ²*J* 15.5, ³*J* 7.5, ³*J* 4.4 Гц), 2.45 м (1H, C²H_b), 2.50 т. д (1H, C¹³H, ³*J* 11.0, ³*J* 3.0 Гц), 2.71 т (2H, пиперидин, C^{2,6}H_{ax}, ²*J* 11.8 Гц), 2.87 д. т (1H, C¹H_a, ²*J* 13.8, ³*J* 6.4 Гц), 2.91 д. т (1H, C¹H_b, ²*J* 13.8, ³*J* 6.4 Гц), 3.09 т. д (1H, C¹⁹H, ³*J* 11.0, ³*J* 4.0 Гц), 3.34 д. т. д (1H, C³H_a, ²*J* 13.1, ³*J*_{3'-2'} 6.7, ³*J*_{3'-NH} 6.0 Гц), 3.40 д. т. д (1H, C³H_b, ²*J* 13.1, ³*J*_{3'-2'} 6.7, ³*J*_{3'-NH} 6.0 Гц), 3.71 д. д (2H, пиперидин, C^{2,6}H_{eq}, ²*J* 11.8, ³*J*_{2,6eq-3,5eq} 1.0 Гц), 4.57 с (1H, C²⁹H_a), 4.71 с (1H, C²⁹H_b), 6.03 т (1H, NH, ³*J* 6.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.53 (C²⁷), 15.95 (C²⁵), 16.07 (C²⁶), 19.46 (C³⁰), 19.63 (C⁶), 21.01 (C²⁴), 21.47 (C¹¹), 21.56 (пиперидин, C⁴CH₃), 23.80 (C²), 25.60 (C¹²), 26.63 (C²³), 29.46 (C¹⁵), 30.40 (пиперидин, C⁴), 30.85 (C²¹), 33.56 (C⁷), 33.69 (C²²), 33.80 (пиперидин, C^{3,5}), 34.13 (C²), 36.92 (C¹⁰), 37.66 (C³), 37.74 (C¹³), 38.38 (C¹⁶), 39.62 (C¹), 40.70 (C⁸), 42.51 (C¹⁴), 46.05 (пиперидин, C^{2*}), 46.09 (пиперидин, C^{6*}), 46.64 (C¹⁹), 46.67 (C¹), 47.31 (C⁴), 49.98 (C⁹), 50.03 (C¹⁸), 54.97 (C⁵), 55.67 (C¹⁷), 109.47 (C²⁹), 150.76 (C²⁰), 176.58 (C²⁸), 218.10 (C³). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ_N, м. д.: 107.01 [C(O)NH]. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 657.4672 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₃₈H₆₅N₃O₄S: 657.4660 [*M* + H]⁺).

N-[3-(4-Бензилпиперидин-1-илсульфонил)пропил]-3-оксолуп-20(29)-ен-17β-карбоксамид (13в). Выход 87% (элюент – гексан–этилацетат, 5:1), аморфное вещество, [α]_D²⁰ 13.5° (*c* = 0.57, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.89 с (3H, C²⁵H₃), 0.95 с (3H, C²⁶H₃), 0.96 с (3H, C²⁷H₃), 1.00 с (3H, C²⁴H₃), 1.01 м (1H, C¹²H_a), 1.05 с (3H, C²³H₃), 1.15 д. т (1H, C¹⁵H_a, ²*J* 13.2, ³*J* 2.3 Гц), 1.31 м (2H, C¹¹H_a, C⁵H), 1.32 м (2H, пиперидин, C^{3,5}H_{ax}), 1.36 м (3H, C^{7,21}H_a, C⁹H), 1.39 м (1H, C¹H_a), 1.41 м (1H, C¹¹H_b), 1.42 м (3H, C¹⁶H_a, C^{7,15}H_b), 1.43 м (2H, C⁶H₂), 1.54 м (1H, C²²H_a), 1.55 т (1H, C¹⁸H, ³*J* 11.2 Гц), 1.63 м (1H, пиперидин,

