

*На правах рукописи*



ГАЛИМШИНА ЗУЛЬФИЯ РАМИЛОВНА

**ХЕМОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ  
НОВЫХ С(2)-ПРОПИНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКИХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ И ИХ ТРАНСФОРМАЦИИ  
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ CuAAC-РЕАКЦИИ**

02.00.03 – Органическая химия

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**

Уфа – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории органического синтеза Института нефтехимии и катализа - обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИНК УФИЦ РАН))

Научный руководитель: **Спивак Анна Юльевна**  
кандидат химических наук, старший научный сотрудник, старший научный сотрудник лаборатории органического синтеза Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Официальные оппоненты **Глушков Владимир Александрович**  
доктор химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории биологически активных веществ «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук

**Латыпова Эльвира Разифовна**  
доктор химических наук, доцент, профессор кафедры органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет»

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Защита состоится «21» октября 2020 г. в 16<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 002.198.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450075, Республика Башкортостан, г. Уфа. проспект Октября, д. 141 (ИНК УФИЦ РАН, конференц-зал). Тел./факс: (347) 2356066. E-mail: dissovetioh@anrb.ru.

С диссертацией и авторефератом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ufaras.ru) по адресу: [http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2020/06/2020\\_6\\_Galimshina\\_ZR\\_disser.pdf](http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2020/06/2020_6_Galimshina_ZR_disser.pdf).

Автореферат разослан «24» августа 2020 г.

И.о. ученого секретаря диссертационного совета Д 002.198.02  
доктор химических наук, профессор



Валеев Ф. А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В ряду природных соединений растительного происхождения, которые рассматриваются как богатейшие источники структур-лидеров для открытия новых лекарственных средств, значительное место занимают пентациклические тритерпеновые кислоты лупанового, урсанового и олеанового ряда. Эти соединения образуются в результате циклизации сквалена и повсеместно присутствуют в различных частях растений - в коре, восковом покрытии листьев или кожуре плодов. Тритерпеновые кислоты обладают большим разнообразием биологической активности, которая удачно сочетается с низкой системной токсичностью. Наибольший интерес к этим соединениям вызван их противоопухолевыми, противовирусными, антибактериальными и антипаразитарными свойствами. Однако относительно низкий потенциал биологического действия нативных тритерпеновых кислот, их плохая растворимость в водной среде и недостаточная биодоступность из желудочно-кишечного тракта создают серьезные проблемы для продвижения этих соединений в клиническую практику. За счет наличия в молекулах легко трансформируемых функциональных групп (3-OH, 28-COOH) природные пентациклические тритерпеновые кислоты имеют высокий синтетический потенциал. В связи с этим актуальны исследования, направленные на разработку эффективных подходов и новых синтетических методов для получения полусинтетических производных бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот, проявляющих высокую избирательность по отношению к биомишеням, обладающих приемлемой водорастворимостью и способностью прохождения через клеточные мембраны.

**Степень разработанности темы исследования.** В последнее десятилетие получены многочисленные производные пентациклических тритерпеноидов путем модификации функциональных групп при C-3 и C-28 атомах тритерпенового ядра, которые в ряде случаев по своему биологическому действию превзошли прототипы. Менее изучены возможности функционализации C-2 позиции кольца А. Вместе с тем в 3-кето модифицированных тритерпеноидах C-2 атом, активированный соседней карбонильной функцией, может вовлекаться в некоторые трансформации. Известны примеры замещенных при C-2 позиции тритерпеноидов, которые проявили себя как новые кандидаты в лекарственные средства. Так, аналог олеаноловой кислоты с модифицированным кольцом А, содержащий еноновый фрагмент и C-2 нитрильную функцию (Бардоксолон метил или CDDQ-метилловый эфир), показал противоопухолевую активность в наномолярных концентрациях и в настоящее время проходит стадии доклинических и клинических испытаний. Лупановые тритерпеноиды с 1,3-еноновым фрагментом в кольце А, связанные при C(2)-атоме углерода с электроноакцепторными группами, проявили высокую противоопухолевую активность и ингибировали продукцию оксида азота в активированных макрофагах. Модификация C-2 позиции лупановых тритерпеноидов гидроксильной, галоидной функциями или метилиденовым фрагментом привела к значительному усилению их цитотоксической активности.

Известно, что введение тройной связи в структуру тритерпеновых кислот при C(3)- или C(28)- атомах приводит к увеличению синтетического и биологического потенциала этих соединений. Вместе с тем о пентациклических тритерпеноидах, содержащих легко функционализируемые C-2 пропинильные заместители, в литературе не сообщалось.

Мы предположили, что реакции  $\alpha$ -алкилирования пропаргилбромидом енолятов металлов, генерированных из 3-кето тритерпеноидов под действием сильных оснований (KN, KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Bu<sup>t</sup>OK, KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Et<sub>3</sub>B) откроют новые перспективы для модификации природных тритерпеновых кислот, поскольку терминальная ацетиленовая связь в C-2 пропинильном

фрагменте обладает высоким потенциалом для реализации современных и широко используемых в синтетической органической химии реакций, таких как ацетилен-алленовая изомеризация, металл-катализируемые реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, внутри-молекулярная циклизация ацетиленовых кетонов или спиртов, ацетиленовое гомо- и кросс-сочетание.

**Цель и задачи исследования.** Разработка эффективного метода введения пропинильного фрагмента при С-2 позиции кольца А тритерпенового скелета и трансформация новых пропинильных производных тритерпеноидов через CuAAC-реакцию для получения новых биологически активных веществ.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Изучение реакции  $\alpha$ -алкилирования пропаргилбромидом енолятов металлов, генерированных из 3-кетопроизводных тритерпеноидов под действием сильных оснований.
2. Синтез ранее неизвестных С-2 пропинильных производных лупановых, урсановых и олеановых тритерпеноидов.
3. Изучение Cu(I)-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между пропинильными производными тритерпеновых кислот и азидами моно- и дисахаридов. Синтез библиотеки триазолил-связанных аналогов тритерпеновых сапонинов.
4. Дизайн и синтез новых триазолил-связанных гибридных молекул бетулиновая кислота - азидотимидин в качестве возможных мультитаргетных анти-ВИЧ агентов.

**Научная новизна работы.** Разработаны хемоселективные методы синтеза С-2 моно-пропинил и С-2 бис-пропинил замещенных тритерпеноидов лупанового, урсанового и олеанового типа, основанные на  $\alpha$ -алкилировании пропаргил бромидом енокситриэтилборатов или енолятов калия, генерированных из 3-кето тритерпеновых кислот под действием  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2 - \text{Et}_3\text{B}$  или  $\text{Bu}^t\text{OK}$  в диметоксиэтане (DME). Генерирование *in situ* енокситриэтилбората калия в DME позволило контролировать стереохимию процесса и снизило вероятность образования продуктов ацетилен-алленовой перегруппировки, ди- и полиалкилирования. Ацетилен-содержащие тритерпены являются универсальными блоками для синтеза новых фармакологически важных аналогов природных тритерпеновых кислот. В рамках данной диссертационной работы С-2 пропинильные производные тритерпеноидов успешно использованы в некоторых Cu-катализируемых реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинов и азидов (CuAAC-реакция или “клик”-химия).

Впервые осуществлен дизайн и синтез С-2 моно- и С-2 бис-1,2,3-триазолил-связанных аналогов сапонинов лупановых, урсановых и олеановых тритерпеноидов с использованием региоселективной CuAAC-реакции С-2 пропинильных производных тритерпеновых кислот с азидами перацетилированных сахаров. С целью оценки в фармакологических исследованиях взаимосвязи структура-цитотоксическая активность в полученных биоконъюгатах проварьированы типы тритерпенового агликона и сахарных звеньев, спейсированных моно- или бис-триазольными фрагментами через О- или N-гликозидные связи. Для конструирования в тритерпеноидах бис-триазольного линкера использована методология трехкомпонентного циклоприсоединения азида натрия и эпихлоргидрина к пропаргилгликозидам, протекающая с региоселективным раскрытием оксиранового кольца эпихлоргидрина в условиях “клик”-химии. С целью получения новых мультитаргетных антиретровирусных лекарств выполнена фармакофорная гибридизация производных бетулиновой кислоты с AZT (3'-азидо-3'-дезокситимидин), первым клинически доступным нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. Комбинация двух фармакологически активных молекул в гибридные соединения осуществлена через медь-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение, в котором исходными субстратами впервые послужили С-2 пропинильные производные

бетулиновой кислоты и бевиримата (3-О диметилсукцинат бетулиновой кислоты, известный ингибитор созревания ВИЧ), а также С-2 ацетилен содержащие тритерпеноиды с С-3 и С-28 фармакофорными группами, усиливающими противовирусную активность.

**Теоретическая и практическая значимость.** Разработаны селективные методы синтеза пентациклических тритерпеноидов лупанового, урсанового и олеанового семейства с легко функционализируемым ацетиленовым фрагментом. Полученные соединения могут быть использованы в лабораторной практике в качестве ключевых полупродуктов, доступных для дальнейших трансформаций в направленном синтезе новых потенциально фармакологически важных тритерпеноидов. Разработан новый подход для молекулярной гибридизации лупановых тритерпеноидов с азидотимидином (AZT). Новые гибридные молекулы «бетулиновая кислота – азидотимидин» представляют интерес для фармакологических исследований в качестве возможных анти-ВИЧ агентов.

В результате исследования *in vitro* цитотоксической активности полученных соединений в Национальном институте рака США (NCI) в отношении стандартной панели из 60 линий опухолевых клеток человека выявлен высокоактивный цитостатик – С-2 пропаргильное производное бетулиновой кислоты (7). Этот терпеноид проявил избирательное цитотоксическое действие в отношении субпанели клеточных линий рака толстой кишки и рака почек с величиной GI<sub>50</sub> 1.5 – 2.0 мМ.

