

Э. Г. Мамедбейли (д.х.н., проф.)¹, Е. А. Удалова (д.х.н., проф.)², Г. Э. Гаджиева (к.х.н., доц.)¹,
И. Г. Аюбов (д.х.н., доц.)¹, С. В. Исмайлова (докторант)¹, Ф. И. Гасимова (докторант)¹

УСПЕХИ В ОБЛАСТИ ПОЛУЧЕНИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ТРИТЕРПЕНОВ

¹ Институт нефтехимических процессов им. акад. Ю.Г. Мамедалиева
Министерства науки и образования Азербайджана,
лаборатория «Исследование антимикробных свойств и биоповреждений»
Республика Азербайджан, AZ 1025, г. Баку, пр. Ходжалы, 30; e-mail: gulsum.mete@mail.ru

² Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра физической и органической химии
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: vakil2004@mail.ru

E. H. Mammadbayli¹, E. A. Udalova², G. A. Hajiyeva¹,
I. H. Ayubov¹, S. V. Ismayilova¹, F. I. Gasymova¹

ADVANCES IN THE PRODUCTION AND STUDY OF TRITERPENES

¹ Y. H. Mamedaliyev's Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education
30, Khojaly ave. 30, AZ1025, Baku, Republic of Azerbaijan; e-mail: gulsum.mete@mail.ru

² Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450064, Ufa, Russia; e-mail: vakil2004@mail.ru

Рассмотрены источники и пути биологического синтеза тритерпеновых соединений и их функционально-замещенных производных. Описаны результаты работ по изучению противовоспалительной, гепатопротекторной, противовирусной и противоопухолевой активности различных представителей этого класса биологически активных соединений. Представлены результаты исследований в области поиска новых методов синтеза тритерпенов, имеющих высокий потенциал для различных областей медицинской химии и фармакологии.

Ключевые слова: биологически активные соединения; сапонины; стерины; стероиды; терпены; тритерпены

Тритерпены представляют собой органические соединения класса терпенов, состоящие из шести изопреновых фрагментов с молекулярной формулой $C_{30}H_{48}$, их также можно рассматривать как соединения, состоящие из трех терпеновых фрагментов. Выявлено около 200 различных тритерпеновых каркасов, различающихся по количеству колец, среди которых преобладают пентациклические соединения (табл. 1).

Природные тритерпены синтезируются в растениях посредством сложных биохимических путей с участием ферментов, таких как оксидоск-

The sources and routes of biological synthesis of triterpene compounds and their functionally substituted derivatives are examined. The results of studies investigating the anti-inflammatory, hepatoprotective, antiviral, and antitumor activities of various representatives of this class of biologically active compounds are described. The results of research into new methods for synthesizing triterpenes, which have high potential for various areas of medicinal chemistry and pharmacology, are presented.

Key words: biologically active compounds; saponins; steroids; sterols; terpenes; triterpenes

валенциклазы (ОСЦ), и играют важную роль в защите и развитии растений¹.

Таблица 1
Классификация тритерпеновых соединений

Количество колец	Примеры
0	скавален
1	ахиллеол А
2	полиподатетраен
3	мадабарийскит
4	ланостан, кукурбитацин
5	гопан, олеанан, урсоловая кислота
6	хамецидин

Дата поступления 20.08.25

Синтез тритерпенов в лабораторных или промышленных масштабах осуществляется следующими основными методами:

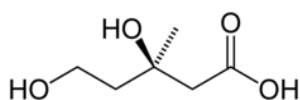
1. Биосинтез: тритерпены образуются в результате мевалонатного пути, где фарнезилдифосфат связывается с образованием сквалена, который затем окисляется до 2,3-оксидосквалена.

2. Ферментативная циклизация: оксидоскваленциклазы (ОСЦ) циклизуют 2,3-оксидосквален в различные тритерпеновые скелеты, которые могут быть модифицированы путем окисления, гликозилирования и ацилирования для создания разнообразных соединений, таких как сапонины и стерины.

3. Метаболическая инженерия: биоинженерия и синтетическая биология используются для оптимизации производства тритерпенов путем модификации генов и ферментов, участвующих в этих путях, особенно в микробных и растительных системах.

