

Н. В. Галайко¹, А. В. Назаров¹, И. А. Толмачева¹, П. А. Слепухин²,
Ю. Б. Вихарев¹, О. А. Майорова¹, В. В. Гришко^{1*}

СИНТЕЗ ТРИТЕРПЕНОВЫХ А-КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗОЛОВ

На основе лупанового и 18 α H-олеананового α -гидроксиминокетонов синтезированы производные, конденсированные по кольцу А с фрагментом замещённого азота: С(2)–С(3)-аннелированные оксазолы и 1,2,3-триазолы, при этом впервые описаны аннелированные по связи С(1)–С(2) тритерпеновые изоксазолы. Предложен оптимизированный способ синтеза незамещённых 1,2,3-триазолов, проявляющих цитотоксическую активность (IC_{50} 8.4–40.7 мкМ) в отношении клеточных линий рабдомиосаркомы, карциномы лёгкого и меланомы MS.

Ключевые слова: аллобетулон, бетулоновая кислота, α -гидроксиминокетоны, изоксазолы, оксазолы, 1,2,3-триазолы, цитотоксическая активность.

Доступность, высокий синтетический потенциал и ярко выраженная биологическая активность полициклических тритерпеноидов растительного происхождения обуславливают повышенный интерес исследователей к данной группе соединений как к ценному источнику новых терапевтически значимых агентов. Примеры многих успешных исследований по химической трансформации тритерпеноидов с образованием более активных полусинтетических производных свидетельствуют о перспективности введения в молекулу гетероциклического фрагмента, конденсированного с кольцом А тритерпенового остова. В частности, описаны разнообразные лупановые тритерпеноиды с С(2)–С(3)-аннелированным гетероциклическим фрагментом, полученные на основе доступных производных пентациклического тритерпеноида бетулина [1–6]. В литературе нами обнаружен единственный пример получения тритерпеноида с С(1)–С(2)-аннелированным фрагментом пиразина [7]. При этом, наряду с α -бромкетонами, диосфенолами, β -кетоэфирами и семикарбазонами, в качестве стартовых соединений в синтезе могут быть использованы тритерпеновые оксимы. Например, на основе моно- и диоксимированных производных бетулона и аллобетулона получены соответствующие пирролы и оксадиазолы, конденсированные с кольцом А тритерпенового остова по связи С(2)–С(3) [8–10].

Цель настоящей работы – синтез новых гетероциклических производных на основе лупанового и 18 α H-олеананового α -гидроксиминокетонов, метод получения которых из метилового эфира бетулоновой кислоты и аллобетулона предложен нами ранее [11]. Отметим, что перспективность тритерпеновых α -гидроксиминокетонов в синтезе С(2)–С(3)-аннелированных гетероциклов недавно подтверждена получением производных 1,2,5-оксадиазола и 2-метилоксазола на базе α -гидроксиминокетонов, образованных на основе бетулина и олеаноловой кислоты [10, 12].

В работе использовали 2-гидроксимино-3-оксопроизводные **1**, **2** [11], структура и *анти*-конфигурация оксимной группы которых дополнительно подтверждены методом РСА на примере 18 α H-олеананового кетоксима **2** (рис. 1).