**Методология и методы исследования.** Для синтеза новых биологически активных веществ использована широко востребованная в органическом синтезе Cu(I)-катализируемая реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения между органическими азидами и алкинами. При установлении строения органических соединений использованы современные физико-химические методы анализа: одномерная (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерная (HSQC, HMBC) спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия (Maldi TOF/TOF). Цитотоксическая активность исследовалась по стандартной методике в Национальном институте рака США (NCI) на панели, состоящей из 60 линий опухолевых клеток человека.

**Положения, выносимые на защиту.** Хемоселективные методы синтеза С-2 моно- и С-2 бис-пропинил замещенных тритерпеноидов лупанового, урсанового и олеанового типа, основанные на α-алкилировании пропаргил бромидом енокситриэтилборатов калия или енолятов калия, генерированных под действием KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> – Et<sub>3</sub>B или Bu<sup>t</sup>OK.

Синтез новых С-2 триазолил-связанных аналогов сапонинов пентациклических тритерпеноидов с использованием региоселективной Cu<sup>I</sup>-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (CuAAC- реакции) азидов перацетилированных сахаров и С-2 пропинильных производных тритерпеновых кислот.

Синтез новых С-2 (1,2,3-триазолил)-связанных конъюгатов лупановых тритерпеноидов с азидотимидином с использованием CuAAC-реакции.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность результатов проведенных исследований обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структур. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР, ИК, УФ спектроскопии (в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC) и масспектрометрии высокого разрешения.

**Апробация результатов.** Результаты работы доложены на IX международной конференции молодых ученых по химии «Mendeleev- 2015» (Санкт-Петербург, 2015), Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2015), XIX

Молодёжной конференции-школе по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), X Всероссийской научной конференции и школе молодых ученых «Химия и технология растительных веществ» (Казань, 2017), Научной конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2018), XXVIII Российской молодежной научной конференции с международным участием (Екатеринбург, 2018).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в международных журналах, включенных в список ВАК и индексируемых в системах Scopus и Web of Science, а также 6 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

**Личный вклад автора** состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации, проведении синтетических экспериментов, разработке методик синтеза новых соединений, подготовке полученных соединений к физико-химическим методам анализа и интерпретации полученных результатов, подготовке материалов к публикации в научных журналах, апробации полученных результатов на конференциях. Все данные и результаты, представленные в диссертации, принадлежат автору и получены им лично.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора, трех глав обсуждения результатов, экспериментальной части, списка цитируемой литературы, выводов и приложения. Объем диссертации составляет 170 страниц, включая 32 рисунка, 24 схемы, 3 таблицы и 165 ссылок на литературу.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Первая глава** посвящена обзору литературы, в котором проведен анализ потенциала CuAAC-реакции в синтезе биоактивных тритерпеноидов и стероидов. “Клик-химия” представляет собой одну из наиболее востребованных синтетических методологий органического синтеза в последнем десятилетии.

Возможности CuAAC-реакции успешно реализованы в области стероидов при создании новых лекарственных средств и в материаловедении при разработке жидкокристаллических, мицеллярных систем и гелаторов. С использованием CuAAC-методологии в химии тритерпеноидов получены перспективные противовирусные и антигипергликемические агенты. Однако на сегодняшний день потенциал CuAAC-реакции в направленных трансформациях тритерпеновых кислот недостаточно изучен. **Вторая глава** (обсуждение результатов) состоит из трех разделов, в которых обсуждаются результаты синтеза новых C-2 пропаргильных производных бетулиновой и урсоловой кислот, синтез новых C-2 триазилил-связанных аналогов сапонинов пентациклических тритерпеноидов с использованием CuAAC-реакции и синтез новых C-2 триазилил-связанных конъюгатов лупановых тритерпеноидов с азидотимидином в качестве потенциальных анти-ВИЧ агентов. **Третья глава** (экспериментальная часть) содержит перечень приборов и используемых в работе реактивов, методики синтеза и результаты физико-химического анализа полученных соединений. **В приложении** представлены данные одномерной ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) спектроскопии ЯМР конечных соединений.

### 1. Эффективный синтез новых C(2)-пропаргильных производных бетулиновой и урсоловой кислот

В синтезе производных пентациклических тритерпеноидов активно исследуются модификации C-3 и C-28 функциональных групп тритерпенового скелета. Перспективными, но гораздо менее исследованными являются трансформации кольца А тритерпеноидов в C(2)-

позиции. Так, лупановые тритерпеноиды с 1,3-еноновым фрагментом в кольце А, связанные при С(2)-атоме углерода с электроноакцепторными группами, проявили высокую противоопухолевую активность и ингибировали продукцию оксида азота в активированных макрофагах (Рисунок 1).

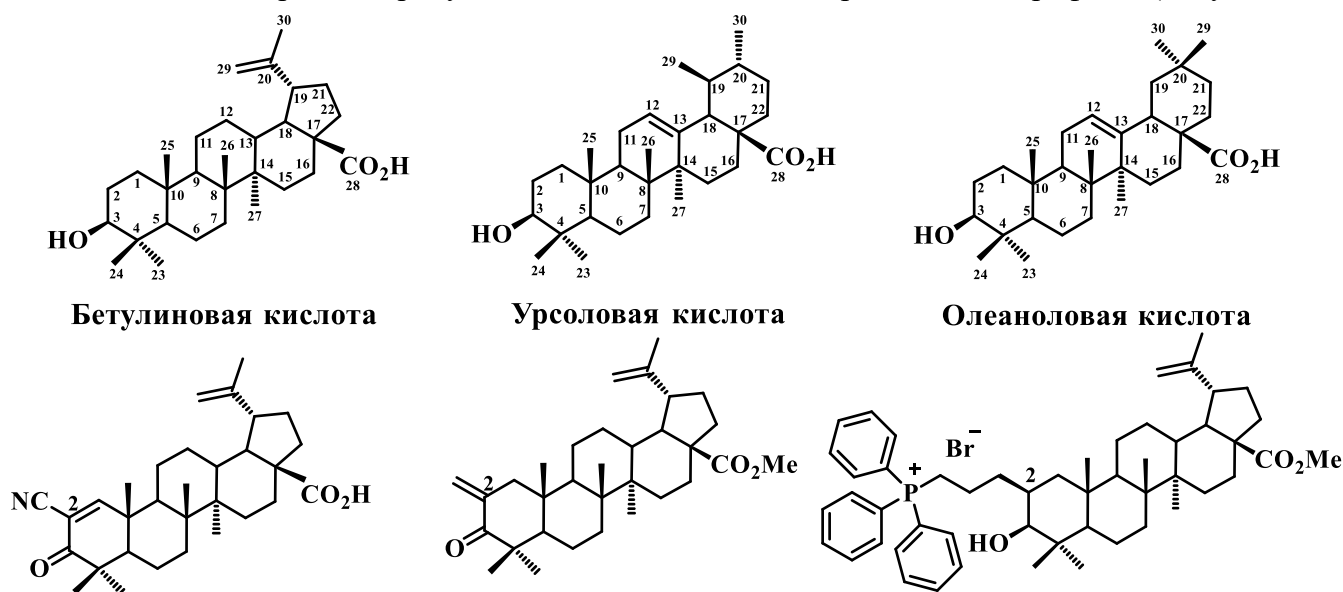


Рисунок 1 – Природные тритерпеновые кислоты и их модифицированные производные с высокой противоопухолевой активностью

Высокое цитотоксическое действие в отношении различных раковых клеток человека выявлено для С(2)-галоидных и С(2)-метиленовых производных 3-кето урсонной и олеаноновой кислот. Недавно были синтезированы С(2)-конъюгаты бетулиновой и дигидробетулиновой кислот с трифенилфосфониевым катионом, которые превзошли по противоопухолевой активности бетулиновую кислоту в 40-50 раз.

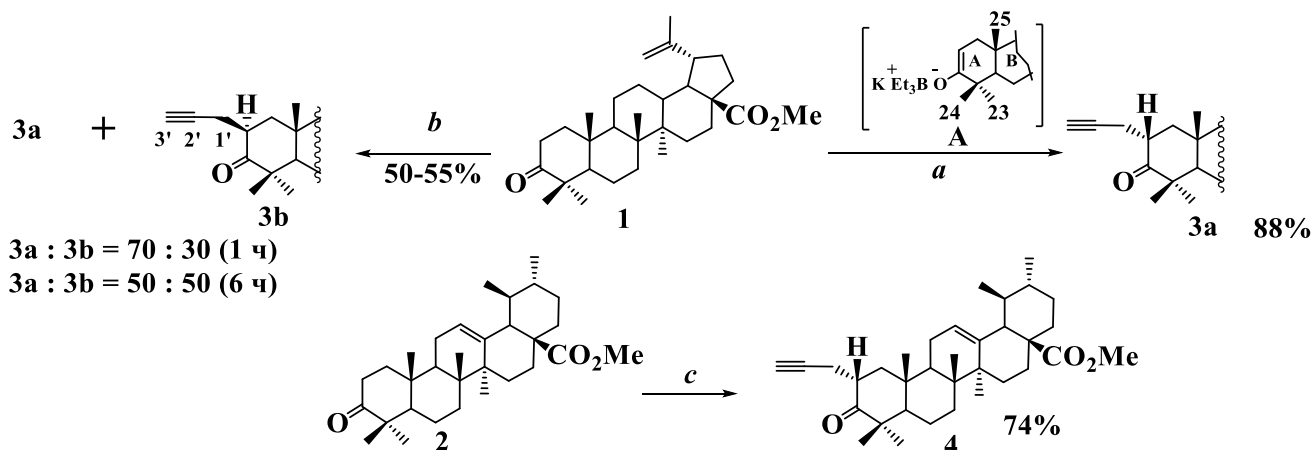
В синтезе новых ацетилен-содержащих производных тритерпеновых кислот мы использовали реакцию С-алкилирования пропаргилбромидом енолятов металлов, генерированных *in situ* из 3-оксомодифицированных тритерпеноидов.