C^4H_{ax}), 1.67 с (3H, $C^{30}H_3$), 1.71 м (1H, $C^{12}H_b$), 1.73 м (1H, $C^{16}H_b$), 1.75 м (2H, пиперидин, $C^{3,5}H_{eq}$), 1.88 м (1H, C^1H_b), 1.89 м (1H, $C^{21}H_b$), 1.93 м (1H, $C^{22}H_b$), 2.01 м (2H, C^2H_2), 2.37 д. д. д (1H, C^2H_a , 2J 15.5, 3J 7.4, 3J 4.3 Гц), 2.46 м (1H, C^2H_b), 2.50 м (1H, $C^{13}H$), 2.55 д (2H, CH_2Ph , 3J 7.1 Гц), 2.67 т. д (2H, пиперидин, $C^{2,6}H_{ax}$, 2J 12.0, $^3J_{2,6ax-3,5ax}$ 12.0, $^3J_{2,6ax-3,5eq}$ 2.7 Гц), 2.88 д. т (1H, C^1H_a , 2J 12.5, 3J 6.7 Гц), 2.91 д. т (1H, C^1H_b , 2J 12.5, 3J 6.7 Гц), 3.12 т. д (1H, $C^{19}H$, 3J 11.0, 3J 4.0 Гц), 3.35 д. т. д (1H, C^3H_a , 2J 13.0, $^3J_{3'-2'}$ 6.7, $^3J_{3'-NH}$ 6.0 Гц), 3.40 д. т. д (1H, C^3H_b , 2J 13.0, $^3J_{3'-2'}$ 6.7, $^3J_{3'-NH}$ 6.0 Гц), 3.74 д. т (2H, пиперидин, $C^{2,6}H_{eq}$, 2J 12.1, $^3J_{2,6eq-3,5eq}$ 1.9 Гц), 4.58 с (1H, $C^{29}H_a$), 4.72 с (1H, $C^{29}H_b$), 6.05 т (1H, NH, 3J 5.8 Гц), 7.12 д (2H, Ph, $C^{2,6}H$, 3J 7.2 Гц), 7.19 т (1H, Ph, C^4H , 3J 7.2 Гц), 7.26 т (2H, Ph, $C^{3,5}H$, 3J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.53 (C^{27}), 15.95 (C^{25}), 16.05 (C^{26}), 19.46 (C^{30}), 19.63 (C^6), 21.02 (C^{24}), 21.48 (C^{11}), 23.77 (C^2), 25.61 (C^{12}), 26.61 (C^{23}), 29.46 (C^{15}), 30.85 (C^{21}), 31.80 (пиперидин, $C^{3,5}$), 33.54 (C^{22}), 33.71 (C^7), 34.13 (C^2), 36.91 (C^{10}), 37.54 (пиперидин, C^4), 37.66 (C^3), 37.75 (C^{13}), 38.38 (C^{16}), 39.62 (C^1), 40.70 (C^8), 42.52 (C^{14}), 42.74 (CH_2Ph), 46.04 (пиперидин, C^{2*}), 46.08 (пиперидин, C^{6*}), 46.64 (C^{19}), 46.76 (C^1), 47.31 (C^4), 49.99 (C^9), 50.03 (C^{18}), 54.99 (C^5), 55.66 (C^{17}), 109.48 (C^{29}), 126.14 (Ph, C^4), 128.34 (Ph, $C^{3,5}$), 129.02 (Ph, $C^{2,6}$), 139.65 (Ph, C^1), 150.73 (C^{20}), 176.60 (C^{28}), 218.07 (C^3). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 733.4956 [$M + H$]⁺ (вычислено для $C_{45}H_{68}N_2O_4S$: 733.4973 [$M + H$]⁺).

N-[3-(4-Метилпиперазин-1-илсульфонил)-пропил]-3-оксолуп-20(29)-ен-17β-карбоксамид (13г). Выход 65% (элюент – гексан–этилацетат, 5:1, 1:1), т. пл. 140–142°C. $[\alpha]_D^{20}$ 15.7° ($c = 0.37$, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 0.90 с (3H, $C^{25}H_3$), 0.95 с (3H, $C^{27}H_3$), 0.96 с (3H, $C^{26}H_3$), 0.99 с (3H, $C^{24}H_3$), 1.00 м (1H, $C^{12}H_a$), 1.04 с (3H, $C^{23}H_3$), 1.18 д. т (1H, $C^{15}H_a$, 2J 13.2, 3J 2.6 Гц), 1.29 м (2H, C^5H , $C^{11}H_a$), 1.36 м (3H, $C^{1,21}H_a$, C^9H), 1.37 м (1H, C^7H_a), 1.40 м (1H, C^7H_b), 1.42 м (5H, C^6H_2 , $C^{16}H_a$, $C^{11,15}H_b$), 1.55 т (2H, $C^{22}H_a$, $C^{18}H$, 3J 11.0 Гц), 1.66 с (3H, $C^{30}H_3$), 1.71 м (1H, $C^{12}H_b$), 1.72 м (1H, $C^{16}H_b$), 1.88 м (1H, C^1H_b), 1.89 м (1H, $C^{21}H_b$), 1.92 м (1H, $C^{22}H_b$), 2.03 м (2H, C^2H_2), 2.36 с (3H, пиперазин, NCH_3), 2.38 м (1H, C^2H_a), 2.46 м (1H, C^2H_b), 2.48 м (1H, $C^{13}H$), 2.55 уш. с (4H, пиперазин, $C^{3,5}H$), 2.91 д. т (1H, C^1H_a , 2J 13.1, 3J 6.8 Гц), 2.95 д. т (1H, C^1H_b , 2J 13.0, 3J 6.8 Гц), 3.09 т. д (1H, $C^{19}H$, 3J 11.0, 3J 3.9 Гц), 3.34 уш. с, (4H, пиперазин, $C^{2,6}H_2$), 3.34–3.44 м (2H,

