БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, 2025, том 51, № 3, с. 418–431

УДК 547-327

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 3β-АЦЕТО-КСИУРС-12-ЕН-28-ОИЛ-ТИОМОЧЕВИНЫ

© 2025 г. С. А. Попов*, #, Т. Д. Борисова*, **, Э. Э. Шульц*, М. К. Маренина*, Ю. В. Мешкова*, Т. Г. Толстикова*

** Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9*

*** Новосибирский государственный технический университет, Россия, 630073 Новосибирск, просп. К. Маркса, 20*

Поступила в редакцию 16.12.2024 г.
После доработки 24.12.2024 г.
Принята к публикации 25.12.2024 г.

Взаимодействием 3β-ацетокси-урс-12-ен-28-оил-хлорида с роданидом калия был получен 3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-изотиоцианат. В результате конденсации тритерпенового ацилизоцианата с рядом аминопроизводных синтезирован набор замещенных 3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-тиомочевин с выходами 69–88%. CuAAC-реакция циклоприсоединения *N*-(2-азидоэтилкарбамотиоил)-3-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-амида с пропаргиловым спиртом и 3-(проп-2-инилокси)-4,5-((*R*,*S*)-метоксиметилендиокси)-бензоатом приводила к образованию гибридных ацилтиомочевин, содержащих 1,2,3-триазольный линкер с выходами 72 и 75%. В CuAAC-реакции *N*-(проп-2-инилкарбамотиоил)-3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-амида с замещенными азидами ацилтиомочевины, содержащие 1,2,3-триазол, выделены только с умеренными выходами 48–62%. Использование однореакторного варианта синтеза с получением замещенных (1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-метанаминов в реакции пропаргиламина с замещенными азидами с последующей конденсацией с 3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-изотиоцианатом позволило повысить выход 1,2,3-триазолсодержащих ацилтиомочевин до 65–85%. Полярные тритерпеновые ацилтиомочевины, содержащие карбоксильную или спиртовые группы, проявляли высокую ингибирующую активность в отношении клеток HepG2, существенно превосходившую стартовое соединение – урсоловую кислоту, а также были более селективными по сравнению с доксорубицином. Среди ацилтиомочевин, продуктов CuAAC-циклоприсоединения, наиболее активным было полярное производное с (1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метанольным заместителем, цитотоксичное для всех изученных клеток, включая неопухолевый контроль, но превосходящее по селективности доксорубицин. Гибриды урсанового ряда с производными ацилтиомочевин представляют интерес для дальнейшего изучения в качестве перспективных противоопухолевых агентов.

Ключевые слова: тритерпеноид, урсоловая кислота, ацилтиомочевина, CuAAC-циклоприсоединение, цитотоксичность

DOI: 10.31857/S0132342325030053, **EDN:** KQDCCS

ВВЕДЕНИЕ

Урсоловая кислота – доступный пентациклический тритерпеноид, выделяемый из различных видов растительного сырья [1–3]. Для урсоловой кислоты известен широкий спектр видов биологической активности, в том числе гепатопротекторная, гиполипидемическая, противовоспалительная, противоопухолевая, кардиопротекторная, антибактериальная, противовирусная активность [3, 4]. Высокая липофильность и низкая биодоступность тритерпеноидов ограничивает их применение в медицине [5]. Доступная и малотоксичная урсоловая кислота – перспективное стартовое соединение для создания новых полусинтетических производных, обла-

Сокращения: CuAAC – реакция циклоприсоединения азид–алкин, катализируемая солями меди; GI_{50} – концентрация, при которой наблюдается 50%-ное ингибирование роста клеток; SI – индекс селективности.

Автор для связи: (тел.: +7 (383) 330-85-33; эл. почта: spopov@nioch.nsc.ru).

дающих противовоспалительными [6] и противоопухолевыми [7] свойствами. Стратегия, включающая комбинирование природных веществ с дополнительными фармакофорными группами или полярными заместителями, широко используется для получения новых производных с более высокой или новой активностью. Гетероатомы, введенные в новое соединение, могут выступать в качестве акцептора или донора водородных связей и потенциально влиять на взаимодействие между молекулой и ее мишенью [8, 9], поэтому введение гидрофильных заместителей или гетероциклических фрагментов перспективно для модификации тритерпеноидов.

Ацил(ароил)-тиомочевины – известные биоактивные органические молекулы, содержащие карбонильные и тиокарбонильные функциональные группы −C(O)NHC(S)N< [10]. Обзорные сведения по синтезу, химическим и биологическим свойствам ароил- и ацил-производных тиомочевин представлены в работах [11, 12]. Для производных тиомочевины, синтезированных на основе 1-бутаноилизотиоцианата, обнаружена ингибирующая активность в отношении ферментов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ) [10]. Синтез адамантоильных моно- и ди замещенных тиомочевин описан в работах [12, 13]. Было показано, что производные адамантильных 1-карбонилтиомочевин – эффективные ингибиторы рецепторов P2X, медиаторов воспаления и нейродегенеративных расстройств [14]. Синтезированы производные ацилтиомочевин на основе жирных кислот, потенциально обладающие противораковой активностью [15]. Ароилтиомочевины могут быть использованы в качестве бидентатных лигандов с образованием устойчивых комплексов с различными ионами металлов [16, 17]. Данные литературы по синтезу и свойствам ацилтиомочевин, полученных на основе терпеноидов, ограничиваются лишь несколькими примерами. Для производных дитерпеноидов сообщалось о получении ацилизотиоцианатов и ацилтиомочевин на основе дегидроабиетиновой [18, 19] и изопимаровой [20] кислоты. Для производного изопимаровой кислоты была обнаружена умеренная цитотоксичность [20], тогда как дегидроабиетановый гибрид ацилтиомочевины эффективно индуцировал апоптоз клеток A549 [19]. В ряду тритерпеноидов известны малотоксичные производные ацилтиомочевин, полученные на основе триацилизотиоцианата пента-*O*-ацетилглицирризиновой кислоты, обладающие заметной противовоспалительной и противоязвенной активностью [21]. Мы предполагали, что модификация урсоловой кислоты, обладающей умеренной цитотоксичностью в отношении ряда опухолевых клеток, введением ацилтиомочевинного фрагмента с заместителями различной полярности, а также полярных 1,2,3-триазольных линкеров позволит создать более активные гибриды по сравнению с исходным тритерпеноидом.

Цель настоящей работы – синтез производных ацилтиомочевин на основе урсоловой кислоты и аминопроизводных различной полярности, включая получение гибридных урсолоилтиомочевин, содержащих полярный 1,2,3-триазольный линкер, в реакциях CuAAC-циклоприсоединения; изучение цитотоксичности новых производных на опухолевых клетках MCF7, HepG2, HeLa и дермальных фибробластах человека DF-2 (нераковый контроль).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Получение новых производных представлено на схемах 1–4. Взаимодействием роданида калия с хлорангидридом (**II**) в ацетоне получен 3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-изотиоцианат (**III**) с выходом 82% (схема 1). *N*-ацил-*N*′-замещенные тиомочевины (**VIa**–**j**) были синтезированы конденсацией ацилизотиоцианта (**III**) с рядом аминопроизводных с выходами 69–88% (после хроматографической очистки).

В реакциях пропаргильного производного (**IVd**) с замещенными азидами в смеси *t*-BuOH-H_2O, при катализе солями меди получали ацилтиомочевины (**VIa**–**d**), содержащие 1,2,3-триазольные фрагменты (схема 2). Выходы продуктов (**VIa**–**d**) после хроматографической очистки составляли 48–62%.

Протекание CuAAC-реакции азидов (**V**) с *N*-(проп-2-инилкарбамотиоил)-3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оиламидом (**IVd**) осложняется, по-видимому, способностью ацилтиомочевины (**IVd**) образовывать прочные полидентатные комплексы с солями меди. Этот процесс может препятствовать селективному образованию комплекса одновалентной меди с ацетиленовым заместителем, необходимого для осуществления азид-алкинового циклоприсоединения, катализируе-

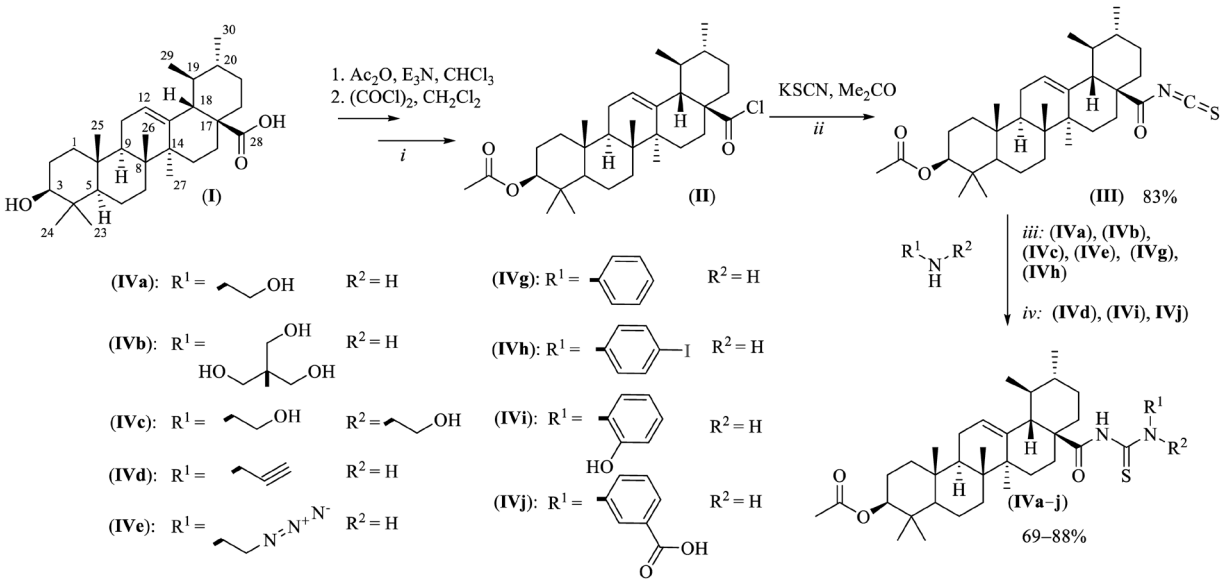

Схема 1. Синтез ацилизотиоцианата (**III**) и *N*-ацил-*N*′-замещенных тиомочевин (**IV**). Условия: *i* – Ac_2O, Et_3N, $CHCl_3$, комн. т., 15 ч; $(COCl)_2$, CH_2Cl_2, комн. т., 15 ч.; *ii* – KSCN, Me_2CO, комн. т., 14–16 ч.; *iii* – соединения (**IVa**), (**IVb**), (**IVc**), (**IVe**), (**IVa**), (**IVg**), (**IVh**) – THF, комн. т., 14–16 ч.; *iv* – соединения (**IVd**), (**IVi**), (**IVj**) – пиридин, THF, 14–16 ч.