В фармацевтике тритерпены используются как адъюванты вакцин (например, вакцинный адъювант QS-21 – это природный тритерпен, прошедший клиническую проверку), а также в составе противораковых, противовирусных и противовоспалительных препаратов. Благодаря своей разнообразной биологической активности тритерпены используются в косметической промышленности. В сельском хозяйстве тритерпены способствуют защите и адаптации растений, а биоинженерия растений для получения специфических тритерпеноидов является одним из способов улучшения свойств сельскохозяйственных культур, таких как устойчивость к болезням. В последние годы простые и конъюгированные тритерпены находят применение в различных секторах промышленной биотехнологии.

Биосинтез тритерпенов – многоступенчатый, сложный биохимический процесс, который в основном происходит через мевалоновую кислоту (MVA).



мевалоновая кислота

Этот путь биосинтеза тритерпенов имеет решающее значение в образовании различных изопреноидов. В начале этого процесса сквален, важный исходный субстрат, играет основополагающую роль. Биосинтез тритерпенов начинается с объединения изопреноидных единиц с изопентенилдифосфатом (IPP) и диметилаллилдифосфатом (DMAPP) для ферментативного синтеза. Эти молекулы являются основными пятиуглеродны-

ми единицами, которые образуют строительные блоки терпенов. В пути MVA несколько ферментативных стадий приводят к синтезу IPP и DMAPP из более простых молекулярных активностей, известных как предшественники. Затем эти молекулы подвергаются серии реакций конденсации, в которых несколько единиц IPP и DMAPP соединяются вместе по типу «голова к хвосту». Последовательное добавление этих пятиуглеродных единиц в конечном итоге приводит к образованию 30-углеродного соединения, известного как сквален. Синтез сквалена является ключевым этапом в пути биосинтеза тритерпенов, поскольку он знаменует собой переход от линейных к циклическим молекулам. После синтеза сквалена претерпевает различные ферментативные превращения скваленэпоксидазой и оксидоскваленциклазой, которые катализируют циклизацию сквалена, которая приводит к образованию кольцевых структур. Каждый фермент вносит специфические изменения в молекулу сквалена, что приводит к различным тритерпеновым структурам. Полученные тритерпены затем могут претерпевать дальнейшие модификации, такие как окисление и перегруппировки, что приводит к еще большему разнообразию тритерпеновых структур. Эти модификации, катализируемые другими специфическими ферментами, добавляют функциональные группы к тритерпеновым скелетам, изменяя их биологическую активность и делая их полезными для различных физиологических функций.

До сих пор считалось, что все известные тритерпены образуются из общего предшественника или источника – сквалена, однако японские ученые обнаружили новый тип тритерпенов, не требующий сквалена².

В работе³ реакции Гриньяра были применены для синтеза 2-этинил-2-гидроксилаллобетулина из 2-оксоаллобетулина. Это соединение играет важную роль в качестве исходного материала для синтеза гетероциклических тритерпенов с использованием клик-реакции. Был успешно получен ряд новых производных 1,2,3-триазола, полученных из 2-оксоаллобетулина. В аналогичных условиях реакции только одно соединение сохранило гидроксильную функциональную группу, в то время как в других соединениях такие группы были удалены. Структуры полученных соединений были подтверждены с помощью 2D-ЯМР-спектроскопии. Рентгеноструктурный анализ показал, что был получен только один изомер, и в этом соединении гидроксильная группа расположена с той же стороны, что и эфирная группа, а этинильная группа расположена с противоположной стороны. Все продукты также были оценены на их цитостатическую активность в культуре

клеток, включая L1210, СЕМ и Hela. Несколько соединений показали измеримую цитостатическую активность в микромолярном диапазоне.

В работе ⁴ рассмотрены последние достижения в химии и энзимологии скваленциклазы и оксидоскваленциклазы. Показано, что ферментативные циклизации сквалена и оксидосквалена являются наиболее значимыми этапами биосинтеза стеролов и тритерпенов. Полиены преобразуются в различные полициклические тритерпены различными ферментными системами, используя лишь незначительные модификации активного центра. Недавние исследования кристаллографии и структурного мутагенеза, а также использование химически синтезированных зондов активного центра, начали выявлять тонкие структурные детали реакций циклизации, инициируемых ферментами.

Отмечается ⁵, что тритерпены обладают заметной цитотоксической активностью в отношении клеток карциномы легких человека. Данное исследование сосредоточено на разработке энантиомера леворадикального фрагмента одного из тритерпенов с использованием легкодоступного фарнезола в два ключевых этапа. Кроме того, этот путь позволяет синтезировать различные существующие аналоги, которые могут обладать дополнительной биологической активностью.