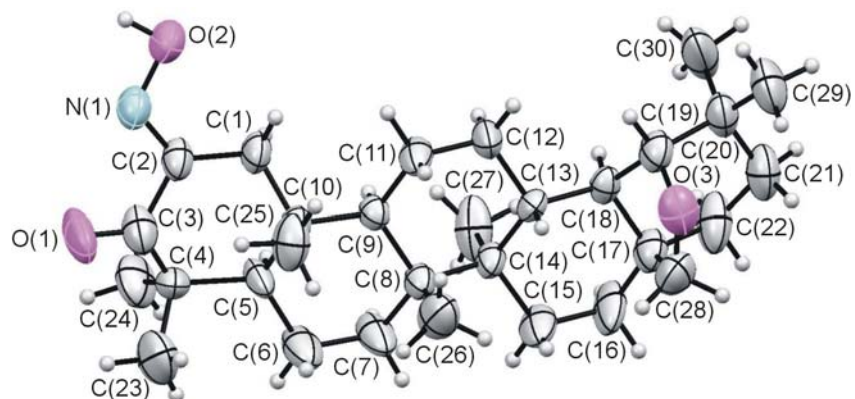
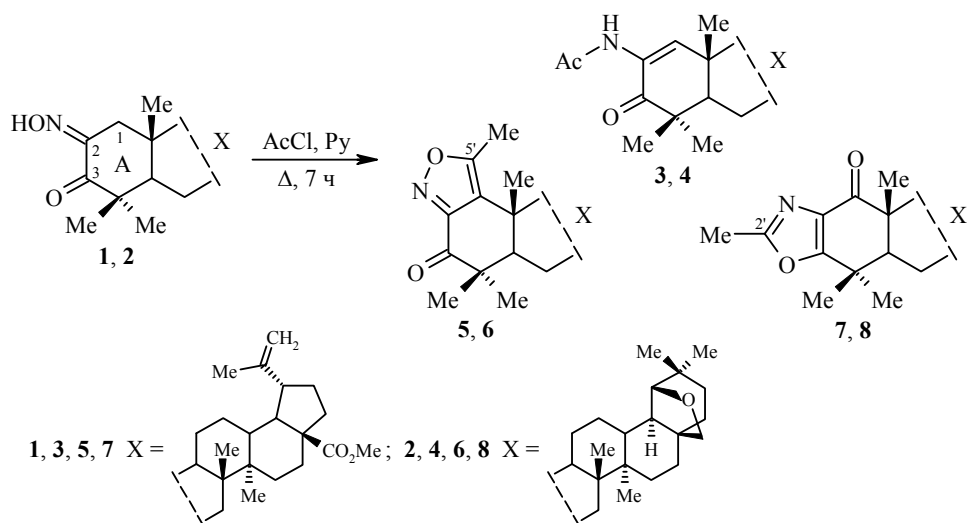


Рис. 1. Молекулярное строение соединения **2** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Согласно данным РСА, две кристаллографически независимые молекулы кетоксима **2** кристаллизуются в хиральной пространственной группе симметрии моноклинной системы. Молекулы имеют схожую геометрию, типичную для соединений подобного класса (рис. 1). Молекулы образуют димеры, связанные шестичленными водородными связями типа $\text{OH}\cdots\text{N}$ между оксимными группами. При этом длины связей в оксимных группах совпадают в пределах погрешности измерения, а валентные углы C-N-O различаются приблизительно на 1° ($\text{C}(2)\text{-N}(1)\text{-O}(2)$ $113.2(3)^\circ$, $\text{C}(2\text{A})\text{-N}(1\text{A})\text{-O}(2\text{A})$ $114.2(3)^\circ$), что можно объяснить нарушением симметрии окружения данных групп. В обоих случаях шестичленные циклы $\text{C}(1)\text{-C}(2)\text{-C}(3)\text{-C}(4)\text{-C}(5)\text{-C}(10)$ находятся в конформации в виде "гнутого листа" с осью сгиба, проходящей через атомы $\text{C}(3)$ и $\text{C}(10)$, в то время как атомы $\text{C}(10)\text{-C}(1)\text{-C}(2)\text{-C}(3)$ и $\text{C}(3)\text{-C}(4)\text{-C}(5)\text{-C}(10)$ соответственно лежат приблизительно в одной плоскости. Атом $\text{C}(4)$ разупорядочен в двух позициях с коэффициентами заселённости 0.5 (в этом случае образуется конформация "псевдотвист"), что указывает на достаточно высокую конформационную подвижность данного кольца.