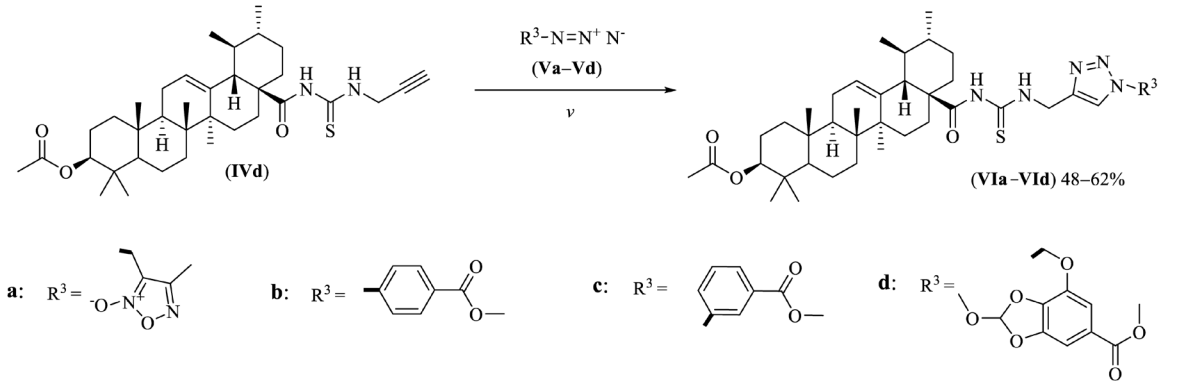

Схема 2. CuAAC-реакция *N*-3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-*N*′-пропаргил-тиомочевины (**IVd**) с замещенными азидами. Условия: *v* – $CuSO_4 \times 5H_2O$, аскорбат натрия, *t*-BuOH-H_2O, комн. т., 15 ч.

мого соединениями меди. Возможен альтернативный подход к производным ацилтиомочевины (**VI**), содержащим 1,2,3-триазол, заключающийся во взаимодействии тритерпеноидного изотиоцианата с интермедиатами, содержащими 1,2,3-триазольный линкер и терминальную аминогруппу [22]. Нами был изучен вариант трехстадийного однореакторного процесса (схема 3), включающий CuAAC-сочетание гидрохлорида пропаргиламина с замещенными азидами, обработку смеси неорганическим основанием с образованием нерастворимых солей меди и замещенных (1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метанаминов, которые конденсировали с ацилизотиоцианатом (**III**) для получения производных (**VI**).

Использование предварительно синтезированных производных триазола реакцией с пропаргиламином позволило исключить образование комплексов ацилтиомочевины с солями меди, негативно влияющими на циклоприсоединение азид–алкин. Выходы продуктов конденсации (**VIb–d**) после хроматографической очистки составляли 79–85%, что существенно превышало выходы в соответствующих реакциях циклоприсоединения по схеме 2. Однако в результате осуществления последовательности реакций 3-(азидометил)-4-

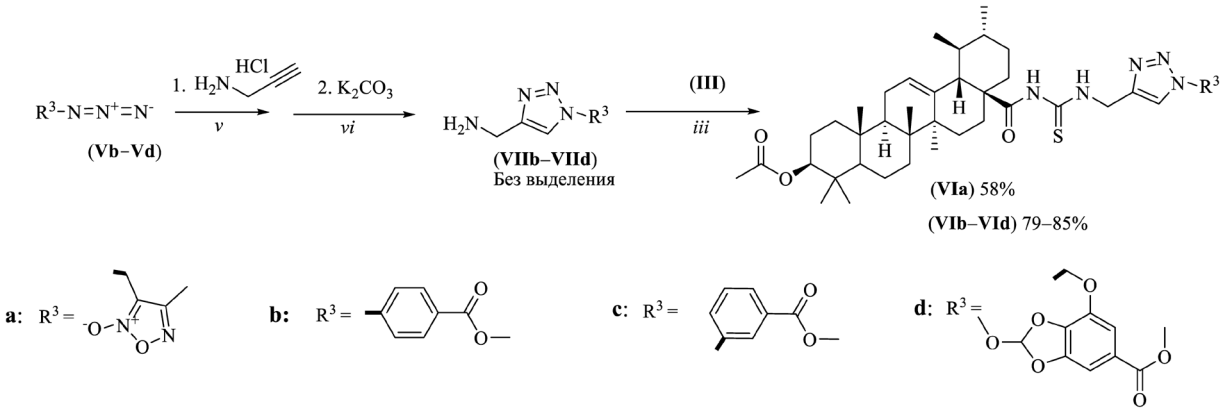

Схема 3. CuAAC-реакция пропаргиламина и замещенных азидов (**IV**) и взаимодействие аминотриазолов (**VII**) с ацилизотиоцианатом (**III**). Условия: *v* – $CuSO_4 \times 5H_2O$, аскорбат натрия, *t*-BuOH-H_2O, комн. т., 15 ч; *vi* – $CHCl_3$–*t*-BuOH-H_2O, комн. т., 0.5 ч; *iii* – $CHCl_3$– *t*-BuOH-H_2O, комн. т., 14–16 ч.

метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксида (**Va**) с пропаргиламином, обработкой основанием и взаимодействием с ацилизотиоцианатом (**III**) продукт (**VIa**) был выделен только с умеренным выходом 58%, что может быть связано с особенностями реакции циклоприсоединения фуроксанзамещенного азида (**Va**) с пропаргиламином.

Мы также изучили реакцию циклоприсоединения азидсодержащей ацилтиомочевины (**IVe**) с ацетиленовыми производными: пропаргиловым спиртом и метил-3-(проп-2-инилокси)-4,5-((*R*,*S*)-метоксиметилендиокси)-бензоатом – производным метилгаллата (схема 4). В результате реакций в среде *t*-BuOH–H_2O при использовании каталитической системы $CuSO_4 \times 5H_2O$ были получены производное 4-(гидроксиметил)-1*H*-1,2,3-триазола (**VIIIa**) (выход 75%) и триазольное производное с защищенным ароматическим заместителем (**VIIIb**) (выход 72%).

Наши попытки снятия диоксолановой защиты с соединения (**VIIIb**) для получения производного со свободными фенольными группами с использованием различных вариантов кислотного гидролиза (*i*-PrOH–HCl–H_2O; $CHCl_3$–*i*-PrOH–CH_3COOH–H_2O) приводили к образованию сложных смесей продуктов, что, по-видимому, связано с лабильностью фрагмента замещенных тиомочевин в условиях гидролиза.

Экспериментальное исследование цитотоксической активности новых производных урсанового ряда *in vitro* проведено в условиях МТТ-теста на клетках MCF7 (аденокарцинома молочной железы), HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома) и HeLa (эпителиальная карцинома шейки матки). В качестве неракового контроля

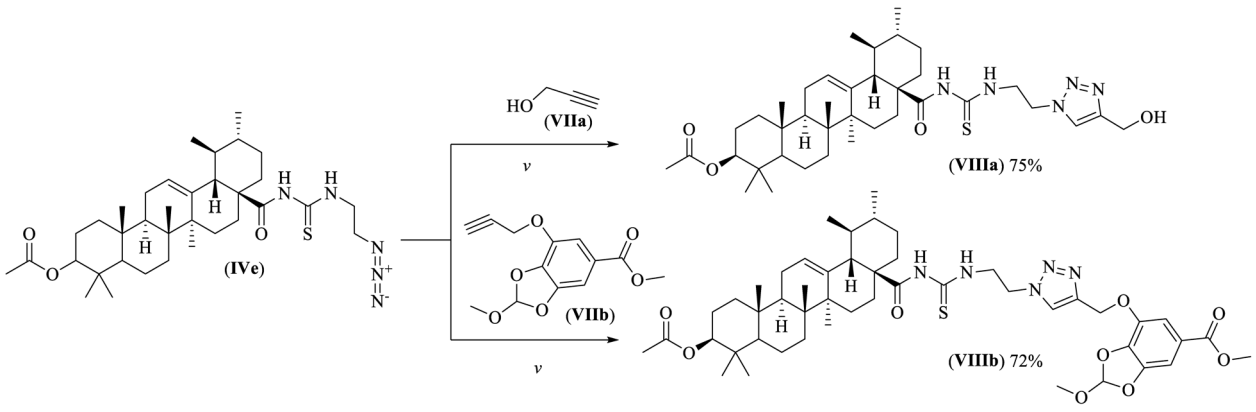

Схема 4. Реакция циклоприсоединения *N*-3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-*N*'-азидоэтилтиомочевины (**IVe**) и пропаргильных производных. Условия: *v* – $CuSO_4 \times 5H_2O$, аскорбат натрия, *t*-BuOH-H_2O, комн. т., 15 ч.

использовали клетки дермальных фибробластов человека DF-2, в качестве препарата сравнения – противоопухолевый препарат доксорубицин, проявляющий цитотоксичность в отношении широкого ряда клеток. Результаты МТТ-теста приведены в табл. 1. GI_{50} – концентрация, при которой наблюдается 50%-ное ингибирование роста клеток при инкубировании в среде DMEM, содержащей 10% сыворотки крови эмбрионов крупного рогатого скота (Gibco, США) в течение 72 ч. Проводили три независимых эксперимента по 3–4 повторности в каждом, данные представлены как средние значения ± SD. Положительный контроль – доксорубицин, отрицательный контроль – 0.1%-ный DMSO (выживаемость 100%). Ингибирование роста всех клеток (GI_{50}, мкМ) соединениями (**IVg**), (**IVh**), (**IVi**), (**Vb**), (**Vc**), (**VIb**), (**VIc**), (**VId**) и (**VIIIb**) составляло >100 мкМ.