Описано применение диэтилалюминийэтоксидов в качестве реагента для некоторых чрезвычайно затрудненных внутримолекулярных альдольных конденсаций, дающих субстраты, используемые в синтезе пентациклических тритерпенов ⁶.

В работе ⁷ отмечается, что простые тритерпены входят в состав поверхностных восков и специализированных мембран и потенциально могут выступать в качестве сигнальных молекул, тогда как сложные гликозилированные тритерпены (сапонины) обеспечивают защиту от патогенов и вредителей.

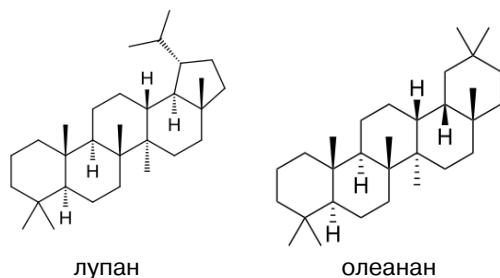
Наиболее представительными полициклическими тритерпенами являются гопаиноиды и стерины ⁸. Первые в основном встречаются у бактерий, тогда как вторые в основном ограничены эукариотами, хотя и с растущим числом бактериальных исключений. Учитывая их важную роль и повсеместное распространение у большинства эукариот, в отличие от их скудного представительства у бактерий, биосинтез стерина долгое время считался эукариотической инновацией. Таким образом, их присутствие у некоторых бактерий считалось результатом латерального переноса генов от эукариот. Выяснение происхождения и эволюции путей синтеза полициклических тритерпенов важно для понимания роли этих соединений в эукариогенезе и их геобиологической ценности как биомаркеров в палеонтологической летописи. В данной работе авторы рассмотрели

филогению основных ферментов, участвующих в синтезе тритерпенов, проведя анализ генного соседства и филогенетическое профилирование. Показано, что сквален может биосинтезироваться двумя различными путями, включающими белки HrpCDE или Sqs. Полученные результаты предполагают, что ферменты HrpCDE происходят от ферментов биосинтеза каротиноидов и что они образовались в ходе предкового пути синтеза сквалена у бактерий, оставаясь при этом метаболически универсальными. Напротив, фермент Sqs склонен участвовать в латеральном переносе генов, и его появление, возможно, связано со специализацией на биосинтезе сквалена. Биосинтез гопаиноидов, по-видимому, является предковым в домене бактерий. Более того, тритерпеновые циклазы не обнаружены у архей, что предполагает потенциальный сценарий, в котором эукариотические гены биосинтеза стеролов были собраны из предковых бактериальных генов в ранних эукариотических линиях.

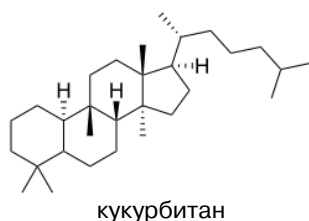
Большинство квантово-механических исследований синтеза тритерпенов было проведено на малых моделях. Авторы работы ⁹ рассчитали энергии mPW1PW91/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G* для многих интермедиатов C₃₀H₅₁O⁺, чтобы установить первые комплексные энергетические профили катионной циклизации оксидосквалена в ланостерол, лупеол и хопен-3β-ол. Различия между этими тремя профилями были обусловлены напряжением кольца, стерическими эффектами и сродством к протону. Небольшие энергетические барьеры активации и высокая экзотермичность большинства аннелирований указывают на то, что катионные интермедиаты редко нуждаются в ферментативной стабилизации. Ход реакции определяется гиперконъюгацией карбокатионной 2p-орбитали с параллельными связями C–C и C–H. Гиперконъюгация для катионов с горизонтальной 2p-орбиталью приводит к аннелированию и расширению кольца. Если 2p-орбиталь становится вертикальной, гиперконъюгация способствует 1,2-метильным и гидридным сдвигам. Переходные состояния, приводящие к кольцам, представляли собой мостиковые циклопропан/карбониевые ионы, которые позволяют расширять кольцо/аннелировать, минуя образование нежелательных антимарковниковских катионов. Подобные мостиковые виды также участвуют во многих перегруппировках катионов. Проведенные авторами расчеты выявили систематические ошибки в энергиях циклизации DFT. Ярким примером было предсказание эндотермичности сильно экзотермической циклизации сквалена в хопен с помощью B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G*. Энергии циклизации DFT для базисного набора

6-311+G(2d,p) варьировались от приемлемой точности (mPW1PW91, TPSSh с 25% HF-обменом) до заниженных (B3LYP, HCTH, TPSS, O3LYP) или завышенных (MP2, MPW1K, PBE1PBE) значений. Несмотря на небольшие неточности, геометрии B3LYP/6-31G* обычно давали достоверные энергии одноточечной структуры mPW1PW91.

