



УДК 547.587.51.057

## ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ КУМАРИНОВ. 18. КОНЬЮГАТЫ КУМАРИНОВ С ЛУПАНОВЫМИ ТРИТЕРПЕНОИДАМИ И 1,2,3-ТРИАЗОЛАМИ: СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ<sup>1, 2</sup>

© 2020 г. А. В. Липеева\*, М. П. Долгих\*, Т. Г. Толстикова\*\*, Э. Э. Шульц\*, \*\*, #

\*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН,  
Россия, 630090, Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9

\*\*Новосибирский государственный университет, Россия, 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Поступила в редакцию 18.07.2019 г.

После доработки 23.08.2019 г.

Принята к публикации 19.09.2019 г.

Реакцией кумарина пеурутеницина с  $\alpha, \omega$ -дибромалканами синтезированы соответствующие 7-( $\omega$ -бромалкилокси)кумарины, взаимодействием которых с азидом натрия получены 7-( $\omega$ -азидоалкил)-замещенные производные пеурутеницина, проявившие высокую активность в Cu(I)-катализируемой реакции Хьюзгена с пропаргиловым эфиром бетулоновой кислоты. В результате реакции синтезированы 28-*O*-(хроменоалкил-триазилилметил)лупеноны. Взаимодействие пропаргилата бетулоновой кислоты с 2-азидоорезолонами в присутствии водного сульфата меди и аскорбата натрия приводит к соответствующим (фурохромен-триазилил)-20(29)-лупеноатам. У вновь синтезированного гибридного соединения тритерпеноидфурукумарина, содержащего триазольный линкер, выявлены противовоспалительные свойства на модели гистаминового воспаления.

*Ключевые слова:* тритерпеноиды, бетулин, кумарины, фурукумарины, азиды, 1,3-диполярное циклоприсоединение

DOI: 10.31857/S0132342320010194

### ВВЕДЕНИЕ

Бетулин (I) и бетулоновая кислота (II), получаемая из бетулина, обладают комплексом важных биологических свойств и представляют интерес для создания фармакологически перспективных агентов [2, 3]. Так, химические модификации бетулина и бетулоновой кислоты по положению C28 привели к получению противовоспалительных, гепатопротекторных, антипаразитарных, противовирусных и противоопухолевых агентов [3–7]. Существенный интерес для создания селективных лекарственных агентов представляет синтез гибридных соединений, объединяющих в своей структуре две или более фармакофорные субъединицы. При этом биологически активные фрагменты комбинируются, образуя соединение лидер, имеющее более высокий аффинитет.

Недавние исследования показали, что введение в состав гибридных молекул фрагмента бетулоновой кислоты, приводит к созданию эффективных агентов, обладающих минимальными побочными эффектами. Так, в качестве перспективных противовоспалительных агентов известны тритерпеноиды лупанового ряда, содержащие фрагменты 1,3,4-оксадиазолов и оксадиазол-2-оксидов. [7]. Описана интересная библиотека анти-ВИЧ-агентов, включающих фрагменты бетулина (или бетулиновой кислоты), соединенные триазольным линкером с 3-азидо-26,3'-дезокситимидином (AZT) [8]. Синтезированы конъюгаты лупановых тритерпеноидов с аскорбиновой кислотой, обладающие противовирусной активностью в отношении вируса гриппа H1N1 [9]. Реакцией азид-алкинового циклоприсоединения алкиниламинов бетулоновой кислоты с алифатическими и ароматическими азидами синтезированы производные, проявляющие антиоксидантную и противовоспалительную активности [10]. Описаны триазолы 28-*O*-пропаргилового эфира бетулина, для которых выявлена противоопухолевая и антимикробная активность [11, 12].

Потенциал Cu-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC-реак-

<sup>1</sup> Сообщение 17 см. [1].

<sup>2</sup> Сокращения: AZT – 3-азидо-26,3'-дезокситимидин.

# Автор для связи: (тел.: +7 (383) 330-85-33; факс: +7 (383) 330-97-52; эл. почта: schultz@nioch.nsc.ru).

ции) с участием производных лупановых тритерпеноидов в качестве одного из фармакофорных фрагментов обсужден в обзорах [13, 14]. Следует отметить, что гибридные соединения типа кумарин-тритерпеноид ранее не были синтезированы. Однако синтез таких соединений весьма перспективен, поскольку описанные нами ранее 7-триазолилзамещенные кумарины и 2-триазолилфурукумарины, проявляют антикоагулянтную [15], противоопухолевую [16] и антибактериальную [17] активности. Известны также противовоспалительные агенты, содержащие 1,2,3-триазольный фрагмент в качестве линкера [18, 19]. Целью настоящей работы является синтез гибридных соединений, сочетающих фрагменты бетулоновой кислоты и кумаринов (фурукумаринов), конъюгированные через алкилтриазольный линкер, а также оценка противовоспалительной активности тритерпеновых производных новых типов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходного соединения использовали пропаргильный эфир бетулоновой кислоты (**III**), синтезированный по методике [20]. Новые производные кумаринов – 7-( $\omega$ -азидоалкилокси)-6-метоксиабронилкумарины (**IVa–в**) получали из растительного кумарина пеурутеницина (**V**) [21]. Взаимодействие (**V**) с дибромалканами (**VIa–в**) в присутствии  $K_2CO_3$  в DMF гладко приводило к соответствующим 7-( $\omega$ -бромалкилокси)кумаринам (**VIIa–в**) (выход 75–92%). Реакцией кумаринов (**VIIa–в**) с азидом натрия синтезировали азиды (**IVa–в**) (выход 86–88%) (схема 1). Реакцию терминального алкина (**III**) с азидами (**IVa–в**) проводили в присутствии  $CuSO_4$  (5 мол. %) и аскорбата натрия (15 мол. %) в системе  $CH_2Cl_2$ –вода, 1 : 1 (в условиях работы [22]). После перекристаллизации выделяли соответствующие 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы (**VIIIa–b**) (выход 72–75%).

