

*На правах рукописи*



**Петрова Анастасия Валерьевна**

**СИНТЕЗ 1,2,3-ТРИАЗОЛИЛ-, 1,2,3,4-ТЕТРАЗОЛИЛ- И  
ПРОПАРГИЛАМИНОАЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Уфа – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лабораториях органических функциональных материалов и биорегуляторов насекомых Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН))

**Научный руководитель:** **Хуснутдинова Эльмира Фанилевна**  
кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

**Официальные оппоненты:** **Талипов Рифкат Фаатович**  
доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической и биорганической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет»

**Саломатина Оксана Владимировна**  
кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Сыктывкар

Защита состоится 16 июня 2021 г. в 16 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 002.198.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, д. 69 (УФИХ УФИЦ РАН, конференц-зал). Тел./факс: (347)2356066. E-mail: dissovetioh@gmail.com

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/2021/03/2021\\_petrovaav\\_disser.pdf](http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2021/03/2021_petrovaav_disser.pdf)

Автореферат разослан 26 апреля 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 002.198.02  
кандидат химических наук

Цыпышева И. П.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Современные задачи здравоохранения и биобезопасности, нацеленные на увеличение продолжительности и качества жизни людей, а также угроза пандемий инфекционных заболеваний, ставят перед научным сообществом задачи своевременного реагирования на них, в том числе путем создания новых эффективных лекарственных средств. Значительную роль в качестве базовых молекул для химической модификации и получения веществ с разнообразной биологической активностью играют вторичные метаболиты растений, к которым относятся тритерпеноиды. *N*-Содержащие ациклические и гетероциклические функциональные группы зарекомендовали себя в качестве наиболее значимых фармакофорных фрагментов, поэтому модификация тритерпеноидов путем введения таких заместителей является одним из приоритетных направлений органической и медицинской химии.

**Степень разработанности темы.** В настоящее время в литературе представлено значительное число публикаций, в том числе обзорных статей по синтезу и использованию в медицинской химии *N*-гетероциклических производных тритерпеноидов. Интерес обусловлен возможностью введения 1,2,3-триазолил- и 1,2,3,4-тетразолил- фрагментов по нескольким ключевым положениям тритерпенового остова. Были получены разнообразные серии производных по положениям C3 и C28, реже по C2 и C30, а в качестве исходных платформ использовались, в основном, нативные тритерпеноиды и их аналоги в виде C3- и/или C28-ацилатов. В то же время об использовании в качестве основы тритерпеноидов более сложной структуры (к примеру, А-секо-, конденсированные с кольцом А гетероциклические производные), полученных в несколько стадий, практически не упоминалось. В связи с этим, синтез новых *N*-содержащих производных тритерпеноидов на основе их функционализированных аналогов, в том числе молекул с более глубоким преобразованием базовой молекулы, является перспективным направлением получения новых фармакологически активных агентов.

**Цель и задачи диссертационного исследования.** Целью работы является синтез новых производных тритерпеноидов ряда лупана, олеанана и урсана, содержащих аминокильные и *N*-гетероциклические фрагменты в боковых цепях, перспективных в качестве противораковых и антидиабетических агентов. В соответствии с целью работы поставлены следующие задачи:

- синтез функциональных производных, содержащих тройную связь в положениях C5 и C19 остова, реакцией ацетил-тритерпеноидов (продуктов озонирования по изопропенильным фрагментам) с  $\text{PCl}_5$ , их модификация с

использованием реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения и Манниха;

- изучение реакционной способности тритерпеноидов с модифицированным остовом (индолы, карбоксамиды, А-секо- и нор-производные) в реакциях *N*-пропаргилирования и цианоэтилирования с последующим превращением в 1,2,3-триазолил- и 1,2,3,4-тетразолил-производные;
- изучение особенностей протекания реакции *N*-пропаргилирования тритерпеновых кислот;
- использование потенциала изопропенильной группы 2-циано-3,4-секо-тритерпеноидов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения;
- скрининг противоопухолевой и антидиабетической активности полученных соединений.

**Научная новизна работы.** Путем последовательных трансформаций (озонолиз, взаимодействие с  $PCl_5$ ) синтезирован новый метил 2-циано-3,4-секо-5-алкинил-олеан-9(11),12(13)-диен-28-оат.  $Cu(I)$ -Катализируемым 1,3-диполярным циклоприсоединением ( $CuAAC$ ) C19- и C5-алкинилпроизводных ряда лупана и олеанана с различными азидами получены новые C19- и C5-(1,2,3-триазолил)-производные. Впервые показана возможность введения тройной связи через *MH*-группу индольного цикла и C28-альдегидную группу с получением оригинальных алкинилпроизводных – ключевых полупродуктов в синтезе потенциально активных оснований Манниха. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения синтезированы гибридные молекулы с фрагментами 1,2,3-триазолила или вторичного амина, конъюгированные через аминокислотный линкер. Впервые в  $CuAAC$  реакцию были вовлечены глубоко модифицированные лупановые А-секо моно- и диазидо-тритерпеноиды с получением производных с фрагментом триазола. При проведении реакции *N*-пропаргилирования тритерпеновых кислот с использованием пропаргиламина гидрохлорида впервые выделены и охарактеризованы C17-метилоксазолилпроизводные, образующиеся *in situ* в качестве продуктов внутренней циклоизомеризации. Взаимодействием бетулонового альдегида и метил 2-циано-3,4-секо-4-аль-олеаноата с дицианометаном в условиях реакции Кневенагеля получены новые C28- и C24-непредельных нитрилы.

**Теоретическая и практическая значимость.** Обнаружена внутренняя циклизация алкиниламидной группы, образующейся в процессе их *N*-пропаргилирования с использованием гидрохлорида пропаргиламина, с образованием метилоксазолилпроизводных. Показана возможность синтеза и модификации по реакции Манниха алкилированных индолотритерпеноидов путем введения заместителя к атому азота индольного цикла. Показана

возможность функционализации тритерпеновых альдегидов в реакции Кневенагеля с получением ценных для дальнейших модификаций C28- и C24-непредельных нитрилов. Установлено, что направление реакции цианоэтилирования акрилонитрилом 3-оксотритерпеноидов и выход продуктов реакции зависит от структуры полициклического остова.

В результате скрининга синтезированных соединений выявлены 28-нор-17-(5-метилоксазол-2-ил)-2-циано-3,4-секо-луп-4(23),20(29)-диен и метил 3,4-секо-2-(1*H*-тетразол-5-ил)-луп-4(23),20(29)-диен-28-оат, обладающие противоопухолевой активностью *in vitro* в отношении клеток лейкемии, меланомы, немелкоклеточного рака легких, рака толстой кишки, ЦНС, яичников, почек, предстательной и молочной железы. 3-*O*-[2-(1*H*-тетразол-5-ил)этил]-24-этилхолан-5-ен был выявлен как наиболее активный ингибитор  $\alpha$ -глюкозидазы ( $IC_{50}$  0.04  $\mu$ M). Полученные результаты вносят вклад в развитие синтетической и теоретической органической химии, а также имеют существенное значение для создания новых биологически активных соединений в отношении социально значимых заболеваний.

**Методология и методы исследования.** При выполнении исследования были использованы современные методы органической химии, в том числе описанные в литературе способы модификации тритерпеновых соединений. Выделение и очистка продуктов проводились методами осаждения, экстракции, колоночной хроматографии, перекристаллизации. Для установления структур и физических свойств полученных соединений использовались физико-химические методы: спектроскопия ядерного магнитного резонанса, в том числе двумерные корреляционные эксперименты, масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, элементный анализ, определение температуры плавления и поляриметрия. Исследования противоопухолевой активности проводилось в Национальном институте рака (NCI, США). Исследования антидиабетической активности проводилось во Вьетнамской академии наук и технологий (VAST, Ханой).

**Положения, выносимые на защиту:**

Cu(I)-катализируемые реакции C19- и C5-алкинилтритерпеноидов с получением C19- и C5-1,2,3-триазолилпроизводных и оснований Манниха;

синтез пропаргилированных по различным положениям структуры производных тритерпеноидов и их вовлечение в Cu-катализируемые «click»-реакцию и реакцию Манниха;

синтез 1,2,3-триазолилпроизводных на основе А-секо моно- и диазидо-тритерпеноидов;

синтез производных, содержащих фрагмент нитрила по различным ключевым положениям остова с последующим 1,3-диполярным циклоприсоединением с  $\text{NaN}_3$ .

**Степень достоверности и апробация результатов.** При выполнении данного исследования было синтезировано 104 соединения, из них 77 ранее не описанных, достоверность строения и чистота которых была подтверждена с применением современного испытательного и аналитического оборудования: масс-спектрометрии,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, в том числе, с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов.

Результаты работы апробированы на российских и международных научных конференциях, в том числе представлены в виде устных и стендовых докладов на II Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2017), V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, 2018).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 9 статей в российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, и рецензируемых и индексируемых в признанных международных системах цитирования Web of Science и Scopus, 3 тезиса докладов на российских и международных конференциях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 159 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы (143 пункта), приложения. Диссертация содержит 47 схем, 25 рисунков, 1 таблицу.