Из литературы известно, что эффективными интермедиатами в реакциях С-алкилирования кетонов могут быть енокситриэтилбораты калия, которые получают взаимодействием кетонов с реагентами  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2\text{-Et}_3\text{B}$ ,  $\text{KN-Et}_3\text{B}$ ,  $\text{Bu}^t\text{OK-Et}_3\text{B}$  в растворителях эфирного типа (ТГФ, DME). Генерирование *in situ* в реакциях  $\alpha$ -алкилирования кетонов енокситриэтилбората калия позволяет контролировать регио- и стереохимию процессов и снижает вероятность образования продуктов ацетилен-алленовой перегруппировки, ди- и полиалкилирования. Первые наши попытки получить моно-пропинильное производное **3a** из тритерпеноида **1** при использовании оснований  $\text{KN-Et}_3\text{B}$ ,  $\text{Bu}^t\text{OK}$ , или  $\text{Bu}^t\text{OK-Et}_3\text{B}$ , были безуспешны. Выход целевого соединения **3a** из-за низкой конверсии процесса и/или образования продуктов олигомеризации не превышал 10%.

Однако обработка метилбетулоната **1** реагентом  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2\text{-Et}_3\text{B}$  в 1,2-диметоксиэтаноле (DME) с последующим добавлением в реакционную среду пропаргилбромидом (мольное соотношение **1**:  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2\text{-Et}_3\text{B}$ :  $\text{C}_3\text{H}_3\text{Br}$  = 1 : 1.3 : 4 : 1.5) за короткий период времени (1 ч) дала единственный продукт с выходом 88%, который представлял собой диастереоизомер **3a** с 2 $\alpha$ -пропинильной группой. Наблюдаемая нами хемоселективность, по-видимому, обусловлена образованием енокситриэтилбората калия А. Аналогичным путем, но при использовании системы растворителей DME–ТГФ (1:1) был проведен синтез С(2)-ацетилен замещенного метилурсоната **4** (схема 1).

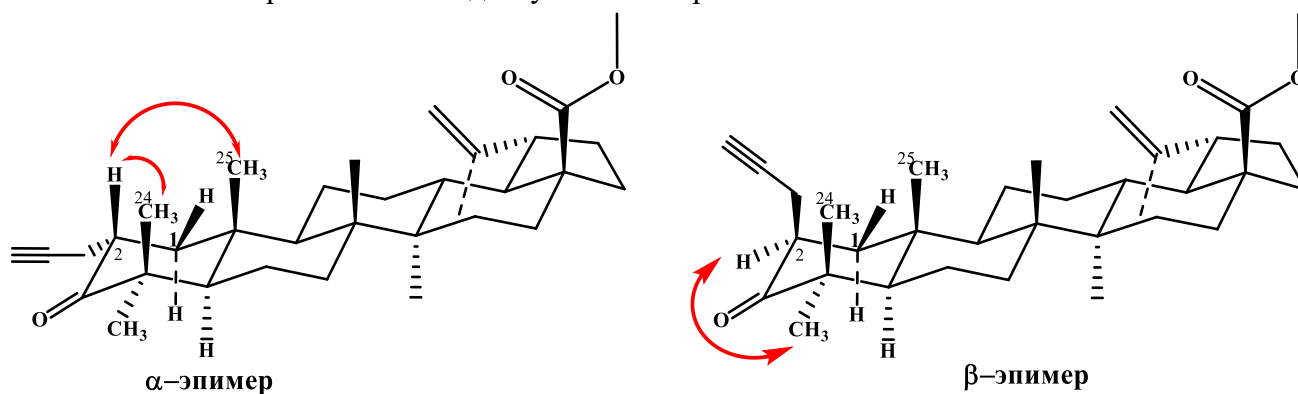
Реакция была чувствительна к условиям проведения. Так, при замене DME на ТГФ выход продукта **3a** из-за неполной конверсии субстрата составил 11% за 1 час. Повышение температуры реакции в DME до 80°C привело к образованию смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -эпимеров **3a** и **3b**, причем, содержание  $\beta$ -эпимера **3b** в смеси диастереоизомеров возрастало с увеличением продолжительности реакции: **3a:3b**= 70:30 (1 ч.), **3a:3b**= 50:50 (6 ч) (схема 1). Индивидуальный  $\beta$ -эпимер был выделен в виде узкой хроматографической фракции колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub>.

Схема 1



(a) KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>B, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>Br, DME, 24°C, Ar, 1 ч.; (b) KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>B, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>Br, DME, 80°C, Ar;  
(c) KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>B, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>Br, DME-ТГФ (1:1), 24°C, Ar, 1 ч.

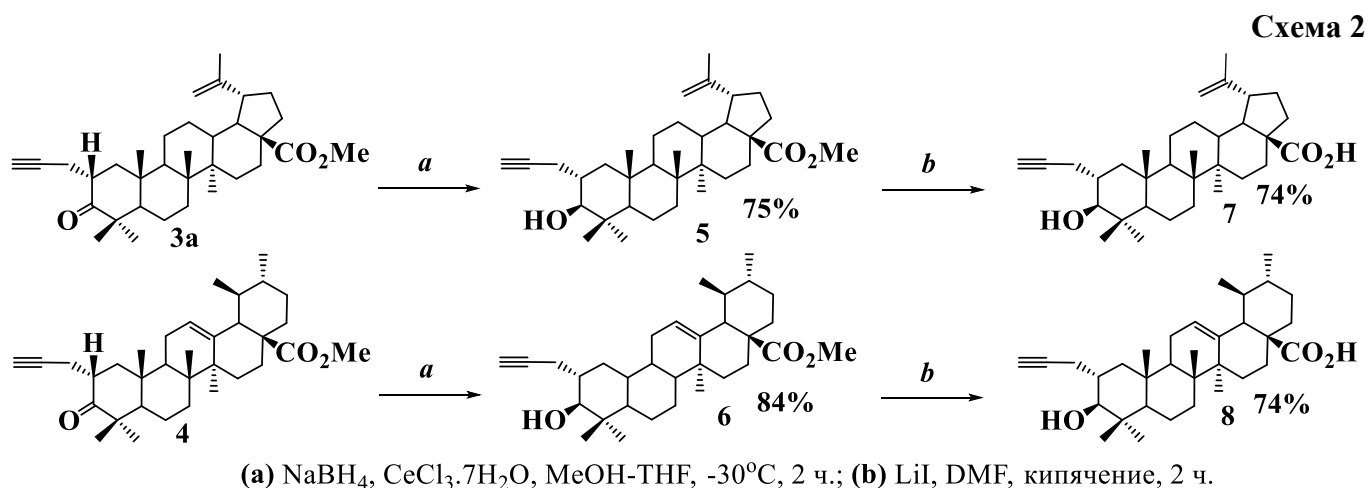
Абсолютная конфигурация C(2)-углеродного атома в соединениях **3a** и **3b** была определена на основании 2D ЯМР-спектроскопии. Так, в NOESY- спектре соединения **3a** присутствуют два дальних взаимодействия H-C(2) (2.84 м.д.) с протонами метильных групп Me(25) (1.13 м.д.) и Me(24) (1.05 м.д.). В NOESY- спектре соединения **3b** отсутствовал кросс пик метинового протона H(2) с протонами Me(25)-метильной группы и наблюдалось дальней взаимодействие с протонами  $\alpha$ -ориентированной метильной группы Me(23), что свидетельствовало об  $\alpha$ -ориентации протона H(2) и следовательно,  $\beta$ -ориентации пропаргильного фрагмента (Рисунок 2). Образование  $\beta$ -эпимера в более мягких условиях по сравнению с  $\alpha$ -эпимером, по-видимому, объясняется стерическими причинами. Наличие  $\beta$ -ориентированной метильной угулярной группы Me(25) при атоме углерода C-10 приводит к увеличению вероятности атаки углеродным электрофилом енолят-иона A со стерически более доступной  $\alpha$ -стороны.

Рисунок 2 – Корреляция, между протонами наблюдаемая в NOESY спектрах соединений **3a** и **3b**

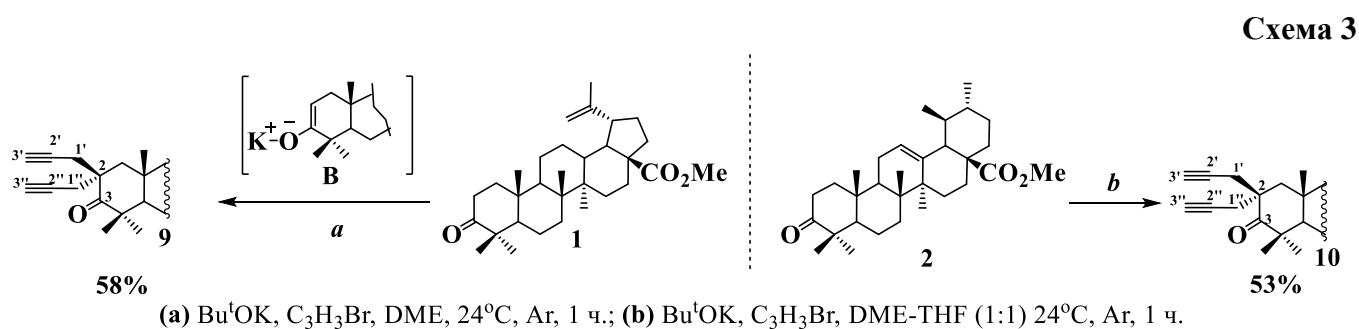


Восстановлением кетогруппы соединений **3a** и **4** с использованием  $\text{NaBH}_4$ , модифицированного  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , с высокой стереоселективностью были получены  $3\beta$ -эпимеры **5** и **6** (схема 2).