Для промежуточного соединения – ацилизотиоцианата (**III**) – отмечали полное отсутствие токсичности в отношении всех клеток (GI_{50}, >100 мкМ). Ряд продуктов взаимодействия соединения (**III**) с аминами – тритерпеноидных ацилтиомочевин – демонстрировал высокую цитотоксическую активность, существенно превосходящую результаты для урсоловой кислоты. Тиомочевина с аминоэтанольным фрагментом (**IVa**) проявила выраженную цитотоксическую активность в отношении линии HepG2 (12.83 ± 7.01 мкМ) и умеренную активность против MCF-7 (37.28 ± 14.78 мкМ), при этом индекс селективности (SI) составил 7.8 и 2.7 соответственно. Селективное ингибирование клеток HepG2 отмечено для гибридных производных, полученных на основе 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (**IVb**) и *m*-аминобензойной кислоты (**IVj**): 19.42 ± 1.29 мкМ, SI = 5.2 и 13.60 ± 5.92 мкМ, SI = 7.4 соответственно. Для производного диэтаноламина (**IVc**) обнаружено эффективное ингибирование роста всех изученных клеток (6.24–15.14 мкМ), включая нераковый контроль. Наилучший результат (**IVc**), по селективности превосходящий показатель для доксорубицина (SI = 0.8), получен в отношении HepG2 (6.24 ± 0.40 мкМ, SI = 2.1).

Интермедиат, использованный в реакциях циклоприсоединения – ацилтиомочевина с пропаргильной группой (**IVd**), показал только незначительную активность на клетках MCF-7 (GI_{50} > 60 мкМ). Более выраженное ингибирование, уже на клетках HepG2, было характерно для азидного интермедиата (**IVe**) (20.89 ± 7.88 мкМ, SI = 4.8). Среди ацилитиомочевин, содержащих триазольный линкер (продуктов CuAAC-реакций), большинство производных было неактивно в отношении всех изученных клеток. Ранее мы обнаружили высокую активность и селективность на клетках MCF-7 гибридного соединения – сложного эфира урсоловой кислоты, содержащего 1,2,3-триазольный линкер и фуроксановый заместитель [23]. Однако урсановое производное тиомочевины (**VIa**) с триазольным линкером и фуроксановым заместителем только незначительно ингибировало рост клеток MCF-7 и характеризовалось отсутствием активности на всех других клетках. Высокая токсичность для всех тестированных клеток, включая DF-2, была обнаружена для триазольного производного (**VIIIa**), продукта циклоприсоединения азида (**IVe**) и пропаргилового спирта, самая высокая активность отмечена в отношении клеток HepG2 (6.08 ± 0.04 мкМ, SI = 1.5).

Таблица. 1. Цитотоксичность урсоловой кислоты (**I**), урсановых производных ацилтиомочевины в сравнении с доксорубицином

Соединение	Ингибирование роста клеток (GI_{50}, мкМ)			
	HepG2	MCF-7	HeLa	DF-2
Доксорубицин	1.30 ± 0.10	0.30 ± 0.16	1.96 ± 0.04	1.67 ± 0.25
(**I**)	74.35 ± 6.84	>100	82.88 ± 13.67	37.56 ± 7.80
(**III**)	>100	>100	>100	>100
(**IVa**)	12.83 ± 7.01	37.28 ± 14.78	>100	>100
(**IVb**)	19.42 ± 1.29	>100	>100	>100
(**IVc**)	6.24 ± 0.40	15.14 ± 1.01	11.38 ± 2.95	12.93 ± 5.59
(**IVd**)	>100	66.47 ± 11.54	>100	>100
(**IVe**)	20.89 ± 7.88	>100	>100	>100
(**IVj**)	13.60 ± 5.92	>100	>100	>100
(**VIa**)	>100	46.70 ± 9.66	>100	>100
(**VIIIa**)	6.08 ± 0.04	7.27 ± 1.89	6.85 ± 0.94	9.03 ± 3.07

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР регистрировали на приборах AV-300 (300.13 МГц для ^{1}H, 75.48 МГц для ^{13}C), AV-400 (400.13 МГц для ^{1}H, 100.62 МГц для ^{13}C) и DRX-500 (Bruker, Германия) (500.13 и 125.76 МГц) при комнатной температуре в $CDCl_3$. Химические сдвиги приведены в м.д. относительно сигналов растворителей, используемых в качестве внутренних стандартов: в спектрах ^{1}H-ЯМР 7.24 ($CHCl_3$) и в спектрах ^{13}C-ЯМР 76.90 ($CDCl_3$). Сигналы в спектрах ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР были отнесены посредством корреляции с сигналами урсоловой кислоты [24] и ацетата урсоловой кислоты [25]. Значения *J* приведены в Гц. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре высокого разрешения DFS (Thermo Scientific, США; температура испарителя 200–250°C, ионизация EI при 70 эВ). Данные элементного анализа получены на CHNS-анализаторе EA-3000 (Eurovector, S.p.A., Италия). Температуры плавления определяли с помощью термосистемы FP900 (Mettler Toledo, США). Контроль за ходом реакции проводили методом ТСХ на пластинах Sorbfil UV-254 с использованием в качестве элюентов метил-*трет*-бутилового эфира (МТБЭ) и смеси МТБЭ–гексан, 1 : 1 (*v*/*v*), с визуализацией раствором $FeCl_3$ и в УФ-свете. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля Acros (35–70 мкм). Нумерация атомов в спектрах ЯМР соответствует номенклатуре частично. 3β-Ацетокси-урс-12-ен-28-оил-хлорид (**II**) [22], 3-(азидометил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид (**Va**) [23], метил-3-(3-азидоэтокси)-4,5-((*R*,*S*)-метоксиметилендиокси)-бензоат (**Vd**) и метил-3-(проп-2-инилокси)-4,5-((*R*,*S*)-метоксиметилендиокси)-бензоат (**VIIb**) [26] были получены по известным методикам.

3β-Ацетоксиурс-12-ен-28-оил-изотиоцианат (III). К суспензии роданида калия (0.60 г, 6.2 ммоль) в ацетоне (30 мл) при комнатной температуре добавляли 3β-ацетокси-урс-12-ен-28-оил-хлорид (**II**) (1.2 г, 2.3 ммоль) в $CHCl_3$ (5 мл), полученную смесь перемешивали при 200°C в течение 15 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали $CHCl_3$ (3 × 20 мл). Объединенный органический экстракт сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. После хроматографической очистки концентрата (SiO_2, CH_2Cl_2) получали соединение (**III**) в виде белого порошка (1.03 г, 83%). Т. пл. 211–213°C. ИК-спектр (KBr, ν_{max}, см$^{-1}$): 608, 660, 677, 696, 723, 796, 810, 822, 831, 895, 918, 930, 951, 966, 972, 987, 1005, 1026, 1113, 1126, 1142, 1161, 1182, 1213, 1242, 1304, 1329, 1369, 1390, 1454, 1655 (C=O), 1714, 1734, 2002 (N=C=S), 2856, 2875, 2920, 2945, 2972. ^{1}H-ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 0.76 (3H, с, H-26), 0.82 (3H, с, H-25), 0.83 (3H, с, H-24), 0.85 (3H, д, *J* 6.3, H-30) 0.92 (3H, с, H-23), 0.93 (3H, м, H -29), 1.04 (3H, с, H-27), 1.90 (2H, дд, *J* 8.9, 3.9 H-22), 2.01 (3H, с, $C\underline{H}_3CO$), 4.45 (1H, м, H-3), 5.31 (1H, т, *J* 3.4, H-12). ^{13}C-ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): 15.4 (C-25), 16.6 (C-24), 16.7 (C-26), 16.9 (C-29), 18 (C-6), 20.8 (C-30), 21.2 (CH_3CO), 23.3 (C-11), 23.4 (C-2), 23.4 (C-27), 24.1 (C-16), 27.3 (C-15), 27.9 (C-23), 30.2 (C-21), 32.7 (C-7), 35.3 (C-22), 36.7 (C-10), 37.5 (C-4), 38.2 (C-1), 38.6 (C-19), 39 (C-20), 39.4 (C-8), 41.8 (C-14), 47.3 (C-9), 52.3 (C-17), 53.0 (C-18), 55.1 (C-5), 80.7 (C-3), 126.6 (C-12), 136.9 (C-13), 144.1 (C=S), 170.8 ($CH_3\underline{C}O$), 173.0 (C-28). Найдено, *m*/*z*: 539.3431 $[M]^+$. $C_{33}H_{49}O_3NS$. Вычислено, *m*/*z*: 539.3428.

Общий метод синтеза ацилтиомочевин (IVa), (IVb), (IVc), (IVe), (IVa), (IVg) и (IVh). Смесь ацилизотиоцианата (**III**) (0.2 г, 0.37 ммоль) и амина (0.4 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 20–25°C в течение 14–16 ч до завершения реакции (контроль – ТСХ). Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в $CHCl_3$ (30 мл), последовательно промывали раствором H_2SO_4 (5%, 30 мл), раствором $NaHCO_3$ (20 мл). Органический экстракт сушили (Na_2SO_4), концентрировали в вакууме, концентрат хроматографировали (SiO_2, CH_2Cl_2–МТВЕ), получали ацилтиомочевины (**VIa**), (**VIc**), (**VIg**) и (**VIh**).

Общий метод синтеза ацилтиомочевин (IVd), (IVi) и (IVj). Смесь ацилизотиоцианата (**III**) (0.2 г, 0.37 ммоль), амина (0.75 ммоль) и пиридина (0.08 г, 1 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 20–25°C в течение 14–16 ч до завершения реакции (контроль – ТСХ). Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метил-*трет*-бутиловом эфире (30 мл), последовательно промывали раствором H_2SO_4 (5%, 30 мл), раствором $NaHCO_3$ (20 мл). Органический экстракт сушили (Na_2SO_4), концентрировали в вакууме, концентрат хроматографировали (SiO_2, CH_2Cl_2–МТВЕ), получали ацилтиомочевины (**IVd**), (**IVi**) и (**IVj**).

