

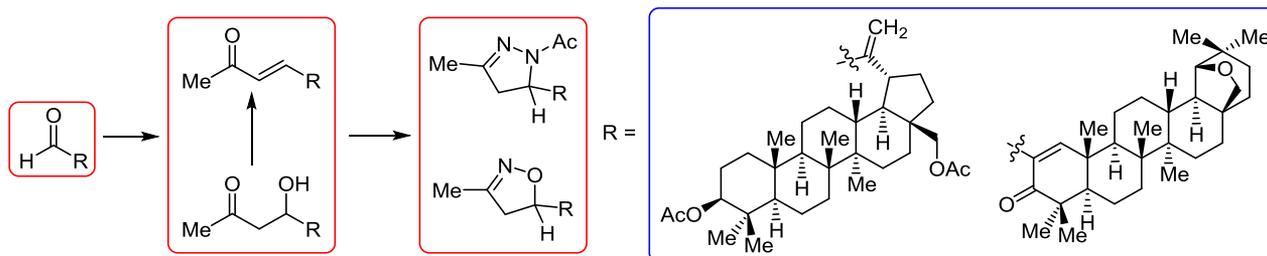
Синтез производных 1,2-азолов на основе тритерпеновых α,β -ненасыщенных альдегидов

Михаил А. Назаров¹, Ирина А. Толмачева^{1*}, Дарья В. Ерошенко¹,
Ольга А. Майорова¹, Максим В. Дмитриев², Виктория В. Гришко¹

¹ Институт технической химии УрО РАН,
ул. Академика Королева, 3, Пермь 614013, Россия; e-mail: tolmail@gmail.com

² Пермский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Букирева, 15, Пермь 614990, Россия

Поступило 15.12.2019
Принято после доработки 26.06.2020



На основе лупанового и 19 β ,28-эпокси-18 α -олеананового α,β -ненасыщенных альдегидов синтезированы тритерпеноиды с фрагментом замещенного 1,2-азола в циклах А и Е: 1-ацетил-3-метил-4,5-дигидро-1*H*-пиразола и 3-метил-4,5-дигидро-изоксазола. Схема синтеза тритерпеновых 1,2-азолов включает альдольную конденсацию α,β -ненасыщенных альдегидов с ацетоном, продукты которой – α,β -ненасыщенный метилкетон и β -гидроксикетон, вступают в реакцию циклоприсоединения с ацетилгидразином и гидроксиламином. Исследования цитотоксической активности синтезированных соединений в отношении семи линий раковых клеток Нер-2, НСТ116, MS, RD TE32, А549, МСF-7 и РС-3 показали, что наиболее выраженную цитотоксичность (IC₅₀ 0.66–11.97 мкМ) по отношению ко всем протестированным клеточным линиям продемонстрировал 19 β ,28-эпокси-18 α -олеанановый альдегид и продукты его конденсаций с ацетоном и ацетилгидразином.

Ключевые слова: 1,2-азолы, бетулин, α,β -ненасыщенные альдегиды, оксазолин, пиразолин, тритерпеноиды, альдольная конденсация, цитотоксическая активность.

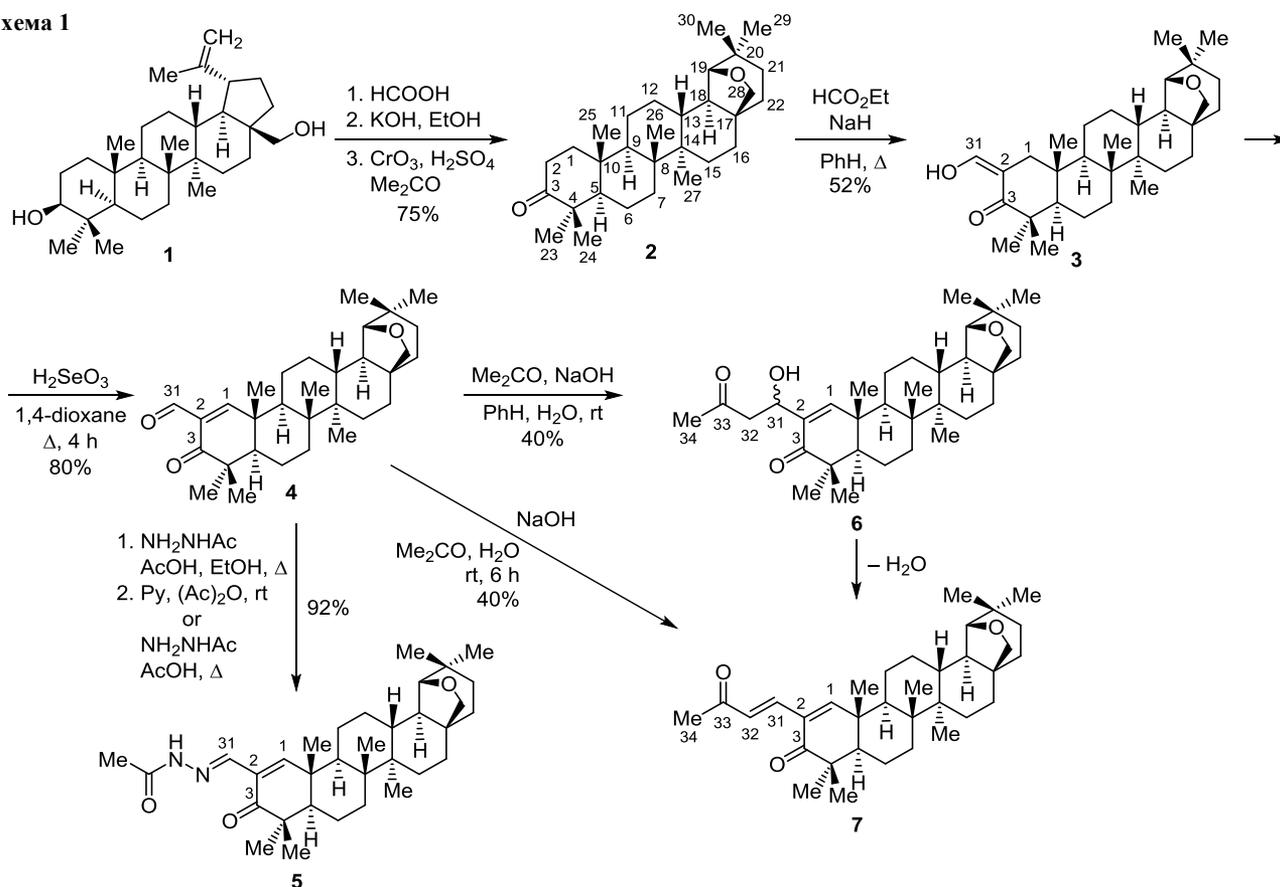
Пентациклические тритерпеноиды, обладающие большим терапевтическим и синтетическим потенциалом, давно успешно используются специалистами в области медицинской химии в качестве перспективных структурных платформ для получения соединений с высокой биологической активностью.^{1–5} Введение в тритерпеновую молекулу гетероциклических фрагментов, содержащих азот, серу или кислород, может повысить ее биологический потенциал и биодоступность.^{6–10} Гетероциклическая модификация тритерпеноидов часто основана на классических синтетических методах, при этом для включения гетероцикла в структуру тритерпеноида используются легко трансформируемые функциональные группы (ОН, >C=O, COOH, C=C и т. д.)^{10–15} или создаются новые реакционные центры для реализации процесса гетероциклизации.^{16–21} Несмотря на огромное количество полусинтетических тритерпеноидов с различными гетероцик-

лическими модификациями скелета, остается актуальной разработка новых практических и эффективных методов синтеза гетероциклов на основе природных молекул.