**Личный вклад автора.** Автором выполнена синтетическая экспериментальная часть работы, сбор и обработка литературных данных, при активном участии проведена интерпретация и анализ полученных результатов, подготовка научных статей и тезисов докладов к публикации. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 16-33-60204, 18-33-00313) и по теме Госзаданий № АААА-А20-120012090023-2, АААА-А19-119020890014-7. Спектры ЯМР записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

*Автор выражает искреннюю благодарность д.х.н., проф. Казаковой О.Б. за выбор темы исследования, всестороннюю поддержку и ценные советы. Автор благодарен д.х.н., проф. Куковинец О.С. за квалифицированные научные консультации.*

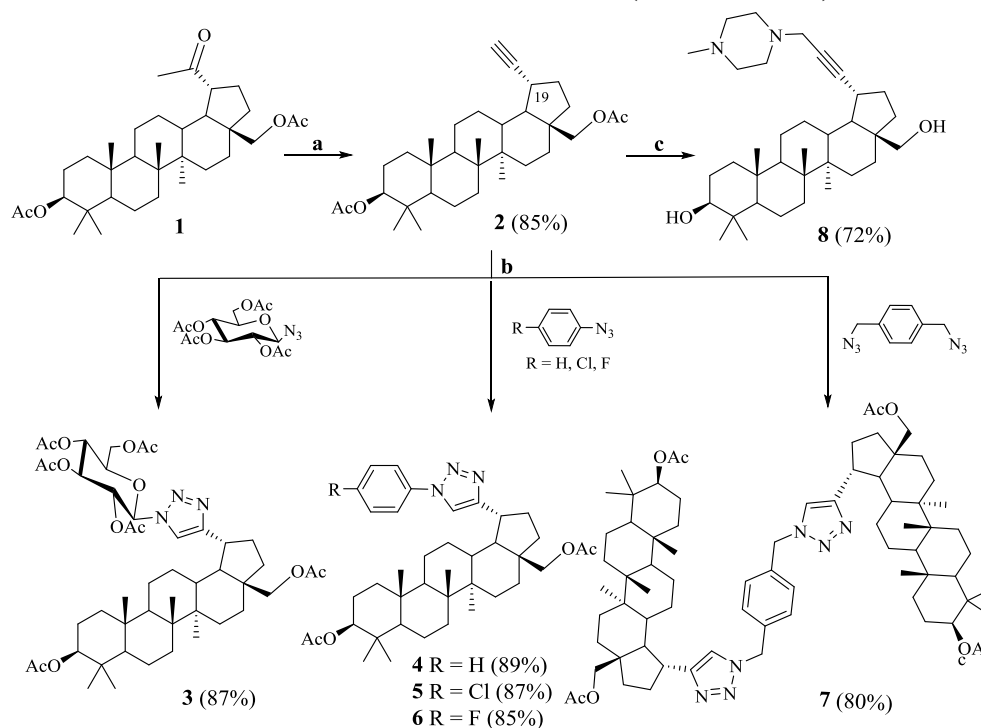
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный обзор посвящен анализу примеров использования реакции Cu-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе новых производных тритерпеноидов с противоопухолевыми, противовирусными, антипаразитарными и другими свойствами. В главе «Обсуждение результатов» представлены результаты выполненного исследования. Глава «Экспериментальная часть» содержит методики синтеза и физико-химические характеристики новых соединений.

### 1. Алкинилтритерпеноиды в синтезе 1,2,3-триазилилпроизводных и оснований Манниха

#### 1.1 Синтез C5- и C19-алкинилтритерпеноидов и их модификация с использованием реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения и Манниха

Алкинилпроизводное **2** получали взаимодействием 3,28-диацетокси-20-оксо-бетулина **1** с  $\text{PCl}_5$  в среде сухого пиридина в присутствии ДМАП с выходом 85% (схема 1). Синтез C19-(1,2,3-триазилил)-производных **3-7** осуществляли реакцией **2** с азидом пентаацетата глюкозы, азидобензолом и его хлор- и фторзамещенными аналогами, а так же с 1,4-бис(азидометил)бензолом (схема 1).



**Реагенты и условия:** а.  $\text{PCl}_5$ , ДМАП, пиридин, 100 °С; б. соответствующий азид, 0.01 экв.  $[\text{Cu}(\mu\text{-OH})(\text{TMEDA})]_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 23 °С, аргон; с. *N*-метилпиперазин, параформ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{CuI}$ , 1,4-диоксан, 60 °С.

Схема 1

Основные примеры реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, представленные в литературе, заключаются в использовании катализатора Cu(I), генерируемого *in situ* из  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  в присутствии Na-*L*-Asc в смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ . Первоначально, реакция **2** с 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-1-азидо-1-дезоксид- $\beta$ -D-глюкопиранозой в данных условиях приводила к искомому 1,2,3-триазолу **3** с выходом 20%. Проведение процесса в различных растворителях ( $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ , *трет*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$ ), а также повышение температуры не привело к увеличению выхода продуктов реакции. В результате подбора условий реакции **2** с азидом сахара в присутствии различных катализаторов Cu было показано, что использование  $\text{CuSO}_4/\text{Cu}$  в *трет*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  повышает выход триазола **3** до 60%. Применение коммерчески доступного биядерного комплекса  $[\text{Cu}(\mu\text{-OH})(\text{TMEDA})]_2\text{Cl}_2$  в среде сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  позволило увеличить выход соединения **3** до 87% после 10 ч реакции. C19-(1,2,3-триазолил)производные с ароматическим фрагментом **4-6** получены в аналогичных условиях с выходами 85-89%. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения алкина **2** и 1,4-бис(азидометил)бензола получен ожидаемый 1,2-аддукт **7** с выходом 80%.

Структура соединений **3-7** установлена с использованием ЯМР спектроскопии. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  присутствовал характерный сигнал атома водорода триазолилфрагмента в области  $\delta$  7.21-7.63 м.д. Протон при аномерном атоме углерода углеводного фрагмента в соединении **3** проявлялся в виде дублета ( $J$  9.0 Гц) при  $\delta$  5.81 м.д.. Сигналы ароматических протонов соединений **4-6** обнаруживались в области  $\delta$  7.21-7.75 м.д. в виде мультиплетов, а для соединения **7** в виде уширенного синглета в области  $\delta$  7.18 м.д. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  характерными были сигналы углеродов двойной связи триазольного кольца при  $\delta$  117-119 м.д. ( $\text{C}2'$ ) и 154-155 м.д. ( $\text{C}1'$ ).

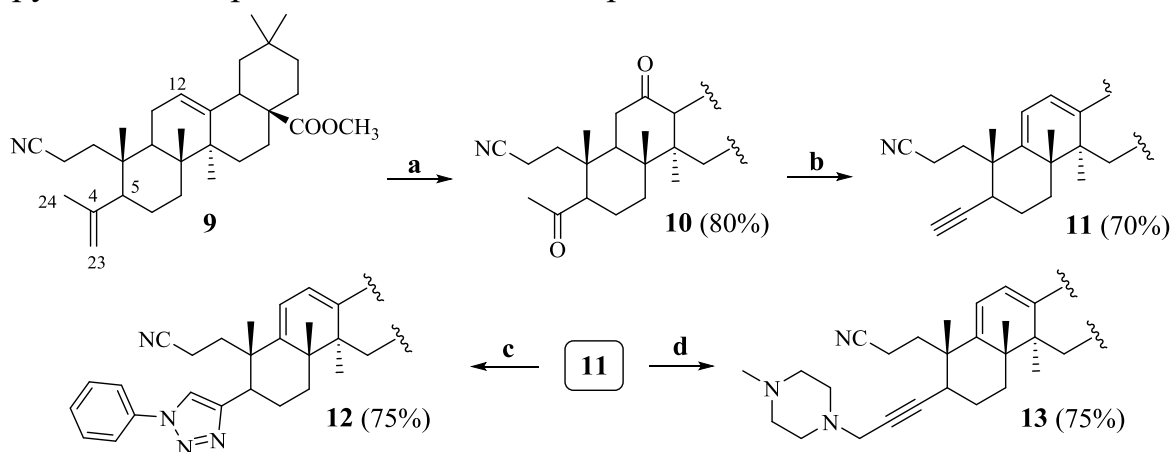
A-секо-тритерпеноиды, содержащие изопропенильную группу в кольце A, так же могут служить исходной платформой для синтеза алкинилпроизводных. Аналогичными превращениями метилового эфира 2-циано-3,4-секо-23-нор-4,12-диоксо-олеаноловой кислоты **10** был получен 2-циано-3,4-секо-5-алкинил-олеан-9(11),12(13)-диен **11** с выходом 70% (схема 2). Реакция **11** с азидобензолом в присутствии  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  и Na-*L*-Asc в ДМФА привела к 1,2,3-триазолу **12** с выходом 69% (схема 2). Для соединения **12** сигнал протона триазолилфрагмента наблюдался в области  $\delta$  7.65 м.д. в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  присутствовали сигналы атомов углерода гетероциклического кольца при  $\sim$ 118 м.д. (CH) и  $\sim$ 150 м.д. (C).

Трехкомпонентная конденсация аминов, параформа и ацетиленов (реакция Манниха) является эффективным одностадийным методом синтеза потенциально биологически активных соединений. Тритерпеновые алкины **2** и



**11** вовлекали во взаимодействие с *N*-метилпиперазином в условиях реакции Манниха (вторичный амин, параформальдегид, NaOAc, CuI) с получением пропаргиламиноалкильных производных **8** и **13** с выходами 72 и 75% (схемы 1, 2).

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений наблюдались сигналы фрагмента *N*-метилпиперазина: метильной группы в виде синглета в области  $\delta$  2.27 м.д. (для соединения **8**) и 2.52 м.д. (для соединения **13**) и метиленовых групп в виде мультиплета в области  $\delta$  ~2.38-2.71 м.д. Сигналы тройной связи обнаруживались при ~81 и 90 м.д. в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ .



**Реагенты и условия:** а.  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ ; б.  $\text{PCl}_5$ , ДМАП, пиридин,  $100\text{ }^\circ\text{C}$ ; в.  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3$ , Na-*L*-Asc,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , ДМФА,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ ; д. *N*-метилпиперазин, параформ, NaOAc, CuI, 1,4-диоксан,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ .

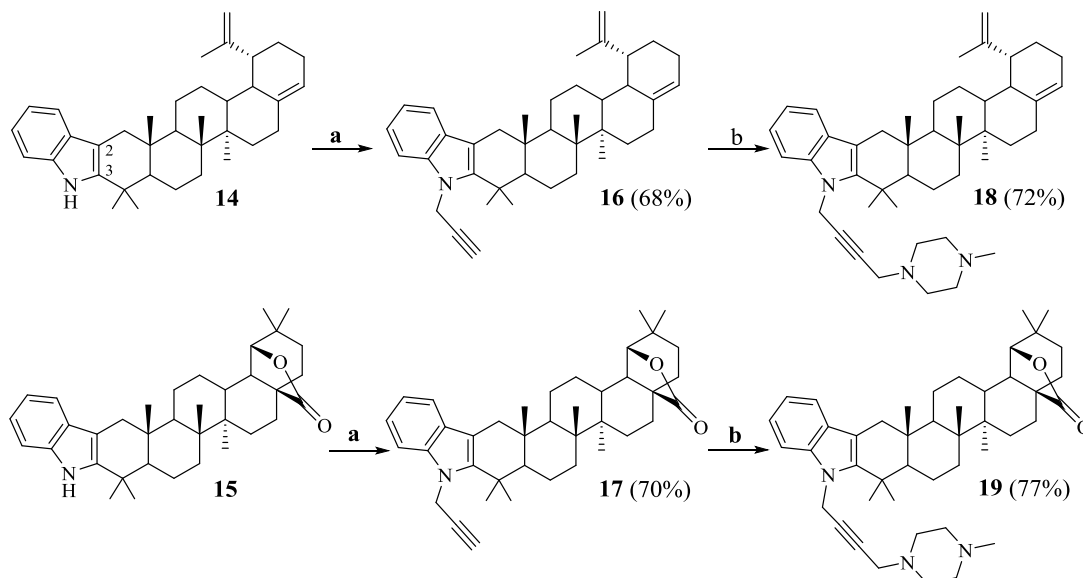
Схема 2

Таким образом, осуществлен синтез C5- и C19-алкинилпроизводных ряда лупана и олеанана, на их основе реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения и Манниха получены производные с *N*-содержащими гетероциклическими фрагментами в боковой цепи.

## 1.2 *N*-Пропаргилирование индолотритерпеноидов и их модификация с использованием реакции Манниха

В данном разделе представлен первый пример *N*-пропаргилирования индолотритерпеноидов и их применение в синтезе оснований Манниха. В качестве исходных соединений использовали 2,3-индоло-*абео*-лупан **14** и 2,3-индоло-28-оксоаллобетулон **15** с одним реакционным центром во избежание побочных процессов. Их взаимодействием с пропаргилбромидом в присутствии NaH в ДМФА получены *N*-пропаргилиндолы **16** и **17** с выходами 68 и 70% (схема 3). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  отсутствовали сигналы МН-группы индольного цикла при  $\delta$  7.71 и 7.76 м.д. Сигналы ацетиленовой группы наблюдались при  $\delta$

72.2-80.1 м.д. (ЯМР  $^{13}\text{C}$ ) и  $\delta$  1.88 и 2.38 м.д. (ЯМР  $^1\text{H}$ ). Взаимодействие соединений **16** и **17** с *N*-метилпиперазином в условиях реакции Манниха приводило к образованию индоло-*N*-метилпиперазиновых конъюгатов **18** и **19** с выходами 72 и 77% (схема 3). Спектры этих соединений содержали сигналы, характерные основаниям Манниха.



**Реагенты и условия:** а.  $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{NaN}$ , ДМФА, 0–5 °С; б. *N*-метилпиперазин, параформ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{CuI}$ , 1,4-диоксан, 60 °С.

Схема 3

Таким образом, осуществлен первый пример синтеза *N*-алкилированных индолотритерпеноидов с фрагментом пропаргила и описана их модификация с использованием  $\text{Cu(I)}$  катализируемой реакции Манниха.

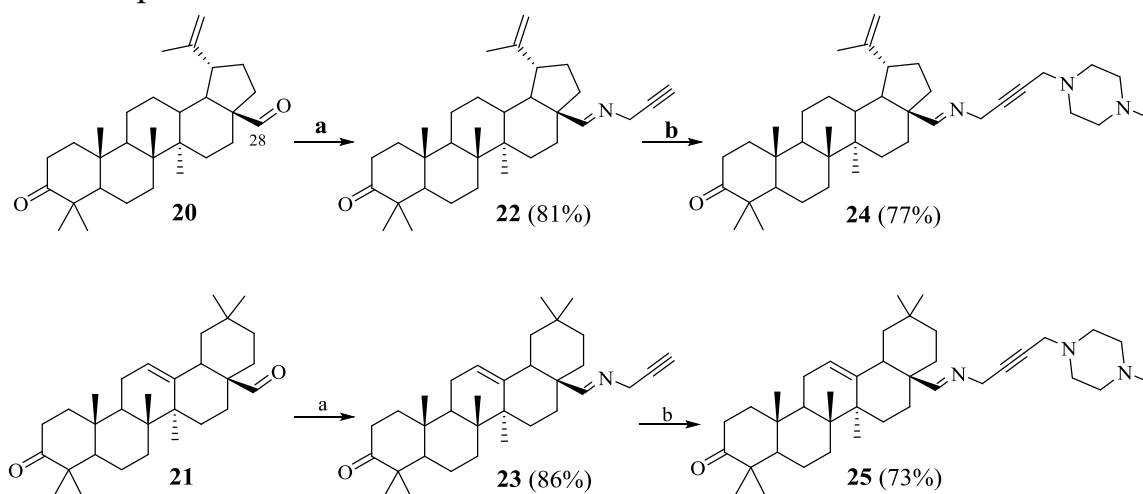
### 1.3 Синтез и аминоалкилирование тритерпеновых альдиминов

Основные примеры введения тройной связи в остов тритерпеноида включают *O*- и *N*-пропаргилирование гидрокси- и карбокси-групп. Имеется лишь одно упоминание о синтезе терминальных алкинов путем модификации С28-карбонильной группы бетулинового альдегида.

Нами осуществлено взаимодействие бетулонового **20** и олеанонового **21** альдегидов с пропаргиламином при кипячении в метаноле в присутствии  $\text{NaOAc}$  с образованием альдиминов **22** и **23** с выходами 81 и 86%, соответственно (схема 4). Их взаимодействие с *N*-метилпиперазином в условиях реакции Манниха привело к продуктам аминоалкилирования **24** и **25** с выходами 77 и 73% (схема 4). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений **22-25** содержали сигналы, характерные данным соединениям.

Таким образом, показана возможность введения пропаргильного фрагмента в структуру тритерпеноидов через имино-группу и их модификация

по реакции Манниха с образованием пропаргиламиноалкильных конъюгатов с *N*-метилпиперазином.



**Реагенты и условия:** а.  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ ; б. *N*-метилпиперазин, параформ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{CuI}$ , 1,4-диоксан,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ .

Схема 4

#### 1.4 Синтез С17-метилоксазолилпроизводных в реакции *N*-пропаргилирования тритерпеновых кислот

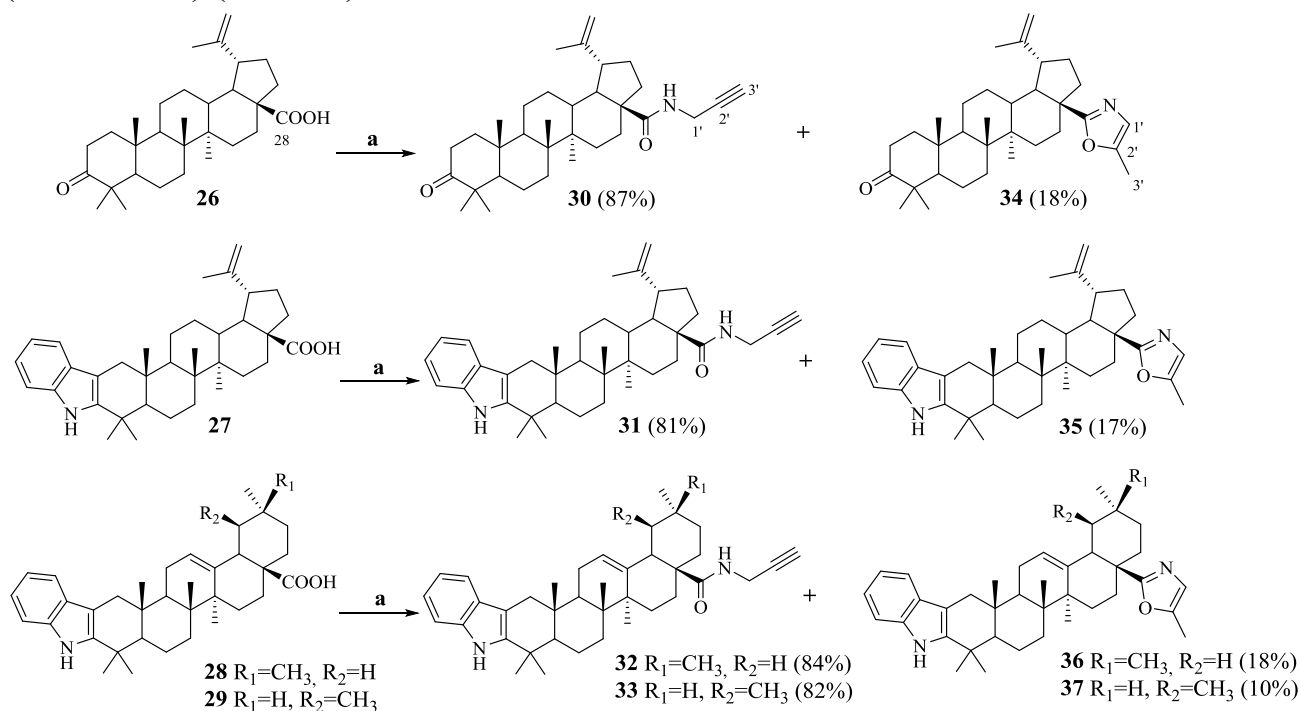
Несмотря на многочисленные работы по синтезу тритерпеновых пропаргиламидов, мы не встретили упоминания о циклизации их в метилоксазолы, хотя на примере соединений других структур показана возможность их получения в результате внутримолекулярной экзоциклоизомеризации *N*-пропаргиламидов под действием сильных кислот, оснований или с участием катализаторов на основе переходных металлов.