C^3H_2), 4.58 с (1H, $C^{29}H_a$), 4.72 с (1H, $C^{29}H_b$), 6.00 т (1H, NH, 3J 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.52 (C^{27}), 15.94 (C^{25}), 16.07 (C^{26}), 19.47 (C^{30}), 19.64 (C^6), 21.02 (C^{24}), 21.47 (C^{11}), 23.70 (C^2), 25.60 (C^{12}), 26.63 (C^{23}), 29.47 (C^{15}), 30.83 (C^{21}), 33.58 (C^{22}), 33.71 (C^7), 34.14 (C^2), 36.91 (C^{10}), 37.61 (C^3), 37.75 (C^{13}), 38.37 (C^{16}), 39.61 (C^1), 40.69 (C^8), 42.51 (C^{14}), 45.28 (пиперазин, $C^{2,6}$), 45.62 (пиперазин, NCH_3), 46.62 (C^{19}), 46.75 (C^1), 47.31 (C^4), 49.98 (C^9), 50.04 (C^{18}), 54.39 (пиперазин, $C^{3,5}$), 54.99 (C^5), 55.66 (C^{17}), 109.48 (C^{29}), 150.72 (C^{20}), 176.57 (C^{28}), 218.07 (C^3). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 658.4623 [$M + H$]⁺ (вычислено для $C_{38}H_{64}N_3O_4S$: 658.4612 [$M + H$]⁺).

Получение соединений 14а, б, 15а, б (общая методика). Суспензию 0.168 ммоль соответствующего сульфонида бетулоновой кислоты **12а, б, 13а, в** и 0.336 ммоль $NaBH_4$ в 10 мл этанола перемешивали 20 мин, затем добавляли 20 мл воды и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт промывали раствором $NaCl$, органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали, остаток хроматографировали на SiO_2 .

N-[2-(N,N-Дибутилсульфамонил)этил]-3β-гидрокси-луп-20(29)-ен-17β-карбоксамид (14а). Выход 91% (элюент – гексан, гексан–этилацетат, 3:1, 1:1), аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20} -1.5^\circ$ ($c = 0.61$, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 0.67 д (1H, C^5H , 3J 9.8 Гц), 0.73 с (3H, $C^{25}H_3$), 0.79 с (3H, $C^{26}H_3$), 0.87 м (1H, C^1H_a), 0.91 т (6H, 2Bu, C^4H_3 , 3J 7.2 Гц), 0.92 с (3H, $C^{27}H_3$), 0.94 с (3H, $C^{24}H_3$), 0.95 с (3H, $C^{23}H_3$), 0.96 м (1H, $C^{12}H_a$), 1.17 д. т (1H, $C^{15}H_a$, 2J 13.0, 3J 2.4 Гц), 1.21 м (1H, $C^{11}H_a$), 1.24 м (1H, C^9H), 1.34 м (2H, C^7H_2), 1.35 м (6H, $C^{6,21}H_a$, 2Bu, C^3H_2), 1.40 м (2H, $C^{11}H_b$, $C^{16}H_a$), 1.41 м (1H, $C^{15}H_b$), 1.48 м (1H, C^6H_b), 1.52 м (1H, $C^{22}H_a$), 1.54 м (5H, $C^{18}H$, 2Bu, C^2H_2), 1.56 м (2H, C^2H_2), 1.64 м (1H, $C^{12}H_b$), 1.65 м (1H, C^1H_b), 1.66 с (3H, $C^{30}H_3$), 1.78 д. д (1H, $C^{16}H_b$, 2J 12.2, 3J 7.8 Гц), 1.89 м (1H, $C^{21}H_b$), 1.98 д. т (1H, $C^{22}H_b$, 2J 13.2, 3J 2.6 Гц), 2.42 т. д (1H, $C^{13}H$, 3J 11.7, 3J 3.4 Гц), 3.01 м (2H, CH_2SO_2), 3.08 т. д (1H, $C^{19}H$, 3J 11.0, 3J 4.4 Гц), 3.14 м (1H, C^3H), 3.15 т (4H, 2Bu, C^1H_2 , 3J 7.2 Гц), 3.67 м (1H, $NHCH_a$), 3.74 м (1H, $NHCH_b$), 4.57 с (1H, $C^{29}H_a$), 4.72 с (1H, $C^{29}H_b$), 6.48 т (1H, NH, 3J 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 13.69 (Bu, C^4), 14.61 (C^{27}), 15.36 (C^{25}), 16.11 (C^{26}), 16.19 (C^{24}), 18.25 (C^6), 19.44 (C^{30}), 19.92 (Bu, C^3), 20.93 (C^{11}), 25.60 (C^{12}), 27.40 (C^2), 27.98 (C^{23}), 29.41 (C^{15}), 30.86 (C^{21}), 30.88 (Bu, C^2), 33.38 ($NHCH_2$), 33.74 (C^{22}), 34.39 (C^7), 37.20 (C^{10}), 37.73 (C^{13}), 38.12 (C^{16}), 38.72 (C^1), 38.84 (C^4),

