

УДК 547.914.4

*Т. С. ХЛЕБНИКОВА, Ю. А. ПИВЕНЬ, академик Ф. А. ЛАХВИЧ*

## **СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКИХ ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ РЯДА ЛУПАНА С ПРОИЗВОДНЫМИ 6,7-ДИГИДРО-1*H*-ИНДАЗОЛ-4(5*H*)-ОНОВ**

*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск*

*Поступило 05.05.2014*

Природные продукты, т. е. химические вещества, продуцируемые живыми организмами, такими как бактерии, грибки, морские организмы, высшие растения, животные, играют важную роль в разработке эффективных лекарственных препаратов, особенно для лечения инфекций и опухолей [1]. Гибридизация биоактивных природных и синтетических соединений представляет один из наиболее плодотворных подходов для дизайна новых биологически активных структур, поскольку биологическая активность таких гибридов (часто называемых также конъюгатами) превышает активность исходных веществ [2; 3]. Одним из наиболее активно исследуемых в этом плане классов природных продуктов являются тритерпеноиды. Семейство пентациклических тритерпеноидов включает вторичные метаболиты растений, выделяемые из плодов, листьев и коры высших растений [4]. Основным источником тритерпеноидов лупанового ряда, бетулина, бетулиновой кислоты, лупеола и других, является кора березы, в которой содержание указанных метаболитов составляет до 30 %.

Благодаря широкому профилю биологической активности, доступности из растительных источников и низкой токсичности тритерпеноиды ряда лупана и их производные представляют значительный потенциал для создания на их основе противоопухолевых, противовирусных, анти-ВИЧ, гепатопротекторных, противовоспалительных и других лекарственных препаратов [5]. Интересные результаты были получены для конъюгатов тритерпеноидов лупанового ряда с аминокислотами, производными  $\alpha$ -токоферола и другими природными биомолекулами [6; 7]. Поэтому несомненной является актуальность разработки новых подходов для химической модификации пентациклических тритерпеноидов и синтеза эффективных биологически активных соединений на их основе.

Производные индазола и других пиразолсодержащих конденсированных систем привлекают внимание своей биологической активностью [8; 9]. Индазолы обладают противоопухолевой, гербицидной, противотуберкулезной, противовирусной, противовоспалительной, анальгетической, жаропонижающей активностью и другими видами физиологического действия. Введение атомов фтора или фторалкильных групп в ароматическое кольцо или гетероциклическую систему является в настоящее время широко распространенной практикой модификации биологической активности соединений различных классов, в том числе и природных соединений [10]. В настоящее время интенсивно развиваются методы синтеза фторалкилсодержащих полифункциональных гетероциклических структур как потенциальных лекарственных препаратов и средств защиты растений [11]. Недавно нами был разработан эффективный одностадийный синтез полифторалкилсодержащих 6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов [12; 13], что обеспечило доступность таких соединений и позволило провести дальнейшие исследования их реакционной способности.

С учетом выше сказанного, введение в конъюгат с бетулиновой (**1**) или бетулиновой (**2**) кислотами фармакофорных фрагментов 6,7-дигидро-1(*H*)-индазол-4(5*H*)-онов представляется перспективным для расширения терапевтического действия и повышения эффективности исходных тритерпеноидов.

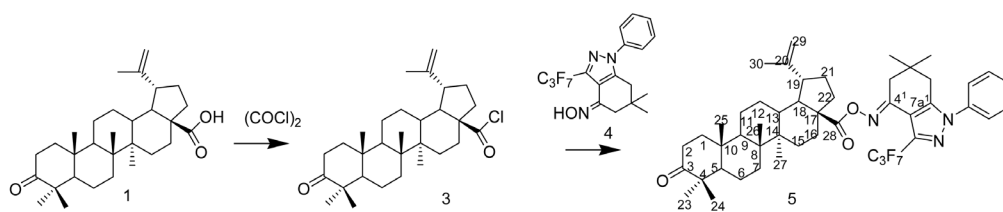


Рис. 1. Синтез конъюгата бетулоновой кислоты

Для введения индазолонового фрагмента в структуру конъюгата пентациклических тритерпеновых кислот ряда лупана нами разработаны два подхода. Для получения конъюгатов бетулоновой кислоты использован подход с введением оксиминного линкера, что достигается ацилированием оксима 1-арил-3-(перфторалкил)-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов хлорангидридом бетулоновой кислоты (3). Подход продемонстрирован на примере оксима 6,6-диметил-3-перфторпропил-1-фенил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-она (4) (рис. 1).