Предполагалось, что кипячение α -гидроксиаминокетонов **1**, **2** в пиридине с избытком ацетилхлорида по аналогии с работой [12] может привести к образованию $\text{C}(2)\text{-C}(3)$ -аннелированных 2-метилоксазолов. Однако в апро-



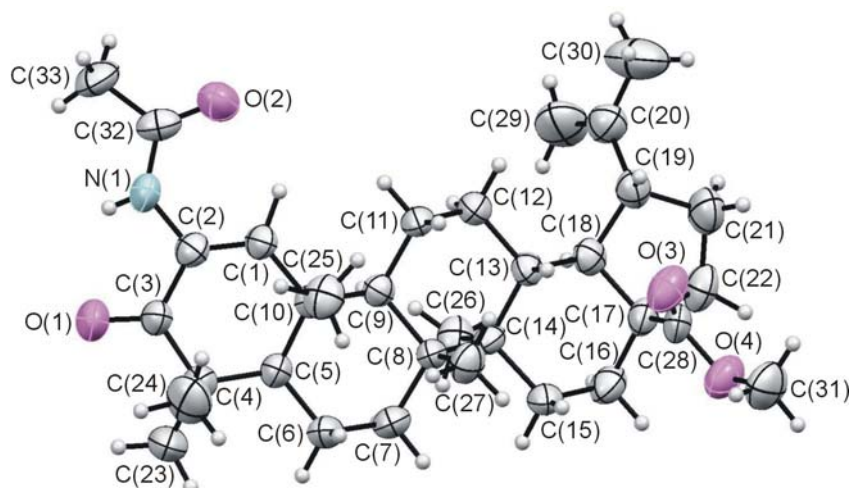


Рис. 2. Молекулярное строение соединения **3** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

бированных нами условиях регистрировалось образование трёх продуктов реакции. При хроматографическом разделении реакционных смесей в качестве неполярных продуктов выделены и на основании спектральных данных идентифицированы *N*-ацетилзамещённые енамины **3**, **4**.

В ИК спектрах соединений **3**, **4** наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями группы NH в области 3382–3384 см^{-1} , а также карбонильных групп $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}(3)=\text{O}$ в интервалах 1659–1660 и 1683–1690 см^{-1} соответственно. В спектрах ЯМР ^1H соединений **3**, **4** присутствуют сигналы протона группы NH (7.75–7.76 м. д.) и олефинового протона при атоме C-1 (8.12–8.14 м. д.). В спектрах ЯМР ^{13}C два сигнала sp^2 -гибридизованных атомов углерода при 129.0–129.1 и 140.7–140.8 м. д. соответствуют двойной связи $\text{C}(1)=\text{C}(2)$, а сигнал при 168.8 м. д. – карбонильному атому углерода ацетильной группы. Строение соединений **3**, **4** окончательно подтверждено данными РСА на примере енамина **3** (рис. 2).

По данным РСА, соединение **3** кристаллизуется в хиральной пространственной группе симметрии ромбической системы в виде сольвата с двумя молекулами CHCl_3 . Погрешность определения абсолютной конфигурации молекулы на основе параметра Флека (0.05(6)) не позволяет однозначно определить конфигурацию соединения. Она была принята аналогичной исходному соединению. Длины связей и валентные углы близки к стандартным. Цикл $\text{C}(1)-\text{C}(2)-\text{C}(3)-\text{C}(4)-\text{C}(5)-\text{C}(10)$ находится в конформации "софа" с выведением атома C(5) из плоскости цикла, при этом ацетамидный фрагмент располагается в плоскости атомов $\text{C}(10)-\text{C}(1)-\text{C}(2)-\text{C}(3)-\text{C}(4)$. Стабильность сольватного кристалла обеспечивается образованием межмолекулярных полярных контактов между атомами водорода молекулы CHCl_3 и атомами кислорода карбонильных групп молекулы тритерпеноида.

Спектральные характеристики двух других продуктов реакции свидетельствуют о формировании метилзамещённых гетероциклов – изоксазола и оксазола, аннелированных по связи $\text{C}(1)-\text{C}(2)$ (соединения **5**, **6**) или $\text{C}(2)-\text{C}(3)$ (соединения **7**, **8**). Так, в ИК спектрах соединений **5–8** присутствует интенсивная полоса поглощения валентных колебаний в области 1680–1695 см^{-1} , характерная для кетонного карбонила и связи $\text{C}=\text{N}$. В спектрах ЯМР ^1H