***N*-(2-Гидроксиэтилкарбамотиоил)-3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-амид (IVa).** Выход 84%. Белый порошок. Т. пл. 228–230°C. ИК-спектр (KBr, ν_{max}, $см^{-1}$): 3415 (N–H), 2968, 2958, 2924, 2875, 2848, 1724, 1676 (C=O), 1560, 1504, 1471, 1456, 1392, 1367, 1313, 1250 (C=S), 1167, 1153, 1066, 1028, 1005, 985, 752. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 0.74 (3H, с, H-26), 0.79 (3H, с, H-25), 0.80 (3H, с, H-24), 0.84 (3H, д, *J* 6.4, H-29), 0.89 (3H, м, H-23), 0.91 (3H, м, H-30), 1.05 (3H, с, H-27), 1.87 (1H, д, $J_{18,19}$ 10.6, H-18), 1.99 (3H, с, CH_3CO), 2.45 (1H, уш.с, OH), 3.74 (4H, м, NHC$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$), 4.43 (1H, м, H-3), 5.47 (1H, м, H-12), 8.80 (1H, с, NHCO), 10.84 (1H, м, NHCS). ^{13}C-ЯМР(125 МГц, $CDCl_3$): 15.4 (C-25), 16 (C-24), 16.5 (C-26), 16.8 (C-29), 17.9 (C-6), 20.8 (C-30), 21.1 ($\underline{C}H_3CO$), 23.1 (C-27), 23.3 (C-11), 23.3 (C-2), 24.7 (C-16), 27.5 (C-15), 27.8 (C-23), 30.4 (C-21), 32.4 (C-7), 36.4 (C-22), 36.5 (C-10), 37.4 (C-4), 38.1 (C-1), 38.6 (C-19), 39.4 (C-8), 39.4 (C-20), 42 (C-14), 47.2 (C-9), 47.3 (NH–CH_2), 48.6 (C-17), 53.2 (C-18), 54.9 (C-5), 60.5 (CH_2OH), 80.6 (C-3), 127.4 (C-12), 137.6 (C-13), 170.9 ($CH_3\underline{C}O$), 178.9 (C=S), 180.4 (C-28). Найдено, *m*/*z*: 600.3958 $[M]^+$. $C_{35}H_{56}O_4N_2S$. Вычислено, *m*/*z*: 600.3955.

***N*-(1,3-Дигидрокси-2-(гидроксиметил)-пропан-2-илкарбамотиоил)-3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-амид (IVb).** Выход 86%. Белый порошок. Т. пл. 200–201°C. ИК-спектр (KBr, ν_{max}, $см^{-1}$): 3385 (N–H), 3369, 2970, 2947, 2926, 2875, 1732, 1678 (C=O), 1554, 1520, 1456, 1371, 1248 (C=S), 1169, 1093, 1049, 1028. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 0.74 (3H, с, H-26), 0.82 (6H, с, H-25, H-24), 0.84 (3H, д, *J* 5.2, H-29), 0.92 (3H, м, H-23, H-30), 1.06 (3H, с, H-27), 2.00 (3H, с, CH_3CO), 3.60–4.00 (10H, м, $(CH_2OH)_3$), 4.47 (1H, м, H-3), 5.49 (1H, м, H-12), 8.74 (1H, с, NHCO), 11.34 (1H, м, NHCS). ^{13}C-ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): 15.5 (C-25), 15.6 (C-24), 16.5 (C-26), 16.9 (C-29), 17.9 (C-6), 20.9 (C-30), 21.2 (CH_3CO), 23.2 (C-27), 23.3 (C-2), 23.3 (C-11), 24.7 (C-16), 27.6 (C-15), 27.8 (C-23), 30.4 (C-21), 32.3 (C-7), 36.2 (C-22), 36.6 (C-10), 37.5 (C-4), 38.1 (C-1), 38.6 (C-19), 39.4 (C-20), 39.5 (C-8), 42 (C-14), 47.2 (C-9), 48.6 (C-17), 53.5 (C-18), 55.0 (C-5), 61.7 (CH_2OH), 63.7 ($\underline{C}(CH_2OH)_3$), 80.7 (C-3), 127.6 (C-12), 137.7 (C-13), 171.0 (CH_3CO), 178.6 (C-28), 179.0 (C=S). Найдено, *m*/*z*: 660.4175 $[M]^+$. $C_{37}H_{60}O_6N_2S$. Вычислено, *m*/*z*: 660.4167.

***N*-(*Бис*(2-гидроксиэтил)карбамотиоил)-3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-амид (IVc).** Выход 79%. Белый порошок. Т. пл. 140°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν_{max}, $см^{-1}$): 3469, 3279, 2966, 2951, 2929, 2872, 2852, 1730, 1711, 1693 (C=O), 1543, 1470, 1456, 1444, 1406, 1390, 1367, 1315, 1288, 1267 (C=S), 1246, 1215, 1184, 1072, 1047, 1028, 1005, 985, 760. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 0.74 (1H, д, *J* 11.6, H-5), 0.80 (3H, с, H-26), 0.81 (6H, м, H-25, H-24), 0.84 (3H, д, *J* 6.2, H-29), 0.89–0.94 (6H, м, H-23, H-30), 1.06 (3H, с, H-27), 2.00 (3H, с, CH_3CO), 2.03 (1H, д, $J_{18,19}$ 12.1, H-18), 3.30–4.30 (10H, м, $(CH_2CH_2OH)_2$), 4.44 (1H, м, H-3), 5.35 (1H, м, H-12), 8.49 (1H, уш.с, NHCO). ^{13}C-ЯМР (100.62 МГц, $CDCl_3$): 15.5 (C-25), 16.5 (C-24), 16.9 (C-26), 17.7 (C-29), 18 (C-6), 20.9 (C-30), 21.1 ($\underline{C}H_3CO$), 23.1 (C-27), 23.2 (C-11), 23.4 (C-2), 24.3 (C-15), 27.6 (C-16), 27.9 (C-23), 30.5 (C-21), 32.9 (C-7), 36.6 (C-10), 36.7 (C-22), 37.5 (C-4), 38.2 (C-1), 38.7 (C-19), 39.4 (C-20), 39.6 (C-8), 42.2 (C-14), 47.3 (C-9), 49.2 (C-17), 53.1 (C-18), 55.1 (C-5), 55.8 (N$\underline{C}H_2CH_2OH$), 59.5 ($CH_2\underline{C}H_2OH$), 80.7 (C-3), 126.8 (C-12), 137.5 (C-13), 170.9 ($CH_3\underline{C}O$), 175.3 (C-28), 182.3 (C=S). Найдено, *m*/*z*: 626.4106 $[M]^+$-H_2O. $C_{37}H_{60}O_6N_2S$ Вычислено, *m*/*z*: 644.4218. Найдено, %: C 69.12; H 9.61; N 4.17. $C_{37}H_{60}N_2O_5S$. Вычислено, %: C 68.90; H 9.38; N 4.34.

***N*-(Проп-2-инилкарбамотиоил)-3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оиламид (IVd).** Выход 82%. Белый порошок. Т. пл. 113–114°C. ИК-спектр (KBr, ν_{max}, $см^{-1}$): 3425 (N–H), 3309, 2970, 2956, 2922, 2874, 2850, 2200, 1726, 1674 (C=O), 1543, 1510, 1470, 1454, 1392, 1369, 1333, 1313, 1292, 1248 (C=S), 1167, 1157, 1093, 1078, 1026, 1005, 985, 966, 669, 606. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 0.77 (3H, с, H-26), 0.83 (3H, с, H-25), 0.84 (3H, с, H-24,), 0.87 (3H, д, *J* 6.4, H-29) 0.93 (3H, с, H-23), 0.93 (3H, д, *J* 6.3, H-30), 1.09 (3H, с, H-27), 1.90 (1H, д, $J_{18,19}$ 11.0, H-18), 2.02 (3H, с, CH_3CO), 2.28 (1H, т, *J* 6.3, C≡C$\underline{H}$), 4.32 (2H, м, C$\underline{H}_2$-C≡CH), 4.47 (1H, м, H-3), 5.50 (1H, т, *J* 5.0, H-12), 8.84 (1H, уш.с, NHCO), 10.72 (1H, т, *J* 4.9, NHCS). ^{13}C-ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): 15.4 (C-25), 16.1 (C-24), 16.5 (C-26), 16.8 (C-29), 17.9 (C-6), 20.8 (C-30), 21.1 ($\underline{C}H_3CO$), 23.1 (C-27), 23.1 (C-11), 23.3 (C-2), 24.7 (C-16), 27.5 (C-15), 27.8 (C-23), 30.4 (C-21), 32.4 (C-7), 34.7 (NH-$\underline{C}H_2$-C≡), 36.4 (C-22), 36.5 (C-10), 37.4 (C-4), 38.1 (C-1), 38.6 (C-19), 39.4 (C-8), 39.4 (C-20), 42 (C-14), 47.2 (C-9), 48.6 (C-17), 53.2 (C-18), 55.0 (C-5), 72.5 (–C≡$\underline{C}$H), 77.5 (–$\underline{C}$≡CH), 80.5 (C-3), 127.4 (C-12), 137.7 (C-13), 170.6 ($CH_3\underline{C}O$), 178.9 (C-28), 179.9 (C=S). Найдено, *m*/*z*: 594.3850 $[M]^+$. $C_{36}H_{54}O_3N_2S$. Вычислено, *m*/*z*: 594.3851.

***N*-(2-Азидоэтилкарбамотиоил)-3-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-амид (IVe).** Выход 75%. Белый порошок. Т. пл. 176–177°C. ИК-спектр (KBr, ν_{max}, $см^{-1}$): 3429 (N-H), 3199 (N-H), 2966, 2949, 2929, 2874, 2850, 2102 (C-N_3), 1732, 1722, 1674 (C=O), 1549, 1510, 1454, 1390, 1371, 1348, 1335, 1292, 1250 (C=S), 1167, 1153, 1103, 1092, 1078, 1047, 1028, 1007, 987, 968, 951, 916, 862, 831, 808, 787, 762, 731, 685, 663, 648, 606, 557, 503, 478. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 0.79 (3H, с, H-26), 0.85 (3H, с, H-25), 0.86 (3H, с, H-24), 0.89 (3H, д, *J* 6.4, H-30), 0.94 (3H, м, H-23), 0.96 (3H, м, H-29), 1.11 (3H, с, H-27), 1.93 (1H, д, $J_{18,19}$ 10.5, H-18), 2.04 (3H, с, CH_3CO), 3.59 (2H, т, *J* 5.4, $NHC\underline{H}_2$), 3.82 (2H, м, $NHCH_2C\underline{H}_2$), 4.49 (1H, м, H-3), 5.52 (1H, м, H-12), 8.84 (1H, с, NH), 10.86 (1H, м, NHCS). ^{13}C-ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д.): 15.5 (C-25), 16 (C-24), 16.5 (C-26), 16.9 (C-29), 17.9 (C-6), 20.9 (C-30), 21.1 (CH_3CO), 23.2 (C-27), 23.3 (C-2), 23.3 (C-11), 24.8 (C-16), 27.6 (C-15), 27.9 (C-23), 30.4 (C-21), 32.4 (C-7), 36.4 (C-22), 36.6 (C-10), 37.5 (C-4), 38.2 (C-1), 38.6 (C-19), 39.4 (C-8), 39.4 (C-20), 42.1 (C-14), 44.2 ($NHCH_2$), 47.3 (C-9), 48.6 (C-17), 49.2 (CH_2N_3), 53.3 (C-18), 55 (C-5), 80.6 (C-3), 127.5 (C-12), 137.7 (C-13), 170.8 (CH_3CO), 179.1 (C-28), 180.7 (C=S). Найдено, *m*/*z*: 597.3954 $[M]^+$-N_2. $C_{35}H_{55}N_3O_3S$. Вычислено, *m*/*z*: 597.3964.