Путем кипячения 6,6-диметил-3-перфторпропил-1-фенил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-она с 4-кратным избытком гидроксиламина солянокислого в пиридине с выходом 95 % получен оксим (4), ацилирование которого хлорангидридом бетулоновой кислоты (3) в присутствии пиридина в бензоле при комнатной температуре приводило к образованию конъюгата бетулоновой кислоты (5) по положению С-28 с выходом 48 %. Хлорангидрид (3) получен при обработке бетулоновой кислоты (1) избытком хлористого оксалила в абсолютном бензоле при комнатной температуре [14].

Для получения конъюгатов бетулиновой кислоты предложен подход с введением амидного линкера, включающий ацилирование 7-амино-3-перфторалкил-1-арил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов хлорангидридом бетулиновой кислоты. Подход продемонстрирован на примере 7-амино-6,6-диметил-3-перфторпропил-1-фенил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-она (7) (рис. 2).

Кипячение бетулиновой кислоты (2) с 4-кратным избытком хлористого оксалила в абсолютном бензоле в течение 3 ч приводило к образованию хлорангидрида 3-О-(2-хлоро-2-оксоацетил) бетулиновой кислоты (6). При перемешивании эквивалентных количеств 7-амино-3-перфторпропил-1-фенил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-она (7) и хлорангидрида (6) в бензоле в присутствии пиридина при комнатной температуре в течение 3 ч получен с выходом 56 % конъюгат бетулиновой кислоты (8) по положению С-3, представляющий смесь диастереомеров. Аминопроизводное (7) синтезировано путем каталитического восстановления 7-азидо-3-перфторпропил-1-фенил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-она водородом в присутствии 10 % палладия на угле в смеси этанол/тетрагидрофуран с выходом 71 %.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными элементного анализа, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР соединений (5), (8) наблюдаются резонансные сигналы протонов метильных, метиленовых и метиновых групп фрагментов структур бетулоновой кислоты и 3-перфторпропил-1-фенил-6,7-дигидро-1*H*-