соединений **5–8** в области 2.46–2.49 м. д. регистрируется синглетный сигнал протонов метильной группы гетероциклического фрагмента. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **5–8** имеются сигналы атома углерода карбонильной группы при 196.8–198.6 м. д. и характерные для аннелированного гетероцикла сигналы в интервалах 130.5–130.6 и 160.7–161.6 м. д. В пользу заявленных структур **5–8** свидетельствуют присутствующие в масс-спектрах пики молекулярных ионов с m/z 521.4 для лупановых (соединения **5**, **7**) и m/z 493.4 для 18 α H-олеанановых (соединения **6**, **8**) производных. Корректность отнесения синтезированных соединений к тритерпеновым C(1)–C(2)-аннелированным изоксазолам **5**, **6** и C(2)–C(3)-аннелированным оксазолам **7**, **8** подтверждена данными РСА на примере соединения **7** (рис. 3).

Согласно данным РСА, соединение **7** кристаллизуется в хиральной пространственной группе симметрии ромбической системы. Ввиду невозможности установления абсолютной конфигурации соединения по эффекту аномального рассеяния, она была принята аналогичной конфигурации исходного соединения. Длины связей и валентные углы соединения близки к стандартным. Оксазольный цикл демонстрирует существенную асимметрию связей цикла, что указывает на отсутствие значимого сопряжения связей. Таковы, в частности, длины двойной и одинарной связей при атоме азота (N(1)–C(32) 1.280(3) Å и N(1)–C(2) 1.412(3) Å), типично одинарные связи C–O (O(1)–C(3) 1.364(3) Å и O(1)–C(32) 1.382(3) Å), двойная связь C=C (C(2)–C(3) 1.333(3) Å), сопряжённая с экзоциклической группой C=O (C(1)–O(2) 1.202(3) Å, C(1)–C(2) 1.470(3) Å). Вследствие наличия кратных связей, цикл C(1)–C(2)–C(3)–C(4)–C(5)–C(10) находится в конформации "псевдотвист" с выведением атомов C(5) и C(10) из плоскости остальных четырёх атомов. В кристалле молекулы упаковываются слоями по типу "голова к хвосту", слои ориентированы параллельно плоскости [0 0 1]. Специфические межмолекулярные контакты с расстоянием меньше суммы радиусов Ван-дер-Ваальса отсутствуют.

По данным ВЭЖХ, практически полная конверсия соединения **2** с образованием смеси енамина **4** (23%), изоксазола **6** (45%) и оксазола **8** (32%) протекала в течение 4 ч. Химические выходы енаминов **3**, **4**, изоксазолов **5**, **6** и оксазолов **7**, **8** составили 15–18, 31–36 и 24–26% соответственно.

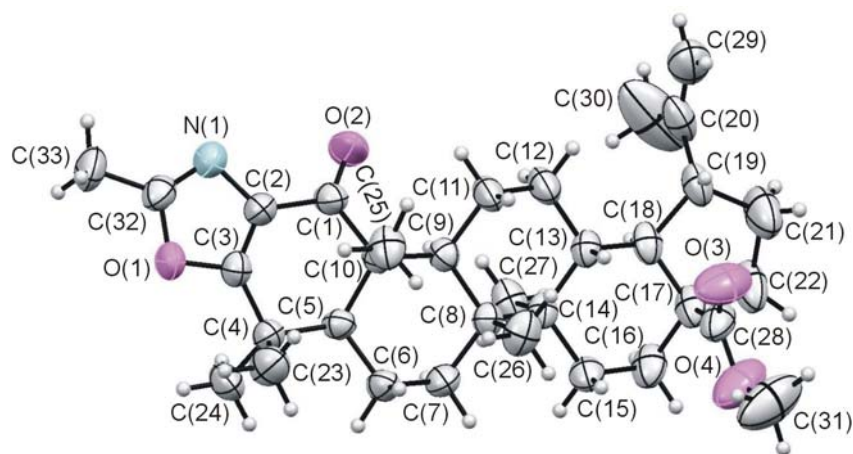
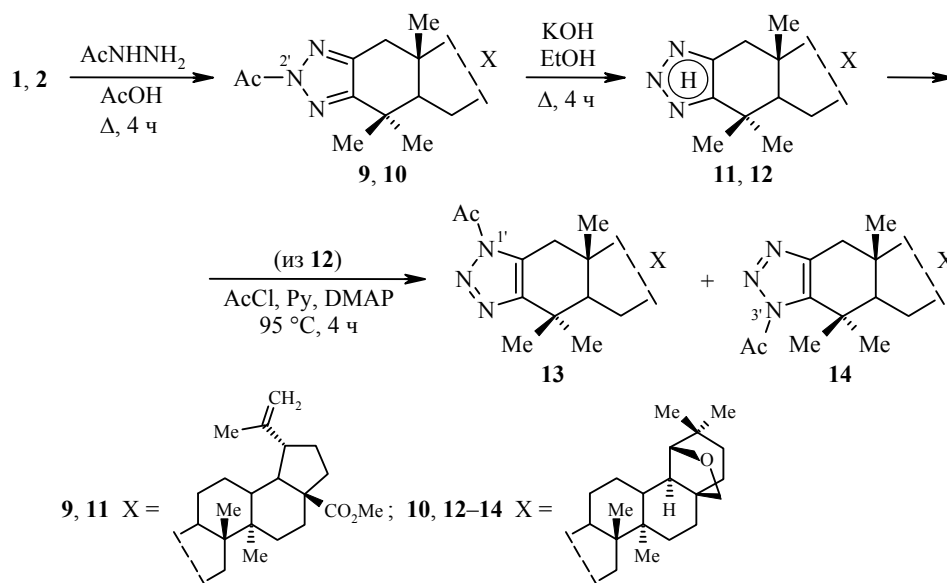