***N*-(Фенилкарбамотиоил)-3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-амид (IVg).** Выход 88%. Белый порошок. Т. пл. 194°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν_{max}, $см^{-1}$): 3360 (N–H), 3030 (N–H), 2972, 2943, 2926, 2872, 2856, 1732, 1666 (C=O), 1595, 1554, 1516, 1466, 1450, 1390, 1371, 1344, 1323, 1294, 1244 (C=S), 1203, 1186, 1161, 1146, 1128, 1103, 1078, 1026, 1003, 987, 972, 762, 739, 690, 665, 608. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 0.82 (3H, с, H-26), 0.82 (3H, с, H-25), 0.83 (3H, с, H-24), 0.88 (3H, д, *J* 6.4, H-29), 0.91 (3H, с, H-23), 0.95 (3H, м, H-30), 1.10 (3H, с, H-27), 2.01 (3H, с, CH_3CO), 4.46 (1H, дд, *J* 5.5, 10.6, H-3), 5.54 (1H, м, H-12), 7.21 (1H, т, *J* 7.4, ArH-4), 7.35 (2H, т, *J* 7.6, ArH-3), 7.62 (2H, д, *J* 7.7, ArH-2), 8.90 (1H, с, NHCO), 12.50 (1H, м, NHCS). ^{13}C-ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): 15.5 (C-25), 16.0 (C-24), 16.5 (C-26), 16.9 (C-29), 17.9 (C-6), 20.9 (C-30), 21.2 (CH_3CO), 23.2 (C-27), 23.3 (C-11), 23.3 (C-2), 24.8 (C-15), 27.6 (C-15), 27.8 (C-16), 30.4 (C-21), 32.4 (C-7), 36.4 (C-22), 36.6 (C-10), 37.5 (C-4), 38.1 (C-1), 38.6 (C-19), 39.5 (C-20), 39.5 (C-8), 42.1 (C-14), 47.3 (C-9), 48.7 (C-17), 53.3 (C-18), 55 (C-5), 80.6 (C-3), 123.7 (Ar-2), 126.4 (Ar-4), 127.6 (C-12), 128.6 (Ar-3), 137.5 (C-13), 137.6 (Ar-1), 170.8 (CH_3CO), 178.1 (C-28), 179.3 (C=S). Найдено, *m*/*z*: 632.4009 $[M]^+$. $C_{39}H_{56}O_3N_2S$. Вычислено, *m*/*z*: 632.4006.

***N*-(4-Иодфенилкарбамотиоил)-3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-амид (IVh).** Выход 85%. Белый порошок. Т. пл. 135°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν_{max}, $см^{-1}$): 3468 (N–H), 3392 (N–H), 2968, 2947, 2926, 2872, 2854, 1803, 1734, 1682 (C=O), 1585, 1512, 1487, 1468, 1456, 1389, 1371, 1306, 1244 (C=S), 1201, 1180, 1167, 1146, 1103, 1093, 1080, 1061, 1026, 1005, 985, 966, 901, 822, 810, 793, 754; 608; 557; 505. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 0.83 (3H, с, H-26), 0.85 (3H, с, H-25), 0.87 (3H, с, H-24), 0.91 (3H, д, *J* 6.4, H-29), 0.94 (3H, с, H-23), 0.98 (3H, м, H-30), 1.13 (3H, с, H-27), 2.04 (3H, с, CH_3CO), 4.49 (1H, м, H-3), 5.56 (1H, м, H-12), 7.47 (2H, д, *J* 8.6, ArH), 7.68 (2H, д, *J* 8.6, ArH), 8.94 (1H, с, NHCO), 12.59 (1H, м, NHCS). ^{13}C-ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): 15.5 (C-25), 16.1 (C-24), 16.5 (C-26), 16.9 (C-29), 17.9 (C-6), 20.9 (C-30), 21.1 ($\underline{C}H_3CO$), 23.2 (C-27), 23.4 (C-11), 23.4 (C-2), 24.9 (C-16), 27.6 (C-15), 27.9 (C-23), 30.4 (C-21), 32.5 (C-7), 36.5 (C-22), 36.6 (C-10), 37.5 (C-4), 38.2 (C-1), 38.6 (C-19), 39.5 (C-20), 39.5 (C-8), 42.1 (C-14), 47.3 (C-9), 48.8 (C-17), 53.3 (C-18), 55 (C-5), 80.6 (C-3), 90.6 (Ar-I), 125.3 (Ar-2.6), 127.7 (C-12), 137.3 (C-13), 137.6 (Ar-1), 137.6 (Ar-3.5), 170.8 ($CH_3\underline{C}O$), 178 (C-28), 179.4 (C=S). Найдено, *m*/*z*: 758.2985 $[M]^+$. $C_{39}H_{55}O_3N_2SI$. Вычислено, *m*/*z*: 758.2973.

***N*-(2-Гидроксифенилкарбамотиоил)-3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-амид (IVi).** Выход 72%. Бледно-розовый порошок. Т. пл. 147°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν_{max}, $см^{-1}$): 3390 (N–H), 2970, 2949, 2928, 2874, 2858, 1734, 1707, 1674 (C=O), 1606, 1551, 1518, 1458, 1369, 1246 (C=S), 1201, 1146, 1028, 1007, 985, 787, 758. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 0.82 (6H, м, H-26, H-25), 0.84 (3H, с, H-24), 0.89 (3H, д, *J* 6.3, H-29), 0.92 (3H, с, H-23), 0.96 (3H, м, H-30), 1.06 (3H, с, H-27), 2.03 (3H, с, CH_3CO), 4.47 (1H, м, H-3), 5.55 (1H, м, H-12), 6.68 (1H, с, ArOH), 7.04 (1H, д, *J* 7.9, ArH), 7.21 (1H, т, *J* 7.4, ArH), 7.59 (1H, д, *J* 7.6, ArH), 7.36 (1H, д, *J* 7.6, ArH), 9.03 (1H, с, NHCO), 12.54 (1H, м, NHCS). ^{13}C-ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): 15.6 (C-25), 16 (C-24), 16.6 (C-26), 17 (C-29), 18 (C-6), 21 (C-30), 21.3 ($\underline{C}H_3CO$), 23.3 (C-27), 23.4 (C-11), 23.4 (C-2), 25 (C-15), 27.7 (C-15), 28 (C-16), 30.5 (C-21), 32.4 (C-7), 36.5 (C-22), 36.7 (C-10), 37.6 (C-4), 38.2 (C-1), 38.7 (C-19), 39.6 (C-8), 39.6

(C-20), 42.2 (C-14), 47.3 (C-9), 48.9 (C-17), 53.5 (C-18), 55.1 (C-5), 80.8 (C-3), 119.9 (Ar-3), 121.3 (Ar-5), 124.9 (Ar-6), 125.8 (Ar-1), 127.9 (C-12), 128.8 (Ar-4), 137.9 (C-13), 149.5 (Ar-OH), 171.1 ($CH_3\underline{C}O$), 177.2 (C-28), 179.9 (C=S). Найдено, *m/z*: 648.3953 $[M]^+$. $C_{39}H_{56}O_4N_2S$. Вычислено, *m/z*: 648.3955.

3-(3-(3β-Ацетоксиурс-12-ен-28-оил)-тиоуреидо)-бензойная кислота (IVj). Выход 69%. Белый порошок. Т. пл. 166°C (разл.) ИК-спектр (KBr, ν_{max}, $см^{-1}$): 3390 (N–H), 3369 (N–H), 2970, 2949, 2928, 2874, 1732, 1697, 1672 (C=O), 1605, 1591, 1554, 1514, 1468, 1454, 1390, 1371, 1327, 1304, 1246 (C=S), 1165, 1146, 1103, 1028, 1005, 985, 787, 762. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 0.81 (3H, с, H-26), 0.82 (3H, с, H-25), 0.83 (3H, с, H-24), 0.88 (3H, д, *J* 6.4, H-29), 0.91 (3H, с, H-23), 0.95 (3H, м, H-30), 1.10 (3H, с, H-27), 2.04 (3H, с, CH_3CO), 4.45 (1H, м, H-3), 5.54 (1H, м, H-12), 7.47 (2H, т, *J* 8.0, ArH), 7.95 (1H, м, ArH), 8.03(1H, м, ArH), 8.98 (1H, с, NHCO), 12.70 (1H, м, NHCS). ^{13}C-ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): 15.5 (C-25), 16.1 (C-24), 16.5 (C-26), 16.9 (C-29), 17.9 (C-6), 20.9 (C-30), 21.2 ($\underline{C}H_3CO$), 23.2 (C-27), 23.3 (C-11), 23.3 (C-2), 24.8 (C-16), 27.6 (C-15), 27.8 (C-23), 30.4 (C-21), 32.4 (C-7), 36.4 (C-22), 36.6 (C-10), 37.5 (C-4), 38.1 (C-1), 38.6 (C-19), 39.4 (C-8), 39.5 (C-20), 42.1 (C-14), 47.3 (C-9), 48.8 (C-17), 53.2 (C-18), 55 (C-5), 80.7 (C-3), 125.3 (Ar-2), 127.7 (C-12), 128 (Ar-3), 128.8 (C-13), 128.9 (Ar-5), 130 (Ar-6), 137.6 (C-13), 137.9 (Ar-1), 170.7 ($CH_3\underline{C}O$), 171.0 (COOH), 178.5 (C=S), 179.5 (C-28). Найдено, %: C 70.66; H 8.70; N 4.37. $C_{40}H_{56}N_2O_5S$. Вычислено, %: C 70.97; H 8.34; N 4.14.