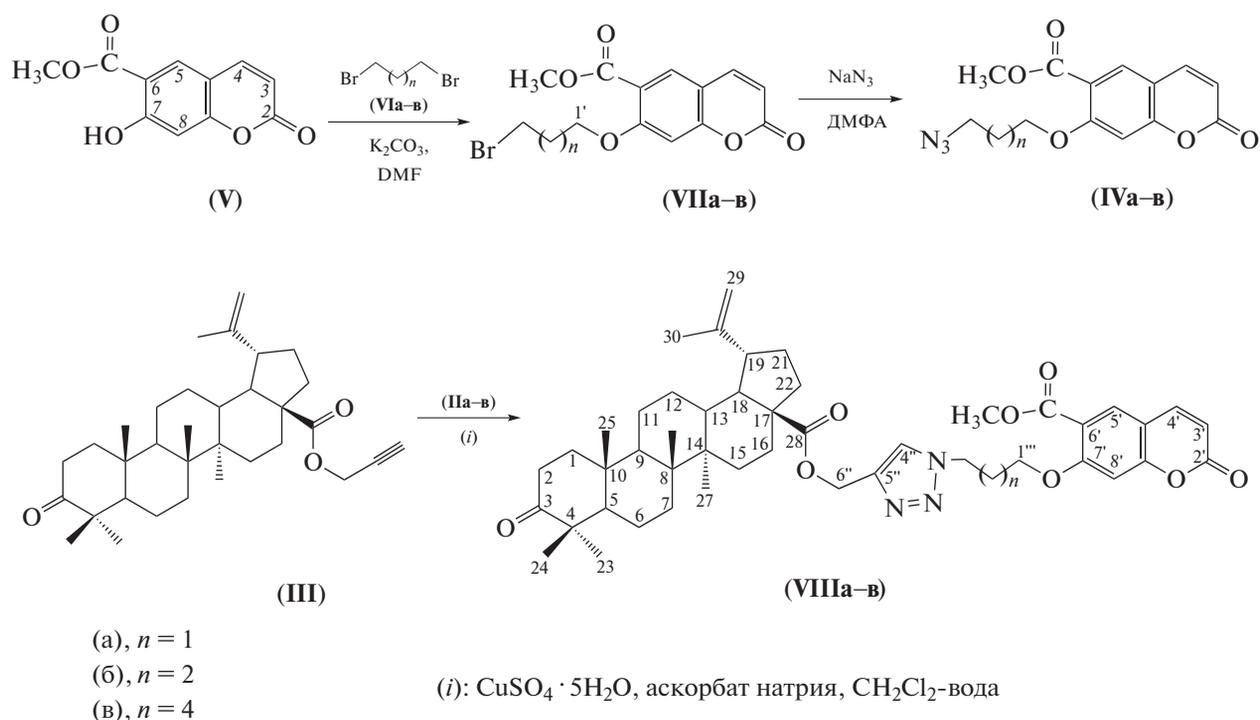


Схема 1. Синтез гибридных соединений (**VIIIa–в**).

Для получения тритерпеноид-фурукумариновых гибридов изучили взаимодействие пропаргильного эфира бетулоновой кислоты (**III**) с 2-азидоорезолоном (**IXa**) и 2-азидо-9-(*N*-метилпиперазинометил)орезолоном (**IXб**) (схема 2), синтез

которых описан нами ранее [16]. Полная конверсия исходных соединений достигалась при проведении  $CuAAC$ -реакции при нагревании в течение 12 ч. Выход гибридных соединений (**Xa,б**) составляет 78–82%.

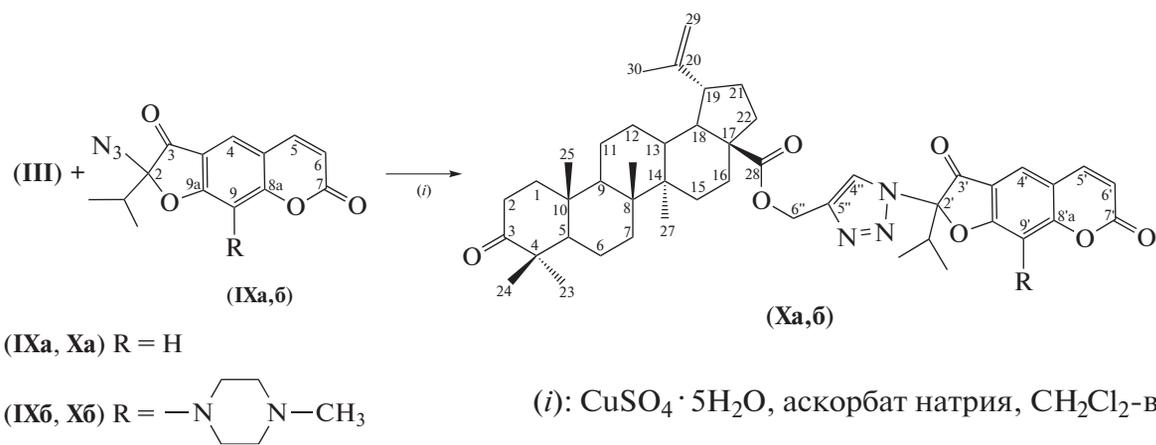


Схема 2. Синтез гибридных соединений (Xa, б).

Состав и строение новых соединений устанавливали по данным спектроскопии ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и элементного анализа. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  синтезированных гибридных соединений (VIIIa–в), (Xa, б) содержат характерный набор сигналов три-терпенового, кумаринового фрагментов и триазольного цикла. Протону 1,2,3-триазольного цикла в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  отвечает синглет, расположенный в области 7.88–7.99 м.д. Атомам углерода этого гетероцикла в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соответствуют сигналы при 122.26–125.49 (дублет атома С5 в спектрах записанных в режиме J-MOD) и 139.01–143.06 м.д. (синглет атома С4). Эти данные подтверждают образование 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов в результате CuAAC-реакции [23]. Характерной особенностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений (Xa, б) является удвоение сигналов метильных групп изопропильной

группы в положении С-2' фурукумаринового заместителя, что свидетельствует об образовании гибридных соединений в виде смеси 2(*R*)- и 2(*S*)-диастереомеров.

### ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

Изучение противовоспалительной активности гибридных соединений (VIIIa–в), (Xa, б), бетулоновой кислоты (II), пеурутеницина (III) и препарата сравнения индометацина проводили на белых беспородных мышях массой 18–20 г (56 особей обоего пола) на гистаминовой модели воспаления. Результаты исследования приведены в табл. 1. Значительной противовоспалительной активностью обладало соединение (Xa) – конъюгат лупанового тритерпеноида с фурукумарином ореозеленом. Указанное соединение статисти-

Таблица 1. Сравнительная противовоспалительная (ПВ) активность соединений (VIIIa–в), (Xa, б), бетулоновой кислоты (II), пеурутеницина (III) и препарата индометацина

Соединение	Доза, мг/кг	Индекс отека*, %	Размер отека относительно контроля, %	ПВ-активность, %
Контроль ( $\text{H}_2\text{O}$ + гистамин)	–	$37.9 \pm 0.27$	100	0
(II)	50	$32.1 \pm 0.12$	84	16
(III)	50	$31.8 \pm 0.08^a$	83	17
(VIIIa)	50	$31.4 \pm 0.05^a$	82	18
(VIIIб)	50	$36.8 \pm 0.28$	97	3
(VIIIв)	50	$35.7 \pm 0.12$	94	6
(Xa)	50	$24.5 \pm 0.013^b$	64	36
(Xб)	50	$35.9 \pm 0.67$	95	5
Индометацин	20	$22.4 \pm 0.72^c$	59	41

<sup>a</sup>  $P < 0.05$ ;

<sup>b</sup>  $P < 0.005$  относительно препарата сравнения;

<sup>c</sup>  $P < 0.05$  относительно контроля.