Найденная в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **5** и **6** КССВ ( $^3\text{J}_{\text{H}(2), \text{H}(3)} = 10$  Гц) протона  $\text{H}(3)$ - аксиальным протоном  $\text{H}(2)$ - свидетельствовала об аксиальном расположении протона  $\text{H}(3)$ - и, следовательно, экваториальном расположении ( $\beta$ -ориентации)  $\text{OH}$ -группы. Деблокированием стерически затрудненной карбоксильной функции в соединениях **5** и **6** галогенолизом под действием  $\text{LiI}$  в  $\text{DMF}$  были получены  $\text{C}(2)$ -алкинильные производные бетулиновой и урсоловой кислот **7** и **8** (схема 2).



Бис-пропинильные производные метиловых эфиров бетулиновой и урсоловой кислот **9** или **10** удалось получить при взаимодействии 3-кетотерпеноидов **1** или **2** с  $\text{Bu}^t\text{OK}$  в  $\text{DME}$ . В этой реакции, по-видимому, генерировался енолят-калия **B**, взаимодействие которого с избытком пропаргилбромида (мольное соотношение **1** или **2**:  $\text{Bu}^t\text{OK}:\text{C}_3\text{H}_3\text{Br} = 1: 3: 4.4$ ) привело к продуктам 2,2-бис-алкилирования – терпеноидам **9** и **10** с выходами 53 и 58% соответственно (схема 3).



Структура 2,2-бис-пропинильных производных тритерпеноидов **9** и **10** была подтверждена на основании данных спектров 2D ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ )-HMBC, HSQC и DEPT экспериментов. Так, в HMBC-спектре соединения **9** наблюдалась корреляция между сигналом четвертичного атома углерода  $\text{C}-2$  при  $\delta$  45.98 м.д. и сигналами двух пар метиленовых протонов  $\text{H}-1'$  и  $\text{H}-1''$  в пропинильных фрагментах при  $\delta$  2.58 м.д. и 2.69 м.д. (два дублета АВ-типа,  $^2J = 17.0$  Гц), и  $\delta$  2.86 м.д. и 2.25 м.д. (два дублета АВ-типа,  $^2J = 17.0$  Гц). В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  химические сдвиги геминальных  $\alpha$ - и  $\beta$ -ориентированных пропаргильных заместителей различались и находились, например, для соединения **9** в области 28.62 м.д., 31.01 м.д. (группа  $\text{CH}_2$ ), 79.67 м.д., 81.60 м.д. (группа  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 70.80 м.д., 71.61 м.д. (группа  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ).

Таким образом, разработаны хемоселективные методы синтеза C(2)-пропаргил замещенных производных тритерпеноидов лупанового и урсанового типа на основе реакции  $\alpha$ -алкилирования пропаргилбромидом енокситриэтилборатов калия или енолятов калия, генерированных из бетулоновой или урсановой кислот под действием  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2\text{-Et}_3\text{B}$  или  $\text{Bu}^t\text{OK}$ . Полученные соединения представляют собой реакционноспособные строительные блоки для синтеза новых потенциальных биологически активных веществ терпеноидной структуры.

В результате исследований *in vitro* цитотоксической активности соединений **3a-10** в Национальном институте рака США (NCI) в отношении стандартной панели из 60 линий опухолевых клеток человека был найден высокоактивный цитостатик – C-2 пропаргильное производное бетулиновой кислоты (**7**). Этот терпеноид проявил избирательное цитотоксическое действие в отношении субпанели клеточных линий рака толстой кишки и рака почек с величиной  $\text{GI}_{50}$  1.5 – 2.0  $\mu\text{M}$ .

## 2. Синтез новых C-2 триазол-связанных аналогов сапонинов пентациклических тритерпеноидов с использованием CuAAC – реакции

Сапонины – специфический класс широко распространенных в растительном мире вторичных метаболитов. Молекулы этих биологически активных веществ содержат пентациклический тритерпеноидный или стероидный агликон, названный сапогенином и одну или более сахарных цепей, связанных O-гликозидной связью с гидрофобным полициклическим ядром в разных позициях. Тритерпеноидные сапонины отличаются большим разнообразием структур и демонстрируют широкий спектр биологической и фармакологической активностей, таких как гемолитическая, цитотоксическая, противовоспалительная, антимикробная и гипополидемическая активности. К настоящему времени синтезирована большая группа природных и неприродных гликозидов лупанового, урсанового и олеанового семейства с использованием классических методов образования гликозидных связей при C-3 и/или C-28 атомах тритерпенов. Предполагается, что связывание гидрофильных сахарных звеньев с молекулами тритерпеноидов может улучшить их водорастворимость, абсорбцию и усилить фармакологические свойства. Конъюгаты пентациклических тритерпеноидов с сахарами, связанные 1Н-1,2,3-триазольными кольцами, исследованы в ограниченном числе работ. В связи с этим открытым остается вопрос, как замена традиционной O-гликозидной связи на искусственный биологически активный 1,2,3-триазольный линкер может повлиять на биологическую активность триазолил-содержащих аналогов тритерпеновых сапонинов.

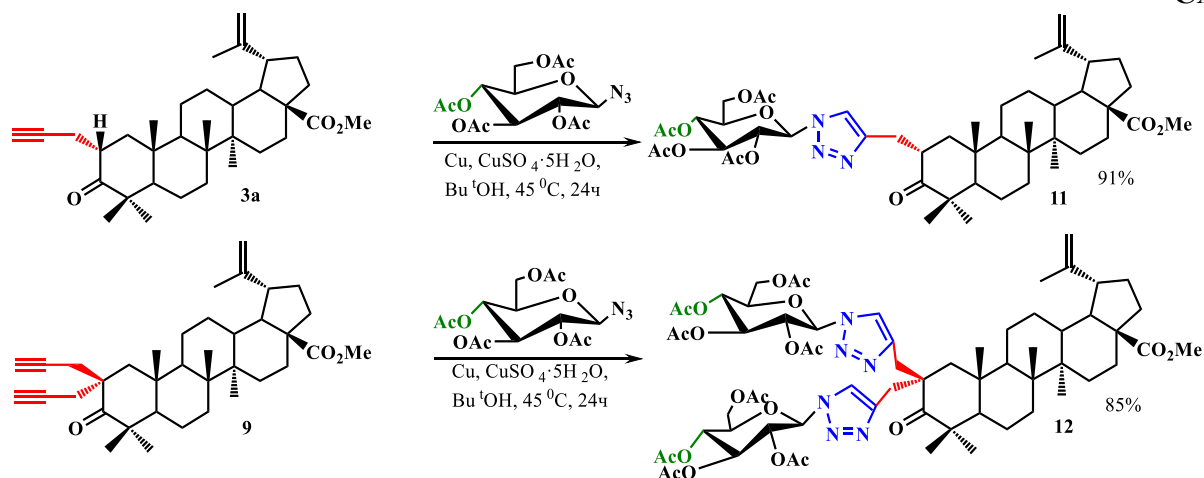
Нами синтезированы ранее неизвестные 1,2,3-триазольные конъюгаты лупановых, урсановых и олеановых тритерпеноидов с моно- и дисахаридами на основе катализируемой  $\text{Cu}^{\text{I}}$  реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к ацетиленам (CuAAC-реакция). В последнее десятилетие реакция CuAAC широко востребована в медицинской и биологической химии. Хотя триазольные мостиковые группы не содержатся в природных продуктах, они имеют ряд привлекательных свойств, таких как высокая метаболическая стабильность, водорастворимость и способность образовывать водородные связи с многочисленными ферментами.

Условия реакции подбирали на примере взаимодействия 2 $\alpha$ -пропаргилбетулоната **3a** с азидом перацетилированной глюкозы **14**. При использовании классического катализатора в CuAAC-реакции аскорбата натрия в системе  $\text{Bu}^t\text{OH-H}_2\text{O}$  в разных соотношениях выход целевого продукта через 17-20 часов не превысил 30%. Высокий выход целевого соединения **11** (91%) был

достигнут при проведении реакции в течение 20-24 часов в Bu<sup>t</sup>OH в присутствии порошка Cu и CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (схема 4).