Синтез ацилтиомочевин с триазольным фрагментом (VIa), (VIb), (VIc) и (VId). ***Метод А.*** К суспензии урсанового пропаргилпроизводного (**IVd**) (0.21 г, 0.35 ммоль) в *t*-BuOH (2 мл) добавляли смесь $CuSO_4 \times 5H_2O$ (0.012 г, 0.05 ммоль) и аскорбата натрия (0.01 г, 0.05 ммоль) в воде (1.0 мл), полученную смесь перемешивали в течение 0.5 ч при комнатной температуре, после чего добавляли замещенный азид (**V**) (0.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 20 мл). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали на колонке с силикагелем (CH_2Cl_2–MTBE), получали триазолсодержащие ацилтиомочевины (**VIa**), (**VIb**), (**VIc**) и (**VId**).

Метод В. К раствору пропаргиламина гидрохлорида (0.033 г, 0.35 ммоль) в воде (0.5 мл) добавляли смесь $CuSO_4 \times 5H_2O$ (0.012 г, 0.05 ммоль) и аскорбата натрия (0.01 г, 0.05 ммоль) в воде (1.0 мл), полученную смесь перемешивали в течение 0.5 ч при комнатной температуре, после чего добавляли замещенный азид (**V**) (0.35 ммоль). Смесь перемешивали 15 ч (контроль по ТСХ), после чего добавляли карбонат калия (1 г, 7.3 ммоль) и хлороформ (5 мл), продолжали перемешивание 0.5 час. К полученной смеси добавляли раствор ацилизотиоцианата (**III**) (0.19 г, 0.35 ммоль) в хлороформе (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали $CHCl_3$ (3 × 20 мл).

Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали на колонке с силикагелем (CH_2Cl_2–MTBE), получали триазолсодержащие ацилтиомочевины (**VIa**), (**VIb**), (**VIc**) и (**VId**).

3-((4-((3-(3β-Ацетоксиурс-12-ен-28-оил)-тиоуреидо)-метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-метил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол 2-оксид (VIa). ***Метод А.*** Выход 56%. ***Метод В.*** Выход 58%. Белый порошок. Т. пл. 127.2–128.4°C. ИК-спектр (KBr, ν_{max}, $см^{-1}$): 3234 (N–H), 2968, 2947, 2928, 2874, 1732, 1672 (C=O), 1610, 1549, 1510, 1471, 1456, 1433, 1390, 1371, 1309, 1248 (C=S), 1198, 1186, 1169, 1153, 1134, 1103, 1093, 1039, 1028, 1007, 987, 787, 764, 600. ^{1}H-ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 0.77 (3H, с, H-26), 0.88 (6H, м, H-25, H-24), 0.90 (3H, д, *J* 6.5, H-30), 0.97 (6H, м, H-23, H-29), 1.12 (3H, с, H-27), 1.93 (1H, д, $J_{18,19}$ 10.6, H-18), 2.08 (3H, с, CH_3CO), 2.44 (3H, с, CH_3-Het), 4.51 (1H, дд, *J* 7.5, 9.2, H-3), 4.93 (2H, д, *J* 5.5 $NHC\underline{H}_2$), 5.44 (2H, с, CH_2-Het), 5.54 (1H, м, H-12), 7.82 (1H, с, C=CH), 8.90 (1H, с, NHCO), 11.06 (1H, т, *J* 5.4, NHCS). ^{13}C-ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): 10.8 ($\underline{C}H_3$-Het), 15.4 (C-25), 16 (C-24), 16.5 (C-26), 16.8 (C-29), 17.8 (C-6), 20.9 (C-30), 21.1 (CH_3CO), 23.1 (C-11), 23.3 (C-2), 23.3 (C-27), 24.8 (C-16), 27.5 (C-15), 27.8 (C-23), 30.4 (C-21), 32.4 (C-7), 36.3 (C-22), 36.5 (C-10), 37.5 (C-4), 38.1 (C-1), 38.6 (C-19), 39.4 (C-8), 39.4 (C-20), 40.3 (C-1'), 41.1 (C-2'), 42.1 (C-14), 47.2 (C-9), 48.6 (C-17), 53.2 (C-18), 55 (C-5), 80.6 (C-3), 111.8 (Me-$\underline{C}$=N), 123.1 (N=CH), 127.5

(C-12), 137.7 (C-13), 144.0 (CH_2-C=CH), 153.9 (CH_2-C=NO), 170.8 (CH_3CO), 179.0 (C=S), 180.3 (C-28). Найдено, *m*/*z*: 749.4284 $[M]^+$. $C_{40}H_{59}O_5N_7S$. Вычислено, *m*/*z*: 749.4293.

Метил 4-(4-((3-3β-ацетокси-урс-12-ен-28-оилтиоуреидо)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-бензоат (VIb). ***Метод А.*** Выход 62%. ***Метод В.*** Выход 81%. Белый порошок. Т. пл. 137–139°C. ИК-спектр (KBr, ν_{max}, $см^{-1}$): 3234 (N–H), 2966, 2949, 2926, 2872, 2856, 1730, 1674 (C=O), 1608, 1547, 1516, 1454, 1444, 1412, 1390, 1371, 1309, 1281, 1248 (C=S), 1196, 1171, 1151, 1132, 1109, 1039, 1026, 1007, 987, 966, 858, 769, 758, 692, 665, 609. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 0.65 (3H, с, H-26), 0.78 (3H, с, H-25), 0.82 (6H, м, H-24, H-23), 0.84 (3H, д, *J* 6.4, H-30), 0.93 (3H, м, H-29), 1.06 (3H, с, H-27), 1.88 (1H, д, $J_{18,19}$ 10.3, H-18), 2.02 (3H, с, CH_3CO), 3.94 (3H, с, $COOCH_3$), 4.46 (1H, м, H-3), 5.01 (2H, м, NHCH_2Het), 4.48 (1H, м, H-3), 5.49 (1H, м, H-12), 7.82 (2H, д, *J* 8.4, ArH-2,6), 8.17 (1H, с, NCH), 8.18 (2H, д, *J* 8.3, ArH-3,5), 8.83 (1H, с, NH), 11.12 (1H, м, NH). ^{13}C-ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): 15.4 (C-25), 16 (C-24), 16.4 (C-26), 16.8 (C-29), 17.8 (C-6), 20.8 (C-30), 21.1 (CH_3CO), 23.2 (C-27), 23.3 (C-11), 23.3 (C-2), 24.7 (C-15), 27.5 (C-16), 27.8 (C-23), 30.3 (C-21), 32.3 (C-7), 36.3 (C-22), 36.5 (C-10), 37.4 (C-4), 38.1 (C-1), 38.6 (C-19), 39.4 (C-20), 39.4 (C-8), 40.2 (NHCH_2Het), 42 (C-14), 47.2 (C-9), 48.6 (C-17), 52.2 ($COOCH_3$), 53.3 (C-18), 54.9 (C-5), 76.6 (C-3), 119.7 (C-Ar-3), 120.5 (NCH), 127.3 (C-12), 130.1 (Ar-1), 131.1 (Ar-2), 137.7 (C-13), 139.8 (CH_2C=CHN), 144.2 (Ar-4), 165.6 (ArCOOMe), 170.7 (CH_3CO), 178.8 (C-28), 180.5 (C=S). Найдено, *m*/*z*: 771.4391 $[M]^+$. $C_{44}H_{61}O_5N_5S$. Вычислено, *m*/*z*: 771.4388.

Метил 3-(4-((3-3β-ацетокси-урс-12-ен-28-оилтиоуреидо)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)бензоат (VIc). ***Метод А.*** Выход 53%. ***Метод В.*** Выход 85%. Белый порошок. Т. пл. 165–167°C. ИК-спектр (KBr, ν_{max}, $см^{-1}$): 3234 (N–H), 2949, 2926, 2872, 2856, 1730, 1674 (C=O), 1610, 1593, 1549, 1508, 1456, 1435, 1390, 1371, 1300, 1275, 1248 (C=S), 1198, 1169, 1151, 1132, 1107, 1080, 1039, 1028, 1007, 985, 968, 758, 731, 681, 665. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 0.64 (3H, с, H-26), 0.75 (3H, с, H-25), 0.78 (3H, с, H-24), 0.81 (3H, с, H-23), 0.84 (3H, д, *J* 6.4, H-30), 0.91 (3H, м, H-29), 1.05 (3H, с, H-27), 1.87 (1H, д, $J_{18,19}$ 10.5, H-18), 1.99 (3H, с, CH_3CO), 3.93 (3H, с, $COOCH_3$), 4.43 (1H, дд, *J* 10.5,4.4, H-3), 4.99 (2H, м, NHCH_2Het), 4.48 (1H, м, H-3), 5.47 (1H, м, H-12), 7.56 (1H, т, *J* 7.9, ArH-5), 7.93 (1H, д, *J* 7.9, ArH-6), 8.07 (1H, д, *J* 7.9, ArH-4), 8.12 (1H, с, NCH), 8.31 (1H, с, ArH-2), 8.81 (1H, с, NHCO), 11.08 (1H, м, NHCS). ^{13}C-ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): 15.3 (C-25), 16 (C-24), 16.5 (C-26), 16.8 (C-29), 17.8 (C-6), 20.8 (C-30), 21.1 (CH_3CO), 23.2 (C-27), 23.3 (C-11), 23.3 (C-2), 24.7 (C-15), 27.6 (C-16), 27.8 (C-23), 30.4 (C-21), 32.4 (C-7), 36.4 (C-22), 36.6 (C-10), 37.5 (C-4), 38.1 (C-1), 38.6 (C-19), 39.4 (C-20), 39.5 (C-8), 40.3 (NHCH_2Het), 42.1 (C-14), 47.2 (C-9), 48.6 (C-17), 52.4 ($COOCH_3$), 53.4 (C-18), 55.1 (C-5), 80.6 (C-3), 120.7 (NCH), 121 (Ar-2), 124.5 (Ar-5), 127.4 (C-12), 129.5 (Ar-6), 129.8 (Ar-4), 131.8 (Ar-1), 137 (CH_2C=CHN), 137.7 (C-13), 144.1 (Ar-3), 165.5 (ArCOOMe), 170.8 (CH_3CO), 178.9 (C-28), 180.5 (C=S). Найдено, *m*/*z*: 771.4393 $[M]^+$. $C_{44}H_{61}O_5N_5S$. Вычислено, *m*/*z*: 771.4388.