При осуществлении реакции *N*-пропаргилирования тритерпеновых кислот **26-29** хлорангидридным методом с гидрохлоридом пропаргиламина обнаружено, что наряду с пропаргиламидами **30-33** (выход 72-80%) образуются С17-метилоксазолы **34-37** (18-26%), структура которых была идентифицирована одно- и двумерными методами ЯМР (схема 5). Так, наличие перекрестных пиков протона  $\text{H1}'$  ( $\delta_{\text{H}}$  6.69 м.д.) с четвертичными атомами углерода  $\text{C2}'$  ( $\delta_{\text{C}}$  147.7 м.д.) и  $\text{C28}$  ( $\delta_{\text{C}}$  166.9 м.д.), а также кросс-пиков протонов  $\text{CH}_33'$  ( $\delta_{\text{H}}$  2.34 м.д.) с атомами углерода  $\text{C1}'(\text{C2}')$ -ненасыщенной связи в спектре НМВС подтвердило образование метилоксазольного цикла.<sup>1</sup>

Для расширения библиотеки алкинилпроизводных и оснований Манниха в реакцию пропаргилирования была вовлечена 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-бетулиновая кислота **38**. В результате реакции, помимо ожидаемого

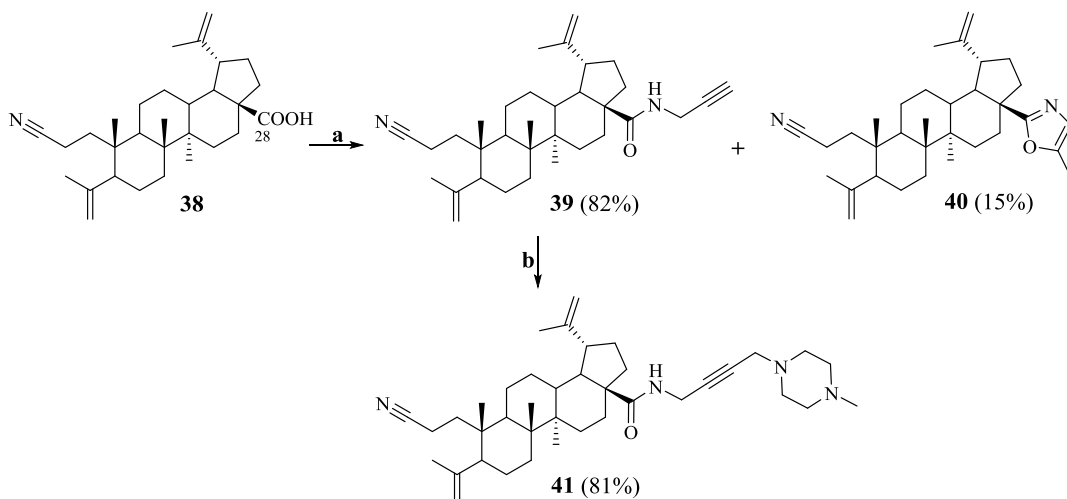
<sup>1</sup> Двумерные корреляционные исследования выполнены с.н.с. лаб. ФХМА УФИЦ УФИХ РАН, к.х.н. Лобовым А.Н.

алкинилпроизводного **39** (выход 82%), был выделен продукт циклизации **40** с выходом 15% (схема 6). Соединение **39** вовлекали в реакцию с *N*-метилпиперазином и параформальдегидом в присутствии CuI с получением **41** (выход 81%) (схема 6).



**Реагенты и условия:** а. *i* (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °С; *ii* NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °С.

Схема 5



**Реагенты и условия:** а. *i* (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °С; *ii* NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °С; б. *N*-метилпиперазин, параформ, NaOAc, CuI, 1,4-диоксан, 60 °С.

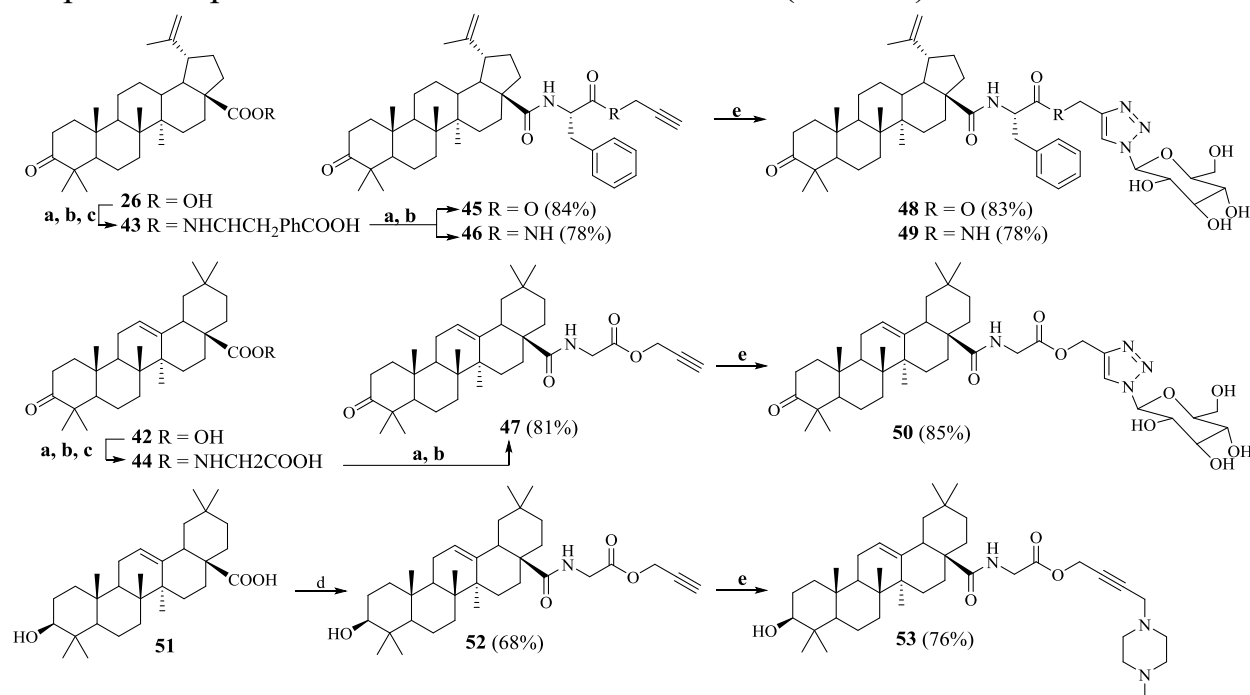
Схема 6

Таким образом, впервые в результате реакции *N*-пропаргилирования тритерпеновых кислот с использованием гидрохлорида пропаргиламина наряду с целевыми *N*-пропаргилами выделены и охарактеризованы C17-метилоксазолилы, образующиеся в результате внутримолекулярной циклоизомеризации.

## 1.5 Синтез и модификация спейсированных аминокислотами алкинилтритерпеноидов

Раздел описывает синтез новых гибридных молекул, имеющих в своей структуре тритерпеновый остов (бетулоновая **26** или олеаноновая **42** кислоты), *L*-аминокислоту и связанный с ними через 1,2,3-триазольное кольцо углеводный фрагмент. Первоначально хлорангидридным методом синтезировали амиды с метиловыми эфирами *L*-фенилаланина или *L*-глицина с последующим деблокированием метоксильной защиты до кислот **43** и **44** (схема 7). Дальнейшее пропаргилирование по концевой карбоксильной группе через стадию образования хлорангидридов приводило к образованию алкинилацилатов **45**, **47** или алкиниламида **46** (схема 7).

Алкинилпроизводные **45-47** вводили в реакцию с  $\beta$ -D-глюкопиранозилазидом в среде *tert*-BuOH/H<sub>2</sub>O с образованием целевых гибридных триазолов **48-50** с выходами 78-84% (схема 7).



**Реагенты и условия:** а. (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °С; б. GlyOMe·HCl, PheOMe·HCl, OHCH<sub>2</sub>C≡CH или NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °С; в. 4Н NaOH, MeOH-ТГФ (1:1), 20 °С; д. 2-пропаргилглицинат гидрохлорид, DCC, HOBT, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, ДМФА, 20 °С; е.  $\beta$ -D-глюкопиранозилазид, CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, Na-*L*-Asc, *tert*-BuOH-H<sub>2</sub>O (1:1), 20 °С.

Схема 7

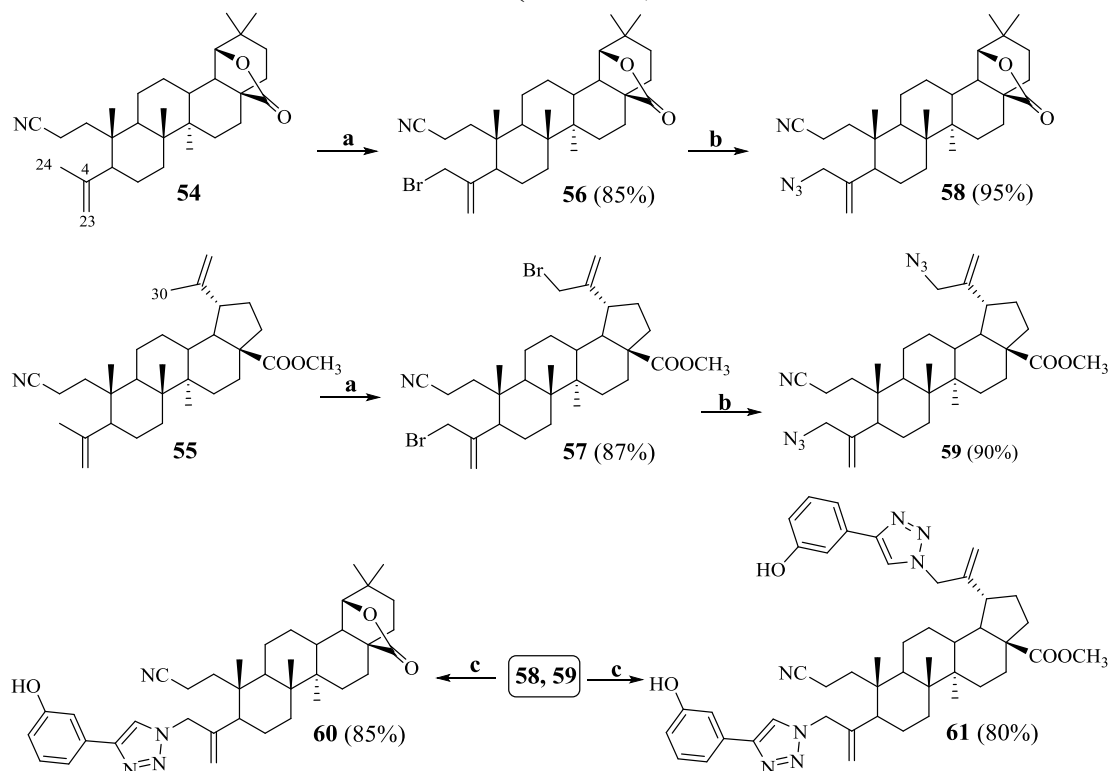
Другой способ получения гибридного алкинилтритерпеноида **52** заключался в конъюгации олеаноловой кислоты **51** с пропаргилловым эфиром DCC-методом с выходом 68% (схема 7). Дальнейшее взаимодействие с *N*-метилпиперазином в условиях реакции Манниха привело к соединению **53** с

выходом 75% (схема 7). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  целевых соединений **48-50** и **53** содержали сигналы, характерные полученным соединениям.