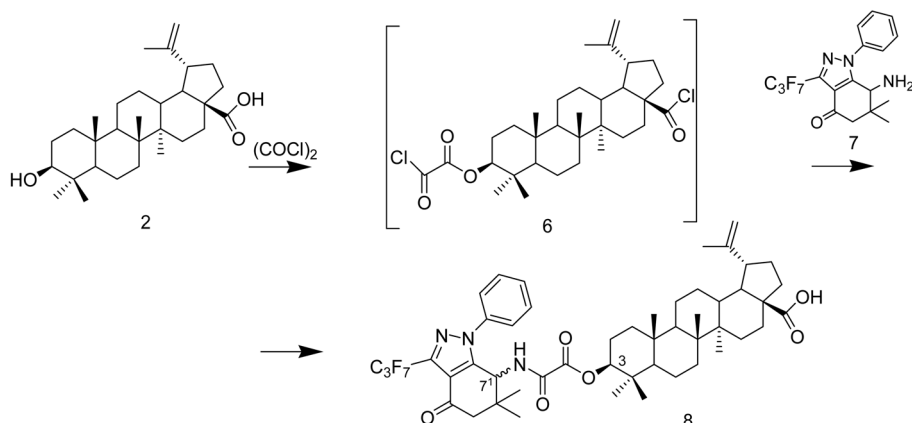


Рис. 2. Синтез конъюгата бетулиновой кислоты

индазол-4(5*H*)-она в соответствующих областях. Наличие смеси диастереомеров в конъюгате бетулиновой кислоты (**8**) приводит к удвоению дублета сигналов протона при (C-7a<sup>1</sup>) и NH в спектре <sup>1</sup>H ЯМР. ИК спектр конъюгата бетулоновой кислоты (**5**) характеризуется наличием полос поглощения карбонила при C-28 (1755 см<sup>-1</sup>), свободного карбонила при C-3 (1705 см<sup>-1</sup>) и групп C=N (1640 и 1620 см<sup>-1</sup>). В спектре <sup>13</sup>C ЯМР соединения (**5**) сигналы атомов углерода карбонильной группы (C-3 и C-28) и сигналы атомов углерода групп C=N (C-4<sup>1</sup>) и (C-7a<sup>1</sup>) наблюдаются при 218,4; 172,0; 154,8 и 150,6 м. д. соответственно. В масс-спектрах соединения (**5**) и (**8**) регистрируются пики m/z: 860 [M+1]<sup>+</sup> и 933 [M]<sup>+</sup> соответственно. В спектрах ЯМР <sup>19</sup>F конъюгатов (**5**) и (**8**), содержащих перфторпропильную группу, проявляются сигналы атомов фтора приблизительно при δ -80,3 (CF<sub>3</sub>), -108,6 (CF<sub>2</sub>), -125,2 (CF<sub>2</sub>) м. д. и δ -80,4 (CF<sub>3</sub>), -109,5 (CF<sub>2</sub>), -125,2 (CF<sub>2</sub>) м. д. соответственно.

Таким образом, разработаны и реализованы подходы к синтезу конъюгатов пентациклических тритерпеновых кислот ряда лупана с производными 6,7-дигидро-(1*H*)-индазол-4(5*H*)-онов, позволяющие вводить в структуру тритерпеноидов фармакофорные фрагменты фторалкилсодержащих индазолонов. По данной схеме нами получен ряд соединений, синтез, структура и биологическая активность которых будет рассмотрена в отдельном сообщении.

**Экспериментальная часть.** Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F и <sup>13</sup>C получали на спектрометре AVANCE 500 фирмы Брукер-Биоспин с рабочей частотой 500,13, 470,59 и 125,77 МГц для ядер <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F и <sup>13</sup>C соответственно с использованием 5-миллиметрового датчика (QNP) с Z-градиентом. Спектры записывали при температуре образца 293 К для растворов в CDCl<sub>3</sub>, в качестве внутреннего стандарта использовали сигнал ТМС для ЯМР <sup>1</sup>H и остаточный сигнал хлороформа (77,16 м. д.) для ЯМР <sup>13</sup>C спектров, в качестве внешнего стандарта использовали сигнал α,α,α-трифтортолуола при δ -63 м. д. для ЯМР <sup>19</sup>F спектров. ИК спектры записывали на приборе Bomem Michelson 100 в таблетках KBr. Температуры плавления определяли на блоке Voetius. Элементный анализ выполняли на CHNS-О анализаторе Eurovector EA3000. Масс-спектры регистрировали на комплексе ВЭЖХ Accela с масс-детектором LCO-Fleet (трехмерная ионная ловушка) в режиме химической ионизации при атмосферном давлении. Протекание реакций и чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (этилацетат/гексан). 6,6-Диметил-3-перфторпропил-1-фенил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-он и 7-азидо-6,6-диметил-3-перфторпропил-1-фенил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-он синтезированы по методикам, приведенным в [15].