Метил 7-(2-(4-((3-(3β-ацетокси-урс-12-ен-28-оил)тиоуреидо)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)этокси)-2-метоксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоксилат (VId). ***Метод А.*** Выход 48%. ***Метод В.*** Выход 79%. Белый порошок. Т. пл. 84°C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν_{max}, $см^{-1}$): 3427 (N–H), 3402, 3246, 2949, 2929, 2873, 1722, 1672 (C=O), 1635, 1610, 1550, 1508, 1437, 1369, 1344, 1317, 1300, 1248 (C=S), 1192, 1178, 1151, 1105, 1036, 1005, 968, 918, 787, 777, 766, 756. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 0.72 (3H, с, H-26), 0.77 (1H, д, *J* 12.0, H-5), 0.80 (3H, с, H-25), 0.81 (3H, с, H-24), 0.85 (3H, д, *J* 6.2, H-30), 0.89 (3H, м, H-29), 0.91 (3H, с, H-23),1.05 (3H, с, H-27), 2.00 (3H, с, CH_3CO), 3.67 (3H, с, $CHOCH_3$), 3.83 (3H, с, $COOCH_3$), 4.49 (1H, м, H-3), 4.49 (2H, м, NNCH_2), 4.71 (2H, м, CH_2OAr), 4.87 (2H, м, NHCH_2), 5.47 (1H, м, H-12), 6.89 (1H, с, CHOMe), 7.24 (1H, с, Ar-H), 7.25 (1H, с, Ar-H), 7.83 (1H, с, C=CH), 8.80 (1H, с, NH), 10.97 (1H, м, NH). ^{13}C-ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): 15.4 (C-25), 16.1 (C-24), 16.1 (C-26), 16.5 (C-29), 16.8 (C-6), 17.9 (C-30), 20.8 (CH_3CO), 21.1 (C-27), 23.1 (C-11), 23.3 (C-2), 23.3 (C-15), 24.7 (C-16), 27.5 (C-23), 30.4 (C-21), 32.4 (C-7), 36.4 (C-22), 36.6 (C-10), 37.4 (C-4), 38.1 (C-1), 38.6 (C-19), 39.4 (C-20), 39.4 (C-8), 40.6 (NHCH_2Het), 42.1 (C-14), 47.2 (C-9), 48.6 (C-17), 49.5 (NHCH_2CH_2OAr), 50.2 ($CHOCH_3$), 52.0 ($COOCH_3$), 53.3 (C-18), 55.0 (C-5), 68.1 (CH_2CH_2OAr), 80.6 (C-3), 104.1 (Ar-6), 112.0 (Ar-2), 120.2 (OCHO), 123.6 (NCH=C), 124.4 (Ar-1), 127.4 (C-12), 137.7 (C-13), 138.1 (Ar-4), 140.3 (CH_2C=CHN), 142.9 (Ar-3), 147.3 (Ar-5),

165.7 (Ar<u>C</u>OOMe), 170.7 ($CH_3\underline{C}O$), 178.8 (C-28), 180.1 (C=S). Найдено, %: C 64.43; H 7.78; N 7.54. $C_{48}H_{67}N_5O_9S$. Вычислено, %: C 64.77; H 7.59; N 7.87.

К раствору пропаргилового спирта (0.056 г, 1.0 ммоль) или метил 3-(проп-2-инилокси)-4,5-((*R*,*S*)-метоксиметилендиокси)бензоата (**VIIb**) (0.092 г, 0.35 ммоль) в *t*-BuOH (2 мл) добавляли смесь $CuSO_4 \times 5H_2O$ (0.012 г, 0.05 ммоль) и аскорбата натрия (0.01 г, 0.05 ммоль) в воде (1.0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 0.5 ч при комнатной температуре, после чего добавляли замещенный азид (**IVe**) (0.22 г, 0.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч (контроль – ТСХ). Смесь выливали в воду, экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 20 мл).

Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали на колонке с силикагелем (CH_2Cl_2–MTBE), после очистки получали триазолсодержащие ацилтиомочевины (**VIIIa**) и (**VIIIb**).

***N*-(2-(4-(Гидроксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)этилкарбамотиоил)-3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил-амид (VIIIa).** Выход 75%. Белый порошок. Т. пл. 130°C (разл.) ИК-спектр (KBr, ν_{max}, $см^{-1}$): 3385 (N–H), 3242 (N–H), 2968, 2949, 2928, 2874, 1732, 1674 (C=O), 1549, 1512, 1456, 1390, 1371, 1317, 1248 (C=S), 1198, 1169, 1149, 1120, 1103, 1093, 1078, 1028, 1007, 985, 968, 951, 903, 829, 808, 756, 715, 687, 665, 609, 559. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 0.77 (3H, с, H-26), 0.85 (3H, с, H-25), 0.86 (3H, с, H-24), 0.89 (3H, д, *J* 6.4, H-30), 0.96 (6H, м, H-23, H-29), 1.10 (3H, с, H-27), 1.91 (1H, д, $J_{18,19}$ 9.8, H-18), 2.05 (3H, с, CH_3CO), 2.8-3.6 (1H, уш.с, OH), 4.14 (2H, м, $NHC\underline{H}_2$), 4.48 (1H, м, H-3), 4.66 (2H, м, $NHCH_2C\underline{H}_2$),5.52 (1H, м, H-12), 7.56 (1H, с, C=CH), 8.89 (1H, с, NH), 10.79 (1H, м, NH). ^{13}C-ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): 15.4 (C-25), 16.1 (C-24), 16.5 (C-29), 16.8 (C-26), 17.8 (C-6), 20.8 (C-30), 21.1 ($\underline{C}H_3CO$), 23.1 (C-27), 23.3 (C-2), 23.3 (C-11), 24.7 (C-16), 27.5 (C-15), 27.8 (C-23), 30.3 (C-21), 32.4 (C-7), 36.3 (C-22), 36.5 (C-10), 37.4 (C-4), 38.1 (C-1), 38.5 (C-19), 39.4 (C-8), 39.4 (C-20), 42.0 (C-14), 44.6 ($CSNH\underline{C}H_2$), 47.2 (C-9), 47.5 (C-17), 48.6 ($\underline{C}H_2OH$), 53.1 (C-18), 54.9 (C-5), 56.01 ($\underline{C}H_2$N-N), 80.5 (C-3), 122.2 (C=C-N) , 127.4 (C-12), 137.7 (C-13), 147.7 ($\underline{C}$-CH_2OH), 170.9 ($CH_3\underline{C}O$), 179.1 (C=S). Найдено, %: C 66.61; H 8.93; N 10.55. $C_{38}H_{59}N_5O_4S$. Вычислено, %: C 66.92; H 8.72; N 10.27.

Метил 7-((1-(2-(3-(3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил)тиоуреидо)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-метокси)-2-метоксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоксилат (VIIIb). Выход 72%. Белый порошок. Т. пл. 109°C (разл.) ИК-спектр (KBr, ν_{max}, $см^{-1}$): 3367 (N–H), 2949, 2929, 2874, 1722, 1672 (C=O), 1635, 1608, 1549, 1510, 1437, 1369, 1346, 1317, 1298, 1248 (C=S), 1192, 1178, 1147, 1095, 1034, 1005, 764. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 0.72 (3H, с, H-26), 0.77 (3H, с, H-25), 0.80 (3H, с, H-24), 0.85 (3H, д, *J* 5.5, H-30), 0.89 (3H, H-29), 0.92 (3H, с, H-23),1.06 (3H, с, H-27), 2.00 (3H, с, CH_3CO), 3.38 (3H, с, $CHOCH_3$), 3.84 (3H, с, $COOCH_3$), 4.14 (2H, м, $NHC\underline{H}_2$), 4.48 (1H, м, H-3), 4.66 (2H, м, $NHCH_2C\underline{H}_2$), 5.29 (2H, м, $C\underline{H}_2OAr$), 5.52 (1H, м, H-12), 6.88 (1H, с, C<u>H</u>OMe), 7.24 (1H, с, Ar-H), 7.41 (1H, с, Ar-H), 7.66 (1H, с, C=CH), 8.82 (1H, с, NH), 10.78 (1H, м, NH). ^{13}C-ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): 15.46 (C-25), 16.09 (C-24), 16.44 (C-26), 16.84 (C-29), 17.84 (C-6), 20.84 (C-30), 21.13 (CH_3CO), 23.14 (C-27), 23.31 (C-11), 23.31 (C-2), 24.7 (C-16), 27.52 (C-15), 27.8 (C-23), 30.37 (C-21), 32.39 (C-7), 36.38 (C-22), 36.55 (C-10), 37.44 (C-4), 38.14 (C-1), 38.59 (C-19), 39.4 (C-8), 39.42 (C-20), 42.08 (C-14), 44.44 ($CSNH\underline{C}H_2$), 47.2 (C-9), 47.57 (C-17), 48.66 (CH_2N_3), 50.07 ($CHO\underline{C}H_3$), 50.1 ($CHO\underline{C}H_3$), 52.08 ($COO\underline{C}H_3$), 53.26 (C-18), 54.97 (C-5), 63.28 (CH_2OAr), 80.54 (C-3), 103.78 (Ar-6), 111.83 (C-Ar-2), 111.86 (Ar-2), 120.14 ($\underline{C}HOCH_3$), 123.45 (N-CH), 124.31 (Ar-1), 127.44 (C-12), 137.75 (C-13), 138.14 (Ar-4), 140.86 (CH_2-$\underline{C}$=CN), 143.26 (Ar-3), 147.14 (Ar-5), 165.95 ($\underline{C}OOCH_3$), 170.81 ($CH_3\underline{C}O$), 179.09 (C-28), 181.22 (C=S). Найдено, %: C 64.32; H 7.81; N 7.37. $C_{40}H_{56}N_2O_5S$. Вычислено, %: C 64.77; H 7.59; N 7.87.

Культуры клеток. В работе использовали линии опухолевых клеток человека MCF-7 (аденокарциномы молочной железы), HepG2 (гепатоцеллюлярной карциномы) и HeLa (рак шейки матки), а в качестве неракового контроля – клеточную линию DF-2 (дермальные фибробласты человека). Все линии были получены в Центре коллективного пользования “Коллекция культур клеток позвоночных” Института цитологии РАН.

МТТ-тест. Клетки культивировали в среде DMEM (Servicebio, Китай), содержащей 10% FBS (Sigma-Aldrich, Бразилия), 100 мкг/мл стрептомицина, 100 ед./мл пенициллина (Sigma-

Aldrich, США), при 37ºС и 5% CO_2 в инкубаторе (NuAire, Inc., Plymouth, США). Исследуемые соединения и препарат сравнения доксорубицин (Наукопрофи, Россия) растворяли в DMSO (Amresco, США) и добавляли к клеточной культуре в концентрациях 10, 25, 50 и 100 мкМ, конечная концентрация DMSO составляла 0.1%. В качестве контроля использовали 0.1% DMSO.