Рис. 3. Молекулярное строение соединения **7** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Нами также рассмотрена возможность синтеза А-конденсированных триазолов на базе α -гидроксииминокетон α ов **1**, **2**. Один из потенциальных путей формирования 1,2,3-триазольного цикла – замыкание связи N(1)–N(2) в результате циклизации азотистых производных 1,2-дикарбонильных соединений [13], в роли которых могут быть использованы *N*-замещённые гидразоны α -гидроксииминокетон α ов. В результате циклизации *N*-ацетилгидразонов, полученных *in situ* из α -гидроксииминокетон α ов **1**, **2**, с выходами 38–41% синтезированы 2'-*N*-ацетил-1,2,3-триазолы **9**, **10**, аннелированные по связи C(2)–C(3) кольца А тритерпенового остова.



Строение соединений **9**, **10** подтверждено данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Среди сигналов протонсодержащих фрагментов наиболее характерными являются два дублета АВ-системы протонов при атоме C-1 (2.06–2.11 и 3.34–3.38 м. д.) и синглет протонов ацетильной группы при 2.76 м. д. Среди углеродных сигналов отмечается сигнал карбонильного углерода ацетильной группы в области 163.8–164.0 м. д.

Незамещённые тритерпеновые 1,2,3-триазолы **11**, **12**, которые могут существовать как в 1'(3')*H*-, так и в 2'*H*-форме (таутомеры А–В) (рис. 4) [14], получены в результате основного гидролиза 2'-*N*-ацетил-1,2,3-триазолов **9**, **10**.

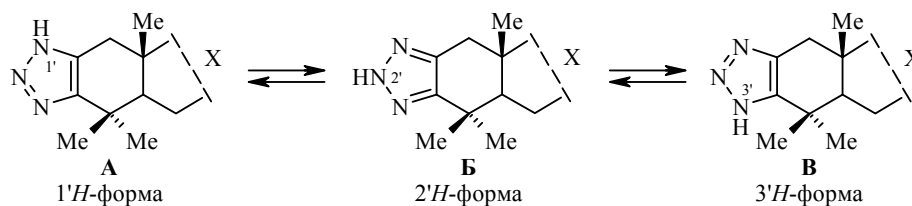


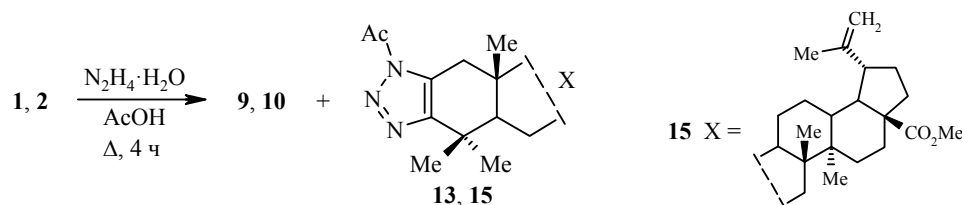
Рис. 4. 1'(3')*H*- и 2'*H*-таутомерия 1,2,3-триазолов **11**, **12**