\* Индекс отека – это процент воспаления по отношению к здоровой лапе (см. экспериментальную часть). 100% -ный отек: Это отек лапы в группе животных без введения препарата (вводятся физ. раствор, затем гистамин).

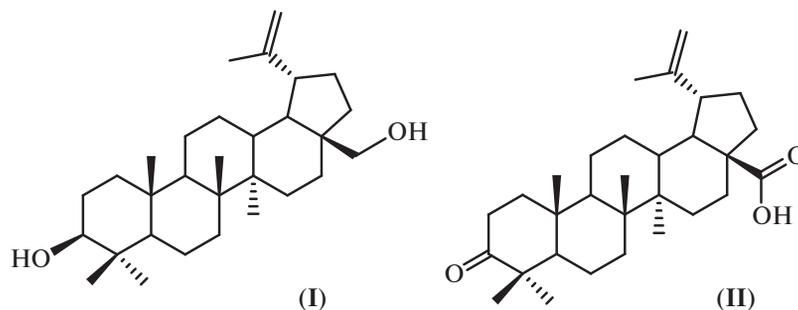


Рис. 1. Структуры лупановых тритерпеноидов.

чески значимо снижало отек лапы, вызванный введением гистамина. Введение дополнительного заместителя в положение С9 фурукумарина ореозелона приводило к потере противовоспалительной активности [соединение (Хб)]. Из гибридов бетулоновой кислоты с кумарином пеурутеницином слабый противовоспалительный эффект проявило соединение (VIIIa), содержащее линкерный алкилтриазольный фрагмент, с короткой трехзвенной алкильной цепочкой. Это соединение статистически значимо снижало отек, вызванный гистамином; его эффект был вдвое меньше эффекта конъюгата (Ха). Удлинение алкильной цепи линкера приводило к потере противовоспалительной активности [соединения VIIIб,в].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Cu(I)-катализируемой реакцией азид-алкинового циклоприсоединения азидов кумаринов с пропаргиловым эфиром бетулоновой кислоты синтезированы гибридные соединения, сочетающие фрагменты бетулоновой кислоты и кумаринов или фурукумаринов, соединенные триазольным ланкером с дополнительной алифатической цепочкой. Для конъюгата бетулоновой кислоты с растительным фурукумарином ореозелоном, выявлена достоверная противовоспалительная активность, сравнимая с эффектом нестероидного противовоспалительного препарата индометацина на модели гистаминового воспаления.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  растворов соединений в  $\text{CDCl}_3$  зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-400 (400 и 100 МГц соответственно). Химические сдвиги ( $\delta$ , м.д.) приведены с использованием в качестве внутреннего стандарта сигналов хлороформа ( $\text{H} - \delta 7.24$ ,  $\text{C} - \delta 76.90$  м.д.). Отнесение сигналов в спектрах соединений выполнено на основе анализа спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (JMOD) с привлечением литературных дан-

ных для бетулоновой кислоты (II) [24]. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре DFS ThermoScientific, США (температура испарителя  $200^\circ\text{C}$ , ионизация ЭУ, 70 эВ). Величины удельного вращения  $[\alpha]_D$  измерены на поляриметре PolAAR 3005 (Великобритания).

Температура плавления измерена в термосистеме Mettler Toledo FP900 (США). ИК-спектры ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) сняты на Фурье-спектрометре Vector-22 в таблетках с KBr. УФ-спектры поглощения ( $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lg $\epsilon$ )) получены на спектрометре HP 8453 UV-Vis в растворе EtOH. Элементный анализ проведен на приборе Elemental Analyzer EA3000 (Германия). Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 с использованием систем: хлороформ, хлороформ–этанол, 10 : 1. Проявление в йодной камере и в УФ-свете.

Анализ чистоты веществ (Ха,б) проведен методом ВЭЖХ на приборе NexeraX2 (неподвижная фаза – сорбент Nucleosil 100-C18, 3 мкм, длина колонки 250 мм, внутренний диаметр – 2.1 мм; детекция пиков с помощью диодно-матричного детектора с диапазоном 190–700 нм). Бетулоновая кислота (II) [24], пропаргиловый эфир бетулоновой кислоты (III) [20], пеурутеницин (V) [21] и 2-азидореозелоны (IXa,б) [16] синтезированы по известным методикам. Используемые в работе реагенты: аскорбат натрия, дибромалканы (IVa–в), азид натрия, медный купорос приобретены у фирмы “Alfa Aesar”. Растворители (хлористый метилен, DMF) очищены по стандартным методикам.

### Химический синтез и характеристика соединений

**Метил-7-( $\omega$ -бромалкилокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилатов (VIIa–в).** К раствору 0.5 г (2.27 ммоль) пеурутеницина (V) в 50 мл DMF добавили 1.1 экв (2.5 ммоль) соответствующего дибромалкана (IVa–в) и 0.46 г (3.3 ммоль, 1.5 экв)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Реакционную смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре. По окончании реакции отфильтровали осадок, раствор вылили на чашку

Петри для свободного испарения. Сухой остаток кипятили в хлористом метиле (20 мл) в течение 20 мин, нерастворившийся осадок отфильтровали, раствор упарили в вакууме и высушили с азотной ловушкой.

**Метил-7-(3-бромпропокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат (VIIa).** Получен из 0.5 г пеурутеницина (V), 0.25 мл 1,3-дибромпропана и 0.46 г  $K_2CO_3$ . Выход 0.58 г (75%). Желтое масло. Найдено, %: С 49.76; Н 4.04; Вг 23.55.  $C_{14}H_{13}BrO_5$ . Вычислено, %: С 49.29; Н 3.84; Вг 23.42.  $^1H$ -ЯМР: 2.34 (м, 2H, H $2'$ ), 3.64 (м, 2H, H $3'$ ), 3.84 (с, 3H, OCH $_3$ ), 4.17 (м, 2H, H $1'$ ), 6.22 (д, 1H, J 9.8, H3), 6.80 (с, 1H, H8), 7.59 (д, 1H, J 9.8, H4), 7.95 (с, 1H, H5).  $^{13}C$ -ЯМР: 29.23, 29.62 (C $2'$ , C $3'$ ), 52.12 (OCH $_3$ ), 68.35 (C $1'$ ), 100.80 (C8), 111.52 (C4a), 111.65 (C3), 113.97 (C6), 132.02 (C5), 142.91 (C4), 157.98 (C8a), 160.14 (C2), 161.47 (C7), 165.10 (C=O). ИК-спектр: 3074, 3056, 2946, 2921, 2852, 1739, 1699, 1623, 1444, 1382, 1282, 1257, 1228, 1216, 1207, 1155, 1132, 1076, 829, 750. УФ-спектр: 213 (4.36), 242 (4.2), 270 (3.79), 322 (4.12).