*Методика получения оксима 6,6-диметил-3-перфторпропил-1-фенил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-она (4).* К раствору 0,30 г (0,74 ммоль) в 10 пиридина прибавили 0,20 г (2,9 ммоль) гидроксилamina солянокислого. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и выливали в 80 мл охлажденной 18 %-ной соляной кислоты. Экстрагировали хлороформом (5 × 20 мл), органический слой отделяли и сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя при пониженном давлении получали 0,29 г продукта (**4**) в виде бесцветных кристаллов. Выход 94 %. Т. пл. 161–164 °С. ИК (KBr): ν 1600, 1635. ЯМР: <sup>1</sup>H δ 1,07 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 2,67 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 2,71 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7,44–7,54 (5H, м, H<sub>аром</sub>). <sup>13</sup>C δ 28,3; 32,4; 36,1; 37,0; 108,9 (т. м, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 266 Гц, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>); 112,6 (т. т, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 255 Гц, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 32, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>); 113,2; 118,0 (к. т, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 288 Гц, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 34 Гц, CF<sub>3</sub>); 124,2; 128,8; 129,4; 137,0 (т, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 29 Гц); 138,1; 144,3 (C-4); 148,9 (C-7a). <sup>19</sup>F δ -80,2 (3F, м), -108,5 (2F, м), -125,3 (2F, м). Найдено, %: С 51,10; Н 3,83; N 9,95. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 51,07; Н 3,81; N 9,93.

*Методика получения конъюгата бетулоновой кислоты (5).* К раствору 0,10 г (0,24 ммоль) оксима (**4**) в 10 мл бензола прибавляли 0,1 мл пиридина и далее по каплям раствор 0,11 г (0,24 ммоль) хлорангидрида бетулоновой кислоты (**3**) в 15 мл бензола. Реакционную смесь кипятили 20 ч, охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 10 %-ным раствором соляной кислоты (3 × 10 мл) и водой (1 × 10 мл). Органическую фракцию сушили над сульфатом магния, фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали на хроматографической колонке (элюирование смесью петролейный эфир–этилацетат). После удаления растворителей получали 0,07 г продукта (**5**) в виде белого порошка. Выход 35 %. Т. пл. 156–160 °С. ИК (KBr): 1600, 1620, 1640, 1705, 1755. ЯМР: <sup>1</sup>H δ 0,79–2,53 (24H, м, CH, CH<sub>2</sub>); 0,92 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 0,97 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1,00 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1,01 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1,06 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1,08 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1,09 (3H, с, CH<sub>3</sub>);

1,71 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2,64 (1H, д, АВ система, <sup>2</sup>J = 16,3 Гц, CH<sub>2</sub>); 2,69 (1H, д, АВ система, <sup>2</sup>J = 16,3 Гц, CH<sub>2</sub>); 2,70 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 3,10–3,16 (1H, м, Н-19); 4,62 (1H, уш. с, Н<sub>винил</sub>); 4,75 (1H, уш. с, Н<sub>винил</sub>); 7,45–7,55 (5H, м, Н<sub>аром</sub>). <sup>13</sup>C δ 14,8; 15,7; 16,1; 19,6; 19,8; 21,2; 21,5; 25,7; 26,7; 28,4; 28,5; 29,9; 30,7; 32,5; 33,0; 33,8; 34,3; 36,9; 37,0; 37,2; 38,5; 39,8; 40,8; 42,6; 46,9; 49,9; 50,1; 55,2; 56,7; 108,9 (т. м, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 266 Гц, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>); 112,6 (т. т, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 255 Гц, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 32 Гц, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>); 109,8; 112,5; 118,0 (к. т, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 288 Гц, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 34 Гц, CF<sub>3</sub>); 124,3; 129,1; 129,7; 137,0 (т, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 29 Гц); 138,1; 145,2; 150,6 (С-7a<sup>1</sup>); 154,8; 172,0; 218,4. <sup>19</sup>F δ –80,3 (3F, м), –108,6 (2F, м), –125,2 (2F, м). Масс-спектр, m/z: 860 [M+1]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 67,01; Н 7,02; N 4,85. C<sub>48</sub>H<sub>60</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 67,04; Н 7,03; N 4,89.