Тритерпеновые оксопроизводные, в частности альдегиды, являются легкодоступными реакционноспособными субстратами для получения карбо- и гетероциклических структур с противовирусной и цитотоксической активностью, что неоднократно нами продемонстрировано на примере А-секотритерпеновых соединений с альдегидной и метилкетонной функциями в А-секофрагменте.^{22–26} Так, гетероциклизацией промежуточного ацетилгидразона 1-циано-2,3-секо-лупанового альдегида получен цитотоксичный (*R*)-1,3,4-оксадиазолин с проапоптотическим эффектом в отношении опухолевых клеток.²²

Цель настоящей работы – исследование возможности синтеза тритерпеновых производных с фрагмен-

Схема 1



тами пиразолина и изоксазолина на основе лупанового и 18 α -олеананового α,β -ненасыщенных альдегидов.

На основе бетулина **1** получен аллобетулон **2** и далее – 2-гидроксиметилиден-19 β ,28-эпокси-18 α -олеананового олеанановое производное **3**,²⁷ окисление которого H₂SeO₃ в среде 1,4-диоксана привело к ранее описанному нами²⁸ 2-формил-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-1(2)-ен-3-ону (**4**) (схема 1). Структура альдегида **4** дополнительно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

Соединение **4** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии. Проверка геометрии молекулы с помощью программы Mercury Mogul Geometry Check²⁹ показывает, что все длины связей и валентные углы принимают характерные для соответствующих фрагментов значения. Циклогексеноновый цикл A: атомы C(4) и C(5) находятся в конформации "искаженная ванна" и выходят из плоскости C(10)C(1)C(2)C(3) на 0.59 и 0.98 Å соответственно. Несмотря на то, что формильный заместитель и кетонная карбонильная группа развернуты на небольшие углы относительно кратной связи C(1)=C(2) (торсионные углы O(3)C(31)C(2)C(1) 10.7(5)°, O(2)C(3)C(2)C(1) 151.6(3)°), сопряжение между ними выражено слабо. Длина связи C(1)=C(2) 1.330(4) Å характерна для обычной локализованной двойной связи, длины связей C(2)–C(3) 1.478(4) Å и C(2)–C(31) 1.483(5) Å незначительно уменьшены по сравнению с длиной локализованной одинарной связи C–C. Специ-

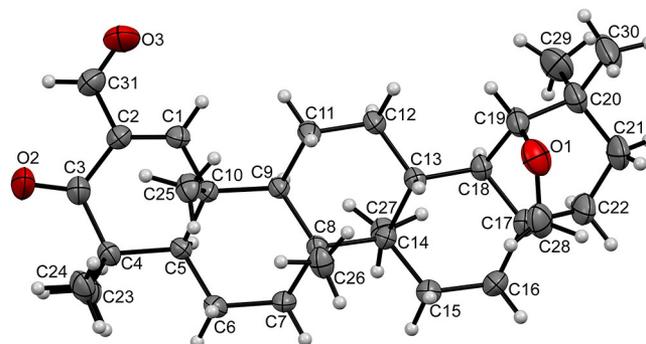


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **4** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

фические укороченные контакты в кристаллической упаковке отсутствуют.

Реакции циклоприсоединения между α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями и гидразинами широко применяются для получения замещенных 2-пиразолинов.³⁰ Например, для получения различных стероидных пиразолинов использовали реакцию циклоприсоединения α,β -ненасыщенных кетонов и ацетилгидразина в AcOH.^{31,32} Было предложено две схемы синтеза стероидных пиразолинов. Двустадийный синтез, включающий 1) конденсацию α,β -непредельного стероидного кетона с ацетилгидразином в EtOH в условиях кислотного катализа и 2) дальнейшую циклизацию образовавшегося гидразона в пиразолиновый

цикл, проводился при комнатной температуре в смеси пиридин – уксусный ангидрид.³¹ Была также осуществлена гетероциклизация α,β -ненасыщенного кетона в АсОН без выделения промежуточного гидразона.³²

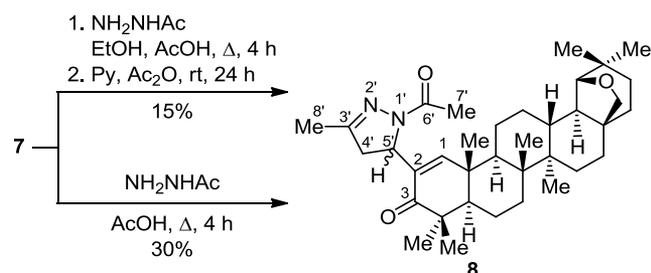
Предполагалось, что применение перечисленных выше условий в реакции 19 β ,28-эпокси-18аолеананового альдегида **4** с ацетилгидразином приведет к образованию аннелированного по связи С(1)–С(2) пиразолина. Однако во всех испытанных нами условиях реакции наблюдалось образование только соответствующего ацетилгидразона **5**²⁸ без его гетероциклизации в пиразолин (схема 1).

Поскольку альдегид **4** не содержит протонов у атома углерода в α -положении по отношению к альдегидной группе, мы использовали его в реакции альдольной конденсации в качестве карбонильного компонента для введения α,β -ненасыщенного метилкетонного фрагмента в тритерпеновую молекулу. Конденсация альдегида **4** с Me₂CO протекала при комнатной температуре в смеси PhH–Me₂CO, 2:1, в присутствии NaOH с образованием β -гидроксикетона **6** с выходом 40%. Ход реакции контролировали с помощью метода ТСХ. Альдольную реакцию останавливали при первых признаках появления кротона **7**. Использование в качестве растворителя только Me₂CO приводило сразу к α,β -непредельному метилкетону **7**. Альдоль **6** образуется в виде смеси диастереомеров, соотношение которых определено как 7:3 на основании интегральной интенсивности протонных сигналов изомеров в спектре ЯМР ¹H: 1-CH (7.18 и 7.20 м. д.), 31-CH (4.73 и 4.89 м. д.) и 34-CH₃ (2.17 и 2.18 м. д.).

Спектр ЯМР ¹H α,β -ненасыщенного метилкетона **7** показал, что протоны 33-CH₃ метилкетонного фрагмента представлены в виде синглета при 2.29 м. д., а два дублета в области 6.68 и 7.20 м. д. соответствовали oleфиновым протонам связи С(31)–С(32), КССВ которых 16 Гц указывала на *E*-конфигурацию двойной связи. В спектре ЯМР ¹³C соединения **7** наблюдались сигналы *sp*²-гибридизованных атомов углерода в области 128.8–161.2 м. д. и карбонильных атомов углерода С-3 и С-33 при 203.6 и 198.8 м. д. соответственно.