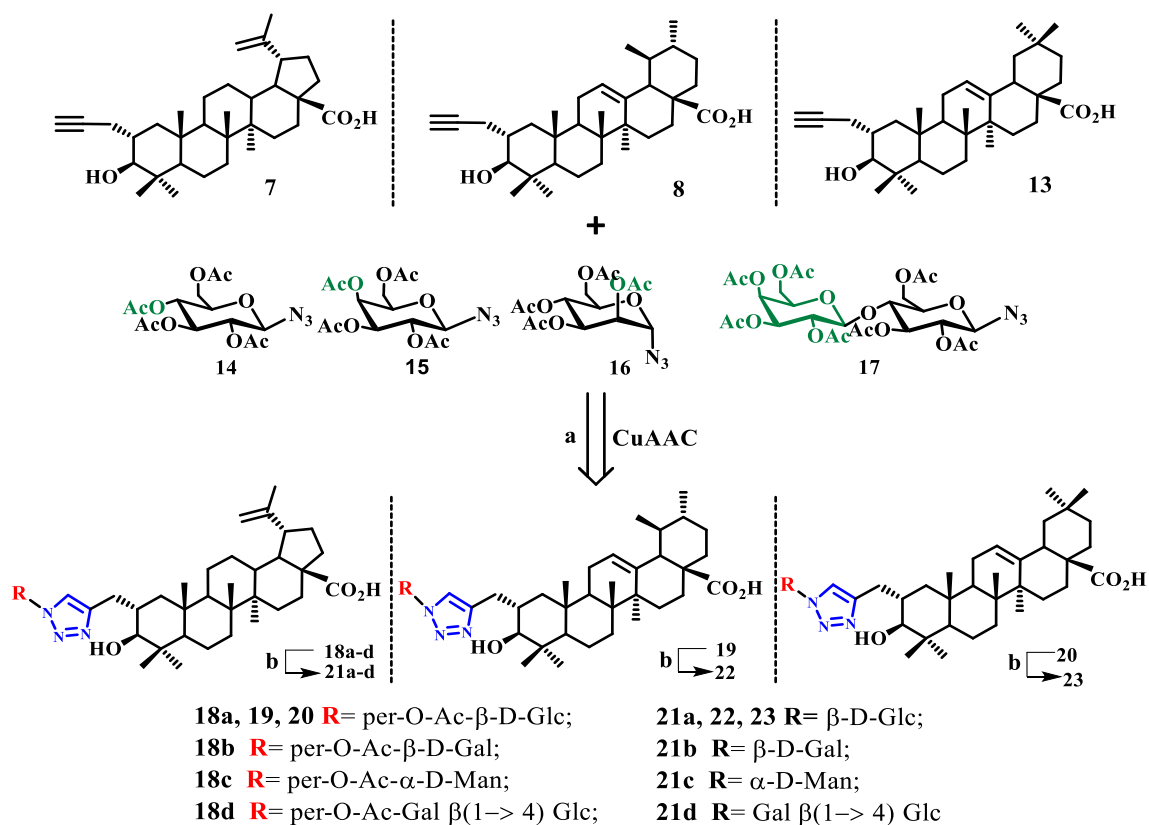
При взаимодействии глюкопиранозилазида **14** с бис-пропинильным производным **9** в реакцию вовлекались оба С-2 α- и С-2 β-пропинильных заместителя.

Схема 4



Для получения триазилилгликопиранозидов тритерпеноидов лупанового, урсанового и олеанового семейства **18a-d**, **19**, **20** использовали С-2 пропинильные производные бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот **7**, **8**, **13** и гликозилазиды **14-17**, полученные взаимодействием пер-О-ацетилированных β-D-глюкозы, β-D-галактозы, α-D-маннозы и β-D-лактозы с триметилсилилазидом в присутствии SnCl<sub>4</sub> (схема 5). Катализируемую Cu<sup>I</sup> реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения между тритерпеноидами **7**, **8**, **13** и азидами сахаров **14-17** проводили в ранее разработанных нами условиях.

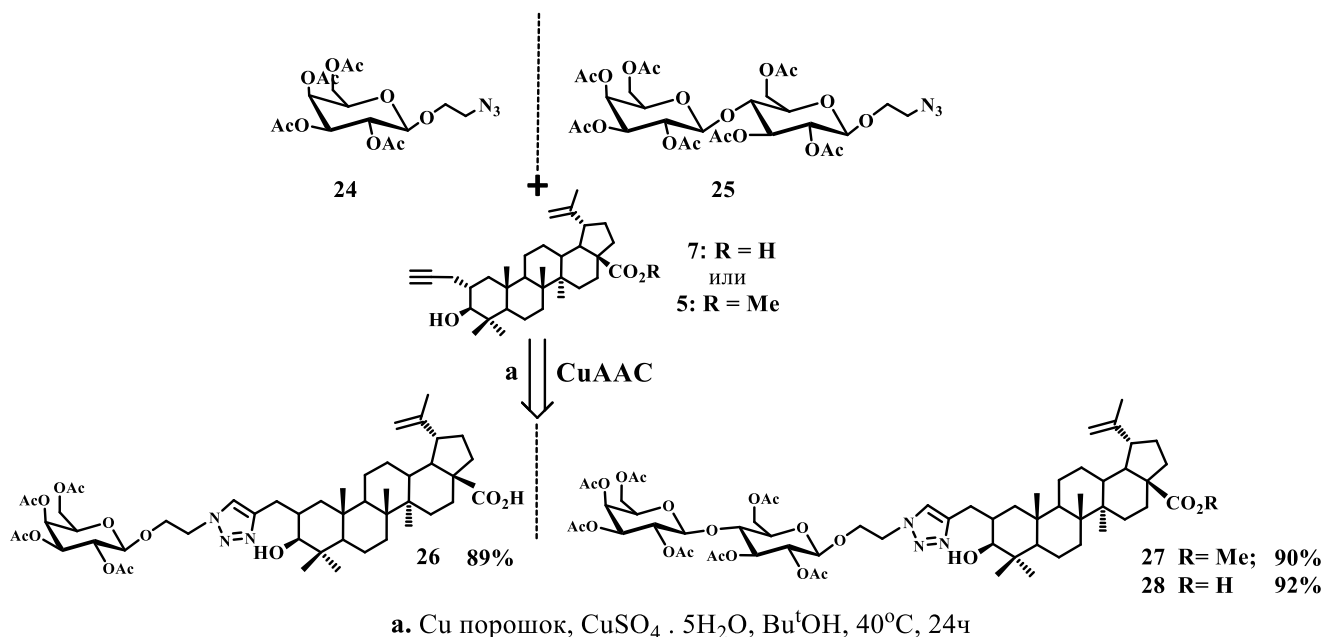
Схема 5



a. Cu порошок, CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O, Bu<sup>t</sup>OH, 40°C, 24ч; b. Et<sub>3</sub>N, MeOH, H<sub>2</sub>O, 20°C, 4ч.

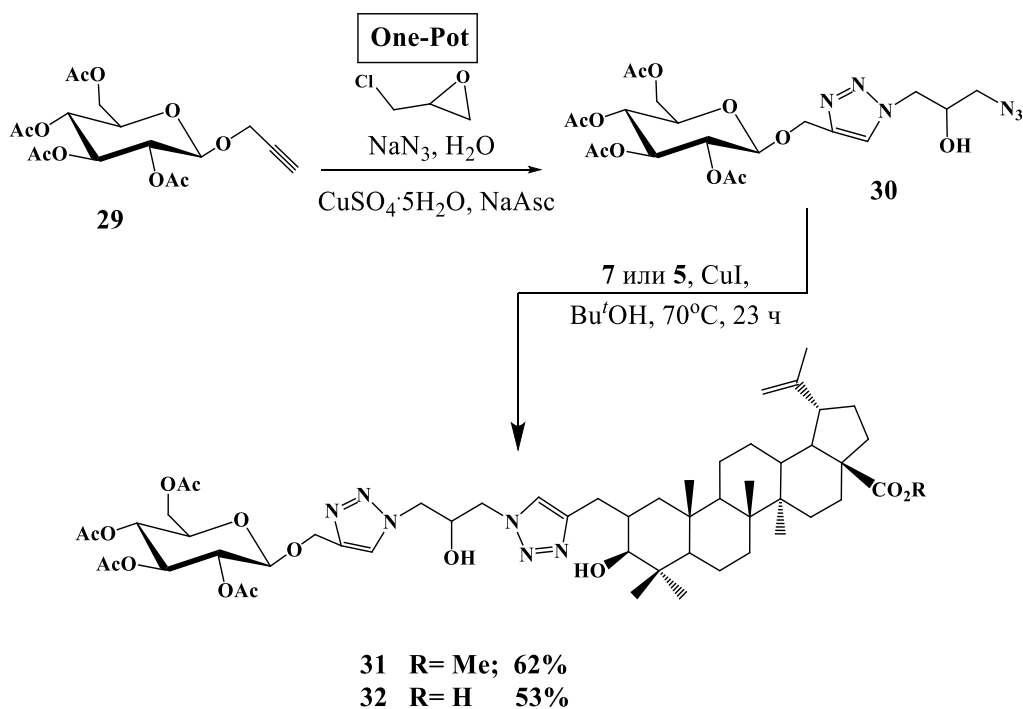
Следует отметить, что в конъюгатах **18a-d**, **19**, **20**, **21a-d**, **22** и **23** 1,2,3-триазольный цикл и сахар связаны N-гликозидной связью. С целью увеличения структурного разнообразия биоконъюгатов «сахар-тритерпеноид» нами были получены соединения **26-28**, в которых триазольное кольцо спейсировано с сахарным звеном через O-гликозидную связь. Синтез проведен путем взаимодействия азидоэтилгликозидов перацетатов галактозы **24** и лактозы **25** с пропиным производным бетулиновой кислоты **7** или метилбетулината **5**. Азиды **24** и **25** получали гликозилированием защищенных сахаров 2-бромэтанолом в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с последующим взаимодействием бромэтилгликозидов с  $\text{NaN}_3$  в ДМФА (схема 6).

Схема 6



Для конструирования в гликозилированных тритерпеноидах бис-триазольного линкера мы использовали методологию трехкомпонентного циклоприсоединения азиды натрия и эпихлоргидрина к пропаргилгликозидам, протекающего с региоселективным раскрытием оксиранового кольца эпихлоргидрина в условиях CuAAC. В качестве исходного сахарного субстрата выбрали  $\beta$ -пропаргилгликозид 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозы **29**, который синтезировали взаимодействием коммерчески доступного пентаацетата  $\beta$ -D-глюкопиранозы с пропаргилловым спиртом. «One-pot»-конденсация пропаргилгликозида **29** с избытком эпихлоргидрина (2.0 экв.) и  $\text{NaN}_3$  (4.0 экв.) в присутствии  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  и аскорбат натрия в  $\text{H}_2\text{O}$  при комнатной температуре дала с приемлемым выходом (56%) триазиолилазидоспирт **30**, который вовлекли в  $\text{Cu}^I$ -катализируемую конъюгацию с тритерпеноидами **7** и **5** (схема 7).