Предполагалось, что при реализации таутомерных форм А–В протоны при атомах N-1, N-2 и N-3 будут проявляться в виде сигналов с разными химическими сдвигами. Вместе с тем в протонных спектрах сигналы протонов NH 1,2,3-триазолов **11**, **12** представлены уширенным и узким сигналами с химическими сдвигами в интервалах 10.07–10.33 и 11.89–11.97 м. д. и интеграль-

ной интенсивностью 0.4H и 0.6H соответственно. Рассчитанные для соединений **11**, **12** методом MM2 молекулярной механики 3D-молекулярные модели таутомеров **A–B** свидетельствуют, что наиболее стабилизированной в полярных растворителях является 2'*H*-форма **B**, дипольный момент которой имеет большее значение по сравнению с практически равнозначными дипольными моментами 1'(3')*H*-форм **A** и **B**. Вероятно, сигнал в области 11.89–11.97 м. д. соответствует протону при атоме N-2, в то время как сигнал при 10.07–10.33 м. д. отвечает протонам 1'(3')*H*-форм при атомах N-1 и N-3.

Ацилирование 18 α H-олеананового 1,2,3-триазола **12** ацетилхлоридом в пиридине приводит к образованию смеси 1'-*N*- и 3'-*N*-ацетилпроизводных **13** и **14** с практически идентичными выходами – 48 и 47% соответственно. При анализе спектров ЯМР ^1H отмечается сдвиг в слабopольную область дублета одного из диастереотопных протонов 1-CH₂ соединения **13** (2.42 м. д.) за счёт эффекта дезэкранирования 1'-*N*-ацетильным фрагментом по сравнению с таковым соединения **14** (2.15 м. д.). Сигнал второго протона 1-CH₂ регистрируется для обоих соединений в области 3.01–3.02 м. д. Для отнесения сигналов атомов C-2 и C-3 соединений **13** и **14** использован метод двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР НМВС ^1H – ^{13}C . В спектрах НМВС наблюдаются кросс-пики, проявляющиеся за счёт дальнего спин-спинового взаимодействия: H(1)–C(2), H(23)–C(3), H(24)–C(3).

Следует отметить, что замена ацетилгидразида гидразингидратом при получении 1,2,3-триазолов из α -гидроксиминокетонoв **1**, **2** позволяет повысить выходы 2'-*N*-ацетил-1,2,3-триазолов **9**, **10** до 60%, при этом в реакции образуется до 10% 1'-*N*-ацетилзамещенных триазолов **13**, **15**.



Данный способ получения *N*-замещенных 1,2,3-триазолов перспективен для синтеза незамещенного 1,2,3-триазола **11**, который отобран нами в качестве цитотоксически активного соединения (IC₅₀ 5.6–16.8 мкМ) в отношении опухолевых клеток рабдомиосаркомы RD TE32, карциномы легкого A549 и меланомы MS (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Цитотоксическая активность соединений 5–12

Соединение	IC ₅₀ , мкМ		
	RD TE32	A549	MS
5	34.76±0.11	65.22±0.11	16.36±0.35
6	42.05±4.26	123.73±1.73	23.18±0.36
7	75.02±0.74	82.25±0.12	21.48±0.04
8	135.53±63.75	>200	>200
9	65.01±0.99	49.45±9.74	42.25±0.52
10	88.91±2.50	110.66±49.01	75.25±1.60
11	8.38±0.17	16.82±0.48	5.63±0.24
12	40.69±0.73	32.62±0.09	24.02±0.50