40.77 (C⁸), 42.44 (C¹⁴), 46.71 (C¹⁹), 47.31 (Bu, C¹), 50.00 (C¹⁸), 50.61 (C⁹), 51.16 (CH₂SO₂), 55.36 (C⁵), 55.72 (C¹⁷), 78.89 (C³), 109.35 (C²⁹), 150.86 (C²⁰), 176.48 (C²⁸). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 675.5136 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₄₀H₇₁N₂O₄S: 675.5129 [*M* + H]⁺).

N-[2-(4-Бензилпиперидин-1-илсульфонил)этил]-3β-гидроксиуп-20(29)-ен-17β-карбоксамид (146). Выход 87% (элюент – гексан, гексан–этилацетат, 1:1), аморфное вещество, [α]_D²⁰ –5° (*c* = 0.15, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.67 д (1H, C⁵H, ³*J* 10.0 Гц), 0.75 с (3H, C²⁵H₃), 0.80 с (3H, C²⁶H₃), 0.91 с (4H, C²⁴H₃, C¹H_a), 0.96 с (6H, C^{23,27}H₃), 1.01 м (1H, C¹²H_a), 1.17 д. т (1H, C¹⁵H_a, ²*J* 13.4, ³*J* 2.8 Гц), 1.28 м (2H, C⁹H, C¹¹H_a), 1.39 м (1H, C⁶H_a), 1.41 м (1H, C²¹H_a), 1.43 м (2H, C¹¹H_b, C¹⁶H_a), 1.45 м (1H, C¹⁵H_b), 1.46 м (2H, C⁷H₂), 1.51 м (1H, C⁶H_b), 1.55 м (1H, C²²H_a), 1.56 м (2H, C²H₂), 1.59 м (1H, C¹⁸H), 1.67 с (3H, C³⁰H₃), 1.68 м (1H, пиперидин, C⁴H), 1.69 м (1H, C¹H_b), 1.72 м (1H, C¹²H_b), 1.78 д. д (1H, C¹⁶H_b, ²*J* 12.2, ³*J* 7.4 Гц), 1.93 м (1H, C²¹H_b), 1.98 д. т (1H, C²²H_b, ²*J* 13.5, ³*J* 2.8 Гц), 2.41 т. д (1H, C¹³H, ³*J* 11.6, ³*J* 3.3 Гц), 2.57 д (2H, CH₂Ph, ³*J* 7.1 Гц), 2.69 т (2H, пиперидин, C^{2,6}H_{ax}, ²*J* 12.0, ³*J*_{2,6ax-3,5ax} 12.0 Гц), 3.01 м (2H, CH₂SO₂), 3.08 т. д (1H, C¹⁹H, ³*J* 11.3, ³*J* 4.5 Гц), 3.18 д. д (1H, C³H, ³*J*_{3ax-2ax} 11.3, ³*J*_{3ax-2eq} 4.7 Гц), 3.72 м (2H, NHCH₂), 3.76 д (2H, пиперидин, C^{2,6}H_{eq}, ²*J* 12.0 Гц), 4.59 с (1H, C²⁹H_a), 4.73 с (1H, C²⁹H_b), 6.42 т (1H, NH, ³*J* 5.6 Гц), 7.13 д (2H, Ph, C^{2,6}H, ³*J* 7.3 Гц), 7.21 т (1H, Ph, C⁴H, ³*J* 7.3 Гц), 7.23 т (2H, Ph, C^{3,5}H, ³*J* 7.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.64 (C²⁷), 15.39 (C²⁵), 16.15 (C²⁶), 16.23 (C²⁴), 18.29 (C⁶), 19.43 (C³⁰), 20.95 (C¹¹), 25.59 (C¹²), 27.41 (C²), 28.00 (C²³), 29.44 (C¹⁵), 30.83 (C²¹), 31.72 (пиперидин, C^{3,5}), 33.42 (C²²), 33.51 (NHCH₂), 34.40 (C⁷), 37.21 (C¹⁰), 37.51 (пиперидин, C⁴), 37.76 (C¹³), 38.13 (C¹⁶), 38.72 (C¹), 38.87 (C⁴), 40.78 (C⁸), 42.47 (C¹⁴), 42.72 (CH₂Ph), 46.06 (пиперидин, C^{2,6}), 46.75 (C¹⁹), 48.68 (CH₂SO₂), 49.97 (C¹⁸), 50.61 (C⁹), 55.36 (C⁵), 55.75 (C¹⁷), 78.96 (C³), 109.46 (C²⁹), 126.19 (Ph, C⁴), 128.38 (Ph, C^{3,5}), 129.06 (Ph, C^{2,6}), 139.62 (Ph, C¹), 150.84 (C²⁰), 176.59 (C²⁸). Масс-спектр (APCI-MS) *m/z*: 721.6 [*M* + H]⁺.