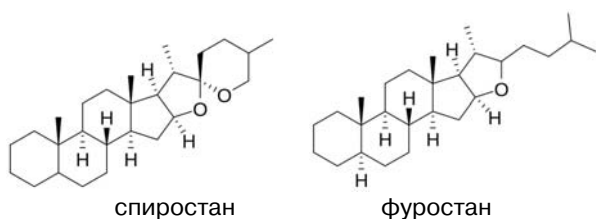
Тритерпеноиды – это тритерпены, содержащие гетероатомы, обычно кислород. Они обладают богатой химической и фармакологической активностью и содержат несколько пентациклических фрагментов. Лупан, олеанан и урсан особенно перспективны в качестве противораковых средств.



К важнейшим тритерпеноидам относятся стероиды и сапонины. Стероиды имеют кукурбитановое ядро, хотя на практике они биосинтезируются либо из ланостерола (у животных и грибов), либо из циклоартенола (у растений) посредством циклизации сквалена. Стероиды выполняют две основные биологические функции: являются либо ключевыми компонентами клеточных мембран, либо сигнальными молекулами, активирующими рецепторы стероидных гормонов. Важные подклассы включают стеринны и кукурбитацины.



Тритерпеновые сапонины – это тритерпены, относящиеся к группе сапонинов, что делает их тритерпеновыми гликозидами. Они вырабатываются растениями в рамках механизма самозащиты, включая важные подклассы, включая гинзенозиды и элеутерозиды. К важнейшим стероидным сапонином можно отнести спиростан и фураностан.



Тритерпены представляют собой сложные по структуре природные соединения с многообещающими терапевтическими свойствами. Сложность химического синтеза затрудняет их использование в разработке лекарственных препаратов. Недавние достижения позволяют получать доступ к структурному разнообразию тритерпенов и использовать его с помощью методов инженерной биологии, что позволяет открывать и оптимизировать новое поколение потенциальных лекарственных препаратов¹⁰.

В работе¹¹ был синтезирован набор из 12 конъюгатов маслиновой кислоты и кумарина, 9 из которых представляли собой конъюгаты маслиновой кислоты, диамина и кумарина по карбоксильной группе C-28 тритерпеновой кислоты, а остальные три представляли собой конъюгаты маслиновой кислоты и кумарина по C-2/C-3 и/или C-28 тритерпенового скелета.



Цитотоксические эффекты этих 12 тритерпеновых конъюгатов были оценены на трех линиях раковых клеток (B16-F10, HT29 и Hep G2) и сравнены, соответственно, с тремя линиями неопухолевых клеток из той же или схожей ткани (HPF, IEC-18 и WRL68). Наиболее сильные цитотоксические результаты были достигнуты с помощью конъюгата с двумя молекулами кумарин-3-карбоновой кислоты, связанными через гидроксильные группы C-2 и C-3 маслиновой кислоты. Данный конъюгат продемонстрировал субмикромольные значения IC₅₀ в двух из трех протестированных линий раковых клеток (0.6, 1.1 и 0.9 мкМ), что в 10–30 раз превышает эффективность соответствующего предшественника. Более того, этот конъюгат продемонстрировал процент жизнеспособности клеток в трех неопухолевых линиях, равный 90%. Четыре конъюгата маслиновой кислоты и кумарина продемонстрировали апоптотический эффект в обработанных клетках с общим уровнем апоптоза от 40 до 85 % по сравнению с контрольной группой. Практически все протестированные соединения вызывали остановку клеточного цикла во всех линиях раковых клеток, увеличивая количество этих клеток в фазе G0/G1.

В работе¹² обсуждается современный синтез тритерпеновых сапонинов – гликоконъюгатов, и особое внимание уделяется стереоконтролируе-

мому гликозилированию, глобальному защите/снятию защиты и полному синтезу четырех необычных тритерпеновых сапонинов.