Таким образом, реализован подход к синтезу полигибридных молекул на основе глицин- и фенилаланинамидов тритерпеновых кислот с фрагментами 1,2,3-триазола и углеводного остатка или вторичного амина.

## 2. Синтез 1,2,3-триазилилпроизводных на основе 2-циано-3,4-секо-азидо-тритерпеноидов

Одним из способов подготовки молекулы тритерпеноида к введению гетероциклического фрагмента является синтез С30-бромпроизводных, которые легко превращаются в С30-азидотритерпеноиды взаимодействием с азидом натрия. В литературе данный способ представлен в нескольких публикациях на примере бетулиновой кислоты и 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-тритерпеноидов. Потенциал изопропенильной группы А-секо-тритерпеноидов в синтезе гетероциклических производных практически не изучен. Соединения **54** и **55**, полученные в результате перегруппировки Бекмана II рода, бромировали *N*-бромсукцинимидом с образованием 24-бromo- **56** (1 экв.) и 24,30-дибромпроизводных **57** (2 экв.) с выходами 87-90%. Взаимодействием полученных бромидов с  $\text{NaN}_3$  в  $\text{MeCN}$  были получены азидопроизводные **58** и **59** с выходами 85 и 90%, соответственно (схема 8).



**Реагенты и условия:** а. NBS,  $\text{CCl}_4$ ,  $70\text{ }^\circ\text{C}$ ; б.  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ ; в.  $3\text{-OH-PhC}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na-L-Asc}$ , ДМФА,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ .

Схема 8

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  бромидов **56** и **57** протоны C24-метиленовой группы наблюдались в виде дублетов ( $J$  10.3 Гц) при  $\delta$  3.85 и 4.00 м.д. (для **56**), в виде мультиплетов при  $\delta$  3.65-3.68 м.д. (для **57**); протоны при C30 соединения **57** резонировали в виде синглета при  $\delta$  4.0 м.д. Замена брома на азидо-группу смещала сигналы протонов H24 в область  $\delta$  3.60 и 3.78 м.д. (для **58**),  $\delta$  3.77 и 3.80 м.д. (для **59**), H30 в  $\delta$  3.67 м.д. (для **59**).

Азиды **58** и **59** вводили в реакцию с 3-гидроксифенилацетиленом с получением соответствующих 1,2,3-триазолов **60** и **61** с выходами 80-85% (схема 8). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений **60** и **61** содержали набор сигналов, характерные полученным соединениям.

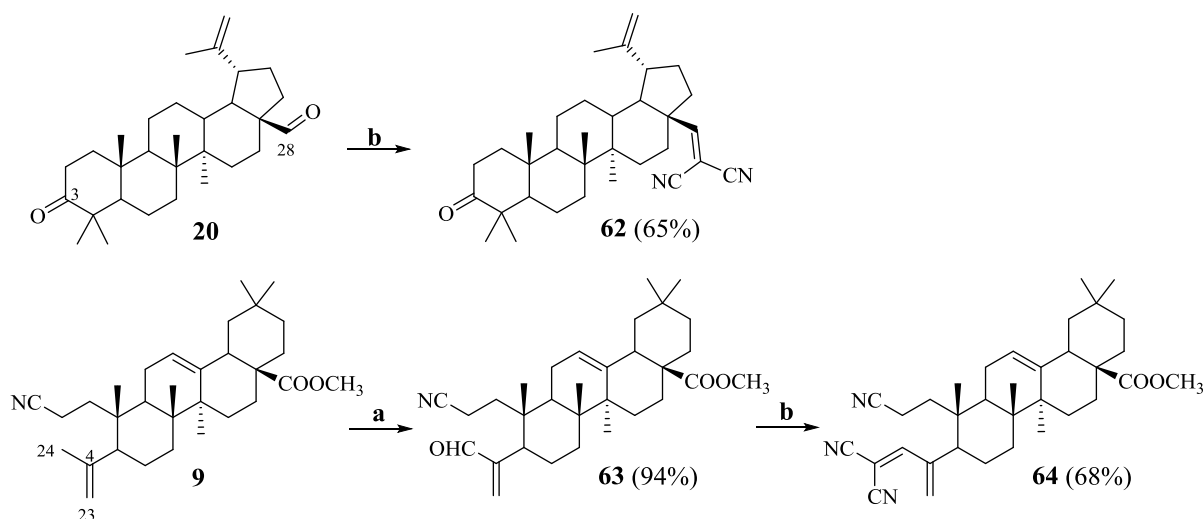
Таким образом, получены новые моно- и ди-1,2,3-триазолилпроизводные на основе 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-тритерпеноидов.

### 3. Синтез и модификация новых цианоэтильных производных тритерпеноидов и стероидов

Нитрильная группа является основой для дальнейших модификаций (восстановление до аминофункции, циклизация с  $\text{NaN}_3$  до тетразолов и др.) и получения производных с ценными фармакологическими свойствами. Существует несколько способов введения нитрильной группы в структуру тритерпеноидов, которые включают раскрытие изоксазольного цикла, перегруппировку Бекмана, взаимодействие карбоксильной группы с хлорацетонитрилом, цианоэтилирование. Конденсация Кневенагеля с малонитрилом может служить способом введения дополнительной двойной связи и нитрильных групп. Принимая во внимание тот факт, что введение нитрильной группы с использованием реакции цианоэтилирования в молекулы стероидного типа в литературе практически не представлено, нами были выбраны метил 3-оксо-литохолат и ситостерол как представители данного класса для проведения и изучения реакций цианоэтилирования и дальнейшего 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к нитрилам.

#### 3.1 Реакция конденсации Кневенагеля тритерпеновых альдегидов с дицианометаном

Анализ литературы не выявил примеров реакции Кневенагеля с участием тритерпеноидов. В этой связи нами реализован данный подход на основе доступных тритерпеновых C28- **20** и C4- **63** альдегидов, взаимодействие которых с дицианометаном в пиридине привело к C28- и C24-непредельным нитрилам **62** и **64** со средним выходом 65% (схема 9).



**Реагенты и условия:** а.  $\text{SeO}_2$ , 1,4-диоксан, 100 °С; б.  $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ , пиридин, 100 °С.

Схема 9

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдался характерный синглет в области  $\delta \sim 8$  м.д., соответствующий протону при двойной С28 или С24 связи. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдались сигналы нитрильных групп при  $\delta \sim 113$  и  $\sim 115$  м.д., сигналы углеродных атомов С28 и С24 резонировали в области  $\delta \sim 169$  м.д.

Таким образом, впервые показана возможность вовлечения тритерпеновых субстратов в реакцию Кневенагеля с малонитрилом с получением непредельных С28- и С24-бис-цианопроизводных.

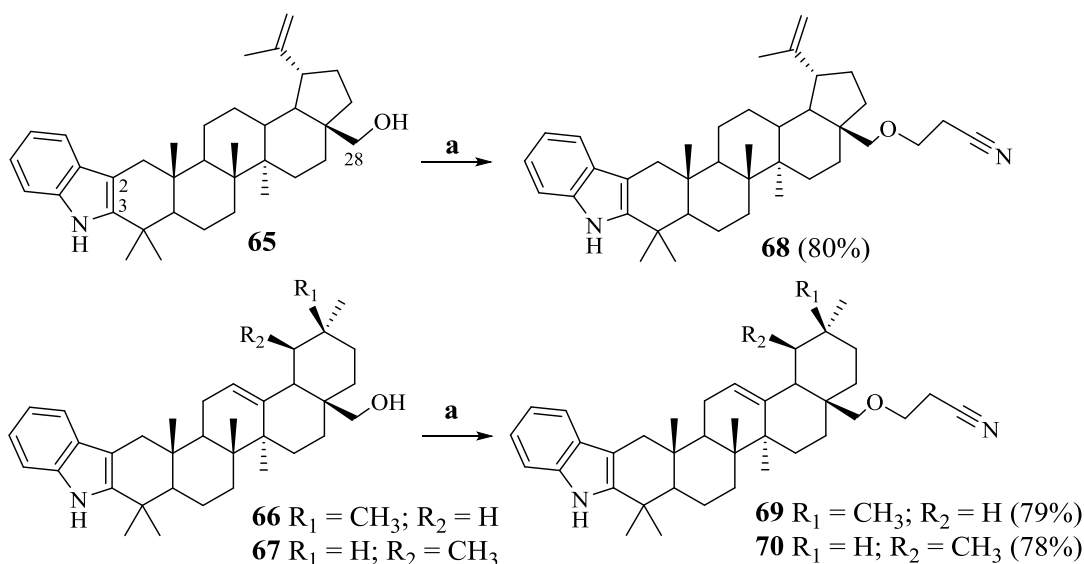
### 3.2 Синтез 2,3-индоло-28-О-цианоэтоксипроизводных тритерпеноидов

Осуществив пропаргилирование МН-группы индольного кольца в структуре тритерпеноидов (раздел 1.2), представляло интерес провести ее цианоэтирование. Восстановлением 2,3-индолотритерпеновых кислот до соответствующих 2,3-индолоспиртов бетулина, эритродиола и уваола **65-67** и дальнейшим цианоэтированием двукратным избытком акрилонитрила в 1,4-диоксане в присутствии 30% КОН и ТЭБАХ были получены С28-цианоэтоксипроизводные **68-70** с выходами 78-80% (схема 10).