**Метил-7-(4-бромбутокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат (VIIб).** Получен из 0.5 г пеурутеницина, 0.3 мл 1,4-дибромбутана и 0.46 г  $K_2CO_3$ . Выход 0.72 г (90%). Т. пл. 103–104°C (эфир). Найдено, %: С 50.74; Н 4.16; Вг 22.87.  $C_{15}H_{15}BrO_5$ . Вычислено, %: С 50.72; Н 4.26; Вг 22.50. Масс спектр:  $m/z$  354.00972 [M] $^+$ . Рассчитана  $M$  354.0097 ( $C_{15}H_{15}BrO_5$ ).  $^1H$ -ЯМР: 2.00–2.10 (м, 4H, H $2'$ , H $3'$ ), 3.49 (м, 2H, H $4'$ ), 3.86 (с, 3H, OCH $_3$ ), 4.08 (м, 2H, H $1'$ ), 6.23 (д, 1H, J 9.8, H3), 6.77 (с, 1H, H8), 7.60 (д, 1H, J 9.8, H4), 7.95 (с, 1H, H5).  $^{13}C$ -ЯМР: 27.37, 29.23, 33.15 (C $2'$ , C $3'$ , C $4'$ ), 52.12 (OCH $_3$ ), 68.35 (C $1'$ ), 100.65 (C8), 111.65 (C4a), 111.68 (C3), 113.97 (C6), 132.02 (C5), 142.91 (C4), 157.79 (C8a), 160.07 (C2), 161.23 (C7), 165.10 (C=O). ИК-спектр: 3457, 3083, 3062, 2950, 2927, 2852, 1733, 1702, 1621, 1444, 1380, 1288, 1280, 1220, 1205, 1153, 1132, 1106, 1076, 823, 750. УФ-спектр: 212 (4.35), 243 (4.18), 268 (3.8), 323 (4.12).

**Метил-7-(6-бромгексилокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат (VIIв).** Получен из 0.5 г пеурутеницина, 0.375 мл 1,6-дибромгексана и 0.46 г  $K_2CO_3$ . Выход 0.79 г (92%). Т. пл. 114–115°C (эфир). Найдено, %: С 53.12; Н 4.94; Вг 20.88.  $C_{17}H_{19}BrO_5$ . Вычислено, %: С 53.28; Н 5.00; Вг 20.85.  $^1H$ -ЯМР: 1.52–1.85 (м, 8H, H $2'$ , H $3'$ , H $4'$ , H $5'$ , 4 × × CH $_2$ ), 3.39 (м, 2H, H $6'$ ), 3.86 (с, 3H, OCH $_3$ ), 4.04 (м, 2H, H $1'$ ), 6.23 (д, 1H, J 9.8, H3), 6.78 (с, 1H, H8), 7.60 (д, 1H, J 9.8, H4), 7.94 (с, 1H, H5).  $^{13}C$ -ЯМР: 27.21, 27.65, 28.56, 32.52, 33.50 (C $2'$ , C $3'$ , C $4'$ , C $5'$ , C $6'$ ), 52.07 (OCH $_3$ ), 69.18 (C $1'$ ), 100.68 (C8), 111.53 (C4a), 111.62 (C3), 113.88 (C6), 131.96 (C5), 142.94 (C4), 157.83 (C8a), 160.13 (C2), 161.49 (C7), 165.13 (C=O). ИК-спектр: 3118, 3081, 2929, 2854, 1741, 1702, 1623,

1442, 1500, 1382, 1288, 1278, 1222, 1207, 1155, 1132, 1108, 825, 750. УФ-спектр: 213 (4.35), 243 (4.18), 268 (3.78), 323 (4.13).

**Метил-7-(ω-азидоалкилокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилатов (IVa–в).**

К раствору 1 ммоль бромида (VIIa–в) в 50 мл DMF добавили 1.1 экв. азиды натрия. Смесь нагревали при 70°C 10 ч, затем вылили на чашку Петри для свободного испарения. Сухой остаток растворили в 20 мл CH $_2$ Cl $_2$ , промыли насыщенным раствором соли, высушили над MgSO $_4$  и упарили. После перекристаллизации из эфира получили азиды (IVa–в).

**Метил-7-(3-азидопропокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат (IVa).** Выход 86% (0.59 г). Т. пл. 62–65°C (эфир). Найдено, %: С 55.72; Н 4.12; N 13.77.  $C_{14}H_{13}N_3O_5$ . Вычислено, %: С 55.45; Н 4.32; N 13.86.  $^1H$ -ЯМР: 2.02 (м, 2H, H $2'$ ), 3.52 (м, 2H, H $3'$ ), 3.78 (с, 3H, OCH $_3$ ), 4.06 (м, 2H, H $1'$ ), 6.16 (д, 1H, J 9.8, H3), 6.73 (с, 1H, H8), 7.55 (д, 1H, J 9.8, H4), 7.89 (с, 1H, H5).  $^{13}C$ -ЯМР: 29.16 (C $2'$ ), 51.58 (C $3'$ ), 68.28 (C $1'$ ), 52.04 (OCH $_3$ ), 101.16 (C8), 111.44 (C4a), 111.59 (C3), 113.82 (C6), 131.87 (C5), 142.83 (C4), 157.91 (C8a), 160.05 (C2), 161.40 (C7), 165.02 (C=O). ИК-спектр: 2948, 2929, 2850, 2100, 1726, 1666, 1621, 1442, 1380, 1286, 1257, 1218, 1207, 1153, 1105, 1076, 825, 750.

**Метил-7-(4-азидобутокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат (IVб).** Выход 0.63 г (88%). Т. пл. 98–99°C (эфир). Найдено, %: С 56.87; Н 4.85; N 13.12.  $C_{15}H_{15}N_3O_5$ . Вычислено, %: С 56.78; Н 4.77; N 13.24.  $^1H$ -ЯМР: 1.79–1.91 (м, 4H, H $2'$ , H $3'$ ), 3.34 (м, 2H, H $4'$ ), 3.82 (с, 3H, OCH $_3$ ), 4.04 (м, 2H, H $1'$ ), 6.19 (д, 1H, J 9.8 H3), 6.74 (с, 1H, H8), 7.57 (д, 1H, J 9.8, H4), 7.91 (с, 1H, H5).  $^{13}C$ -ЯМР: 27.63, 29.49 (C $2'$ , C $3'$ ), 50.15 (C $4'$ ), 52.37 (OCH $_3$ ), 68.61 (C $1'$ ) 100.91 (C8), 111.91 (C4a), 114.23 (C3), 117.52 (C6), 132.28 (C5), 143.16 (C4), 158.41 (C8a), 160.32 (C2), 161.13 (C7), 165.07 (C=O). ИК-спектр: 3087, 2946, 2867, 2100, 1724, 1621, 1467, 1375, 1282, 1201, 1153, 1132, 1106, 1076, 825, 750.