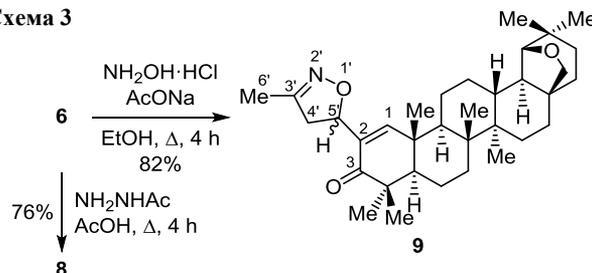
В отличие от альдегида **4** применение α,β -ненасыщенного метилкетона **7** в реакции с гидразидом уксусной кислоты оказалось более успешным и привело к пиразолину **8**, но с невысокими выходами – 15% или 30% (схема 2). В то же время кипячение в АсОН β -гидроксикетона **6** с ацетилгидразином позволило

Схема 2



получить пиразолин **8** с выходом 76% (схема 3). Пиразолин **8**, вне зависимости от исходного соединения **6** или **7**, образовывался, по данным спектра ЯМР ¹H, в виде смеси диастереомеров в соотношении 7:3, разделить которые хроматографическим способом не удалось. В спектре ЯМР ¹H изомерной смеси **8** наблюдались соответствующие протонам пиразолинового цикла сигналы: в интервалах 2.41–2.58 и 3.11–3.19 м. д. – сигналы протонов 4'-CH₂ и в интервале 5.00–5.01 м. д. – сигналы протона 5'-CH.

Схема 3

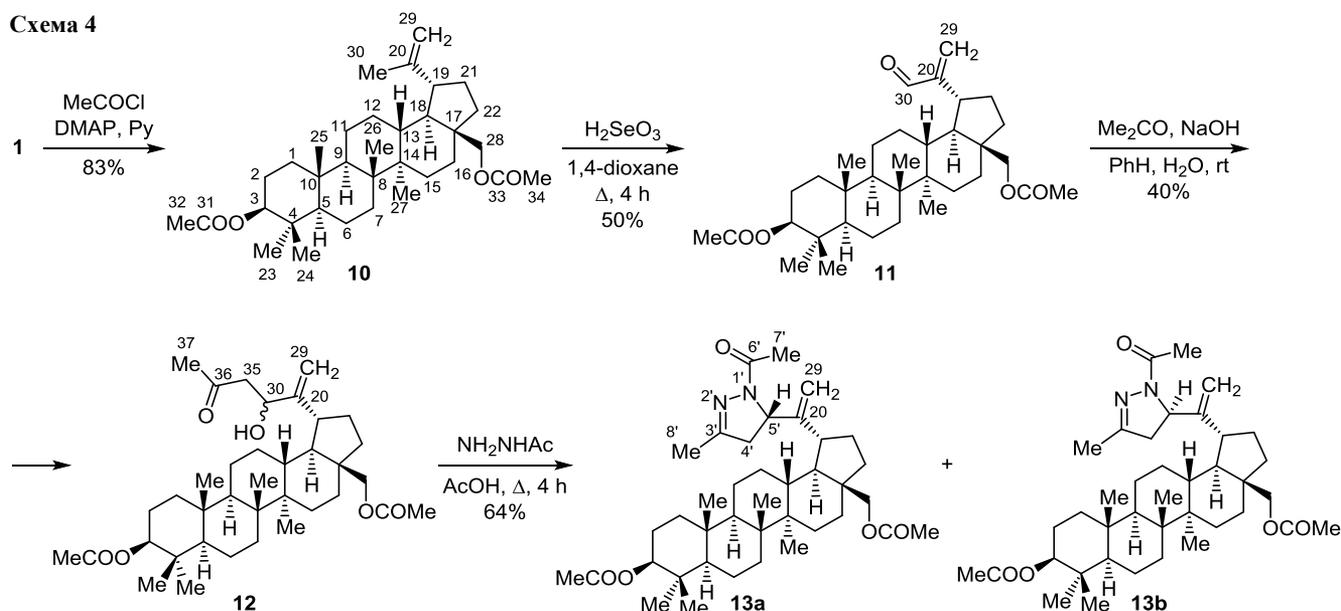


В результате кипячения β -гидроксикетона **6** с гидроксидом гидроксиламина и AcONa в EtOH получен изоксазолин **9** с выходом 82% в виде смеси диастереомеров в соотношении 7:3. В спектре ЯМР ¹H соединения **9** регистрируется синглетный сигнал протонов метильной группы (1.90 м. д.) и сигналы эпимерных протонов гетероциклического фрагмента: 4'-CH₂ (2.32–2.34 и 2.47–2.61 м. д.) и 5'-CH (4.59–4.77 м. д.).

Учитывая, что пиразолин **8** с наиболее высоким выходом образуется из β -гидроксикетона **6**, реакцию альдольной конденсации полученного из 3,28-ди-ацетата бетулина **10**³³ лупанового альдегида **11**³³ с Me₂CO целенаправленно проводили в оптимальных условиях для синтеза β -гидроксикетона **6** (схема 4). Полученный таким образом альдоль **12** является смесью диастереомеров (6:4), соотношение которых было определено на основании интегральной интенсивности протонных сигналов группы 29-CH₂ (4.91–5.09 м. д.) изомеров в спектре ЯМР ¹H. Для получения лупанового пиразолина соединение **12** кипятили с ацетилгидразином в АсОН в течение 4 ч, ТСХ показала наличие в реакционной смеси двух продуктов **13a** и **13b** (выход 64%) с очень близкими значениями *R*_f в соотношении 6:4, найденном с помощью данных спектра ЯМР ¹H (схема 4). Из изомерной смеси продуктов **13a,b** нам удалось выделить и охарактеризовать в индивидуальном виде только изомер **13a**.

В спектре ЯМР ¹H соединения **13a** два дублет дублетных сигнала при 2.56 и 3.06 м. д. соответствуют протонам группы 4'-CH₂, дублет дублетов при 4.78 м. д. принадлежит протону группы 5'-CH, а два синглета при 2.00 и 2.25 м. д. соответствуют протонам метильных групп при атоме С-3' и *N*-ацетильной группы. В спектре ЯМР ¹³C соединения **13a** характерные сигналы пиразолинового цикла были зарегистрированы при 43.8 (С-4'), 61.0 (С-5'), 155.2 (С-3') и 168.4 м. д. (С-6'). Структурные особенности гетероциклического фрагмента соединения **13a** были окончательно подтверждены с

Схема 4



помощью данных корреляционных двумерных спектров COSY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC и NOESY. Спектр COSY соединения **13a** подтвердил сделанные отнесения в протонном спектре и показал взаимодействие протонов 4'-CH₂ и 5'-CH в пиразолиновом цикле. Наиболее информативными в спектрах ^1H - ^{13}C HMBC (рис. 2) являлись следующие кросс-пики: между сигналами протонов 29-CH₂ и сигналами атомов углерода C-19 и C-5', между сигналами протонов 4'-CH и 5'-CH и сигналами атомов углерода C-20, C-3', между сигналом протонов 7'-CH₃ и сигналом атома углерода C-6', между сигналом протонов 8'-CH₃ и сигналом атома углерода C-3'. Эксперимент NOESY использовали для определения относительной конфигурации атома углерода C-5'. Корреляция в спектре NOESY между протонами 19-CH и 5'-CH показала, что продукт представляет собой (5'S)-изомер (рис. 2).