Анализ спектров ЯМР свидетельствовал о хемоселективности реакции с участием только гидрокси-групп. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **68-70** наблюдался сигнал нитрильной группы при  $\delta 118-119$  м.д., а в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  мультиплеты в области  $\delta 2.59$  и  $3.68$  м.д., характерные для метиленовых протонов цианоэтоксифрагмента.

Таким образом, показано, что цианоэтирование тритерпеновых индолов не затрагивает МН-группу индольного кольца, а в случае С28-гидроксипроизводных происходит хемоселективное образование 28-О-цианоэтоксипроизводных.





**Реагенты и условия:** а.  $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ , 30%  $\text{KOH}$ , ТЭБАХ, 1,4-диоксан, 25 °С.

Схема 10

### 3.3 Синтез моно-, ди- и трицианоэтильных производных тритерпеноидов ряда лупана, олеанана, даммарана и метил литохолата

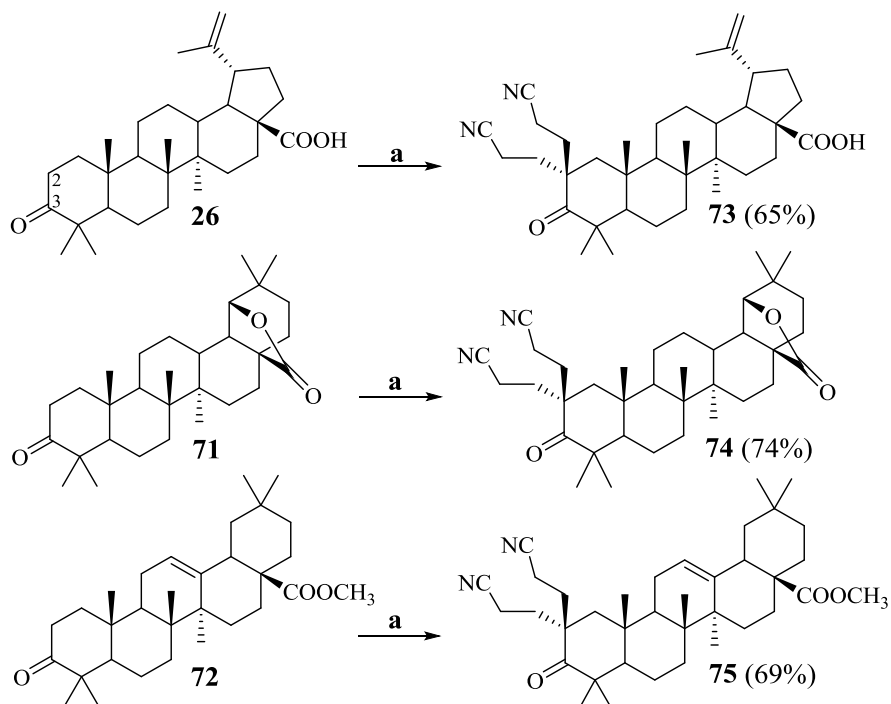
Представлял интерес синтез новых цианоэтильных производных и изучение влияния особенностей структуры полициклического остова на процесс протекания реакции. В качестве объектов использовали оксо-тритерпеноиды ряда лупана, олеанана, даммарана, а также метиловый эфир 3-оксо-литохоловой кислоты. Взаимодействие бетулоновой кислоты **26**, 28-оксо-аллобетулона **71** и метилового эфира олеаноновой кислоты **72** с избытком акрилонитрила в 1,4-диоксане в присутствии 30%  $\text{KOH}$  и ТЭБАХ проходило с образованием соответствующих 2,2-бисцианоэтильных производных **73-75** с выходами 65-74% (схема 11).

Цианоэтилирование тритерпеноида холлонгдиона **76** проходило с образованием 2,2-бисцианоэтил-производного **77** (выход 38%) и хроматографически неразделимой смеси **78** (выход 25%), состоящей из 2 $\alpha$ - и 2 $\beta$ -изомеров в соотношении 1:2 (схема 12).

По-видимому, наличие более близко расположенного к реакционному центру ацетильного заместителя в положении С17 кольца D соединения **73** создает определенные стерические препятствия для включения второй этилцианогруппы в положение С2 в кольце А. Дальнейшее взаимодействие продукта монозамещения **78** с акрилонитрилом до бис-производного **77** протекало крайне медленно и с неполной конверсией.

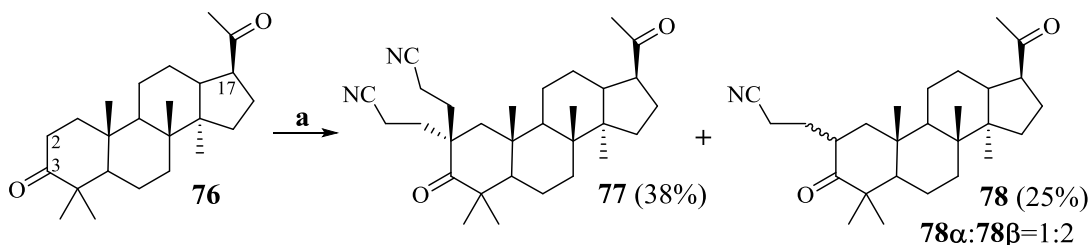
В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **73-75** и **77** наблюдаются сигналы двух атомов углерода нитрильных групп в области  $\delta$  118-120 м.д. Доказательством

присоединения двух цианоэтильных фрагментов, а также соотношения в смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -диастереомеров соединения **78** служили двумерные гомо- и гетероядерные эксперименты<sup>2</sup>.



**Реагенты и условия:** а.  $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ , 30% КОН, ТЭБАХ, 1,4-диоксан, 25 °С.

Схема 11

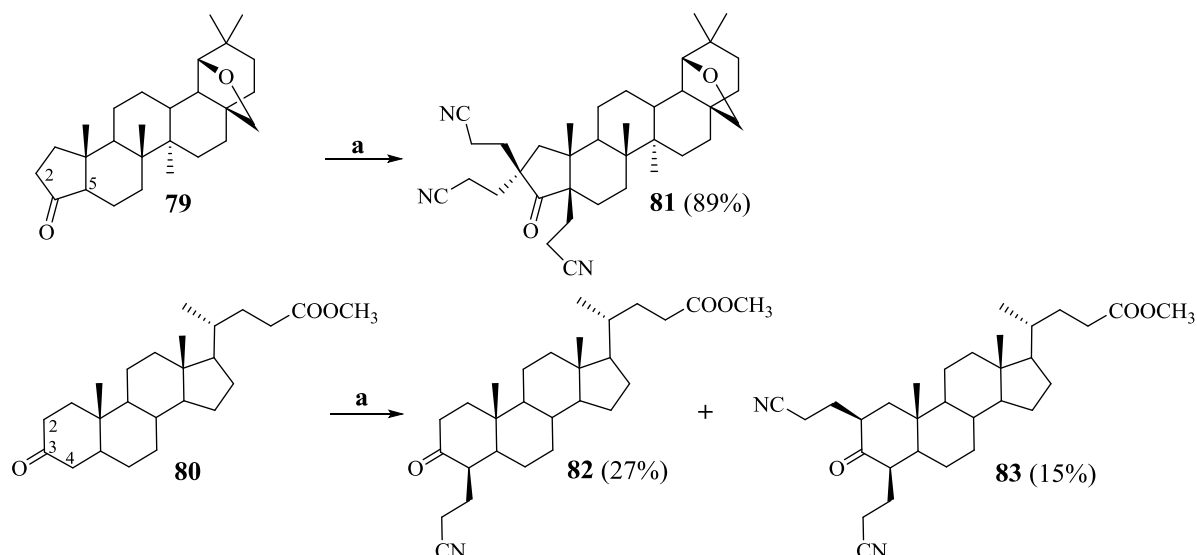


**Реагенты и условия:** а.  $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ , 30% КОН, ТЭБАХ, 1,4-диоксан, 25 °С.

Схема 12

3-Оксо-соединения **79** и **80** отличались наличием трех или четырех реакционноспособных атомов водорода в  $\alpha$ -положениях по отношению к 3-оксо-группе кольца А. Взаимодействие соединения **79** с акрилонитрилом в описанных выше условиях приводило к 2,2,5 $\beta$ -трицианоэтил-производному **81** с выходом 89% (схема 13). Получить ди- или моноцианоэтил-производное не удалось даже при стехиометрическом соотношении реагентов. Цианоэтилирование метилового эфира литохоловой кислоты **80** приводило к 4 $\beta$ -цианоэтил- **82** (27%) и 2 $\beta$ ,4 $\beta$ -дицианоэтил- **83** (15%) производным (схема 13).

<sup>2</sup> Двумерные корреляционные исследования выполнены с.н.с. лаб. ФХМА УФХ УФИЦ РАН, к.х.н. Лобовым А.Н.



**Реагенты и условия:** а.  $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ , 30%  $\text{KOH}$ , ТЭБАХ, 1,4-диоксан, 25 °С.

Схема 13

Необходимо отметить, что в данном случае наблюдается уменьшение выхода продукта реакции, взаимодействие проходит преимущественно по положению С4, а продукта полного цианоэтилирования по  $\alpha$ -положениям С2 и С4 не обнаружено. Структура и стереохимия соединений **81-83** установлена с использованием двумерных корреляционных методов ЯМР.