В работе ¹³ показано, что стерины играют важную роль в мембранах и передаче сигналов. Фитостерины синтезируются изопреноидным путем путем циклизации 2,3-оксидосквалена в циклоартенол. Растения также превращают 2,3-оксидосквален в другие стероподобные продукты циклизации, включая простой тритерпен β -амирин. Функция β -амирина как такового неизвестна, но эта молекула может служить промежуточным продуктом в синтезе более сложных тритерпеновых гликозидов, связанных с защитой растений. β -амирин присутствует в небольших количествах в корнях диплоидного овса (*Avena strigosa*). Корни овса также синтезируют производный β -амирина тритерпеновый гликозид авенацин А-1, который обеспечивает защиту от болезней, передающихся через почву. Гены, ответственные за ранние этапы синтеза авенацина А-1 [сапонин-дефицитные 1 и 2 (Sad1 и Sad2)], были рекрутированы из стеролового пути путем дупликации генов и неофункционализации. В данной работе авторы показывают, что Sad1 и Sad2 регулируются древним процессом развития корня, который сохраняется у различных видов. Активность промотора Sad1 зависит от мотива L1-бокса, что указывает на стерол/липид-связывающие факторы транскрипции класса IV гоомеодоменной лейциновой молнии как на потенциальные регуляторы. Метаболизм β -амирина блокируется у мутантов sad2, которые, следовательно, накапливают аномально высокие уровни этого тритерпена. Накопление повышенных уровней β -амирина у этих мутантов запускает фенотип "суперволосистого" корня. Важно отметить, что этот эффект проявляется очень рано на этапе формирования эпидермиса корня, приводя к тому, что большая доля эпидермальных клеток специфицируется как клетки корневых волосков, а не как неволосковые клетки. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что простые тритерпены могут иметь широко распространенные и пока еще не до конца изученные функции в росте и развитии растений.

В работе ¹⁴ описаны современные полу- и полные синтезы природных тритерпеноидных сапонинов. Особое внимание уделено природным монодесмозидным и бидесмозидным сапонином олеананового и лупаноподобного типов, обладающим мощными фармакологическими свойствами, включая цитотоксическую и противоопухолевую активность.

Учитывая, что число охарактеризованных ферментов биосинтеза тритерпенов в последнее время быстро растет, возникла острая необходимость в базе данных по энзимологии тритерпенов ¹⁵.

Сообщается ¹⁶, что видоспецифичные тритерпеноиды в листьях дерева *Cyclocarya paliurus*, широко распространенного в субтропических районах Китая имеют подтвержденные оздоровительные эффекты, включая гипогликемическую и гиполипидемическую активность. Было обнаружено содержание общих тритерпеноидов и шести тритерпеновых соединений, а также относительная экспрессия трех ключевых генов. Результаты показали, что содержание тритерпенов и паттерны экспрессии генов значительно различались между образцами. Различное время обработки также оказывало различное влияние на накопление тритерпеноидов и экспрессию генов. Данное исследование послужило основой для повышения степени накопления тритерпеноидов в листьях на плантациях *C. paliurus*.

Тритерпеноиды можно считать природными продуктами, полученными в результате циклизации сквалена с образованием 3-дезокситритерпенов (углеводородов) или 3-гидрокситритерпенов. Авторы ¹⁷ разработали методы скрининга, идентифицировали гены, участвующие в путях, и выделили соответствующие стратегии, используемые для улучшения их биосинтетического производства с целью содействия коммерческому процессу получения тритерпеноидов с помощью метода синтетической биологии.

Авторы работы ¹⁸ отмечают, что простые тритерпены входят в состав поверхностных восков и специализированных мембран и потенциально могут выступать в качестве сигнальных молекул, тогда как сложные гликозилированные тритерпены (сапонины) обеспечивают защиту от патогенов и вредителей.

Сообщается ¹⁹ о синтезе, растворимости и оценке цитотоксичности анионных фосфонатов, полученных из бетулина, бетулиновой кислоты, олеаноловой кислоты и урсоловой кислоты. Фосфонатные фрагменты были успешно установлены в терпеноиде С28 путем последовательности депротонирования/алкилирования карбоновой кислоты с использованием (диметоксифосфорил) метилтрифторметансульфоната в качестве алкилирующего реагента. Также получен и охарактеризован бис-фосфонат, полученный из бетулина и связанный с эфиром. После деметилирования в присутствии TMSI полученные фосфоновые кислоты были преобразованы в их динатриевые соли. Все целевые соединения демонстрируют отличную растворимость в воде, что было определено с помощью qNMR в D₂O. Тесты на цитотоксичность проводились в различных концентрациях каждого соединения (10–50 мкМ) против линии клеток остеосаркомы человека MG-63 и линии клеток-предшественников остеобластов MC3T3-

Е1. Улучшенная растворимость в воде и низкий профиль цитотоксичности новых тритерпеноидных фосфонатов открывают высокий потенциал для различных областей медицинской химии и фармакологии в будущем.