**Метил-7-(6-азидогексилокси)-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат (IVв).** Выход 0.67 г (86%). Т. пл. 104–105°C (эфир). Найдено, %: С 58.76; Н 5.32; N 12.19.  $C_{17}H_{19}N_3O_5$ . Вычислено, %: С 59.12; Н 5.55; N 12.17.  $^1H$ -ЯМР: 1.52–1.92 (м, 8H, H $2'$ , H $3'$ , H $4'$ , H $5'$ , 4 × × CH $_2$ ), 3.35 (м, 2H, H $6'$ ), 3.95 (с, 3H, OCH $_3$ ), 4.12 (м, 2H, H $1'$ ), 6.30 (д, 1H, J 9.8, H3), 6.85 (с, 1H, H8), 7.71 (д, 1H, J 9.8, H4), 8.01 (с, 1H, H5).  $^{13}C$ -ЯМР: 24.97, 25.84, 28.25 (C $2'$ , C $3'$ , C $4'$ , C $5'$ ), 50.78 (C $6'$ ), 68.77 (C $1'$ ), 51.70 (OCH $_3$ ), 100.16 (C8), 111.10 (C4a), 113.17 (C3), 116.73 (C6), 131.65 (C5), 143.01 (C4), 157.31 (C8a), 160.16 (C2), 161.11 (C7), 164.85 (C=O). ИК-спектр: 3066, 2939, 2860, 2096, 1731, 1702, 1621, 1456, 1444, 1380, 1288, 1278, 1218, 1205, 1153, 1132, 1105, 825, 750.

**(1-{3-[6-(Метоксикарбонил)-2-оксо-2H-хромен-7-илокси]алкил}-1H-1,2,3-триазол-4-илметил)-3-оксо-луп-20(29)ен-28-оаты (VIIIa–в).** К раствору 0.8 ммоль азиды (IVa–в) в 10 мл хлористого метилена прибавили предварительно растворенные в 10 мл воды 15 мол. % аскорбата натрия и 5 мол. %  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . В последнюю очередь добавили 0.4 г (0.8 ммоль) пропаргилата бетулоновой кислоты (III). Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 20°C и 1 ч при 40°C. Смесь обработали 10 мл воды, слои разделили, дополнительно продукт извлекли хлористым метиленом (4 × 5 мл), объединенные экстракты промыли водой, сушили  $\text{MgSO}_4$ , осушитель отфильтровали, растворитель упарили. После обработки эфиром выделили соединения (VIIIa–в).

**(1-{3-[6-(Метоксикарбонил)-2-оксо-2H-хромен-7-илокси]пропил}-1H-1,2,3-триазол-4-илметил)-3-оксо-луп-20(29)ен-28-оат (VIIIa)** получен из 250 мг (0.8 ммоль) азиды (IVa), 400 мг (0.8 ммоль) пропаргилата бетулоновой кислоты (III) в присутствии 25 мг (0.12 ммоль, 15 мол. %) аскорбата натрия, 10 мг (5 мол. %, 0.04 ммоль)  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . Выход 0.46 г (72%). Т. пл. 174–175°C (диэтиловый эфир).  $[\alpha]_D + 13.6$  (с 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). Найдено, %: С 70.68; Н 7.46; N 5.03.  $\text{C}_{47}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_8$ . Вычислено, %: С 70.92; Н 7.72; N 5.28.  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0.88, 0.93, 0.95, 0.98, 1.03 (все с, 15H, H25, H24, H26, H27, H23, 5 ×  $\text{CH}_3$ ), 1.10–1.13 (м, 2H, H5, H9), 1.22–1.38 (м, 15H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 1.65 (с, 3H, H30), 1.69 (1H, м, H12), 1.80–1.89 (4H, м, H1, H21, H22, H16), 2.25 (м, 1H, H13), 2.37 (м, 2H, H2'''), 2.42–2.46 (2H, м, H2, H19), 3.69 (м, 2H, H3'''), 3.87 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.21 (м, 2H, H1'''), 4.59 (уш.с, 1H, H29), 4.65 (м, 2H, H6''), 4.70 (уш.с, 1H, H29), 6.26 (д, 1H, J 9.4, H3'), 6.84 (с, 1H, H8'), 7.62 (д, 1H, J 9.4, H4'), 7.96 (с, 1H, H5'), 7.99 (с, 1H, H5'').  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 14.56 (C27), 15.87 (C26), 15.90 (C25), 19.31 (C30), 19.34 (C6), 20.95 (C24), 21.31 (C11), 25.43 (C12), 26.54 (C23), 29.61 (C21), 29.63 (C2'''), 30.65 (C15), 31.72 (C3'''), 31.74 (C16), 34.06 (C7), 36.82 (C2), 36.83 (C22), 38.24 (C10), 39.57 (C13), 40.66 (C1), 42.38 (C8), 42.43 (C14), 46.73 (C19), 46.90 (C4), 49.32 (C9), 49.83 (C18), 51.28 (C6''), 52.16 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.85 (C5), 56.46 (C17), 66.44 (C1'''), 100.83 (C8'), 109.68 (C29), 111.80 (C4'a), 114.15 (C3'), 116.98 (C6'), 125.26 (C5''), 132.20 (C5'), 141.42 (C4''), 142.94 (C4'), 150.26 (C20), 157.96 (C8'a), 160.25 (C2'), 161.54 (C7'), 165.17 (C=O), 175.07 (C28), 211.11 (C3). ИК-спектр: 3077, 2948, 2931, 2869, 1729, 1621, 1461, 1454, 1444, 1378, 1286, 1257, 1207, 1153, 1132, 1105, 1076, 825, 786, 750. УФ-спектр: 242 (4.39), 268 (3.94), 322 (4.31).

**(1-{3-[6-(Метоксикарбонил)-2-оксо-2H-хромен-7-илокси]бутил}-1H-1,2,3-триазол-4-илметил)-3-оксо-луп-20(29)ен-28-оат (VIIIb)** получен из 255 мг (0.8 ммоль) азиды (IVb) и 400 мг (0.8 ммоль) (III) в присутствии 25 мг аскорбата натрия и 10 мг  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . Выход 0.5 г (77%).