Таким образом, синтезированы новые цианоэтильные производные тритерпеноидов и стероидов. Установлено, что направление и выход продуктов реакции в значительной степени зависит от структуры полициклического остова.

### 3.4 Синтез 1,2,3,4-тетразолилпроизводных на основе 2-циано-этил-/этокси- и 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-тритерпеноидов

Среди тетразолил-производных природных соединений (биогенных кислот, пептидов, стероидов, тритерпеноидов) обнаружены соединения с противоопухолевыми свойствами.

Основываясь на продуктах цианоэтилирования тритерпеноидов и 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-производных, представлял интерес синтез модификантов с фрагментом тетразола по положениям С2, С3 и С12 остова с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилов к азидам. Исходными нитрилами стали 2,2-дициано-28-оксо-аллобетулон **74**, А-секо-производные **87**, **88**, а также 3-*N*-, 12-*N*-цианоэтоксииминотритерпеноиды **84** и **85** и 3-*O*-цианоэтокси-ситостерол **86**, полученные взаимодействием с акрилонитрилом в описанных выше условиях (рисунок 1).

В результате взаимодействия **74**, **84-86** с азидом натрия при кипячении в среде ДМФА в присутствии  $\text{NH}_4\text{Cl}$  получили тетразолил-производные **89-92** с

выходами 71-95% (схема 14). Взаимодействие *A*-секо-нитрилов **87** и **88** с азидом натрия в аналогичных условиях привело к образованию тетразолил-производных **93** и **94** (схема 14). В случае соединения **93** реакция проходила хемоселективно по положению С3, что можно объяснить возможными стерическими затруднениями атома С28.

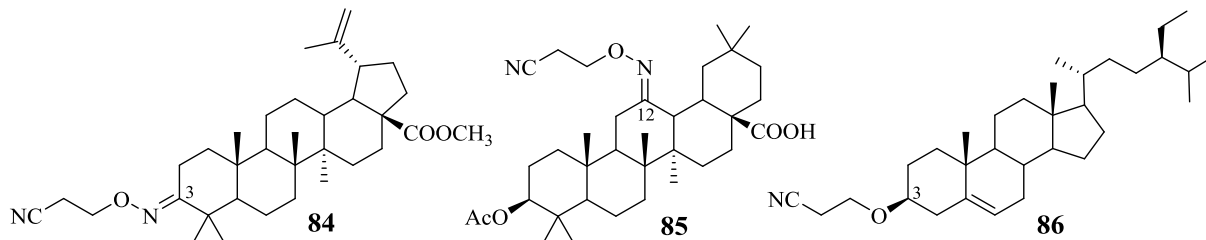
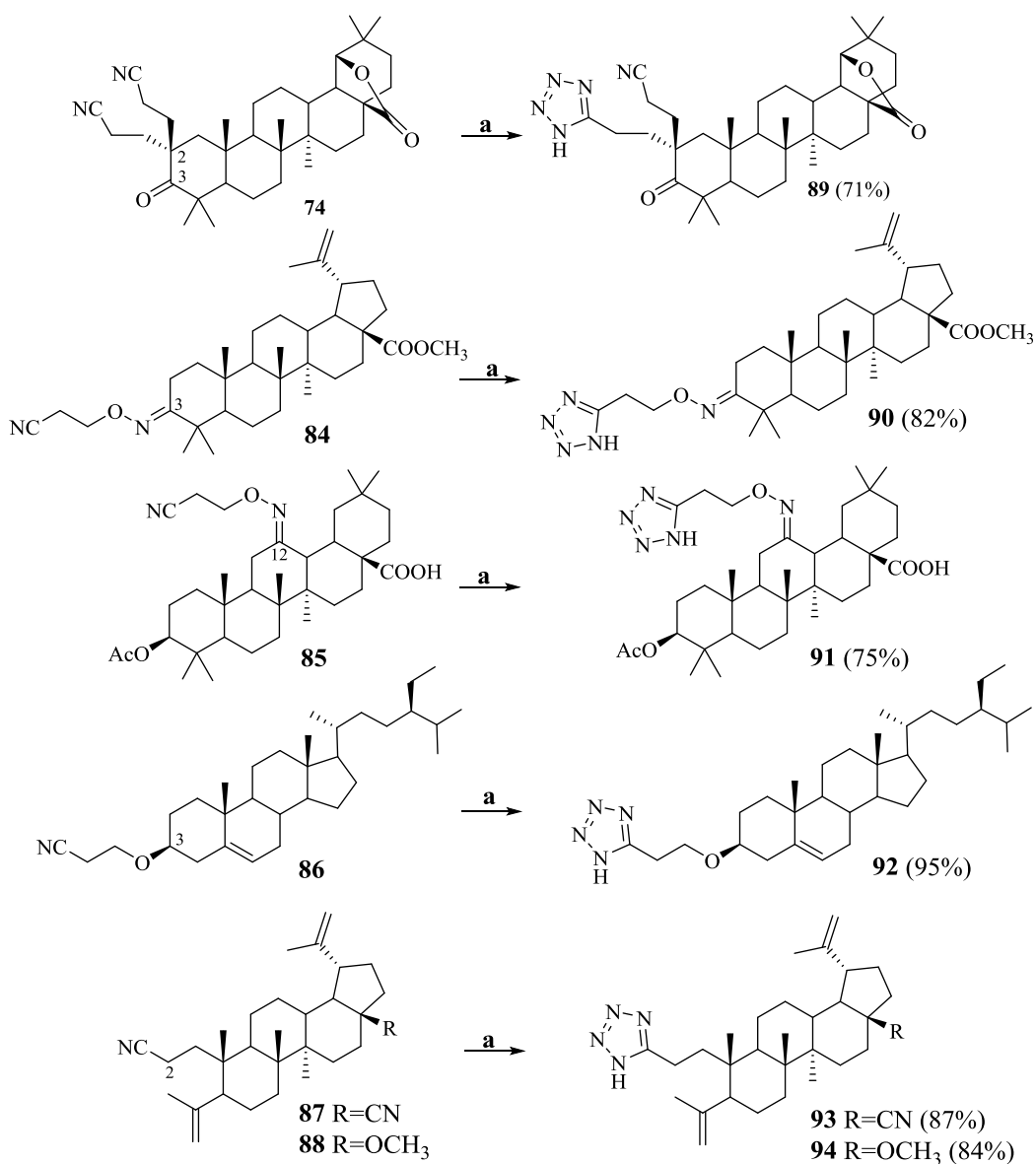


Рисунок 1 – Исходные *N*-цианоэтоксиимино- и *O*-цианоэтоксии-производные



Реагенты и условия: а. NaN<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl, ДМФА, 100 °С.

Схема 14

Наибольший выход продукта реакции (95%) наблюдался в синтезе соединения **92** на основе 3-*O*-цианозтоксиситостерола, что указывает на возможное влияние стерических факторов. Наличие 23,24-гем-диметильных групп в структуре тритерпеноидов **74** и **84** в целом снижало выход продуктов **89** и **90** на 15-20%. Затрудненный подход  $\text{NaN}_3$  к кольцу С 12-*N*-оксиминопроизводного **85**, по-видимому, был причиной уменьшения выхода продукта **91**.

Выход продуктов реакции на основе А-секо-производных был сравним с выходом соединений **90-92**. Реакция соединения **74** проходила с наименьшим выходом и с образованием моно-тетразолилпроизводного **89**, несмотря на увеличение времени реакции и количество реагентов, что указывает не только на влияние гем-диметильных групп, но и на стерическое влияние второй цианоэтильной группы.

В ЯМР спектрах отсутствовал сигнал нитрильной группы в области  $\delta \sim 118$  м.д. и наблюдался сигнал в области  $\delta \sim 154$  м.д., соответствующий С5' углеродному атому тетразольного цикла. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **89** и **93** присутствовал сигнал в области  $\sim 120$  м.д. (CN), что свидетельствует о циклизации только по одной нитрильной группе. Доказательством циклизации по  $\alpha$ -цианоэтильной группе соединения **89** являются двумерные гомо- и гетероядерные эксперименты. В спектре NOESY наблюдались кросс-пики для метиленовых протонов при С5' ( $\delta_{\text{H}}$  2.33 и 2.42 м.д.) с сигналом метильной группы С25 ( $\delta_{\text{H}}$  0.73 м.д.), что указывает на  $\beta$ -ориентацию цианоэтильного заместителя. Для тетразолил-этильного заместителя наблюдаются NOESY кросс-пики сигналов  $\text{H}_{\text{B}34}$  ( $\delta_{\text{H}}$  2.43 м.д.) и  $\text{H}_{\text{A}35}$  ( $\delta_{\text{H}}$  2.68 м.д.) с сигналом  $\alpha$ -ориентированной метильной группы С23 при  $\delta_{\text{H}}$  1.18 м.д., что также подтверждает (*R*)-конфигурацию С2 хирального центра

Таким образом, методом 1,3-диполярного циклоприсоединения азиды натрия к нитрилам осуществлен синтез новых производных тритерпеноидов и стероидов, содержащих 1,2,3,4-(тетразол-5-ил)-этоксильный и этокси-иминный фрагменты в положениях С2, С3, С12.

#### **4. Противоопухолевая и антидиабетическая активности новых производных тритерпеноидов**

Изучение противоопухолевой активности проводили в Национальном институте рака США (NCI, USA) в отношении 60 клеточных линий 9 типов рака человека. По результатам первичных исследований (% роста раковых клеток) показано, что среди С19- и С5-алкинилпроизводных соединение **8** обладает умеренной активностью в отношении клеточных линий лейкемии (SR 20.14%) и рака толстой кишки (HTC-15 29.16%). В ряду оснований Манниха соединение **19**

оказалось активным в отношении лейкемии (CCRF-CEM –0.75%). Пропаргилальдимин **22** ряда лупана вызывал гибель клеток линий лейкемии (HL-60(TB) и рака почек (IGROV1, UO-31) со значениями –14.26%, –10.91% и –78.19%, соответственно. Наибольшая активность выявлена для оксазолил- **40** и тетразолил- **94** производных, которые при углубленных исследованиях противоопухолевого эффекта в отношении панели NCI60 проявили активность с высокими значениями GI<sub>50</sub> или LC<sub>50</sub> (таблица 1).