Отмечается²⁰, что производство тритерпеновых сапонинов ограничено их сложными биосинтетическими путями и доступностью гликозильных доноров. УДФ-гликозилтрансферазы (УГТ) играют ключевую роль в гликозилировании тритерпеновых сапонинов, значительно повышая их структурное разнообразие, растворимость, фармакологическую активность и биодоступность. Поэтому идентификация и модификация эффективных, специфичных и стабильных УГТ привлекли внимание. Показано, что сочетание геномики, транскриптомики и метаболомики предоставило мощные инструменты для скрининга УГТ, значительно повысив эффективность и точность идентификации УГТ. Кроме того, методы, основанные на кластерах генов, филогенетическом анализе и мотиве вторичного продукта гликозилтрансферазы растений, также открывают новые перспективы для идентификации УГТ. Эти исследования открывают новые возможности и задачи для синтеза и применения тритерпеноидных сапонинов, способствуя их промышленному потенциалу.

В работе²¹ рассматриваются основные связи между иммунным ответом и противовоспалительной активностью с особым акцентом на корреляции между тритерпенами и тритерпеноидами. Эти связи были изучены на различных клеточных моделях, а также в исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

Как известно дерматомикозы являются одними из наиболее распространенных поверхностных и кожных грибковых инфекций у человека²², и существует острая необходимость в разработке

эффективных и нетоксичных противогрибковых средств с определенным спектром действия. Было показано, что тритерпены обладают широким спектром биологической активности, включая противогрибковую. В данном исследовании авторы стремились получить тритерпеновые изостерные молекулы из бетулиновой и урсоловой кислот путем полусинтеза для повышения противогрибковой активности и расширения спектра действия этих соединений. Шесть соединений были ресинтезированы и протестированы против одиннадцати возбудителей кожных грибковых заболеваний. Результаты анализов чувствительности были выражены в виде минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Значения МИК пиперазинильных производных урсоловой и бетулиновой кислот, активных в отношении патогенных дрожжей, находились в диапазоне 16–32 мкг/мл и 4–16 мкг/мл соответственно, тогда как фунгицидное действие наблюдалось при концентрациях от 16 до 128 мкг/мл и от 8 до 128 мкг/мл соответственно. Пиперазинильное производное бетулиновой кислоты обладало противогрибковым профилем, аналогичным тербинафину, и оказалось наиболее эффективным против дерматофитов. Данная стратегия позволила выявить перспективных кандидатов для разработки нового противогрибкового препарата.

Таким образом, тритерпены и их функционально-замещенные производные являются весьма перспективными органическими соединениями для применения в фармацевтической промышленности. Они обладают разного рода биологической активностью, что создает предпосылки для проведения систематических исследований в области синтеза и определения областей применения новых производных тритерпенового ряда.

Литература

1. Liu J., Yin X., Chengxi K., Thimmappa R., Jua X. Classification, biosynthesis, and biological functions of triterpene esters in plants // *Plant Communications*. – 2024. – V.5, №4. – Pp.100845-100852.
2. Tao H., Lauterbach L., Bian G., Rong Ch. Discovery of non-squalene triterpenes // *Nature*. – 2022. – №1. – Pp.4773-4783.
3. Ngoc Th.D., Dehaen W., Meervelt L.V., Balzarini J. Synthesis of Heterocyclic Triterpene Derivatives with Biological Activities via Click Reaction // *Current Organic Chemistry*. – 2019. – V.23, №26. – Pp.2969-2974.
4. Abel I. Enzymatic synthesis of cyclic triterpenes // *Natural Product Reports*. – 2007. – V.24, №6. – Pp.1311-1331.
5. Sartraz H., Weierbach Sh.M., Lambert K.M. First Partial Total Synthesis of Triterpenes // *ODU Digital Commons*. – 2025. – №1. – Pp.1-12.
6. Apsimon J.W., Lawuvi R.F. Approaches to the Synthesis of Triterpenes. IX. Diethylaluminum