Цитотоксическую активность соединений **4–9**, **12**, **13a,b** *in vitro* оценивали в отношении раковых клеточных линий A549, Hep-2, HCT116, MS, PC-3, MCF-7, RD TE32 и нераковой линии HEK293 (табл. 1). Камптотецин в качестве препарата положительного контроля,

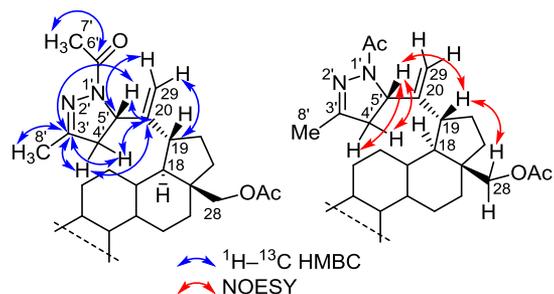


Рисунок 2. Ключевые корреляции в спектрах ^1H - ^{13}C HMBC и NOESY соединения **13a**.

исследуемые соединения **4–9**, **12**, **13a** и смесь эпимеров **13a,b** растворяли в ДМСО, а затем разбавляли культуральной средой. Контрольные клетки обрабатывали культуральной средой, содержащей 1% ДМСО.

Согласно полученным данным (табл. 1), гетероциклические производные **8**, **9**, **13a**, **13a,b** оказались менее цитотоксичными, чем исходные соединения **4–7**, **12**, которые проявили цитотоксичность (IC₅₀ 0.66–26.23 мкМ) в отношении всех протестированных клеточных линий.

Таблица 1. Цитотоксическая активность (IC₅₀, мкМ) соединений **4–9**, **12**, **13a**, **13a,b**

Соединение	Клеточные линии							
	Hep-2	HCT116	MS	RD TE32	A549	MCF-7	PC-3	HEK293
4	2.23 ± 0.20	0.74 ± 0.06	2.35 ± 0.78	0.66 ± 0.05	1.32 ± 0.09	1.07 ± 0.12	1.32 ± 0.51	1.84 ± 0.095
5	1.36 ± 0.39	1.99 ± 0.2	2.24 ± 0.30	3.85 ± 1.63	2.37 ± 0.02	2.35 ± 0.16	1.08 ± 0.1	4.75 ± 0.34
6	7.74 ± 1.13	5.08 ± 0.23	4.68 ± 0.37	2.22 ± 0.34	5.91 ± 0.09	8.09 ± 0.32	5.59 ± 0.31	13.36 ± 0.56
7	11.97 ± 1.83	7.02 ± 0.23	9.45 ± 0.13	4.93 ± 0.74	8.56 ± 1.12	8.69 ± 1.33	7.10 ± 0.43	5.09 ± 0.24
8	–	55.89 ± 5.07	>100	–	–	52.71 ± 1.91	–	82.61 ± 4.44
9	–	55.89 ± 5.07	>100	–	–	52.71 ± 1.91	–	82.61 ± 4.44
12	–	11.84 ± 0.16	20.84 ± 1.65	–	–	12.41 ± 0.18	–	26.23 ± 4.76
13a	–	>100	97.70 ± 3.22	–	–	>100	–	>100
13a,b	–	37.31 ± 6.76	64.08 ± 14.93	–	–	22.18 ± 2.15	–	26.92 ± 2.12
Камптотецин	3.007 ± 0.166	1.883 ± 0.094	0.772 ± 0.337	1.716 ± 0.336	1.308 ± 0.025	0.036 ± 0.009	1.92 ± 0.06	1.61 ± 1.075

Умеренную цитотоксичность в отношении линий MCF-7 проявил (5'S,R)-пиразолин **13a,b**, в то время как его (5'S)-изомер **13a** оказался неактивным, что говорит об основном вкладе (5'R)-эпимера в проявление цитотоксичности (5'S,R)-изомерной смеси.

Таким образом, нами разработан подход к синтезу тритерпеноидов с фрагментами 1-ацетил-3-метил-4,5-дигидро-1H-пиразола и 3-метил-4,5-дигидроизооксазола, основанный на реакции циклоприсоединения ацетилгидразина или гидроксилamina к продуктам альдольной конденсации лупанового и 19 β ,28-эпокси-18 α -олеананового α,β -ненасыщенных альдегидов с ацетоном.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре IFS 66/S Bruker в CHCl₃. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (400 и 100 МГц соответственно), а также двумерные спектры COSY, NOESY, ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II в CDCl₃, внутренний стандарт для спектров ЯМР ¹H – ГМДС (δ 0.06 м. д.), для спектров ЯМР ¹³C – сигналы CDCl₃ (δ 77.2 м. д.). Хромато-масс-спектры зарегистрированы с помощью прибора Agilent Technologies 6890N, колонка капиллярная HP-5ms, 15000 \times 0.25 мм, температура испарителя 240 °C с программированием температуры в пределах 20–40 град/мин, газ-носитель – гелий, ионизация ЭУ. Масс-спектры высокого разрешения для растворов соединений **13a** и **13a,b** в MeCN зарегистрированы на приборе Bruker maXis Impact HD, работающем в режиме регистрации положительных ионов с ионизацией электрораспылением, расходом N₂ 3.0 л/мин, давлением в распылителе 0.3 бар, напряжение зонда 4.5 кВ. Элементный анализ выполнен с помощью элементного анализатора vario EL cube. Температуры плавления определены при скорости нагрева 1 °C/мин на приборе OptiMelt MPA100. Значения удельного оптического вращения измерены для растворов в CHCl₃ на поляриметре PerkinElmer 341 при длине волны 589 нм. Колоночная хроматография проведена на силикагеле марки Merck (60–200 мкм). ТСХ проведена на пластинах Sorbfil, в системе гексан–EtOAc с обнаружением веществ при помощи обработки 10% H₂SO₄ с последующим прогреванием пластины при 95–100 °C в течение 2–3 мин.

Получение соединений 4 и 11 (общая методика). К раствору 1.82 г (4.0 ммоль) соединения **3** или 2.09 г (4.0 ммоль) соединения **10** в 20 мл 1,4-диоксана добавляют 0.9 г (7 ммоль) H₂SeO₃. Реакционную смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 4 ч, затем промывают 50 мл H₂O и экстрагируют EtOAc (2 \times 50 мл). Органический слой отделяют и сушат над безводным MgSO₄, затем растворитель отгоняют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Элюент петролейный эфир – EtOAc, 7:1 (для соединения **4**) или 10:1 (для соединения **11**).