Сочетание между алкином **5** и триазиолилазидом **30** в присутствии порошка  $\text{Cu}$  и  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  в  $\text{Bu}^t\text{OH}$  при  $40^\circ\text{C}$  дало биоконъюгат **31** с выходом, не превышавшим 20%. Не удалась наша попытка получить соединение **31**, используя  $\text{CuI}$  в присутствии диизопропилэтиламина при кипячении в ТГФ, вероятно, из-за низкой реакционной способности триазиолилазида **30**. Целевой продукт **31** был получен с выходом 62% путем катализируемого  $\text{CuI}$  взаимодействия триазиолилазида **30** с алкином **5** в  $\text{Bu}^t\text{OH}$  при  $70^\circ\text{C}$  в течение 23 ч. В этих условиях взаимодействие соединений **30** и **7** дало конъюгат **32** с выходом 53%. Конъюгаты **31** и **32** представляли собой хроматографически неразделимую смесь R/S – диастереоизомеров (1:1, данные ЯМР  $^1\text{H}$ ) относительно углеродного атома  $\text{CH-OH}$  в бис-триазольном линкере.



Структуры всех полученных соединений подтверждены данными одномерных ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , АРТ), двумерных гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерных экспериментов (HSQC, HMBC). Образование триазольных колец подтверждено появлением в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **18a-d**, **19**, **20**, **21a-d**, **22**, **23**, **26-28** характеристических сигналов  $\text{CH}=\text{C}-\text{N}$  в области 7.33-8.04 м.д. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигналы [1,5]-триазольных углеродных атомов  $\text{CH}=\text{C}-\text{N}$  и  $\text{CH}=\text{C}-\text{N}$  проявлялись в области 120.3-124.8 и 146.3-147.9 м.д., соответственно.

При тестировании на цитотоксическую активность в Национальном институте рака США гликозидных производных тритерпеноидов **21a-d**, **22**, **23** в одной концентрации ( $10^{-5}$  М) все соединения проявили слабое цитотоксическое действие, которое не соответствовало критериям отбора для второго этапа испытаний в пяти различных дозах.

Таким образом, с использованием катализируемой  $\text{Cu}^{\text{I}}$  реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между алкинами и азидами синтезирована серия новых С-2 гликоконъюгатов тритерпеноидов лупанового, урсанового и олеанового семейства, в которых сахарный фрагмент и тритерпеновое ядро связаны биологически активными линкерами – моно- или бис-1Н-1,2,3-триазольными кольцами.

### 3. Синтез новых С-2 (1,2,3-триазолил) -связанных конъюгатов лупановых тритерпеноидов с азидотимидином в качестве потенциальных анти – ВИЧ агентов

Среди полученных многочисленных полусинтетических производных бетулина и бетулиновой кислоты особого внимания заслуживают новые потенциальные анти - ВИЧ агенты, демонстрирующие противовирусную активность в наномолярных концентрациях (бевиримат и его аналоги) (Рисунок 3).

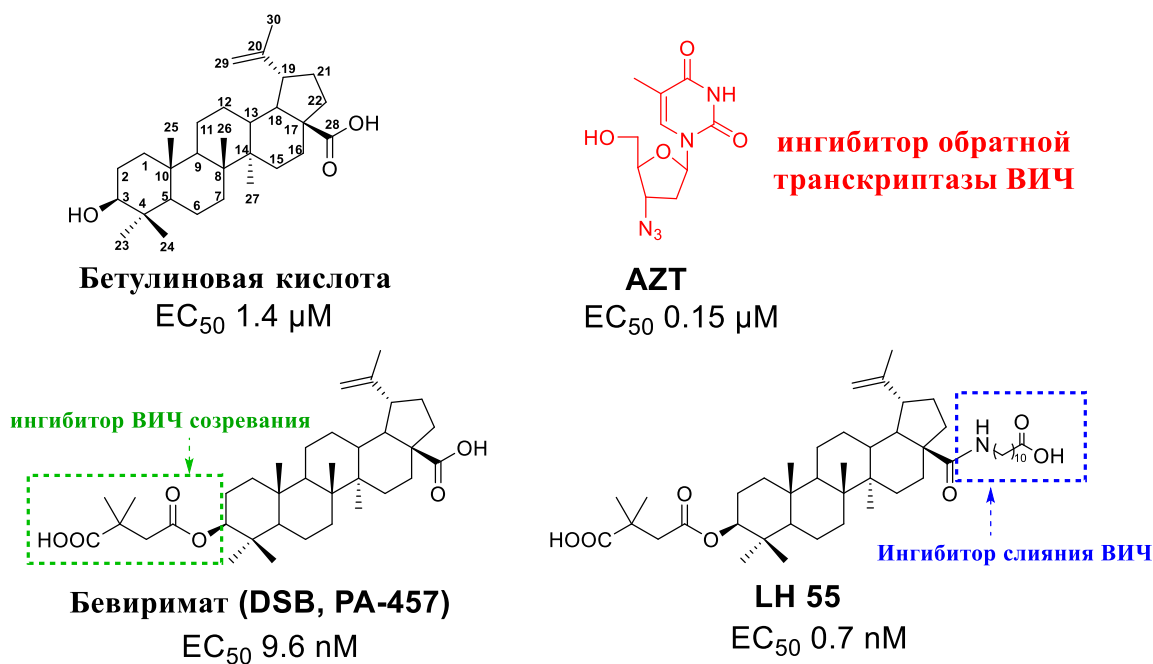


Рисунок 3 – Структура бетулиновой кислоты и ее производных с анти-ВИЧ-1 активностью

Исследования закономерностей взаимосвязи “структура-активность” лупановых тритерпенов с анти-ВИЧ-1 действием показали, что по механизму противовирусного действия производные бетулиновой кислоты в зависимости от структуры С-3 и С-28 фармакофоров подразделяются на два типа. С-3 ацильные производные бетулиновой или дигидробетулиновой кислот относятся к анти-ретровирусным соединениям нового класса, ингибиторам вирусной протеазы, которой принадлежит ключевая роль в созревании ВИЧ на поздней стадии репликации вируса. Так, наиболее перспективный в этой группе анти-ВИЧ агентов 3-О-(3',3'-диметилсукцинил) бетулинат (DSB, PA-457, MPC-4326 или бевиримат) препятствует расщеплению капсидного прекурсора p25 (CA-sp1) в зрелый капсид p24(CA), что приводит к образованию морфологически дефективных, неинфекционных вирусных частиц. В отличие от бевиримата и его 3-О ацильных аналогов С-28 амидные производные бетулиновой кислоты действуют на начальной стадии внедрения ВИЧ-1 в клетку человека, препятствуя слиянию вируса с клеточной плазматической мембраной. Конструирование двух параллельных боковых цепей при С-3 и С-28 атомах лупанового скелета дало би-функциональные мультитаргетные анти-ретровирусные соединения. Эта категория лупановых тритерпеноидов показала лучший противовирусный профиль (усиленное подавление вируса и контроль над лекарственно-устойчивыми штаммами ВИЧ-1) по сравнению с соответственными моно-производными бетулина и бетулиновой кислоты (Рисунок 3).

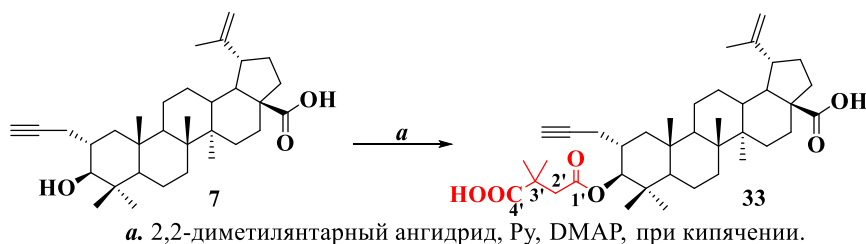
В нескольких работах, с целью получения новых мультитаргетных анти-ретровирусных лекарств была выполнена фармакофорная гибридизация производных бетулина и бетулиновой кислоты с AZT (3'-азидо-3'-дезокситимидин), первым клинически доступным нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. Комбинации двух фармакологически активных молекул в гибридные соединения осуществлялись через реакции этерификации или медь-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение, в которых одна или обе С-3 и С-28 фармакофорные группы, оказывающие значительное влияние на противовирусную активность, были вынуждено заменены на остаток молекулы AZT.

Мы разработали новый подход к синтезу триазолил-связанных биоконъюгатов AZT с лупановыми тритерпеноидами с использованием CuAAC – реакции. В эти реакции вовлечены

производные бетулиновой кислоты с терминальным ацетиленовым фрагментом при С-2 позиции кольца А. Разработанный подход позволил расширить синтетические возможности для варьирования структуры С-3 и С-28 боковых цепей в тритерпеновом фрагменте гибридных соединений AZT-тритерпеноид. Возможности и перспективы этого подхода продемонстрированы на примере синтеза серии из девяти новых С-2 триазилил-связанных конъюгатов AZT с производными бетулиновой кислоты.