References

1. Liu J., Yin X., Chengxi K., Thimmappa R., Jua X. [Classification, biosynthesis, and biological functions of triterpene esters in plants]. *Plant Communications*, 2024, vol.5, no.4, pp.100845-100852.
2. Tao H., Lauterbach L., Bian G., Rong Ch. [Discovery of non-squalene triterpenes]. *Nature*, 2022, no.1, pp.4773-4783.
3. Ngoc Th.D., Dehaen W., Meervelt L.V., Balzarini J. [Synthesis of Heterocyclic Triterpene Derivatives with Biological Activities via Click Reaction]. *Current Organic Chemistry*, 2019, vol.23, no.26, pp.2969-2974.
4. Abel I. [Enzymatic synthesis of cyclic triterpenes]. *Natural Product Reports*, 2007, vol.24, no.6, pp.1311-1331.
5. Sartraz H., Weierbach Sh.M., Lambert K.M. [First Partial Total Synthesis of Triterpenes]. *ODU Digital Commons*, 2025, no.1, pp.1-12.
6. Apsimon J.W., Lawuvi R.F. [Approaches to the Synthesis of Triterpenes. IX. Diethylaluminum

Ethoxide as a Reagent for the Intramolecular Aldol Condensation // *Synthetic Communications*.– 1987.– V.17, №15.– Pp.1773-1776.

7. Thimmappa R., Geisler K., Lonveau Th., Maille P. Triterpene Biosynthesis in Plants // *Annual Review of Plant Biology*.– 2014.– V.65, №1.– Pp.120229-120234.
8. Santana-Molina C., Rivas-Marin E., Rojas A.M., Devos D.P. Origin and Evolution of Polycyclic Triterpene Synthesis // *Molecular Biology and Evolution*.– 2020.– V.37, №7.– Pp.1925-1941.
9. Matsuda S.P., Wilson W.K., Xiong Q. Mechanistic insights into triterpene synthesis from quantum mechanical calculations. Detection of systematic errors in B3LYP cyclization energies // *Organic and Biomolecular Chemistry*.– 2006.– V.4, №3.– Pp.530-543.
10. Goddard Z.R., Searcey M., Osboum A. Advances in triterpene drug discovery // *Trends in Pharmacological Sciences*.– 2024.– V.45, №11.– Pp.964-968.
11. Vega-Granados K., O'Donnell M., Rivas F., Reyes-Zurita F.J. Synthesis and Biological Activity of Triterpene-Coumarin Conjugates // *J. Nat. Prod.*– 2021.– V.84, №5.– Pp.1587-1597.
12. Biao Y., Jiansong S. Current Synthesis of Triterpene Saponins // *Chemistry. An Asian Journal*.– 2009.– V.4, №5.– Pp.642-654.
13. Kemen A.C., Honkanen S.H., Melton R.E., Osboum A. Investigation of triterpene synthesis and regulation in oats reveals a role for β -amyrin in determining root epidermal cell patterning // *PNAS*.– 2014.– V.111, №23.– Pp.1423-1429.
14. Awen B. Recent Progress in the Synthesis of Naturally Occurring Triterpenoid Saponins // *Mini-Reviews in Organic Chemistry*.– 2022.– №2.– Pp.1541-1572.
15. Miettinen K., Inigo S., Kreft L., Pollier J. The TriForC database: a comprehensive up-to-date resource of plant triterpene biosynthesis // *Nucleic Acids Res.*– 2017.– V.46.– Special issue.– Pp.586-594.
16. Qinghui X., Wang Z., Xiaoling Ch., Dong X. Effects on the Synthesis and Accumulation of Triterpenes in Leaves of *Cyclocarya paliurus* under MeJA Treatment // *Forests*.– 2023.– V.14, №9.– Pp.1735-1746.
17. Noushabi H.A., Hamid Khan A., Farhan U., Hussain M. Biosynthetic pathways of triterpenoids and strategies to improve their Biosynthetic Efficiency // *Plant Growth Regulators*.– 2022.– V.97, №3.– Pp.439-454.
18. Thimmappa R., Geisler K., Louveau Th., O-Maille P. Triterpene Biosynthesis in Plants // *Annual Review of Plant Biology*.– 2014.– V.65.– Pp.225-257.
19. Liqinina J., Kroskins V., Lacis R., Fedorovska E. Synthesis and preliminary cytotoxicity evaluation of water soluble pentacyclic triterpenoid phosphonates // *Scientific Reports*.– 2024.– V.14.– Pp.28031-28037.
20. Hao L., Liu Y., Dong G., Jingyan L. Multi-strategy ugt mining, modification and glycosyl donor synthesis facilitate the production of triterpenoid saponins // *Front. Plant Sci.*– 2025.– V.16.– Pp.312-318.
21. Mantiniotou M., Athanasiadis V., Kalompatsios D., Bozinou E. Therapeutic Capabilities of Triterpenes and Triterpenoids in Immune and Inflammatory Processes: A Review // *Compounds*.– 2025.– V.5.– №1.– Pp.2-13.
22. Innocente A., Casanova B., Klein F., Lana A.d., Pereira D. Synthesis of Isosteric Triterpenoid Derivatives and Antifungal Activity // *Chemical Biology and Drug Design*.– 2014.– V.83, №3.– Pp.344-349.