2-Формил-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-1(2)-ен-3-он (4). Выход 1.50 г (80%), т. пл. 172–176 °C (т. пл. 173.9 °C²⁶), $[\alpha]_D^{21}$ –9.6° (*c* 0.6, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1701, 1720

(C=O, HC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.81–1.84 (20H, м, 4CH, 8CH₂); 0.84 (3H, с, CH₃); 0.94 (3H, с, CH₃); 0.97 (3H, с, CH₃); 1.10 (3H, с, CH₃); 1.12 (3H, с, CH₃); 1.17 (3H, с, CH₃); 1.18 (3H, с, CH₃); 3.48 (1H, д, *J* = 8.3) и 3.79 (1H, д, *J* = 8.3, 28-CH₂); 3.57 (1H, с, 19-CH); 7.90 (1H, с, 1-CH); 10.00 (1H, с, 31-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 12.8; 13.5; 15.8; 18.3; 18.6; 20.7; 21.1; 24.0; 25.7; 25.9; 27.5; 28.3; 32.2; 32.6; 33.9; 35.8; 36.2; 39.4; 40.6; 41.0; 41.4; 44.0; 44.6; 46.2; 52.4; 70.7 (C-28); 87.4 (C-19); 131.0 (C-2); 165.2 (C-1); 189.8 (C-31); 203.1 (C-3).

3 β ,28-Диацетоксилуп-20(29)-ен-30-аль (11). Выход 1.08 г (50%), т. пл. 244–250 °C (т. пл. 246–248 °C³¹). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.74–2.18 (24H, м, 4CH, 10CH₂); 0.82 (3H, с, CH₃); 0.83 (6H, с, 2CH₃); 0.93 (3H, с, CH₃); 1.02 (3H, с, CH₃); 2.02 (3H, с, 32(34)-CH₃); 2.05 (3H, с, 34(32)-CH₃); 2.80 (1H, т. д, *J* = 11.3, *J* = 5.3, 19-CH); 3.86 (1H, д, *J* = 11.1) и 4.27 (1H, д, *J* = 11.1, 28-CH₂); 4.44 (1H, д, д, *J* = 10.8, *J* = 5.5, 3-CH); 5.91 (1H, с) и 6.25 (1H, с, 29-CH₂); 9.50 (1H, с, 30-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 14.6; 16.0; 16.1 (2C); 16.4; 18.1; 20.8; 20.9; 21.2; 23.7; 27.0 (2C); 27.4; 27.9; 29.8; 34.1; 34.5; 37.0; 37.3; 37.8; 38.4; 40.9; 42.6; 46.6 (2C); 50.1; 55.4; 62.4 (C-28); 80.9 (C-3); 133.1 (C-29); 156.5 (C-20); 170.9; 171.3; 194.6 (C-30).

Получение соединений 6 и 12 (общая методика). К раствору 0.93 г (2 ммоль) альдегида **4** или 1.08 г (2 ммоль) альдегида **11** в смеси 5 мл Me₂CO и 10 мл PhH прикапывают 0.1 мл 10% водного раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре, ход реакции контролируют методом ТСХ. Затем реакционную смесь промывают 10% раствором HCl, экстрагируют PhH (2 \times 10 мл), промывают H₂O (2 \times 10 мл). Органический слой отделяют, сушат над безводным MgSO₄, упаривают при пониженном давлении, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Элюент петролейный эфир – EtOAc, 5:1 (для соединения **6**) или 10:1 (для соединения **12**).

2-((S,R)-1-Гидрокси-3-оксобутил)-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-1(2)-ен-3-он (6). Выход 0.42 г (40%), т. пл. 136–139 °C, $[\alpha]_D^{21}$ –9.00° (*c* 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1712 (C=O), 3412 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.82 (3H, с, CH₃); 0.87–1.83 (20H, м, 4CH, 8CH₂); 0.93 (0.9H, с) и 0.94 (2.1H, с, CH₃); 0.95 (3H, с, CH₃); 1.05 (3H, с, CH₃); 1.06 (3H, с, CH₃); 1.10 (1.8H, с) и 1.11 (4.2H, с, 2CH₃); 2.17 (2.1H, с) и 2.18 (0.9H, с, 34-CH₃); 2.58 (0.3H, д, д, *J* = 17.1, *J* = 8.9), 2.59 (0.7H, д, д, *J* = 17.1, *J* = 8.9), 2.78 (0.7H, д, д, *J* = 17.1, *J* = 4.0) и 2.95 (0.3H, д, д, *J* = 17.1, *J* = 4.0, 32-CH₂); 3.47 (1H, д, *J* = 7.8) и 3.79 (1H, д, *J* = 7.8, 28-CH₂); 3.56 (1H, с, 19-CH); 4.73 (0.3H, д, д, *J* = 8.8, *J* = 3.4) и 4.89 (0.7H, д, д, *J* = 8.8, *J* = 3.4, 31-CH); 7.18 (0.7H, с) и 7.20 (0.3H, с, 1-CH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 506 [M–H₂O]⁺ (100). Найдено, %: C 78.02; H 9.81. C₃₄H₅₂O₄. Вычислено, %: C 77.82; H 9.99.

[30-((S,R)-1-Гидрокси-3-оксобутил)луп-20(29)-ен-3 β ,28-диил]диацетат (12). Выход 0.45 г (40%), т. пл. 152–154 °C, $[\alpha]_D^{21}$ –9.2° (*c* 0.6, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1733 (C=O), 3488 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц):

0.76–1.87 и 2.01–2.35 (25H, 2м, 5CH, 10CH₂); 0.82 (3H, с, CH₃); 0.84 (6H, уш. с, 2CH₃); 0.95 (1.8H, с), 0.98 (1.2H, с), 1.02 (1.8H, с) и 1.03 (1.2H, с, 2CH₃); 2.02 (3H, с, 32(34)-CH₃); 2.05 (3H, с, 34(32)-CH₃); 2.19 (3H, с, 37-CH₃); 2.54–2.72 (2H, м, 19-CH, 35-CH₂); 2.86–2.94 (1H, м, 35-CH₂); 3.83 (0.6H, д, $J = 11.0$), 3.85 (0.4H, д, $J = 11.0$), 4.20 (0.6H, д, $J = 11.0$) и 4.23 (0.4H, д, $J = 11.0$, 28-CH₂); 4.43–4.50 (2H, м, 3-CH, 30-CH); 4.91 (0.4H, с), 4.95 (0.6H, с) 5.00 (0.4H, с), и 5.09 (0.6H, с, 29-CH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 540 [M-(CH₃)₂CO]⁺ (100). Найдено, %: C 74.47; H 9.93. C₃₇H₅₈O₆. Вычислено, %: C 74.21; H 9.76.