Т. пл. 181–182°C (эфир).  $[\alpha]_D + 14.4$  (с 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). Найдено, %: С 71.26; Н 8.17; N 5.25.  $\text{C}_{48}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_8$ . Вычислено, %: С 71.17; Н 7.84; N 5.19.  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0.89, 0.93, 0.95, 0.99, 1.04 (все с, 15H, H25, H24, H26, H27, H23, 5 ×  $\text{CH}_3$ ), 1.09–1.13 (м, 2H, H5, H9), 1.22–1.45 (м, 15H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 1.59 (1H, м, H12), 1.66 (с, 3H, H30), 1.78–1.91 (4H, м, H1, H21, H22, H16), 2.03 (м, 2H, H3'''), 2.15 (м, 2H, H2'''), 2.25 (м, 1H, H13), 2.38–2.46 (2H, м, H2, H19), 3.48–3.53 (м, 2H, H4'''), 3.89 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.10 (м, 2H, H1'''), 4.59 (уш.с, 1H, H29), 4.65 (м, 2H, H6''), 4.71 (уш.с, 1H, H29), 6.27 (д, 1H, J 9.4, H3'), 6.81 (с, 1H, H8'), 7.62 (д, 1H, J 9.4, H4'), 7.96 (с, 1H, H5'), 7.98 (с, 1H, H5'').  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 14.68 (C27), 15.75 (C26), 15.80 (C25), 19.49 (C30), 19.57 (C6), 20.96 (C24), 21.33 (C11), 25.45 (C12), 26.55 (C23), 27.37, 29.25 (C2'', 3''), 29.28 (C21), 30.40 (C15), 31.81 (C16), 33.30 (C4'''), 34.09 (C7), 36.70 (C2), 36.84 (C22), 38.26 (C10), 39.56 (C13), 40.66 (C1), 42.38 (C8), 42.40 (C14), 46.75 (C19), 47.28 (C4), 49.33 (C9), 49.83 (C18), 51.31 (C6''), 52.26 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.87 (C5), 56.48 (C17), 68.27 (C1'''), 100.65 (C8'), 109.68 (C29), 111.67 (C4'a), 112.95 (C3'), 114.05 (C6'), 122.26 (C5'''), 132.16 (C5'), 141.11 (C4''), 143.02 (C4'), 150.29 (C20), 157.84 (C8'a), 160.24 (C2'), 161.21 (C7'), 165.17 (C=O), 175.10 (C28), 218.25 (C3). ИК-спектр: 3143, 3075, 2947, 2868, 1728, 1620, 1579, 1455, 1444, 1378, 1287, 1256, 1219, 1205, 1152, 1130, 1105, 1075, 964, 823, 784, 749. УФ-спектр: 242 (4.45), 302 (4.31), 323 (4.39).

**(1-{3-[6-(Метоксикарбонил)-2-оксо-2H-хромен-7-илокси]гексил}-1H-1,2,3-триазол-4-илметил)-3-оксо-луп-20(29)ен-28-оат (VIIIc)** получен из 250 мг (0.72 ммоль) азиды (IVc) и 350 г (0.72 ммоль) (III) в присутствии 21 мг аскорбата натрия (15 мол. %) и 9 мг (5 мол. %)  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . Выход 0.45 г (75%). Т.пл. 188–189°C (эфир).  $[\alpha]_D + 23.02$  (с 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). Найдено, %: С 71.31; Н 8.30; N 5.12.  $\text{C}_{50}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_8$ . Вычислено, %: С 71.66; Н 8.06; N 5.01.  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0.89, 0.93, 0.95, 0.99, 1.04 (все с, 15H, H25, H24, H26, H27, H23, 5 ×  $\text{CH}_3$ ), 1.09–1.13 (м, 2H, H5, H9), 1.22–1.42 (м, 15H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 1.53 (м, 4H, H3''', H4'''), 1.60–1.63 (1H, м, H12), 1.66 (с, 3H, H30), 1.79–1.93 (8H, м, H1, H21, H22, H16, 2 H2''', 2 H5'''), 2.21–2.27 (м, 1H, H13), 2.37–2.48 (2H, м, H2, H19), 3.39–3.45 (м, 2H, H6'''), 3.88 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.06 (м, 2H, H1'''), 4.58 (уш.с, 1H, H29), 4.65 (м, 2H, H6''), 4.71 (уш.с, 1H, H29), 6.25 (д, 1H, J 9.8, H3'), 6.81 (с, 1H, H8'), 7.61 (д, 1H, J 9.8, H4'), 7.94 (с, 1H, H5'), 7.97 (с, 1H, H5'').  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 15.68 (C27), 15.91 (C26), 15.93 (C25), 19.34 (C30), 19.38 (C6), 20.98 (C24), 21.34 (C11), 25.05 (C12), 26.11 (C23), 27.53, 27.70 (C3''', 4'''), 28.59 (C5'''), 28.86 (C21), 30.12 (C15), 31.82 (C16), 32.54 (C2'''), 33.64 (C6'''), 34.09 (C7), 36.83 (C2), 36.85 (C22), 38.26 (C10), 39.69 (C13), 40.69 (C1), 42.33 (C8), 42.38 (C14), 47.25 (C19), 47.28 (C4), 49.35 (C9), 49.50

(C18), 51.31 (C6"), 52.07 (OCH<sub>3</sub>), 54.89 (C5), 56.49 (C17), 69.16 (C1"), 100.67 (C8'), 109.72 (C29), 113.91 (C4'a), 113.94 (C3'), 117.21 (C6'), 125.49 (C5"), 132.07 (C5"), 139.01 (C4"), 143.03 (C4'), 150.26 (C20), 157.96 (C8'a), 160.25 (C2'), 161.54 (C7'), 165.17 (C=O), 175.07 (C28), 211.11 (C3). ИК-спектр: 3147, 3081, 2928, 1731, 1620, 1579, 1461, 1456, 1378, 1287, 1256, 1218, 1205, 1151, 1129, 1105, 1075, 1012, 967, 824, 785, 749. УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lg $\epsilon$ ): 242 (4.32), 268 (3.91), 323 (4.27).