N-[3-(Пирролидин-1-илсульфонил)пропил]-3β-гидроксиуп-20(29)-ен-17β-карбоксамид (15a). Выход 85% (элюент – гексан, гексан–этилацетат, 2:1, 1:1, 1:2), т. пл. 122–124°C, [α]_D²⁰ –2.0° (*c* = 0.5, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.65 д

(1H, C⁵H, ³*J* 9.6 Гц), 0.72 с (3H, C²⁴H₃), 0.78 с (3H, C²⁵H₃), 0.87 м (1H, C¹H_a), 0.90 с (3H, C²⁶H₃), 0.93 с (3H, C²³H₃), 0.94 с (3H, C²⁷H₃), 0.98 м (1H, C¹²H_a), 1.13 д. т (1H, C¹⁵H_a, ²*J* 13.2, ³*J* 2.5 Гц), 1.22 м (1H, C¹¹H_a), 1.24 м (1H, C⁹H), 1.34 м (3H, 2H, C⁷H₂, C²¹H_a), 1.35 м (1H, C⁶H_a), 1.41 м (2H, C¹¹H_b, C¹⁶H_a), 1.42 м (1H, C¹⁵H_b), 1.48 м (1H, C⁶H_b), 1.53 м (2H, C¹⁸H, C²²H_a), 1.55 м (2H, C²H₂), 1.64 м (1H, C¹H_b), 1.65 с (4H, C³⁰H₃, C¹²H_b), 1.72 д. д (1H, C¹⁶H_b, ²*J* 12.3, ³*J* 7.5 Гц), 1.89 м (1H, C²¹H_b), 1.91 т (4H, пирролидин, C^{3,4}H₂, ³*J* 6.7 Гц), 1.93 м (1H, C²²H_b), 2.02 м (2H, C²H₂), 2.44 т. д (1H, C¹³H, ³*J* 12.0, ³*J* 3.5 Гц), 2.94 д. т (1H, C¹H_a, ²*J* 13.9, ³*J* 7.2 Гц), 2.97 д. т (1H, C¹H_b, ²*J* 13.9, ³*J* 7.2 Гц), 3.07 т. д (1H, C¹⁹H, ³*J* 11.2, ³*J* 4.2 Гц), 3.15 д. д (1H, C³H, ³*J*_{3ax-2ax} 11.2, ³*J*_{3ax-2eq} 4.9 Гц), 3.31 т (4H, пирролидин, C^{2,5}H₂, ³*J* 6.7 Гц), 3.20–3.42 м (2H, C³H₂), 4.56 с (1H, C²⁹H_a), 4.69 с (1H, C²⁹H_b), 6.04 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.61 (C²⁷), 15.37 (C²⁵), 16.13 (C²⁶), 16.20 (C²⁴), 18.20 (C⁶), 19.45 (C³⁰), 20.94 (C¹¹), 23.87 (C²), 25.60 (C¹²), 25.83 (пирролидин, C^{3,4}), 27.39 (C²), 27.98 (C²³), 29.49 (C¹⁵), 30.87 (C²¹), 33.58 (C²²), 34.42 (C⁷), 37.20 (C¹⁰), 37.65 (C³), 37.68 (C¹³), 38.39 (C¹⁶), 38.73 (C¹), 38.84 (C⁴), 40.75 (C⁸), 42.46 (C¹⁴), 46.67 (C¹⁹), 46.77 (C¹), 47.71 (пирролидин, C^{2,5}), 50.10 (C¹⁸), 50.62 (C⁹), 55.39 (C⁵), 55.69 (C¹⁷), 78.89 (C³), 109.38 (C²⁹), 150.82 (C²⁰), 176.64 (C²⁸). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ_N, м. д.: 106.12 [C(O)NH]. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 631.4522 [*M* + H]⁺ (вычислено C₃₇H₆₃N₂O₄S: 631.4503 [*M* + H]⁺).