Таким образом, тритерпеновые α -гидроксиминокетоны являются основой для получения новых А-конденсированных с тритерпеновым остовом азолов – замещённых оксазолов, изоксазолов и 1,2,3-триазолов, в том числе перспективных для получения цитотоксически активного лупанового 1,2,3-триазола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре IFS 66/S Bruker в CHCl_3 . Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , двумерные спектры НМВС ^1H – ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury Plus (300 МГц для ядер ^1H , 75 МГц для ядер ^{13}C) в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Из-за сложности отнесения всех сигналов в спектрах ЯМР ^1H описываемых соединений **3–15** приведены только характеристичные сигналы. Хромато-масс-спектры зарегистрированы на приборе Agilent Technologies 6890N, капиллярная колонка DB-35ms 30000 \times 0.25 мм, температура испарителя 240 $^\circ\text{C}$ с программированием температуры в пределах 20–40 град/мин, газ-носитель – гелий. Хроматографический анализ проведён на микроколоночном жидкостном хроматографе Милихром-02 фирмы ЭкоНова: колонка 2 \times 75 мм, сорбент Nucleosil 100-5, C18, подвижные фазы: А – H_2O , Б – MeCN, градиент от 75 до 100% Б (15 мин.); скорость потока 160 мкл/мин, температура колонки 45 $^\circ\text{C}$; УФ детектирование при 194, 200, 210, 230, 250, 270, 290, и 340 нм; постоянная времени τ 0.18 с, образец объёмом 10 мкл. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Leco CHNS-9321P. Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 при скорости нагрева 1 $^\circ\text{C}/\text{мин}$. За пороговое значение принимали температуру в точке плавления, соответствующей температуре появления мениска. Удельное оптическое вращение полученных соединений (в виде растворов в CHCl_3) измерено на поляриметре 341 модели Perkin Elmer при длине волны 589 нм. Колоночная хроматография проведена на силикагеле марки Merck (60–200 μm). Для хроматографической очистки использован хроматограф Biotage Flash+ с картриджем Biotage типа KP-Sil 25+M. Контроль за ходом реакций осуществлён методом ТСХ, которая проведена на пластинах Sorbfil в системе EtOAc–гексан, 7:3, пластины проявляли обработкой 8% водным раствором H_2SO_4 с последующим прогреванием при 95–100 $^\circ\text{C}$ в течение 2–3 мин.

Все реакции с безводными растворителями проведены в предварительно высушенной в сушильном шкафу посуде. Растворители очищены и высушены с помощью стандартных процедур. Коммерческие реактивы аналитического класса использованы без дополнительной очистки.

Синтез соединений 3–8 (общая методика). Смесь 1.5 ммоль оксима **1**, **2** и 2 ммоль (0.14 мл) AcCl в 4 мл безводного пиридина кипятят в течение 7 ч. Охлаждённую реакционную смесь обрабатывают водным раствором HCl до слабокислой реакции среды. Продукты реакции экстрагируют EtOAc (2 \times 50 мл), органический слой отделяют, промывают раствором NaHCO_3 , сушат над безводным MgSO_4 . Растворитель упаривают, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент гексан–EtOAc, 15:1 для соединений **5–8**, 10:1 для соединений **3**, **4**) и перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc (10:1 для соединений **5**, **6**, 15:1 для соединений **3**, **4**, **7**, **8**).

Метилловый эфир 2-N-ацетиламино-3-оксолуп-1(2),20(29)-диен-28-овой кислоты (3). Выход 15%, т. пл. 98.9 $^\circ\text{C}$. R_f 0.4. $[\alpha]_D^{25} +28.6$ (с 0.5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1659 (CO–NH), 1690 (C=O), 1725 (COOCH₃), 3382 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.95 (3H, с, CH₃); 0.98 (3H, с, CH₃); 1.09 (3H, с, CH₃); 1.10 (3H, с, CH₃); 1.16 (3H, с, CH₃); 1.67 (3H, с, 30-CH₃); 2.07 (3H, с, NHCOCH₃); 2.95–3.06 (1H, м, 19-CH); 3.67 (3H, с, COOCH₃); 4.62 (1H, с) и 4.74 (1H, с, =CH₂); 7.75 (1H, с, NH); 8.12 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.6; 16.4; 18.8; 19.2; 20.0; 21.2; 21.7; 24.7; 25.4; 27.9; 29.5; 30.5; 32.2; 33.8; 37.0; 38.4; 38.6; 41.6; 42.7; 44.0; 45.5; 47.0; 49.4; 51.3; 52.6; 56.4; 109.9 (C-29); 129.0; 140.7; 150.1 (C-20); 168.8; 176.6 (C-28); 200.0 (C-3). Найдено, %: C 75.13; H 8.95; N 2.32. $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 75.68; H 9.43; N 2.67.