{[1-(2-Изопропил-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фууро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-метил}-3-оксо-20(29)-лупен-28-оат (Xa). Смесь 350 мг (1 ммоль) 2-азидоорезелона (IXa), 492 мг (1 ммоль) пропаргилата бетулоновой кислоты (III), 13 мг (0.5 ммоль) CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O и 40 мг (2 ммоль) аскорбата натрия в растворе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (в соотношении 2 : 1) перемешивали при 40°C 12 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли небольшим количеством H<sub>2</sub>O, продукт экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 10 мл). Объединенный экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>, растворитель удаляли в вакууме, полученное вещество подвергали сушке в вакууме масляного насоса. Выход: 0.647 г (82%). Чистота по ВЭЖХ 95%. Т. пл. 245–246°C (эфир). Найдено, %: C 72.21; H 7.87; N 5.21. C<sub>47</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 72.56; H 7.64; N 5.40. <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.71, 0.85, 0.90, 0.97, 0.99 (все с, 15H, 5 × CH<sub>3</sub>), 0.86 (м, 1H, CH<sub>5</sub>), 0.99, 1.01 (оба д, 6H, J 7.0, 2 × CH<sub>3</sub>, i-Pr), 1.02–1.05 (м, 1H, CH<sub>9</sub>), 1.19–1.39 (м, 15H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.51–1.55 (2H, м, H1, H12), 1.62 (с, 3H, H30), 1.77–1.89 (3H, м, H21, H22, H16), 2.14–2.21 (м, 1H, H13), 2.30–2.48 (2H, м, H2, H19), 3.17 (м, 1H, H-iPr), 4.55 (уш.с, 1H, H29), 4.65 (уш.с, 2H, H6"), 4.72 (уш.с, 1H, H29), 6.39 (д, 1H, J 9.7, H6'), 7.09 (с, 1H, H9'), 7.70 (д, 1H, J 9.7, H5'), 7.80 (с, 1H, H4'), 7.88 (с, 1H, H5"). <sup>13</sup>C-ЯМР: 14.50 (C27), 15.36 (C26), 15.51, 15.68 (2 × CH<sub>3</sub>, i-Pr), 15.90 (C25), 19.21 (C11), 19.50 (C6), 20.99 (C24), 21.02 (C6), 25.33 (CH), 25.37 (C12), 25.89 (C23), 29.44 (C21), 30.33 (C15), 31.76 (C16), 33.93 (C7), 36.78 (C2), 37.25 (C22), 39.02 (C10), 39.52 (C13), 40.47 (C1), 42.33 (C8), 42.36 (C14), 46.80 (C19), 47.25 (C4), 49.13 (C9), 49.76 (C18), 51.32 (C6"), 54.87 (C-5), 56.45 (C17), 98.43 (C2'), 101.17 (C9'), 109.73 (C29), 115.70 (C3'a), 115.79 (C4'a), 116.45 (C6'), 123.87 (C5"), 125.74 (C4'), 142.83 (C5'), 143.06 (C4"), 150.13 (C20), 158.53 (C9'a), 161.78 (C8'a), 171.58 (C7'), 175.99 (C28), 191.42 (C3'), 217.87 (C3). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3083, 3060, 3023, 2956, 2925, 2869, 2854, 1733, 1675, 1629, 1579, 1490, 1444, 1432, 1394, 1342, 1299, 1236, 1213, 1141, 1108, 1076, 948. УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lg $\epsilon$ ): 220 (4.11), 225 (4.09), 245 (4.31), 287 (3.97), 305 (3.92), 323 (4.01).

2-[1-(2-Изопропил-9-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3,7-диоксо-3,7-дигидро-2H-фууро[3,2-g]хромен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил]-

3-оксо-20(29)-лупен-28-оат (Xб). Смесь 350 мг (0.9 ммоль) 2-азидо-9-замещенного ореозелона (IXб), 443 мг (0.9 ммоль) пропаргилата бетулоновой кислоты (III), 11 мг (0.045 моль) CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O и 2.7 мг (0.14 моль) аскорбата натрия в смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–H<sub>2</sub>O (2 : 1, v/v) перемешивали при 40°C 12 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли небольшим количеством H<sub>2</sub>O, продукт экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 10 мл). Экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>, растворитель удаляли в вакууме, полученное вещество подвергали сушке в вакууме масляного насоса. Выход: 0.54 г (78%). Чистота по ВЭЖХ 94%. Т. пл. 184–185°C (эфир). Найдено, %: C 71.11; H 8.94; N 7.92. C<sub>53</sub>H<sub>71</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 71.51; H 8.04; N 7.87. <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.88, 0.90, 0.92, 0.96, 0.98 (все с, 15H, 5CH<sub>3</sub>), 0.84–0.93 (м, 1H, H5), 1.15, 1.09 (оба д, 6H, J 7.0, 2 × CH<sub>3</sub>, i-Pr), 1.04–1.10 (м, 1H, H9), 1.28–1.45 (м, 15H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.53–1.69 (2H, м, H1, H12), 1.65 (с, 3H, H30), 1.75–1.92 (м, 7H, 3H, CH<sub>2</sub>-16,21,22 и 4H, пиперазино), 2.21 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.16–2.41 (м, 5H, H13 и 4H, пиперазино), 2.32–2.49 (м, 2H, H2, H19), 3.26–3.36 (м, 1H, CH), 4.57 (уш.с, 1H, H29), 4.61 (уш.с, 2H, H6"), 4.66 (уш.с, 2H, CH<sub>2</sub>-при C9'), 4.70 (уш.с, 1H, H29), 6.65 (уш.д, 1H, J 9.7, H6'), 7.61 (уш.д, 1H, J 9.7, H5'), 7.72 (с, 1H, H4'), 7.99 (с, 1H, H5"). <sup>13</sup>C-ЯМР: 14.44 (C27), 15.30 (C26), 15.85 (CH<sub>3</sub>), 15.88 (CH<sub>3</sub>), 15.91 (C25), 19.42 (C30), 19.44 (C6), 20.93 (C24), 21.20 (C11), 25.31 (CH), 25.40 (C12), 26.14 (C23), 29.38 (C21), 30.27 (C15), 31.70 (C16), 33.87 (C7), 36.73 (C2), 37.28 (C22), 39.18 (C10), 39.46 (C13), 40.42 (C1), 42.12 (C8), 42.27, 46.07 (4C, пиперазино), 42.36 (C14), 46.68 (C19), 47.23 (C4), 47.38 (CH<sub>2</sub> при C9'), 49.07 (C9), 49.70 (C18), 51.21 (C6"), 54.17 (NMe), 54.65 (C5), 56.39 (C17), 98.43 (C2'), 101.11 (C9'), 110.42 (C29), 115.64 (C3'a), 116.32 (C4'a), 116.39 (C6'), 125.14 (C5"), 125.26 (C4'), 142.77 (C5'), 143.00 (C4"), 150.07 (C20), 158.47 (C9'a), 161.72 (C8'a), 169.50 (C7'), 175.00 (C28), 193.03 (C3'), 216.68 (C3). ИК-спектр: 3103, 3060, 3013, 2946, 2908, 2875, 2814, 1733, 1677, 1629, 1576, 1487, 1442, 1419, 1394, 1342, 1218, 1206, 1203, 1141, 1105, 1006, 945. УФ-спектр: 220 (4.30), 255 (4.18), 294 (3.99), 306 (3.85).

#### Изучение противовоспалительной активности

**Животные.** Животных (белых беспородных мышей) для исследования, полученных из вивария ФИЦ института цитологии и генетики СО РАН, содержали в стандартных условиях со свободным доступом к пище и воде.

Противовоспалительную активность изучали на модели гистаминового отека [25]. Животных делили на группы по 8 особей в каждой. Исследуемые соединения вводили однократно в желудок в водно-твиновой суспензии. Через 1 ч после вве-

дения исследуемых веществ вводили 0.1% раствор гистамина (0.05 мл) под апоневроз левой задней лапы. По прошествии 5 ч после введения флогогена животных умерщвляли, отрезали задние лапы по линии запястного сустава и измеряли их массу. Противовоспалительную активность представляли в виде среднего для каждой группы значения процента воспаления. Процент воспаления (индекс отека) рассчитывали для каждой мышцы по следующей формуле:  $ИО = [(M_{ВЛ} - M_{КЛ}) : M_{КЛ}] \times 100\%$ , где  $M_{ВЛ}$  – масса воспаленной лапы,  $M_{КЛ}$  – масса не воспаленной лапы [25].