N-[3-(4-Бензилпиперидин-1-илсульфонил)пропил]-3β-гидроксиуп-20(29)-ен-17β-карбоксамид (15б). Выход 43% (элюент – гексан–этилацетат, 5:1), т. пл. 118–119°C, [α]_D²⁰ –3.0° (*c* = 1.12, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.67 д (1H, H⁵, ³*J* 9.6 Гц), 0.75 с (3H, C²⁵H₃), 0.80 с (3H, C²⁶H₃), 0.90 м (1H, C¹H_a), 0.92 с (3H, C²⁴H₃), 0.96 с (6H, C^{23,27}H₃), 0.98 м (1H, C¹²H_a), 1.15 д. т (1H, C¹⁵H_a, ²*J* 13.2, ³*J* 2.3 Гц), 1.25 м (1H, C¹¹H_a), 1.27 м (1H, C⁹H), 1.32 м (2H, пиперидин, C^{3,5}H_{ax}), 1.34 м (2H, C⁷H₂), 1.37 м (2H, C^{6,21}H_a), 1.41 м (1H, C¹¹H_b), 1.42 м (1H, C¹⁶H_a), 1.43 м (1H, C¹⁵H_b), 1.49 м (1H, C⁶H_b), 1.55 м (1H, C²²H_a), 1.56 т (1H, C¹⁸H, ³*J* 11.4 Гц), 1.58 м (2H, C²H₂), 1.65 м (1H, пиперидин, C⁴H_{ax}), 1.66 м (1H, C¹H_b), 1.67 с (3H, C³⁰H₃), 1.68 м (1H, C¹²H_b), 1.71 м (2H, пиперидин, C^{3,5}H_{eq}), 1.72 м (1H, C¹⁶H_b), 1.92 м (1H, C²¹H_b), 1.93 м (1H, C²²H_b), 2.02 м (2H, C²H₂), 2.45 т. д (1H, C¹³H, ³*J* 11.5, ³*J* 3.4 Гц), 2.56 д

(2H, CH_2Ph , 3J 7.1 Гц), 2.67 т. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{2,6}\text{H}_{\text{ax}}$, 2J 12.2, $^3J_{2,6\text{ax}-3,5\text{ax}}$ 12.2, $^3J_{2,6\text{ax}-3,5\text{eq}}$ 2.5 Гц), 2.87 д. т (1H, $\text{C}^1\text{H}_{\text{a}}$, 2J 13.2, 3J 6.9 Гц), 2.91 д. т (1H, $\text{C}^1\text{H}_{\text{b}}$, 2J 13.2, 3J 6.9 Гц), 3.09 т. д. (1H, C^{19}H , 3J 11.2, 3J 4.1 Гц), 3.17 д. д (1H, C^3H , $^3J_{3\text{ax}-2\text{ax}}$ 11.3, $^3J_{3\text{ax}-2\text{eq}}$ 4.8 Гц), 3.35 д. т. д (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{a}}$, 2J 13.2, $^3J_{3'-2'}$ 6.8, $^3J_{3'-\text{NH}}$ 5.8 Гц), 3.42 д. т. д (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{b}}$, 2J 13.2, $^3J_{3'-2'}$ 6.8, $^3J_{3'-\text{NH}}$ 5.8 Гц), 3.75 д. т (2H, пиперидин, $\text{C}^{2,6}\text{H}_{\text{eq}}$, 2J 12.2, $^3J_{2,6\text{eq}-3,5\text{eq}}$ 2.0, $^3J_{2,6\text{eq}-3,5\text{ax}}$ 2.0 Гц), 4.59 с (1H, $\text{C}^{29}\text{H}_{\text{a}}$), 4.73 с (1H, $\text{C}^{29}\text{H}_{\text{b}}$), 5.93 т (1H, NH, 3J 5.8 Гц), 7.13 д (2H, Ph, $\text{C}^{2,6}\text{H}$, 3J 7.2 Гц), 7.20 т (1H, Ph, C^4H , 3J 7.2 Гц), 7.27 т (2H, Ph, $\text{C}^{3,5}\text{H}$, 3J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.67 (C^{27}), 15.41 (C^{25}), 16.18 (C^{26}), 16.32 (C^{24}), 18.33 (C^6), 19.50 (C^{30}), 20.99 (C^{11}), 23.81 ($\text{C}^{2'}$), 25.65 (C^{12}), 27.46 (C^2), 28.02 (C^{23}), 29.55 (C^{15}), 30.92 (C^{21}), 31.86 (пиперидин, $\text{C}^{3,5}$), 33.69 (C^{22}), 34.47 (C^7), 37.26 (C^{10}), 37.69 ($\text{C}^{3'}$), 37.61 (пиперидин, C^4), 37.78 (C^{13}), 38.45 (C^{16}), 38.77 (C^1), 38.90 (C^4), 40.80 (C^8), 42.53 (C^{14}), 42.80 (CH_2Ph), 46.09 (пиперидин, C^{2*}), 46.14 (пиперидин, C^{6*}), 46.74 ($\text{C}^{1'}$), 46.76 (C^{19}), 50.14 (C^{18}), 55.43 (C^5), 50.68 (C^9), 55.77 (C^{17}), 79.01 (C^3), 109.48 (C^{29}), 126.19 (Ph, C^4), 128.39 (Ph, $\text{C}^{3,5}$), 129.08 (Ph, $\text{C}^{2,6}$), 139.72 (Ph, C^1), 150.84 (C^{20}), 176.65 (C^{28}). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3), δ_{N} , м. д.: 105.04 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}$]. Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 735.5 [$M + \text{H}$] $^+$. Сигналы в спектрах ЯМР ^{13}C , отмеченные звездочкой, можно поменять местами.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Комиссарова Наталия Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-1232>