**Методика получения хлорангирида 3-О-(2-хлоро-2-оксоацетил)бетулиновой кислоты (6).** К раствору 0,20 г (0,4 ммоль) бетулиновой кислоты (2) в 10 мл бензола прибавляли 1 мл хлористого оксалила. Реакционную смесь кипятили 3 ч, удаляли растворитель при пониженном давлении, получая продукт (6) с количественным выходом в виде желтоватого порошка, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

**Методика получения 7-амино-6,6-диметил-3-(перфторпропил)-1-фенил-6,7-дигидро-1H-индазол-4(5H)-она (7).** К раствору 0,45 г (1 ммоль) 7-азидо-3-перфторпропил-1-фенил-6,7-дигидро-1H-индазол-4(5H)-она в 15 мл этанола и 5 мл тетрагидрофурана прибавили 0,036 г 10 %-ного Pd/C (8 % от массы азиды). В реакционную смесь пропускали водород в течение 4 ч. Отфильтровывали катализатор, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали на хроматографической колонке (элюирование смесью петролейный эфир–этилацетат), получая 0,30 г продукта в виде бесцветного порошка. Выход 71 %. Т. пл. 103–106 °С. ИК (KBr): ν 1500, 1690. ЯМР: <sup>1</sup>H δ 1,01 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1,14 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1,47 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 2,30; 2,76 (2H, д, <sup>2</sup>J = 16,9 Гц, CH<sub>2</sub>); 3,75 (1H, с, CH); 7,54 (3H, м, Н<sub>аром</sub>); 7,81 (2H, м, Н<sub>аром</sub>). <sup>13</sup>C δ 25,2; 26,2; 38,9; 47,5; 53,1; 108,9 (т. м, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 266 Гц, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>); 112,6 (т. т, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 255 Гц, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 32 Гц, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>); 116,6; 118,0 (к. т, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 288 Гц, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 34 Гц, CF<sub>3</sub>); 124,8; 126,6; 129,6; 138,1; 138,9 (т, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 30 Гц); 153,2; 189,0. <sup>19</sup>F δ –80,4 (3F, м), –109,4 (2F, м), –125,8 (2F, м). Найдено, %: С 51,04; Н 3,80; N 9,90. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 51,07; Н 3,81; N 9,93.

**Методика получения конъюгата бетулиновой кислоты (8).** К раствору 0,047 г (0,11 ммоль) амина (7) в 4 мл бензола прибавляли 0,1 мл пиридина и далее по каплям раствор 0,05 г (0,11 ммоль) хлорангирида (6) в 5 мл бензола. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, промывали 10 %-ным раствором соляной кислоты (3 × 3 мл), насыщенным раствором хлористого натрия (1 × 3 мл). Сушили органическую фракцию над сульфатом магния, фильтровали, растворитель удаляли, остаток очищали на хроматографической колонке (элюирование смесью петролейный эфир–этилацетат), получая 0,05 г продукта (8) в виде белого порошка. Выход 56 %. Т. пл. 175–179 °С. ИК (KBr): ν 1640, 1700 (уш), 1760. ЯМР: <sup>1</sup>H δ 0,68–2,37 (51H, м, CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>); 2,56–2,65 (2H, м, Н-13, Н-16); 3,00 (1H, м, Н-19); 4,44–4,49 (1H, м, Н-3); 4,61 (1H, уш. с, Н<sub>винил</sub>); 4,74 (1H, уш. с, Н<sub>винил</sub>); 5,40; 5,41 (1H, 2д, <sup>3</sup>J = 10,2 Гц, Н-7<sup>γ</sup>); 7,00; 7,03 (1H, 2д, <sup>3</sup>J = 10,2 Гц, NH); 7,38–7,49 (5H, м, Н<sub>аром</sub>). <sup>19</sup>F δ –80,4 (3F, м), –109,5 (2F, м), –125,7 (2F, м). <sup>13</sup>C δ 14,6; 16,0; 16,1; 16,2; 16,4; 16,5; 18,1; 19,4; 20,9; 22,7; 23,4; 25,4; 26,7; 26,8; 28,0; 28,1; 29,7; 30,5; 32,1; 34,2; 37,0; 37,1; 38,1; 38,2; 38,3; 40,4; 40,7; 42,5; 46,9; 49,2; 50,4; 51,1; 51,2; 51,3; 55,3; 56,3; 85,3; 85,4; 108,9 (т. м, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 266 Гц, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>); 112,6 (т. т, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 255 Гц, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 32 Гц, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>); 109,8; 118,0 (к. т, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 288 Гц, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 34 Гц, CF<sub>3</sub>); 118,4; 125,1; 129,5; 129,6; 130,0; 130,1; 137,6; 139,3 (т, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 29 Гц); 147,9; 150,3; 156,1; 156,2; 159,2; 159,3; 181,1; 187,8. Масс-спектр, m/z: 933 [M]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 64,33; Н 6,70; N 9,90. C<sub>50</sub>H<sub>62</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 64,29; Н 6,69; N 9,87.