Клетки высевали в 96-луночные планшеты (TPP, Швейцария) плотностью 1×10^5 клеток/мл. Через 24 ч вносили исследуемые вещества и инкубировали 72 ч. Затем к среде добавляли раствор МТТ-реагента (тиазолил синий тетразолий бромид, Panreac AppliChem, Германия) (5 мг/мл) в объемном соотношении 1 : 10 и инкубировали в течение 4 ч при 37ºС в CO_2-инкубаторе. После чего супернатант удаляли, осадок растворяли в DMSO и определяли оптическую плотность на планшетном спектрофотометре Multiscan Ascent (Thermo Labsystems, Финляндия) при длине волны 570 нм. Значение GI_{50} – концентрации, ингибирующей жизнеспособность клеток на 50% – рассчитывали в Microsoft Excel, 2019. По результатам трех независимых экспериментов (3–4 повторности в каждом) рассчитывали среднее значение GI_{50} и стандартное отклонение (среднее значение ± SD). Количественным критерием цитотоксичности служило значение GI_{50} – концентрации соединений, вызывающей гибель 50% клеток. За 100% принимали выживаемость контрольных клеток и относительно этой величины рассчитывали выживаемость в опытных группах. Показатели GI_{50} определяли по данным четырех экспериментальных точек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлен синтез урсанового ацилизотиоцианата и 15 новых тритерпеновых производных – гибридов ацилтиомочевин и урсоловой кислоты, содержащих тиоамидные группы различной полярности. В реакциях CuAAC-циклоприсоединения пропаргил- или азидсодержащей ацилтиомочевин с соответствующими азидными и ацетиленовыми производными синтезированы конъюгаты ацилтиомочевин, включающие 1,2,3-триазольные линкеры. Конденсация урсанового ацилизотиоцианата с замещенными (1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метанаминами в большинстве случаев обеспечивает синтетические преимущества для получения 1,2,3-триазолсодержащих ацилтиомочевин. Урсановые ацилтиомочевины, содержащие в тиоамидном фрагменте полярные (спиртовые или карбоксильные) группы, демонстрировали высокую цитотоксичность, существенно превышающую результаты, полученные для урсоловой кислоты, наибольшая активность была обнаружена в отношении клеток HepG2.

Ацилтиомочевины на основе доступных производных тритерпеноидов перспективны для поиска новых агентов, обладающих цитотоксическими свойствами.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Правительства Новосибирской области (соглашение о предоставлении гранта 000000-5406995998235121742/№ МЛ-2 от 26.10.2023).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концептуализация – САП, ЭЭШ, ТГТ; экспериментальные работы – ТДБ, МКМ, ЮВМ; написание статьи – САП, ЭЭШ, ЮВМ; анализ данных – ТГТ, МКМ; администрирование проекта – ТДБ.

Все авторы дали одобрение на окончательный вариант рукописи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Xing Y.L., Bi L.W., Zhao Z.D., Xia T.J.* // Adv. Mater. Res. 2013. V. 781. P. 787–791. https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.781-784.787
2. *Jäger S., Trojan H., Kopp T., Laszczyk M.N., Scheffler A.* // Molecules. 2009. V. 14. P. 2016–2031. https://doi.org/10.3390/molecules14062016

3. *López-Hortas L., Pérez-Larrán P., González-Muñoz M.J., Falqué E., Domínguez H.* // Food Res. Int. 2018. V. 103. P. 130–149. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.10.028
4. *Pironi A.M., de Araújo P.R., Fernandes M.A., Salgado H.R.N., Chorilli M.* // Crit. Rev. Anal. Chem. 2018. V. 48. P. 86–93. https://doi.org/10.1080/10408347.2017.1390425
5. *Nistor G., Trandafirescu C., Prodea A., Milan A., Cristea A., Ghiulai R., Racoviceanu R., Mioc A., Mioc M., Ivan V.* // Molecules. 2022. V. 27. P. 6552. https://doi.org/10.3390/molecules27196552
6. *Wei Z.-Y., Chi K.-Q., Wang K.-S., Wu J., Liu L.-P., Piao H.-R.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018. V. 28. P. 1797–1803. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.04.021
7. *Wang W., Lei L., Liu Z., Wang H., Meng Q.* // Molecules. 2019. V. 24. P. 877. https://doi.org/10.3390/molecules24050877
8. *Viji V., Helen A., Luxmi V.R.* // Br. J. Pharmacol. 2011. V. 162. P. 1291–1303. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01112.x
9. *Luan T., Jin C., Jin C.-M., Gong G.-H., Quan Z.-S.* // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2019. V. 34. P. 761–772. https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1584622
10. *Larik F.A., Shah M.S., Saeed A., Shah H.S., Channar P.A., Bolte M., Iqbal J.* // Int. J. Biol. Macromol. 2018. V. 116. P. 144–150. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.001
11. *Aly A.A., Ahmed E.K., El-Mokadem K.M., Hegazy M.E.A.F.* // J. Sulfur Chem. 2007. V. 28. P. 73–93. https://doi.org/10.1080/17415990601124691
12. *Saeed A., Flörke U., Erben M.F.* // J. Sulfur Chem. 2014. V. 35. P. 318–355. https://doi.org/10.1080/17415993.2013.834904
13. *Saeed A., Erben M.F., Bolte M.* // Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 2013. V. 102. P. 408–413. https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.10.043
14. *Mahmood A., Shah S.J.A., Iqbal J.* // Eur. J. Med. Chem. 2022. V. 231. P. 114162. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114162
15. *Asegbeloyin J.N., Oyeka E.E., Okpareke O., Ibezim A.* // J. Mol. Struct. 2018. V. 1153. P. 69–77. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.09.093
16. *Li Z., Zhang Y., Wang Y.* // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2003. V. 178. P. 293–297. https://doi.org/10.1080/10426500307952
17. *del Campo R., Criado J.J., Gheorghe R., González F.J., Hermosa M.R., Sanz F., Manzano J.L., Monte E., Rodríguez-Fernández E.* // J. Inorg. Biochem. 2004. V. 98. P. 1307–1314. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.03.019
18. *Huang X., Huang R., Liao Z., Pan Y., Gou S., Wang H.* // Eur. J. Med. Chem. 2016. V. 108. P. 381–391. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.12.008
19. *Huang X.-C., Wang M., Pan Y.-M., Yao G.-Y., Wang H.-S., Tian X.-Y., Qin J.-K., Zhang Y.* // Eur. J. Med. Chem. 2013. V. 69. P. 508–520. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.055
20. *Liu J., Lu Y., Wang J., Bi L., Zhao Z.* // Chinese J. Org. Chem. 2017. V. 37. P. 731–738. https://doi.org/10.6023/cjoc201610017
21. *Baltina L.A., Davydova V.A., Tolstikova T.G., Zarudii F.A., Kondratenko R.M., Tolstikov G.A.* // Pharm. Chem. J. 1991. V. 25. P. 705–710.
22. *Popov S., Qi Z., Wang C., Shults E.* // J. Sulfur Chem. 2023. P. 523–541. https://doi.org/10.1080/17415993.2023.2193669
23. *Popov S.A., Semenova M.D., Baev D.S., Frolova T.S., Shestopalov M.A., Wang C., Qi Z., Shults E.E., Turks M.* // Steroids. 2020. V. 162. P. 108698. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108698
24. *Sang S., Lapsley K., Rosen R.T., Ho C.-T.* // J. Agric. Food Chem. 2002. V. 50. P. 607–609. https://doi.org/10.1021/jf0110194
25. *Tkachev A.V., Denisov A.Y.* // Tetrahedron. 1994. V. 50. P. 2591–2598. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)86975-1
26. *Qi Z., Xie P., Wang Z., Zhou H., Tao R., Popov S.A., Yang G., Shults E.E., Wang C.* // Arab. J. Chem. 2024. V. 17. P. 105762. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2024.105762

Synthesis and Study of Cytotoxicity of 3β-Acetoxyurs-12-en-28-oyl-thiourea Derivatives

S. A. Popov*, #, T. D. Borisova*, **, E. E. Shults*, M. K. Marenina*, Yu. V. Meshkova*, and T. G. Tolstikova*

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

** Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, prosp. Akad. Lavrentyeva 9, Novosibirsk, 630090 Russia*

*** Novosibirsk State Technical University, prosp. K. Marksa 20, Novosibirsk 630073 Russia*

The interaction of 3β-acetoxyurs-12-en-28-oyl chloride with potassium rhodanide afforded 3β-acetoxyurs-12-en-28-oyl isothiocyanate. A series of substituted 3β-acetoxy-urs-12-en-28-oyl-thioureas was synthesised in yields of 69–88% by condensation of triterpene acyl isothiocyanate with a series of amino derivatives. The CuAAC cycloaddition reaction of *N*-(2-azidoethylcarbamothioyl)-3-acetoxyurs-12-en-28-oyl-amide with propargyl alcohol and 3-(prop-2-inyloxy)-4,5-((*R*,*S*)-methoxymethylenedioxy)-benzoate led to the formation of hybrid acylthioureas containing a 1,2,3-triazole linker in 72 and 75% yields. In CuAAC reactions of *N*-(prop-2-ynylcarbamothioyl)-3β-acetoxyurs-12-en-28-oylamide with substituted acylthiourea azides containing 1,2,3-triazole were isolated in moderate yields of 48–62%. The use of one-pot-reactor version of the synthesis with the preparation of substituted (1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methanamines in the reaction of propargylamine with substituted azides followed by condensation with 3β-acetoxyurs-12-en-28-oyl isothiocyanate increased the yield of 1,2,3-triazole-containing acylthioureas to 65–85%. Polar triterpene acylthioureas containing carboxyl or alcohol groups exhibited high inhibitory activity against HepG2 cells, significantly superior to the parent compound ursolic acid, and were also more selective than the drug doxorubicin. Among the acylthioureas, products of CuAAC cycloaddition, the most active was the polar derivative with (1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methanol substituent, which was cytotoxic to all cells tested, including the non-tumour control, but superior in selectivity to doxorubicin. Ursane hybrids with acylthiourea derivatives are of interest for further investigation as promising antitumour agents.

Keywords: triterpenoid, ursolic acid, acylthiourea, CuAAC cycloaddition, cytotoxicity