Орлов Андрей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6145-3343>

Спирихин Леонид Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3163-882X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-43-08002) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии Уфимского федерального центра РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X24060063 для авторизированных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mondal S., Malakar S. // *Tetrahedron*. 2020. Vol. 76. N 48. P. 131662. doi 10.1016/j.tet.2020.131662
2. Berredjem M., Bouchareb F., Djouad S.-E., Bouasla R., Bahadi R., Redjemia R., Boussaker M., Dekir A. // *ChemistrySelect*. 2023. Vol. 8. N 35. P. e202301859. doi 10.1002/slct.202301859
3. Supuran C.T. // *Molecules*. 2021. Vol. 22. N 10. P. 1642. doi: 10.3390/molecules22101642.
4. Apaydin S., Torok M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2019. Vol. 29. N 16. P. 2042. doi 10.1016/j.bmcl.2019.06.041
5. El-Gabya M.S.A., Ammar Y.A., El-Qalieia M.I.H., Alia A.M., Husseina M.F., Faraghallya F.A. // *Egypt. J. Chem*. 2020. Vol. 63. N 12. P. 5289. doi 10.21608/EJCHEM.2020.33860.2707
6. Moskalik M.Y. // *Molecules*. 2022. Vol. 28. N 1. P. 51. doi 10.3390/molecules28010051
7. Sousa J.L.C., Freire C.S.R., Silvestre A.J.D., Silva A.M.S. // *Molecules*. 2019. Vol. 24. N 2. P. 355. doi: 10.3390/molecules24020355
8. Adepoju F.O., Duru K.C., Li E., Kovaleva E.G., Tsurkan M.V. // *Biomolecules*. 2023. Vol. 13. N 7. P. 1105. doi 10.3390/biom13071105
9. Jaroszewski B., Jelonek K., Kasperczyk J. // *Biomedicines*. 2024. Vol. 12. N 6. P. 1168. doi 10.3390/biomedicines12061168
10. Lou H., Li H., Zhang S., Lu H., Chen Q. // *Molecules*. 2021. Vol. 26. N 18. P. 5583. doi 10.3390/molecules26185583
11. Regueiro-Ren A., Dicker I.B., Hanumegowda U., Meanwell N.A. // *ACS Med. Chem. Lett*. 2019. Vol. 10. N 3. P. 287. doi 10.1021/acsmchemlett.8b00656
12. Liu Y., Nie T., Hou J., Long H., Zhang Z., Lei M., Xu Y., Wu W. // *Steroids*. 2024. Vol. 202. P. 109351. doi 10.1016/j.steroids.2023.109351
13. Stevaert A., Krasniqi B., Van Loy B., Nguyen T., Thomas J., Vandeput J., Jochmans D., Thiel V., Dijkman R., Dehaen W., Voet A., Naesens L. // *J. Med. Chem*. 2021. Vol. 64. N 9. P. 5632. doi 10.1021/acscjmedchem.0c02124
14. Wang R., Stevaert A., Truong T.N., Li Q., Krasniqi B., Loy B.V., Voet A., Naesens L., Dehaen W. // *Arch. Pharm.* 2023. Vol. 357. N 1. P. e2300442. doi 10.1002/ardp.202300442
15. Rocha V., Quadros H., Meira C., Silva L., Carvalho D., Hodel K., Moreira D., Soares M. // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10. N 4. P. 831. doi 10.3390/biomedicines10040831