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Химический Сервисный Центр коллективного пользования СО РАН за спектральные и аналитические исследования.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Российского научного фонда (проекты № 17-73-10099, 18-13-00361).

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все эксперименты проводили в соответствии с Европейской Конвенцией защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes”, 1986).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Захаров Д.О., Липеева А.В., Гатилов Ю.В., Макаров А.Г., Шульц Э.Э. // Журнал орган. химии. 2019. Т. 55. Вып. 10. С. 1567–1576.
- Толстикова Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстикова А.Г. // Химия в интересах устойчивого развития. 2005. Т. 13. С. 1–30.
- Шинтяпина А.В., Шульц Э.Э., Петренко Н.И., Узенкова Н.В., Толстикова Г.А., Пронкина Н.В., Кожевников В.С., Покровский А.Г. // Биоорганическая химия. 2007. Т. 33. Вып. 6. С. 579–583.
- Антимонова А.Н., Петренко Н.И., Шульц Э.Э., Полюшко Ю.Ф., Шакиров М.М., Иртегова И.Г., Покровский М.А., Шерман К.М., Григорьев И.А., Покровский А.Г., Толстикова Г.А. // Биоорганическая химия. 2013. Т. 39. Вып. 2. С. 206–211.
- Сорокина И.В., Баев Д.С., Жукова Н.А., Толстикова Т.Г., Антимонова А.Н., Петренко Н.И., Шульц Э.Э., Григорьев И.А. // Биоорганическая химия. 2013. Т. 39. Вып. 6. С. 749–752. [Russ. J. Bioorg. Chem. 2013. V. 39. P. 668–670].
- Eignerova B., Tichy M., Krasulova J., Kvasnica M., Rarova L., Christova R., Urban M., Bednarczyk-Cwynar B., Hajduch M., Sarek J. // Eur. J. Med. Chem. 2017. V. 140. P. 403–420.
- Popov S.A., Semenova M.D., Baev D.S., Sorokina I.V., Zhukova N.A., Frolova T.S., Tolstikova T.G., Shults E.E., Turks M. // Steroids. 2019 (принята в печать) <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108443>
- Bori I.D., Hung H.-Y., Qian K., Chen C.-H., Morris-Natschke S.L., Lee K.-H. // Tetrahedron Lett. 2012. V. 53. P. 1987–1989.
- Wang H., Xu R., Shi Y., Si L., Jiao P., Fan Z., Han X., Wu X., Zhou X., Yu F., Zhang Y., Zhang L., Zhang L., Zhou D., Xiao S. // Eur. J. Med. Chem. 2016. V. 110. P. 376–388.
- Vasilevsky S.F., Govdi A.I., Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Baev D.S., Tolstikov G.A., Mamatyuk V.I., Alabugin I.V. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. V. 21. P. 62–65.
- 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. V. 108. P. 104–116
- Bebenek E., Jastrzebska M., Kadela-Tomanek M., Chrobak E., Orzechowska B., Zwolińska R., Latocha M., Mertas A., Czuba Z., Boryczka S. // Molecules. 2017. V. 22. P. 1876/1–1876/16.
- Kacprzak K., Skiera I., Piasecka M., Paryzek Z. // Chem. Rev. 2016. V. 116. P. 5689–5743.
- Czuk R., Deigner H.-P. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019. V. 29. P. 949–958.
- Lipeeva A.V., Khvostov M.V., Baev D.S., Shakirov M.M., Tolstikova T.G., Shults E.E. // Med. Chem. 2016. V. 12. P. 674–683.
- Lipeeva A.V., Pokrovsky M.A., Baev D.S., Shakirov M.M., Bagryanskaya I.Y., Tolstikova T.G., Pokrovsky A.G., Shults E.E. // Eur. J. Med. Chem. 2015. V. 100. P. 119–128.
- Lipeeva A.V., Zakharov D.O., Burova L.G., Frolova T.S., Baev D.S., Shirokikh I.V., Evstropov A.N., Sinityna O.I., Tolstikova T.G., Shults E.E. // Molecules. 2019. V. 24. P. 21261–212623.
- Haider S., Alam M.S., Hamid H., Shafi S., Nargotra A., Mahajan P., Nazreen S., Kalle A.M., Kharbanda C., Ali Y., Alam A., Panda A.K. // Eur. J. Med. Chem. 2013. V. 70. P. 579–588.
- Reddy A.L.V.K., Kathale N.E. // Orient. J. Chem. 2017. V. 33. P. 2930–2936.
- Govdi A.I., Vasilevsky S.F., Sokolova N.V., Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Nenajdenko V.G. // Mendeleev Commun. 2013. V. 23. P. 260–261.
- Осадчий С.А., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстикова Г.А. // Изв. РАН. Серия хим. 2006. С. 362–366. [Osadchii S.A., Shul'ts E.E.; Shakirov M.M., Tolstikov G.A. // Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.), 2006, 55, 375–379].
- Lipeeva A.V., Shults E.E. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. V. 53. P. 1302–1309.
- Creary X., Anderson A., Brophy C., Crowell F., Funk Z. // J. Org. Chem. 2012. V. 77. P. 8756–8759.
- Petrenko N.I., Elantseva N.V., Petukhova V.Z., Shakirov M.M., Shul'ts E.E., Tolstikov G.A. // Chem. Nat. Compd. 2002. V. 38. P. 331–339.
- Winter C.A., Risley E.A., Nuss G.W. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1963. V. 141. P. 369–376.

## Study of Plant Coumarins. 18. Coumarin Conjugates with Lupane Triterpenoids and 1,2,3-triazoles: Synthesis and Anti-inflammatory Activity

A. V. Lipeeva\*, M. P. Dolgikh\*, T. G. Tolstikova\*\*, and E. E. Shults\*, \*\*, #

\*Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Lavrent'ev Avenue 9, Novosibirsk, 630090, Russian Federation

\*\*Novosibirsk State University, ul. Pirogova, 1, Novosibirsk, 630090, Russian Federation

#Phone: +7 (383) 330-85-33; fax: +7 (383) 330-97-52; e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

The reaction of peuruthenicin with  $\alpha,\omega$ -dibromoalkanes afforded 7-( $\omega$ -bromoalkoxy)coumarins by treatment of which with sodium azide yielded 7-( $\omega$ -azidoalkyl)substituted derivatives of peuruthenicin, which showed high activity in CuAAC reaction with betulonic acid propargyl ether. As a results of the reaction, 28-O-(chromenoalkyl-triazolylmethyl)-20(29)-lupen-3-ones were synthesized. The interaction of betulonic acid propargyl ether with 2-azidooreoselones in the presence of aq. copper sulfate and sodium ascorbate in DMF led to the corresponding (furocoumarin-triazolyl)-20(29)-lupen-3-ones. The newly synthesized hybrid compound (**Xa**) possessed anti-inflammatory properties in a histamine inflammation model.

*Keywords:* Triterpenoids, Betulin, Coumarin, Furocoumarin, Azides, CuAAC-reaction