Ethoxide as a Reagent for the Intramolecular Aldol Condensation]. *Synthetic Communications*, 1987, vol.17, no.15, pp.1773-1776.

7. Thimmappa R., Geisler K., Lonveau Th., Maille P. [Triterpene Biosynthesis in Plants]. *Annual Review of Plant Biology*, 2014, vol.65, no.1, pp.120229-120234.
8. Santana-Molina C., Rivas-Marin E., Rojas A.M., Devos D.P. [Origin and Evolution of Polycyclic Triterpene Synthesis]. *Molecular Biology and Evolution*, 2020, vol.37, no.7, pp.1925-1941.
9. Matsuda S.P., Wilson W.K., Xiong Q. [Mechanistic insights into triterpene synthesis from quantum mechanical calculations. Detection of systematic errors in B3LYP cyclization energies]. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2006, vol.4, no.3, pp.530-543.
10. Goddard Z.R., Searcey M., Osboum A. [Advances in triterpene drug discovery]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2024, vol.45, no.11, pp.964-968.
11. Vega-Granados K., O'Donnell M., Rivas F., Reyes-Zurita F.J. [Synthesis and Biological Activity of Triterpene-Coumarin Conjugates]. *J. Nat. Prod.*, 2021, vol.84, no.5, pp.1587-1597.
12. Biao Y., Jiansong S. [Current Synthesis of Triterpene Saponins]. *Chemistry. An Asian Journal*, 2009, vol.4, no.5, pp.642-654.
13. Kemen A.C., Honkanen S.H., Melton R.E., Osboum A. [Investigation of triterpene synthesis and regulation in oats reveals a role for β -amyrin in determining root epidermal cell patterning]. *PNAS*, 2014, vol.111, no.23, pp.1423-1429.
14. Awen B. [Recent Progress in the Synthesis of Naturally Occurring Triterpenoid Saponins]. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 2022, no.2, pp.1541-1572.
15. Miettinen K., Inigo S., Kreft L., Pollier J. [The TriForC database: a comprehensive up-to-date resource of plant triterpene biosynthesis]. *Nucleic Acids Res.*, 2017, vol.46, special issue, pp.586-594.
16. Qinghui X., Wang Z., Xiaoling Ch., Dong X. [Effects on the Synthesis and Accumulation of Triterpenes in Leaves of *Cyclocarya paliurus* under MeJA Treatment]. *Forests*, 2023, vol.14, no.9, pp.1735-1746.
17. Noushabi H.A., Hamid Khan A., Farhan U., Hussain M. [Biosynthetic pathways of triterpenoids and strategies to improve their Biosynthetic Efficiency]. *Plant Growth Regulators*, 2022, vol.97, no.3, pp.439-454.
18. Thimmappa R., Geisler K., Louveau Th., O-Maille P. [Triterpene Biosynthesis in Plants]. *Annual Review of Plant Biology*, 2014, vol.65, pp.225-257.
19. Liqinina J., Kroskins V., Lacis R., Fedorovska E. [Synthesis and preliminary cytotoxicity evaluation of water soluble pentacyclic triterpenoid phosphonates]. *Scientific Reports*, 2024, vol.14, pp.28031-28037.
20. Hao L., Liu Y., Dong G., Jingyan L. [Multi-strategy ugt mining, modification and glycosyl donor synthesis facilitate the production of triterpenoid saponins]. *Front. Plant Sci.*, 2025, vol.16, pp.312-318.
21. Mantiniotou M., Athanasiadis V., Kalompatsios D., Bozinou E. [Therapeutic Capabilities of Triterpenes and Triterpenoids in Immune and Inflammatory Processes: A Review]. *Compounds*, 2025, vol.5, no.1, pp.2-13.
22. Innocente A., Casanova B., Klein F., Lana A.d., Pereira D. [Synthesis of Isosteric Triterpenoid Derivatives and Antifungal Activity]. *Chemical Biology and Drug Design*, 2014, vol.83, no.3, pp.344-349.