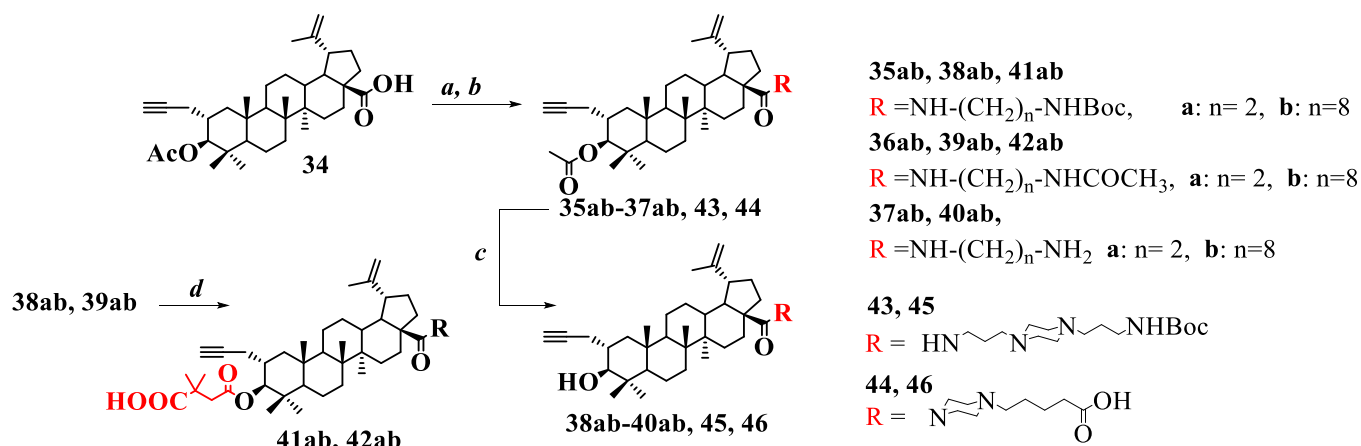
Реакцией тритерпеноида **7** с 2,2-диметилянтарным ангидридом при кипячении в пиридине в присутствии DMAP получили С-2 пропилильный аналог бевиримата **33** с выходом 40% (схема 8).

Схема 8



Синтез С-3 и/или С-28-моно- и бифункциональных производных бетулиновой кислоты, использованных в дальнейшем в качестве субстратов в CuAAC-реакции с AZT, был проведен, как показано на схеме 9. Пропинилзамещенную бетулиновую кислоту **34**, трансформировали в карбоксиамиды **35ab-37ab**, **43** и **44** путем взаимодействия, предварительно полученного (С)28-хлорангидрида с некоторыми диаминами, содержащими свободные или моно-защищенные первичные аминогруппы или встроенный в алкановые цепи пиперазиновый фрагмент. При этом при выборе аминов, мы исходили из литературных данных о том, что аналоги бевиримата, содержащие соответствующие С-28 амидные боковые цепи, демонстрировали улучшенный противовирусный профиль по сравнению с бевириматом. Так, встраивание пиперазинового фрагмента в С-28 боковую цепь аналогов бевиримата дало соединения с высокой анти-ВИЧ репликационной активностью в отношении резистентных к бевиримату вирусных штаммов.

Схема 9



**a.** (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C-20°C;

**b.** NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub> или BocNH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, n=2,8 или 5-пиперазин пентановая кислота или N-Вос-бисаминопропилпиперазин, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24°C;

**c.** 4N NaOH, MeOH, ТГФ, 20°C;

**d.** 2,2-диметилянтарный ангидрид, Py, DMAP, при кипячении

Омыление тритерпеноидов **35ab-37ab**, **43** и **44** действием 4н NaOH в MeOH-ТГФ дало тритерпеноиды **38ab-40ab**, **45**, **46**, часть из которых (соединения **39a**, **45**, **46**) были напрямую вовлечены в CuAAC-реакцию с AZT с получением гибридных молекул **50 – 52**. Амиды **38ab** и **39ab** ацилировали 2,2-диметилянтарным ангидридом с получением тритерпеноидов **41ab** и **42ab** с выходом 42-90% (схема 9 и рисунок 4).

Полученные эфиры **41ab**, **42ab** использовали в фармакофорной гибридизации с AZT как C-3 и C-28 бифункциональные аналоги бетулиновой кислоты. Наши попытки вовлечь в CuAAC реакцию тритерпеноиды **40ab**, содержащие в боковой цепи первичные аминогруппы, не увенчались успехом. Биоконъюгаты были получены с низким выходом, а их выделение методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> было затруднительно из-за низкой хроматографической подвижности полярных соединений. Взаимодействие C-2 пропаргильных производных бетулиновой кислоты **7** и **34** с AZT под действием CuI в Bu<sup>t</sup>OH при 70°C дало после очистки методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> целевые соединения **47** и **48** с выходом 70% и 55% соответственно (Рисунок 4).

Однако в этих условиях взаимодействие пропинильных производных **33**, **41ab** и **42ab** с AZT протекало в течение длительного времени, а выход конечных продуктов не превышал 32%. Значительное влияние на условия проведения реакции и выход конъюгатов оказала замена растворителя Bu<sup>t</sup>OH на DMSO. При использовании CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O и аскорбата натрия в DMSO CuAAC-реакция при комнатной температуре в течение 2-3 ч привела к целевым триазол-содержащим конъюгатам **49 - 56** с выходом 60-73% после хроматографической очистки продуктов на SiO<sub>2</sub> от растворителя и следовых количеств меди и реагентов.

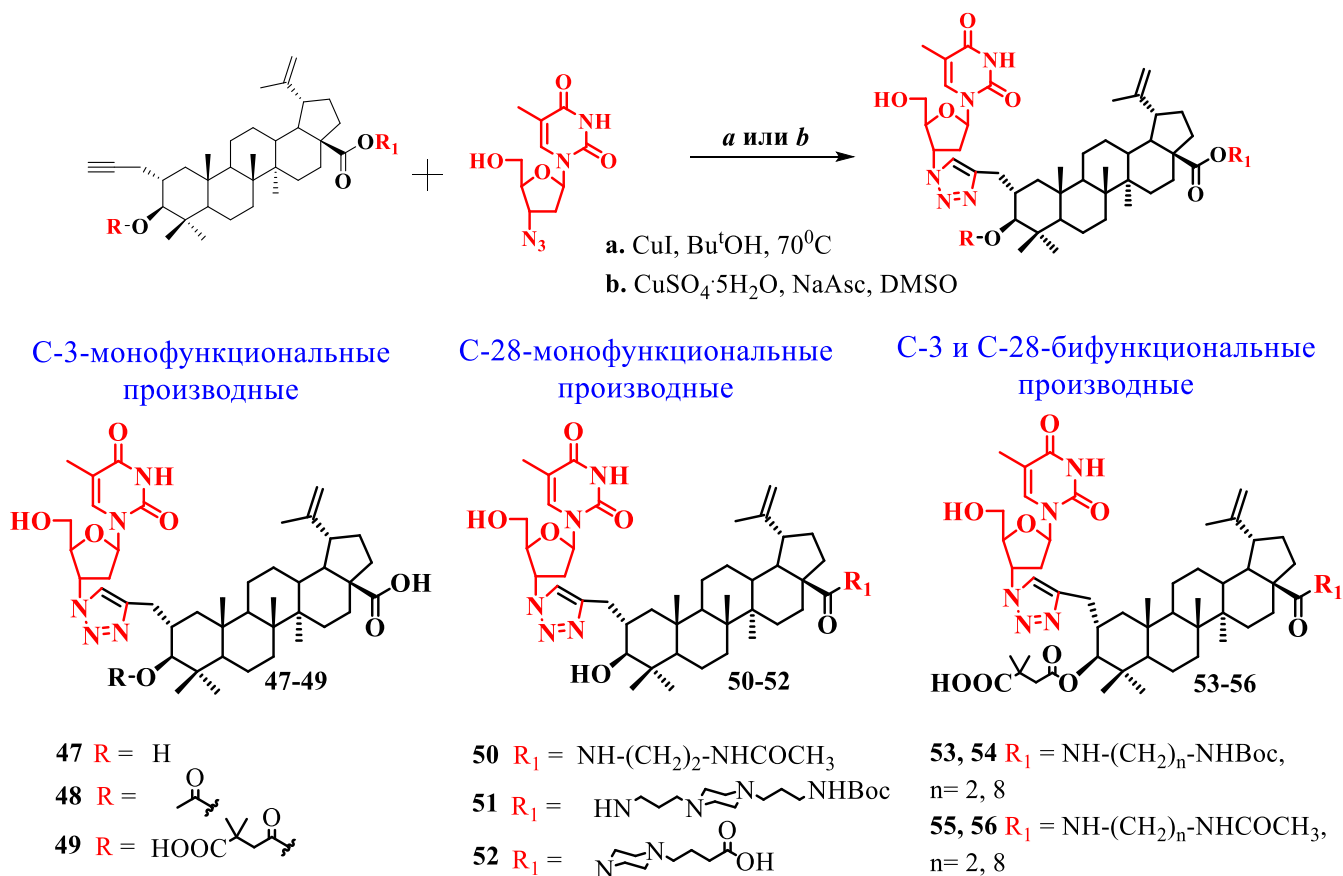


Рисунок 4 – CuAAC-реакция в синтезе конъюгатов AZT с C-3 и/или C-28-моно- или бифункциональными аналогами бетулиновой кислоты



Структуры всех полученных соединений подтверждены данными одномерных ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , АРТ), двумерных гомо- (COSY, NOESY) и гетероэкспериментов (HSQC, HMBC). Известно, что этерификация бетулиновой кислоты 2,2-диметилянтарным ангидридом при кипячении в пиридине в присутствии DMAP приводит к смеси 3-О-(3,3'-диметилсукцинил)- и 3-О-(2,2'-диметилсукцинил)- производных бетулиновой кислоты с преимущественным образованием 3,3'-диметилсукцинил изомера (соотношение региоизомеров 95:5). Полученные нами диметилсукцинильные эфиры **33**, **41ab** и **42ab** и их конъюгаты **49**, **53** - **56** после хроматографической очистки на  $\text{SiO}_2$  были индивидуальными соединениями по результатам ВЭЖХ-анализа и ЯМР-спектроскопии. Так, структура сукцинильной группы соединения **33** была подтверждена на основании данных спектров 2D ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ )-HMBC, в которых наблюдалась корреляция между сигналами метиленовых протонов при  $\delta$  2.67 и 2.73 м.д. (два дублета АВ-типа,  $J$  15.0 Гц) и сигналом карбонильного углерода С-1' при  $\delta$  171.01 м.д. Сигналы протонов геминальных метильных групп Me-3' коррелировали с сигналом при 183.39 м.д., который принадлежал атому карбоксильной группы С-4'. Отнесение химического сдвига при  $\delta$  171.01 м.д. к карбонильному углероду С-1' следовало из корреляции с сигналом протона Н-3.