2-(*E*)-3-Оксобут-1-ен-1-ил)-19β,28-эпокси-18α-олеан-1(2)-ен-3-он (7). Водный раствор 0.1 мл 10% NaOH добавляют к раствору 0.93 г (2 ммоль) альдегида **4** в 10 мл Me₂CO, затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. После разбавления 10% HCl реакционную смесь экстрагируют EtOAc (2 × 30 мл). Органический слой отделяют, промывают H₂O, сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент петролейный эфир – EtOAc, 7:1. Выход 0.40 г (40%), т. пл. 124–128 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +4.53^\circ$ (c 0.8, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1675 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.79–1.79 (20H, м, 4CH, 8CH₂); 0.82 (3H, с, CH₃); 0.93 (3H, с, CH₃); 0.94 (3H, с, CH₃); 1.06 (6H, с, 2CH₃); 1.11 (3H, с, CH₃); 1.15 (3H, с, CH₃); 2.29 (3H, с, 34-CH₃); 3.46 (1H, д, $J = 7.8$) и 3.77 (1H, д, $J = 7.8$, 28-CH₂); 3.55 (1H, с, 19-CH); 6.68 (1H, д, $J = 16.3$, 32-CH); 7.20 (1H, д, $J = 16.3$, 31-CH); 7.33 (1H, с, 1-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.3; 16.2; 19.2; 19.3; 21.3; 21.7; 24.5; 26.2; 26.3; 26.4; 27.6; 28.5; 28.8; 32.7; 33.1; 34.5; 36.3; 36.7; 39.7; 41.1; 41.5; 41.6; 45.0; 45.3; 46.7; 52.6; 71.2 (C-28); 87.9 (C-19); 128.8; 130.9 (C-2); 138.8; 161.2 (C-1); 198.8 (C-33); 203.6 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 506 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 80.70; H 10.01. C₃₄H₅₀O₃. Вычислено, %: C 80.58; H 9.94.

2-((*S,R*)-1-Ацетил-3-метил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)-19β,28-эпокси-18α-олеан-1(2)ен-3-он (8). Метод I. К раствору 0.20 г (0.4 ммоль) соединения **7** в 25 мл EtOH добавляют 0.37 г (5 ммоль) гидразида уксусной кислоты и приливают 5 капель AcOH. Реакционную смесь кипятят в течение 4 ч. Растворитель из реакционной смеси упаривают в вакууме. К сухому веществу приливают при перемешивании 5 мл пиридина и 5 мл уксусного ангидрида до растворения вещества и оставляют при комнатной температуре на 24 ч. Полученную реакционную смесь промывают 10% раствором HCl до кислой реакции среды, экстрагируют EtOAc (2 × 10 мл), промывают H₂O (5 × 10 мл) до нейтральной реакции среды. Органический слой отделяют, сушат над безводным MgSO₄, упаривают при пониженном давлении, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир – EtOAc, 1:1. Выход 34 мг (15%).

Метод II. К раствору 0.20 г (0.4 ммоль) соединения **7** в 25 мл AcOH добавляют 0.37 г (5 ммоль) гидразида уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятят в

течение 4 ч, затем экстрагируют EtOAc, промывают H₂O (5 × 10 мл). Органический слой отделяют, сушат над безводным MgSO₄, упаривают при пониженном давлении, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир – EtOAc, 1:1. Выход 67 мг (30%).

Метод III. К раствору 0.21 г (0.4 ммоль) соединения **6** в 25 мл AcOH добавляют 0.37 г (5 ммоль) гидразида уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятят в течение 4 ч. Реакционную смесь обрабатывают по методу II. Выход 0.17 г (76%), т. пл. 182–183 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +118.2^\circ$ (c 0.7, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1664 (C=O, C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.80 (3H, с, CH₃); 0.82–1.73 (20H, м, 4CH, 8CH₂); 0.90 (2.1H, с) и 0.92 (0.9H, с, CH₃); 0.93 (3H, с, CH₃); 1.01 (3H, с, CH₃); 1.02 (3H, с, CH₃); 1.06 (2.1H, с) и 1.09 (0.9H, с, CH₃); 1.13 (3H, с, CH₃); 2.00 (2.1H, с) и 2.03 (0.9H, с, 8'-CH₃); 2.24 (0.9H, с) и 2.26 (2.1H, с, 7'-CH₃); 2.41 (0.7H, д, $J = 18.3$, $J = 5.3$), 2.58 (0.3H, д, $J = 18.3$, $J = 5.3$), 3.11 (0.3H, д, $J = 18.3$, $J = 11.6$) и 3.19 (0.7H, д, $J = 18.3$, $J = 11.6$, 4'-CH₂); 3.45 (1H, д, $J = 7.8$) и 3.77 (1H, д, $J = 7.8$, 28-CH₂); 3.54 (1H, с, 19-CH); 5.00 (0.3H, д, $J = 11.6$, $J = 5.3$) и 5.01 (0.7H, д, $J = 5.3$, $J = 11.6$, 5'-CH); 6.78 (0.7H, с) и 6.82 (0.3H, с, 1-CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 562 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 76.88; H 9.63; N 4.94. C₃₆H₅₄N₂O₃. Вычислено, %: C 76.82; H 9.67; N 4.98.

2-((*S,R*)-3-Метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-19β,28-эпокси-18α-олеан-1(2)-ен-3-он (9). К раствору 0.21 г (0.4 ммоль) соединения **6** в 25 мл EtOH добавляют 0.04 г (0.5 ммоль) AcONa и 0.035 г (0.5 ммоль) NH₂OH·HCl. Реакционную смесь кипятят в течение 4 ч. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают H₂O (2 × 10 мл). Органический слой отделяют, сушат над безводным MgSO₄, упаривают при пониженном давлении, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир – EtOAc, 7:3. Выход 0.19 г (82%), т. пл. 131–133 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +69.6^\circ$ (c 0.6, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1659 (C=N, C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.79–1.79 (20H, м, 4CH, 8CH₂); 0.81 (3H, с, CH₃); 0.92 (0.9H, с, CH₃); 0.93 (2.1H, с, CH₃); 0.94 (3H, с, CH₃); 1.03 (2.1H, с, CH₃); 1.04 (0.9H, с, CH₃); 1.05 (3H, с, CH₃); 1.08 (3H, с, CH₃); 1.09 (2.1H, с, CH₃); 1.11 (0.9H, с, CH₃); 1.89 (2.1H, с, 3'-CH₃); 1.90 (0.9H, с, 3'-CH₃); 2.32 (0.3H, д, $J = 15.2$, $J = 8.0$), 2.34 (0.7H, д, $J = 15.2$, $J = 8.0$), 2.47 (0.7H, д, $J = 15.0$, $J = 4.0$) и 2.61 (0.3H, д, $J = 15.0$, $J = 4.0$, 4'-CH₂); 3.46 и 3.78 (2H, 2д, $J = 7.7$, 28-CH₂); 3.55 (1H, с, 19-CH); 4.59 (0.3H, д, $J = 8.5$, $J = 4.0$) и 4.77 (0.7H, д, $J = 8.5$, $J = 4.0$, 5'-CH); 7.14 (1H, уш. с, 1-CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 519 [M-H₂]⁺ (100). Найдено, %: C 78.31; H 9.78; N 2.75. C₃₉H₅₁NO₃. Вычислено, %: C 78.26; H 9.85; N 2.68.

30-(1-Ацетил-3-метил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)-3β,28-диацетоксилуп-20(29)-ены 13a,b (смесь изомеров). К раствору 0.48 г (0.8 ммоль) соединения **12** в 20 мл AcOH добавляют 0.74 г (10 ммоль) гидразида уксусной кислоты и кипятят в течение 4 ч. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, промывают H₂O (2 × 10 мл).