16. Grymel M., Lalik A., Kazek-Kęsik A., Szewczyk M., Grabiec P., Erfurt K. // *Molecules*. 2022. Vol. 27. N 16. P. 5156. doi 10.3390/molecules27165156
17. Aswathy M., Vijayan A., Daimary U.D., Girisa S., Radhakrishnan K.V., Kunnumakkara A.B. // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2022. Vol. 36. N 12. P. e23206. doi 10.1002/jbt.23206
18. Zhu M., Du X.-N., Li Y.-G., Zhang G.-N., Wang J.-X., Wang Y.-C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019. Vol. 29. N 3. P. 357. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.12.040
19. Wimmerová M., Bildziukevich U., Wimmer Z. // *Molecules*. 2023. Vol. 28. N 23. P. 7718. doi 10.3390/molecules28237718
20. Yuvraj K.C., Pal S., Nitz T.J., Wild C., Gaur R. // *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2023. P. 1. doi 10.1080/07391102.2023.2238079
21. Denner T.C., Heise N.V., Zacharias J., Kraft O., Hoenke S., Csuk R. // *Molecules*. 2023. Vol. 28. N 3. P. 1009. doi 10.3390/molecules28031009
22. Guttler A., Eiselt Y., Funtan A., Thiel A., Petrenko M., Kessler J., Thondorf I., Paschke R., Vordermark D., Bache M. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. N 16. P. 8808. doi 10.3390/ijms22168808
23. Denner T.C., Heise N.V., Zacharias J., Csuk R. // *Eur. J. Med. Chem. Rep.* 2024. Vol. 10. P. 100139. doi 10.1016/j.ejmcr.2024.100139
24. Bache M., Heise N.V., Thiel A., Funtan A., Seifert F., Petrenko M., Guttler A., Brandt S., Mueller T., Vordermark D., Thondorf I., Csuk R., Paschke R. // *Pharmaceutics*. 2024. Vol. 16. N 3. P. 401. doi 10.3390/pharmaceutics16030401
25. Karimi Zarchi M.A., Tayefi M., Tirgir F., Sabzalian M.R. // *J. Appl. Polym. Sci.* 2011. Vol. 121. N 5. P. 2573. doi 10.1002/app
26. Smits R.A., Adami M., Istyastono E.P., Zuiderveld O.P., van Dam C.M.E., de Kanter F.J.J., Jongejan A., Coruzzi G., Leurs R., de Esch I.J.P. // *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53. N 6. P. 2390. doi 10.1021/jm901379s
27. Rosier N., Mönnich D., Nagl M., Schihada H., Sirbu A., Konar N., Reyes-Resina I., Navarro N., Franco R., Kolb P., Annibale P., Pockes S. // *ChemBioChem*. 2024. Vol. 25. N 2. P. e202300658. doi 10.1002/cbic.202300658
28. Комиссарова Н.Г., Дубовицкий С.Н., Шитикова О.В., Орлов А.В. // *ХПС*. 2021. Вып. 4. С. 608; Komissarova N.G., Dubovitskii S.N., Shitikova O.V., Orlov A.V. // *Chem. Nat. Compd.* 2021. Vol. 57. N 4. P. 712. doi 10.1007/s10600-021-03455-2
29. Комиссарова Н.Г., Орлов А.В., Спирихин Л.В. // *ХПС*. Вып. 2. С. 266; Komissarova N.G., Orlov A.V., Spirikhin L.V. // *Chem. Nat. Compd.* 2023. Vol. 59. N 2. P. 313. doi 10.1007/s10600-023-03983-z
30. Ressmann A.K., Kremmayr T., Gaertner P., Zirbs R., Bica K. // *Green Chem.* 2017. Vol. 19. N 4. P. 1014. doi 10.1039/C6GC02641A
31. Barthel A., Stark S., Csuk R. // *Tetrahedron*. 2008. Vol. 64. N 30. P. 9225. doi 10.1016/j.tet.2008.07.042
32. Комиссарова Н.Г., Дубовицкий С.Н., Шитикова О.В., Вырыпаев Е.М., Спирихин Л.В., Еропкина Е.М., Лобова Т.Г., Еропкин М.Ю., Юнусов М.С. // *ХПС*. Вып. 5. С. 772; Komissarova N.G., Dubovitskii S.N., Shitikova O.V., Vyrypaev E.M., Spirikhin L.V., Eroпкиna E.M., Lobova T.G., Eroпkin M.Yu., Yunusov M.S. // *Chem. Nat. Compd.* 2017. Vol. 53. N 5. P. 907. doi 10.1007/s10600-017-2153-6

Synthesis of Betulonic and Betulinic Acids Derivatives with Sulfonamide Fragment Linked to the Triterpene Core by Amidoalkane Spaser

N. G. Komissarova^{1,*}, A. V. Orlov¹, and L. V. Spirikhin¹

¹ *Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
Ufa, 450054 Russia
e-mail: ngkom@anrb.ru

Received July 27, 2024; revised September 20, 2024; accepted September 21, 2024

A series of potentially biologically active sulfonamides of betulonic and betulinic acids with a sulfonamide fragment containing residues of dibutylamine or *N*-heterocycles, which is linked to a triterpene core by an amidoethane or amidopropane spacer, was synthesized. Betulonic acid sulfonamides were obtained by chlorohydrate conjugation of acid with 2-aminoethane and 3-aminopropanesulfonamides and used as precursor compounds for the transition to similar betulinic acid derivatives by selective reduction of the 3-keto group with the action of NaBH₄ in EtOH. The structure of all synthesized triterpene sulfonamides was confirmed by 1D and 2D NMR spectroscopy and mass spectrometry.

Keywords: betulonic acid, betulinic acid, amidoalkanesulfonamides