Таким образом, нами синтезированы новые три-замещенные производные бетулиновой кислоты, содержащие 3-О-ацильные, С-28-амидные боковые цепи и пропилильный заместитель при С-2 позиции кольца А лупанового ядра, включая аналоги ранее выявленных анти-ВИЧ соединений-лидеров **33**, **42b** и **46**. Полученные тритерпеноиды, успешно вовлечены в конъюгацию с AZT с использованием CuAAC.

### Заключение

Впервые синтезированы пропилильные производные пентациклических тритерпеноидов, в которых терминальный ацетиленовый фрагмент связан с кольцом А тритерпенового ядра углерод-углеродной связью. Новые тритерпеноиды имеют богатый синтетический потенциал, который в дальнейшем может быть использован в катализируемых переходными металлами реакциях, таких как кросс-сочетание с арилгалогенидами, ацетилен-алленовая изомеризация, ацетиленовая димеризация и внутримолекулярная циклизация ацетиленовых кетонов и спиртов. Эти, востребованные в органическом синтезе, трансформации открывают дополнительные возможности для получения широкого круга биологически активных веществ терпеновой структуры. В выполненном исследовании потенциал терминальной ацетиленовой функции тритерпеноидов успешно реализован в CuAAC-реакции с азидами сахаров для получения триазолил-связанных аналогов сапонинов, и в молекулярной гибридизации с известным анти-ВИЧ лекарством – азидотимидином.

### Выводы

1. Разработан эффективный синтетический подход к введению пропилильного фрагмента в С-2 позицию пентациклических тритерпеноидов, с использованием которого синтезированы ацетилен-содержащие аналоги бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот. Новые тритерпеноиды вовлечены в качестве ключевых полупродуктов в синтез потенциально фармакологически активных соединений через CuAAC-реакции.
2. Разработаны селективные методы синтеза С-2 моно- и С-2 бис-пропилил замещенных производных тритерпеноидов лупанового, урсанового и олеанового типа на основе  $\alpha$ -алкилирования пропаргилбромидом енокситриэтилборатов калия или енолятов калия,

генерированных *in situ* под действием  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2 - \text{Et}_3\text{B}$  или  $\text{Bu}^t\text{OK}$  из 3-кето модифицированных тритерпеновых кислот. Реакции моноалкилирования тритерпеноидов пропаргилбромидом с высокой стереоселективностью (89%) привели к диастереоизомерам с 2- $\alpha$  ориентированной пропинильной группой.

3. Впервые синтезированы С-2 моно и С-2 бис-1,2,3-триазолил-связанные аналоги сапонинов лупановых, урсановых и олеановых тритерпеноидов с использованием региоселективной  $\text{Cu}^I$ -катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения ( $\text{CuAAC}$ ) азидов перацетилованных сахаров и С-2 пропинильных производных тритерпеновых кислот. Найдены эффективные  $\text{Cu}^I$ -содержащие катализаторы и растворители, позволившие получить с высоким выходом структурно разнообразные биоконъюгаты “сахар-тритерпеноид”, в которых триазольное кольцо спейсерировано с сахарным звеном через О-гликозидную или N-гликозидную связи. При исследовании цитотоксической активности *in vitro* в Национальном институте рака США поученные триазолил-связанные аналоги сапонинов проявили слабое цитотоксическое действие.

4. На основе  $\text{Cu}^I$  – катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между алкинами и азидами разработан новый синтетический путь к потенциальным анти-ВИЧ агентам, конъюгатам лупановых тритерпеноидов с 3'-азидо-3'-дезокситимидином (AZT), связанным триазольным кольцом при С-2 позиции кольца А тритерпенового ядра. Синтетические возможности нового подхода продемонстрированы на примерах получения серии гибридных молекул «тритерпеноид-AZT». В  $\text{CuAAC}$ - фармакофорную гибридизацию с AZT успешно вовлечены С-2 пропаргил замещенные бетулиновая кислота, бевиримат и их моно- и бифункциональные производные с боковыми цепями при С-3 и/или С-28 позициях.

5. Аналог бетулиновой кислоты с С-2 пропинильным заместителем **7** показал хорошую антипролиферативную активность на 21 клеточных линиях ( $\text{GI}_{50}$  меньше 2,0  $\mu\text{M}$ ) в испытаниях *in vitro*, выполненных в Национальном институте рака США (NCI) на стандартной панели, состоящей из 60 линий опухолевых клеток человека.

#### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. Spivak, A. Yu. Effective synthesis of novel C(2)-propargyl derivatives of betulinic and ursolic acids and their conjugation with  $\beta$ -D-glucopyranoside azides via click chemistry / A. Yu. Spivak, R. R. Gubaidullin, **Z. R. Galimshina**, D. A. Nedopekina, V. N. Odinokov // *Tetrahedron*. – 2016. – V. 72. – P. 1249-1255.
2. Спивак, А. Ю. Синтез новых С-2 триазолсвязанных аналогов сапонинов пентациклических тритерпеноидов / А. Ю. Спивак, **З. Р. Галимшина**, Д. А. Недопёкина, В. Н. Одинокоев // *Химия природных соединений*. – 2018. – № 2. – С. 265-272.
3. Spivak, A. Yu. Click chemistry-assisted synthesis of novel C-2 triazole-linked betulinic acid conjugates with azidothymidine as possible anti-HIV agents / A. Yu. Spivak, D. A. Nedopekina, **Z. R. Galimshina**, R. R. Khalitova, Z. R. Sadretdinova, V. N. Odinokov // *Arkivoc*. – 2018. – V. 7. – P. 1-19.
4. Gubaidullin, R. R. Synthesis of novel [3,2-b] furan-fused pentacyclic triterpenoids via gold - Catalyzed intramolecular heterocyclization of 2-alkynyl-3-oxotriterpene acids / R. R. Gubaidullin, R. R. Khalitova, **Z. R. Galimshina**, A. Yu. Spivak // *Tetrahedron*. – 2018. – V. 74. – P. 1888-1897.

**5. Galimshina, Z. R.** Synthesis of novel C(2)-glucosylated lupane and ursane triterpenoids by employing a click chemistry approach / **Z. R. Galimshina, R. R. Gubaidullin, D. A. Nedopekina, R. R. Khalitova, A. Yu. Spivak** // IX International conference of young scientists on chemistry „Mendeleev- 2015”: сб. тезисов докладов. Saint Petersburg, 2015. – P. 238-239.

**6. Галимшина, З. Р.** Эффективный синтез новых C(2)-пропаргильных производных бетулиновой и урсоловой кислот и их использование в клик реакции с азидами  $\beta$ -D-глюкопиранозидов / **З. Р. Галимшина, Р. Р. Губайдуллин, Д. А. Недопёкина, Р. Р. Халитова, А. Ю. Спивак** // Всероссийская молодежная конференция. Достижения молодых ученых: химические науки: сб. тезисов докладов. Уфа, 2015. – С. 63-64.

**7. Галимшина, З. Р.** Алкин-азидный подход («клик»-реакции) в синтезе конъюгатов тритерпеноидов лупановой и урсановой группы с сахарами / **З. Р. Галимшина, Д.А. Недопёкина, Р. Р. Губайдуллин, Д. С. Ярмухаметова, А. Ю. Спивак** // XIX Молодёжная конференция-школа по органической химии: сб. тезисов докладов. Санкт-Петербург, 2016. – С. 77-79.

**8. Недопёкина, Д. А.** Эффективный синтез C(2)-триазол связанных гликозилированных производных природных тритерпеновых кислот / **Д. А. Недопёкина, З. Р. Галимшина, А. Ю. Спивак** // X Всероссийская научная конференция и школа молодых ученых «Химия и технология растительных веществ»: сб. тезисов докладов. Казань, 2017. – С. 227-228

**9. Недопёкина, Д. А.** «Клик» - синтез триазол – связанных конъюгатов бетулиновой кислоты с азидотимидином в качестве новых мультитаргетных анти-ВИЧ агентов. / **Д. А. Недопёкина, З. Р. Галимшина, А. Ю. Спивак** // Научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней»: сб. тезисов докладов. Красновидово, 2018. – С. 170-172

**10. Недопёкина, Д. А.** Синтез триазол-связанных конъюгатов лупановых тритерпеноидов с азидотимидином в качестве новых потенциальных мультитаргетных анти-ВИЧ агентов / **Д. А. Недопёкина, З. Р. Галимшина, А. Ю. Спивак** // XXVIII Российская молодежная научная конференция с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В. А. Кузнецова: сб. тезисов докладов. Екатеринбург, 2018. – С. 17-18.