## Литература

1. Newman D. J., Cragg G. M. // J. Nat. Prod. 2007. Vol. 70, N 3. P. 461–477.
2. Decker M. // Curr. Med. Chem. 2011. Vol. 18, N 10. P. 1464–1475.
3. Tietze L. F., Bell H. P., Chandrasekhar S. // Angew. Chem. Int. Ed. 2003. Vol. 42, N 10. P. 3996–4028.
4. Jager S., Trojan H., Kopp T. et al. // Molecules. 2009. Vol. 14, N 6. P. 2016–2031.
5. Толстикова Т. Г., Сорокина И. В., Толстиков Г. А. и др. // Биооргани. хим. 2006. Т. 32, № 1. С. 42–55.
6. Флехтер О. Б., Бореко Е. И., Нигматуллина Л. Р. и др. // Биооргани. хим. 2006. Т. 30, № 1. С. 89–98.

7. Спивак А. Ю., Халитова Р. Р., Бельский Ю. П. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 2010. № 12. С. 2164–2174.
8. Thangadurai A., Mini M., Wakode S. et al. // Med. Chem. Res. 2012. Vol. 21, N 7. P. 1509–1523.
9. Cerecetto H., Gerge A., Gonzáles M. et al. // Mini-Rev. Med. Chem. 2005. Vol. 5, N 10. P. 869–878.
10. Kirsch P. Modern Fluoroorganic Chemistry. Weinheim, 2004.
11. Fluorinated heterocyclic compounds: synthesis, chemistry and applications / ed. V. A. Petrov. New Jersey, 2009.
12. Хлебникова Т. С., Исакова В. Г., Лахвич Ф. А. // Докл. НАН Беларуси. 2007. Т. 51, № 6. С. 55–58.
13. Хлебникова Т. С., Исакова В. Г., Барановский А. В., Лахвич Ф. А. // ЖОХ. 2008. Т. 78, № 10. С. 1718–1723.
14. Петренко Н. И., Еланцева Н. В., Петухова В. З. и др. // ХПС. 2002. Т. 38, № 4. С. 276–283.
15. Хлебникова Т. С., Пивень Ю. А., Барановский А. В., Лахвич Ф. А. // ЖОрХ. 2012. Т. 48, № 3. С. 414–421.

*T. S. KHLEBNICOVA, Yu. A. PIVEN, F. A. LAKHVICH*

khlebnicova@iboch.bas-net.by

**SYNTHESIS OF CONJUGATES OF PENTACYCLIC TRITERPENE ACIDS OF LUPANE GROUP  
WITH 6,7-DIHYDRO-1H-INDAZOL-4(5H)-ONE DERIVATIVES**

**Summary**

Approaches to a synthesis of new conjugates of betulonic and betulinic acids with 6,7-dihydro-1H-indazol-4(5H)-one derivatives had been developed and realized. Conjugate of betulonic acid was obtained via the acylation of 1-aryl-3-perfluoroalkyl-6,7-dihydro-1H-indazol-4(5H)-one oxime with betulonic chloride. The synthesis of conjugate of betulinic acid was accomplished via the acylation of 7-amino-1-aryl-3-perfluoroalkyl-6,7-dihydro-1H-indazol-4(5H)-one with 3-O-(2-chloro-2-oxoacetyl)betulinic chloride.