Органический слой отделяют, сушат над безводным $MgSO_4$, упаривают при пониженном давлении, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир – $EtOAc$, 5:1. Выход 0.33 г (64%), т. пл. 140–144 °С, $[\alpha]_D^{21} +5.2^\circ$ (с 0.5, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1664 (C=O, C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.76–2.17 (25H, м, 5CH, 10CH₂); 0.82 (3H, 3с, CH₃); 0.83 (3H, с, CH₃); 0.84 (3H, с, CH₃); 0.95 (1.8H, с) и 0.99 (1.2H, с, CH₃); 1.03 (3H, с, CH₃); 1.99 (1.2H, с) и 2.00 (1.8H, с, 8'-CH₃); 2.01 (3H, с, OCOCH₃); 2.04 (1.8H, с) и 2.05 (1.2H, с, OCOCH₃); 2.24 (1.8H, с) и 2.25 (1.2H, с, 7'-CH₃); 2.45–2.59 (1H, м) и 3.03–3.10 (1H, м, 4'-CH₂); 3.79 (0.6H, д, $J = 10.9$), 3.81 (0.4H, д, $J = 10.9$) и 4.24 (1H, д, $J = 10.9$, 28-CH₂); 4.45 (1H, д, $J = 10.4$, $J = 6.3$, 3-CH); 4.65 (0.4H, с) и 4.74 (0.6H, с, 29-CH₂); 4.75–4.80 (1H, м, 5'-CH); 4.77 (0.4H, с) и 4.86 (0.6H, с, 29-CH₂). Найдено, m/z : 637.4569 $[M+H]^+$. $C_{39}H_{61}N_2O_5$. Вычислено, m/z : 637.4575. Найдено, %: С 73.14; Н 9.70; N 4.29. $C_{39}H_{60}N_2O_5$. Вычислено, %: С 73.55; Н 9.50; N 4.40.

30-((5S)-1-Ацетил-3-метил-4,5-дигидро-1H-пирозол-5'-ил)-3β,28-диацетоксилуп-20(29)-ен (13a,b). Смесь изомеров **13a,b** очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир – $EtOAc$, 5:1. Выход 0.13 г (40%), т. пл. 119–122 °С, $[\alpha]_D^{21} +26.2^\circ$ (с 0.5, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1664 (C=O, C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.76–2.15 (25H, м, 5CH, 10CH₂); 0.82 (3H, с, CH₃); 0.83 (3H, с, CH₃); 0.84 (3H, с, CH₃); 0.95 (3H, с, CH₃); 1.02 (3H, с, CH₃); 2.00 (3H, с, 8'-CH₃); 2.01 (3H, с, 32(34)-CH₃); 2.05 (3H, с, 34(32)-CH₃); 2.25 (3H, с, 7'-CH₃); 2.56 (1H, д, $J = 17.9$, $J = 4.7$) и 3.06 (1H, д, $J = 17.9$, $J = 11.5$, 4'-CH₂); 3.79 (1H, д, $J = 11.0$) и 4.24 (2H, д, $J = 11.0$, 28-CH₂); 4.45 (1H, д, $J = 9.4$, $J = 6.4$, 3-CH); 4.74 (1H, 2с) и 4.86 (1H, с, 29-CH₂); 4.78 (1H, д, $J = 11.5$, $J = 4.7$, 5'-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.8; 16.1 (3C); 16.5; 18.2; 21.0; 21.1; 21.2; 21.9; 23.7; 27.0; 27.6; 28.0; 29.7; 29.8; 32.7; 34.2; 34.6; 37.1; 37.7; 37.8; 38.5; 41.0; 42.8 (C-19); 43.8 (C-4'); 46.2; 50.3; 51.5; 55.4; 61.0 (C-5'); 62.6 (C-28); 80.9 (C-3); 107.2 (C-29); 152.9 (C-20); 155.2 (C-3'); 168.4 (C-6'); 170.9 (C-31); 171.5 (C-33). Найдено, m/z : 637.4580 $[M+H]^+$. $C_{39}H_{61}N_2O_5$. Вычислено, m/z : 637.4575. Найдено, %: С 73.10; Н 9.69; N 4.33. $C_{39}H_{60}N_2O_5$. Вычислено, %: С 73.55; Н 9.50; N 4.40.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4. Кристаллы, пригодные для PCA, получены путем медленного упаривания раствора соединения **4** в смеси гексан– $EtOAc$, 5:1. Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристалльном автоматическом четырехкрупном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, ω -сканирование с шагом 1°) при температуре 295(2) К. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK.³⁴ Сингония кристалла ($C_{31}H_{46}O_3$, M 466.68) моноклинная, пространственная группа $P2_1$; a 8.7956(17), b 9.9842(15), c 15.227(2) Å; β 100.632(17)°; V 1314.2(4) Å³; Z 2; $d_{выч}$ 1.179 г/см³; μ 0.073 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью

программы Superflip³⁵ и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL³⁶ с графическим интерфейсом OLEX2.³⁷ При уточнении положения атомов водорода использована модель "наездник". Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0526 (для 5360 отражений с $I > 2\sigma(I)$), wR_2 0.1388 (для всех 6052 независимых отражений), S 1.028. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **4** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1970634).

Исследования биологической активности. В работе использованы раковые клеточные линии немелкоклеточной карциномы легких человека A549, карциномы гортани человека Нер-2, колоректальной карциномы человека (рак прямой кишки) НСТ116, меланомы человека MS, карциномы простаты человека РС-3, аденокарциномы молочной железы человека MCF-7, рабдомиосаркомы человека RD TE32 и нераковой линии НЕК293, полученные из НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН (Москва). Клетки рассеивают в 96-луночные микропланшеты и культивируют в питательной среде DMEM (для клеток линий RD TE32, A549, НСТ116, РС-3, Нер-2, MCF-7, НЕК293) или RPMI 1640 (в случае клеток линии MS) с добавлением 10% эмбриональной сыворотки теленка и 0.3% глутамина при 37 °С в атмосфере 5% CO₂ в CO₂-инкубаторе Isotemp Barnstead (США). Через 24 ч в лунки планшета вносят испытуемые соединения в концентрации 100 мкМ раствора в ДМСО с последующим серийным разведением до 1.56 мкМ. Концентрация ДМСО в лунке планшета не превышает 1%. Выживаемость клеток оценивают через 72 ч инкубации клеток с исследуемыми соединениями с помощью МТТ-теста³⁸ на спектрофотометре FLUOstar Optima BMG, Labtech GmbH (Германия). В качестве количественного критерия цитотоксичности тестируемых соединений используется индекс IC₅₀, соответствующий концентрации тестируемого соединения, которая вызывает гибель 50% клеток. За 100% принимается выживаемость клеток, инкубируемых в соответствующих питательных средах с добавлением 1% ДМСО (контроль). Эксперименты проводят в трех повторностях.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР 1H и ^{13}C , двумерные спектры ЯМР и масс-спектры синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-03-00050).