Изучение антидиабетической активности проводили в Институте химии Вьетнамской академии наук и технологий (г. Ханой). Соединение **92** было выявлено как наиболее активный ингибитор α-глюкозидазы со значением IC<sub>50</sub> 0.04 μM (препарат сравнения акарбоза IC<sub>50</sub> 189 μM).

Таблица 1 – Противораковая активность *in vitro* соединений **40** и **94** в концентрациях 0.01 – 100 μM

Клеточная линия	GI <sub>50</sub>	LC <sub>50</sub>	Клеточная линия	GI <sub>50</sub>	LC <sub>50</sub>
	Соединение 40			Соединение 94	
<i>Немелкоклеточный рак легких</i>			<i>Рак предстательной железы</i>		
HOP-92	1.56	7.38	PC-3	3.46	79.1
NCI-H322M	1.03	66.9	<i>Лейкемия</i>		
NCI-H522	1.90	9.07	RPMI-8226	4.07	>100
<i>Меланома</i>			CCRF-CEM	6.72	>100
LOX IMVI	1.95	8.76	<i>Немелкоклеточный рак легких</i>		
<i>Рак почек</i>			HOP-92	8.08	53.0
TK-10	1.40	28.2	<i>Меланома</i>		
<i>Рак предстательной железы</i>			UACC-62	5.35	49.7
PC-3	1.83	8.76			

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполнения диссертационной работы были получены новые оригинальные структуры, содержащие фрагмент алкина: по C5- и C19-положениям; в индольном кольце и по C28-альдегидной группе. Получены новые гибридные алкинилпроизводные, структура которых содержит аминокислоту и 1,2,3-триазольное кольцо, связывающие углеводный и тритерпеновый фрагменты. На основе полученных алкинилтритерпеноидов Cu(I)-катализируемыми «click»-реакцией и реакцией Манниха были получены новые 1,2,3-триазолил- и пропаргиламиноалкильные производные. Изучен потенциал изопронильной группы А-секо тритерпеноидов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с получением 1,2,3-триазолил- и 1,2,3,4-тетразолилпроизводных. Впервые показана возможность вовлечения

тритерпеновых субстратов в реакцию Кневенагеля с получением непредельных С28- и С24-бис-цианопроизводных. Скрининг противоопухолевой и антидиабетической активности показал перспективность создания тритерпеновых аналогов в качестве основы для направленной разработки биологически активных препаратов.

## ВЫВОДЫ

1. Путем последовательных трансформаций (озонолиз, взаимодействие с  $\text{PCl}_5$ ) осуществлен синтез нового 2-циано-3,4-секо-5-алкинил-олеан-9(11),12(13)-диена. Cu-катализируемым 1,3-диполярным циклоприсоединением С19- и С5-алкинилпроизводных ряда лупана и олеанана с азидом пентаацетата глюкозы, азидобензолом и его хлор- и фторзамещенными аналогами, а так же с 1,4-бис(азидометил)бензолом синтезированы новые С19- и С5-(1,2,3-триазолил)-производные.
2. Синтезированы новые алкинилпроизводные тритерпеноидов путем *N*-алкилирования индольного кольца 2,3-индоло-*абео*-луп-17(22),20(29)-диена и 2,3-индоло-28-оксоаллобетулона пропаргилбромидом в присутствии  $\text{NaN}$  в ДМФА или взаимодействием бетулонового и олеанонового альдегидов с пропаргиламином в присутствии  $\text{NaOAc}$  в метаноле. Полученные алкин-содержащие соединения являлись ключевыми полупродуктами в синтезе оснований Манниха.
3. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения тритерпеновых алкинов с  $\beta$ -D-глюкопиранозилазидом или конъюгацией с *N*-метилпиперазином в условиях реакции Манниха синтезированы гибридные молекулы, в которых фрагмент углевода или вторичного амина спейсированы протеиногенными аминокислотами. Впервые реакция  $\text{CuAAC}$  применена к глубоко модифицированным лупановым аналогам – 24-азидо- или 24,30-диазидо-2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-тритерпеноидам.
4. Установлено, что в результате реакции хлорангидридов тритерпеновых кислот с гидрохлоридом пропаргиламина в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  в хлористом метиле наряду с ожидаемыми алкиниламидами образуются продукты их внутримолекулярной циклоизомеризации – С17-метилоксазолил-производные с выходами 15-18%.
5. Получены новые производные тритерпеноидов, содержащие фрагмент нитрила в положениях С2, С3, С12, С28 или С4 остова, путем  $\alpha$ -цианоэтилирования 3-оксо-тритерпеноидов различного строения акрилонитрилом в присутствии ТЭБАХ и 30%-ного КОН или нуклеофильного присоединения дицианометана к бетулоновому альдегиду

и метил 2-циано-3,4-секо-4-аль-олеаноату. 1,3-Диполярным циклоприсоединением тритерпеновых нитрилов с  $\text{NaN}_3$  в присутствии  $\text{NH}_4\text{Cl}$  в ДМФА синтезированы С2-, С3-, С12-1,2,3,4-(тетразол-5-ил)-этокси- и этокси-иминопроизводные.

6. В результате биотестирования 3,4-секо-тритерпеноиды с метилоксазолил- и тетразолил-фрагментами показали широкий спектр противоопухолевой активности *in vitro* с минимальными значениями  $\text{GI}_{50}$  1.03  $\mu\text{M}$  (немелкоклеточный рак легких NCI-H322M) и 3.46  $\mu\text{M}$  (рак почек PC-3). 3-*O*-[2-(1*H*-тетразол-5-ил)этил]-24-этилхолан-5-ен ингибировал фермент  $\alpha$ -глюкозидазу со значением  $\text{IC}_{50}$  0.04  $\mu\text{M}$ .

### Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Хуснутдинова, Э.Ф. Синтез новых цианоэтилпроизводных на основе 3-оксо-тритерпеноидов / Э.Ф. Хуснутдинова, **А.В. Петрова**, А.И. Попцов, А.Н. Лобов, И.Е. Смирнова, О.С. Куковинец // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – № 8. – С. 1181-1188.
2. Khusnutdinova, E.F. Synthesis of Lupane Mono- and Bis-C19-(1,2,3-triazolyl)-triterpenoids by "Click" Reaction / E.F. Khusnutdinova, P. Brémond, **A.V. Petrova**, O.S. Kukovinets, O.B. Kazakova // Letters in Organic Chemistry. – 2017. – V. 14. – No.10. – P. 743-747.
3. Хуснутдинова, Э.Ф. Синтез и селективная цитотоксичность оснований манниха на основе новых С19- и С28-алкинилтритерпеноидов / Э.Ф. Хуснутдинова, Г.Н. Апрышко, **А.В. Петрова**, О.С. Куковинец, О.Б. Казакова // Биоорганическая химия. – 2018. – Т. 44. – № 1. – С. 104-109.
4. Хуснутдинова, Э.Ф. 1,2,3-Триазольные производные на основе глицин- и фенилаланинамидов тритерпеновых кислот / Э.Ф. Хуснутдинова, **А.В. Петрова**, Л.Н. Фасхутдинова, О.С. Куковинец // Журнал органической химии.– 2018. – Т. 54. – № 4. – С. 636-639.
5. Хуснутдинова, Э.Ф. Синтез и цитотоксичность индольных производных бетулина, эритродиола и уваола / Э.Ф. Хуснутдинова, **А.В. Петрова**, Г.Н. Апрышко, О.С. Куковинец, О.Б. Казакова // Биоорганическая химия. – 2018. – Т. 44. – № 3. – С. 316-324.
6. Khusnutdinova, E.F. Synthesis and cytotoxicity of 28-*N*-propargylaminoalkylated 2,3-indolotriterpenic acids / E.F. Khusnutdinova, **A.V. Petrova**, O.S. Kukovinets, O.B. Kazakova // Natural Product Communications. – 2018. – V. 13. – No. 6. – P. 665-668.



7. Khusnutdinova, E.F. N-propargylation of indolo-triterpenoids and their application in Mannich reaction / E.F. Khusnutdinova, **A.V. Petrova**, G.M. Bashirova, O.B. Kazakova // Molbank. – 2019. – V. 2. – Article No. M1065.
8. **Петрова, А.В.** Синтез и аминоалкилирование тритерпеновых пропаргилальдиминов / **А.В. Петрова**, Э.Ф. Хуснутдинова, А.Г. Мустафин, О.Б. Казакова // Журнал органической химии. – 2020. – V. 56. – № 1. – P. 140-143.
9. Khusnutdinova, E.F. Synthesis of C17-[5-methyl-1,3]-oxazoles by N-propargylation of triterpenic acids and evaluation of their cytotoxic activity / E.F. Khusnutdinova, A.V. **Petrova**, A.N. Lobov, O.S. Kukovinets, D.S. Baev, O.B. Kazakova // Natural Product Research. – 2020. – DOI: 10.1080/14786419.2020.1744139. Version of Record online: 28 March 2020.
10. **Петрова, А.В.** Синтез новых тетразольных производных тритерпеноидов / **А.В. Петрова**, Л.Н. Фасхутдинова, Э.Ф. Хуснутдинова, О.С. Куковинец // II Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2017. – С. 206-207.
11. Фасхутдинова, Л.Н. Модификация алкинилтритерпеноидов в получении новых противоопухолевых агентов / Л.Н. Фасхутдинова, **А.В. Петрова**, Э.Ф. Хуснутдинова // V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии: сб. докладов. Владикавказ, 2018. – С. 495.
12. **Petrova, A.V.** N-propargylation of indolo-triterpenoids and their application in Mannich reaction / **A.V. Petrova**, E.F. Khusnutdinova, O.B. Kazakova // 4<sup>th</sup> Russian conference on Medicinal Chemistry with international participants. MedChem Russia 2019: Abstract book. Ekaterinburg, 2019. – P. 247.