

## Синтез С(28)-линкерных производных бетулиновой кислоты, содержащих фосфонатную группу

О. В. Цепяева,<sup>а,б</sup> А. В. Немтарев,<sup>а,б\*</sup> Л. Р. Григорьева,<sup>б</sup> В. Ф. Миронов<sup>а,б</sup>

<sup>а</sup>Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова  
Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук»,  
Российская Федерация, 420088 Казань, ул. Арбузова, 8

<sup>б</sup>Химический институт им. А. М. Бутлерова, Казанский (Приволжский) федеральный университет,  
Российская Федерация, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18.  
E-mail: a.nemtarev@mail.ru

Представлен удобный способ получения С(28)-линкерных производных тритерпеноидов, содержащих фосфонатную группу, основанный на взаимодействии тритерпеновых кислот (на примере бетулиновой кислоты) с *O,O*-диалкил- $\omega$ -бромалканфосфонатами в ДМФА в присутствии  $K_2CO_3$ . Целевые фосфонаты получены с выходом около 80%. Структура и состав полученных соединений подтверждены с помощью спектроскопии ЯМР, ИК-спектроскопии и элементного анализа.

**Ключевые слова:** тритерпеноиды, бетулиновая кислота, сложные эфиры, фосфонаты.

Тритерпеноиды — обширный класс вторичных метаболитов растений, обладающих разнообразной биологической активностью<sup>1</sup>. Тритерпеноиды лупанового ряда, в частности бетулиновая кислота, интенсивно исследуются в последние годы главным образом из-за их противовирусной (особенно анти-ВИЧ)<sup>2</sup>, противовоспалительной<sup>3</sup>, противоопухолевой<sup>4</sup> и других видов биологической активности<sup>5</sup>. В ряде случаев модифицированные производные бетулиновой кислоты проявляют более высокую активность, в том числе и более высокую цитотоксичность, по отношению опухолевым клеткам различного генеза, чем их немодифицированные аналоги<sup>6–8</sup>.

Механизм противоопухолевого действия бетулиновой кислоты до конца неясен и широко исследуется. Предложено несколько объяснений цитотоксичности бетулиновой кислоты: индукция апоптоза<sup>9</sup>, регуляция аутофагии<sup>10</sup>, ингибирование ангиогенеза и метастазирования<sup>11</sup>, способность преодолевать лекарственную устойчивость к традиционной химиотерапии<sup>12</sup>. Низкая растворимость бетулиновой кислоты в водных средах и относительно короткий период полувыведения значительно ограничивают ее терапевтическую эффективность и препятствуют переходу к расширенным клиническим испытаниям. В настоящее время разрабатываются разные способы доставки лекарственных средств с применением различных носителей, таких как липосомы, дендримеры, микрокапсулы, полимерные мицеллы и наноконтейнеры<sup>13,14</sup>. К числу перспективных модифицирующих функциональных групп относятся фосфониевые, а также остатки фосфорной и фосфоносовой кислот различного строения. Многочисленные фосфорорганические соединения обладают собственной биологической активностью и, кроме того, способны придать

целевому агенту растворимость в физиологических средах, повысить биодоступность и улучшить транспорт через клеточные мембраны<sup>15–19</sup>. Введение фосфорсодержащих групп (фосфаты, фосфонаты и др.) используют для создания пролекарств, которые высвобождают активное вещество под действием воды или в результате ферментативного гидролиза<sup>20</sup>. Известны примеры, когда при введении фосфорорганической группы в известный лекарственный препарат усиливалась не только первоначальная активность, но и появлялись новые типы биологической активности<sup>21</sup>.

Фосфонатная группа входит в состав большого числа структурно разнообразных молекул с высокой биологической активностью, которые рассматриваются в качестве стабильных изостеров фосфатных производных и переходных состояний, возникающих при гидролизе пептидной связи. К этим соединениям относятся противовирусный препарат тенофовир<sup>22</sup>, антибиотик фосфомицин<sup>23</sup>, ингибиторы биосинтеза изопреноидов<sup>24</sup>, ингибиторы тирозинфосфатазы<sup>25</sup>, противомаларийные<sup>26</sup> и гипотензивные препараты<sup>27</sup>, антиостеопорозные соединения алендронат и золендронат<sup>28</sup>, а также гербицид глифосат<sup>29</sup>. В последние десятилетия фосфорсодержащие соединения рассматриваются как перспективные агенты в терапевтических подходах к лечению инфекционных, опухолевых и аутоиммунных заболеваний, которые основаны на активации и использовании  $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов<sup>30</sup>. Т-Клетки с Т-клеточным рецептором, состоящим из  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепей ( $\gamma\delta$ TCR), способны к распознаванию не пептидных фосфорилированных антигенов (фосфоантигены), что обуславливает регуляцию иммунного ответа, репарацию ткани, поддержание антигенного гомеостаза, а также опосредованное  $\gamma\delta$ Т-клетками