Авторы благодарят Центр коллективного пользования Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН "Исследование материалов и веществ" за спектральные, аналитические и биологические исследования.

Список литературы

- Csuk, R. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2014**, *24*, 913.
- Bednarczyk-Cwynar, B.; Günther, A. *Curr. Med. Chem.* **2017**, *24*, 2205.
- Borkova, L.; Hodon, J.; Urban, M. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1542.
- Sousa, J. L. C.; Freire, C. S. R.; Silvestre, A. J. D.; Silva, A. M. S. *Molecules* **2019**, *24*, 355.
- Yamansarov, E. Yu.; Saltykova, I. V.; Kovalev, S. V.; Petrov, R. A.; Shkil', D. O.; Seleznev, E. I.; Beloglazkina, E. K.; Majouga, A. G. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, *68*, 855. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2019**, 855.]
- Haavikko, R.; Nasereddin, A.; Sacerdoti-Sierra, N.; Kopelyanskiy, D.; Alakurtti, S.; Tikka, M.; Jaffe, C. L.; Yli-Kauhahuoma, J. *Med. Chem. Commun.* **2014**, *5*, 445.
- Kvasnica, M.; Urban, M.; Dickinson, N. J.; Sarek, J. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1303.
- Sidova, V.; Zoufaly, P.; Pokorny, J.; Dzubak, P.; Hajduch, M.; Popa, I.; Urban, M. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0171621.
- Uzenkova, N. V.; Petrenko, N. I.; Shakirov, M. M.; Shul'ts, E. E.; Tolstikov, G. A. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, *41*, 692. [*Химия природ. соединений* **2005**, 571.]
- Zorina, A. D.; Nikiforova, N. S.; Zarubaev, V. V.; Marchenko, S. A.; Selivanov, S. I.; Starova, G. L.; Mehtiev, A. R.; Rodionov, E. I.; Rodionova, A. A.; Trifonov, R. E. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 500.
- Santos, R. C.; Salvador, J. A. R.; Marin, S.; Cascante, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6241.
- Thi, T. A. D.; Tuyet, N. T. K.; The, C. P.; Nguyen, H. T.; Thi, C. B.; Duy, T. D.; D'hooghe, M.; Nguyen, T. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5190.
- Cui, H.-W.; He, Y.; Wang, J.; Gao, W.; Liu, T.; Qin, M.; Wang, X.; Gao, C.; Wang, Y.; Liu, M.-Y.; Yi, Z.; Qiu, W.-W. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 240.
- Babak, N. L.; Semenenko, A. N.; Gella, I. M.; Musatov, V. I.; Shishkina, S. V.; Novikova, N. B.; Sofronov, D. S.; Morina, D. A.; Lipson, V. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 715. [*Журн. орган. химии* **2015**, *51*, 731.]
- Khlebnicova, T. S.; Piven, Y. A.; Baranovsky, A. V.; Lakhvich, F. A.; Shishkina, S. V.; Zicane, D.; Teter, Z.; Rāviņa, I.; Kumpiņš, V.; Rijkure, I.; Mieriņa, I.; Peipiņš, U.; Turks, M. *Steroids* **2017**, *117*, 77.
- Galaiko, N. V.; Nazarov, A. V.; Tolmacheva, I. A.; Slepukhin, P. A.; Vikharev, Yu. B.; Maiorova, O. A.; Grishko, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 65. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 72.]
- Gubaidullin, R. R.; Yarmukhametova, D. S.; Nedopekina, D. A.; Khalitova, R. R.; Spivak, A. Yu. *ARKIVOC* **2017**, (v), 100.
- Grishko, V. V.; Tolmacheva, I. A.; Nebogatikov, V. O.; Galaiko, N. V.; Nazarov, A. V.; Dmitriev, M. V.; Ivshina, I. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 629.
- Zorina, A. D.; Nikiforova, N. S.; Zarubaev, V. V.; Marchenko, S. A.; Selivanov, S. I.; Starova, G. L.; Mehtiev, A. R.; Rodionov, E. I.; Rodionova, A. A.; Trifonov, R. E. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 500.
- Khusnutdinova, E. F.; Kazakova, O. B.; Lobov, A. N.; Kukovinets, O. S.; Suponitsky, K. Yu.; Meyers, C. B.; Prichard, M. N. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 585.
- Borková, L.; Frydrych, I.; Jakubcová, N.; Adámek, R.; Lišková, B.; Gurská, S.; Medvedíková, M.; Hajdúch, M.; Urban, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *185*, 111806.
- Grishko, V. V.; Galaiko, N. V.; Tolmacheva, I. A.; Kucherov, I. I.; Eremin, V. F.; Boreko, E. I.; Savinova, O. V.; Slepukhin, P. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 601.
- Tolmacheva, I. A.; Galaiko, N. V.; Igosheva, E. V.; Konyshcheva, A. V.; Nazarov, A. V.; Krainova, G. F.; Gorbunova, M. N.; Boreko, E. I.; Eremin, V. F.; Grishko, V. V. In *Chemistry and Technology of Plant Substances. Chemical and Biochemical Aspects*; Kutchin, A. V.; Shishkina, L. N.; Weisfeld, L. I., Eds.; Apple Academic Press: Oakville, 2017, p. 3.
- Konyshcheva, A. V.; Nebogatikov, V. O.; Tolmacheva, I. A.; Dmitriev, M. V.; Grishko, V. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *140*, 74.
- Tolmacheva, I. A.; Nazarov, A. V.; Eroshenko, D. V.; Grishko, V. V. *Steroids* **2018**, *140*, 131.
- Tolmacheva, I. A.; Eroshenko, D. V.; Grishko, V. V. *Chem. Nat. Compd.* **2018**, *54*, 705. [*Химия природ. соединений* **2018**, 597.]
- Klinot, J.; Světlý, J.; Kudlačková, D.; Buděšínský, M.; Vystrčil, A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1979**, *44*, 211.
- Назаров, М. А.; Жикина, Л. А.; Толмачева, И. А.; Гришко, В. В. *Башк. хим. журн.* **2017**, *24(4)*, 28.
- Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P. A. *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, *41*, 466.
- Lévai, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1.
- Iványi, Z.; Szabó, N.; Huber, J.; Wölfling, J.; Zupkó, I.; Szécsi, M.; Wittmann, T.; Schneider, G. *Steroids* **2012**, *77*, 566.
- Romero-López, A.; Montiel-Smith, S.; Meza-Reyes, S.; Merino-Montiel, P.; Vega-Baez, J. L. *Steroids* **2014**, *87*, 86.
- Ghosh, P.; Mandal, A.; Ghosh, J.; Pal, C.; Nanda, A. K. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2012**, *14*, 141.
- CrysAlisPro, Version 1.171.37.33* (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET); Agilent Technologies: Yarnton, 2014.
- Palatinus, L.; Chapuis, G. *J. Appl. Crystallogr.* **2007**, *40*, 786.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.
- Scudiero, D. A.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Monks, A.; Tierney, S.; Notzinger, T. H.; Currens, M. T.; Seniff, D.; Boyd, M. K. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 4827.