2-N-Ацетиламино-3-оксо-19 β ,28-эпокси-18 α H-олеан-1(2)-ен (4). Выход 18%, т. пл. 124.7 $^\circ\text{C}$. R_f 0.5. $[\alpha]_D^{25} +53.8$ (с 0.5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (CO–NH), 1683 (C=O),

3384 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.79 (3H, с, CH_3); 0.91 (3H, с, CH_3); 0.93 (3H, с, CH_3); 1.04 (3H, с, CH_3); 1.12 (6H, с, 2CH_3); 1.16 (3H, с, CH_3); 2.08 (3H, с, NHCOCH_3); 3.44 (1H, д, $J = 7.5$) и 3.76 (1H, д, $J = 7.5$, OCH_2); 3.54 (1H, с, 19-CH); 7.76 (1H, с, NH); 8.14 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.3; 16.2; 18.8; 20.5; 21.3; 21.7; 24.5; 24.7; 26.2; 26.3; 28.0; 28.7; 29.7; 32.7; 33.3; 34.3; 36.2; 36.7; 38.7; 41.0; 41.4; 41.5; 44.0; 45.9; 46.7; 52.7; 71.2 (C-28); 87.9 (C-19); 129.1; 140.8; 168.8; 200.0 (C-3). Найдено, %: C 76.99; H 9.40; N 2.52. $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 77.53; H 9.96; N 2.83.

Метилловый эфир 5'-метилизоксазоло[3',4'-a]-3-оксолуп-20(29)-ен-28-овой кислоты (5). Выход 31%, т. пл. 187.2 °C. R_f 0.25. $[\alpha]_D^{25} +11.0$ (c 0.5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1682 (C=O, C=N), 1723 (COOCH_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.97 (3H, с, CH_3); 1.05 (3H, с, CH_3); 1.07 (3H, с, CH_3); 1.25 (3H, с, CH_3); 1.28 (3H, с, CH_3); 1.70 (3H, с, 30- CH_3); 2.49 (3H, с, 5'- CH_3); 3.02 (1H, т. д, $J = 10.7$, $J = 4.8$, 19-CH); 3.68 (3H, с, COOCH_3); 4.64 (1H, с) и 4.77 (1H, с, $=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0; 14.5; 16.8; 18.2; 18.9; 19.4; 21.5; 23.6; 25.3; 26.2; 29.5; 30.6; 32.1; 33.9; 36.9; 38.1; 41.3; 41.6; 42.9; 44.8; 46.5; 46.9; 49.3; 51.3; 54.8; 56.5; 109.7 (C-29); 130.6 (C-1); 150.4 (C-20); 160.9 (C-2); 172.1; 176.5 (C-28); 196.9 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 521.4 $[\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: C 75.51; H 8.98; N 2.22. $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 75.97; H 9.08; N 2.68.

5'-Метилизоксазоло[3',4'-a]-19 β ,28-эпокси-18aH-олеан-3-он (6). Выход 36%, т. пл. 108.8 °C. R_f 0.2. $[\alpha]_D^{25} +24.3$ (c 0.5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1680 (C=O, C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.80 (3H, с, CH_3); 0.93 (3H, с, CH_3); 0.94 (3H, с, CH_3); 1.09 (3H, с, CH_3); 1.11 (3H, с, CH_3); 1.26 (3H, с, CH_3); 1.32 (3H, с, CH_3); 2.48 (3H, с, 5'- CH_3); 3.47 (1H, д, $J = 7.7$) и 3.79 (1H, д, $J = 7.7$, OCH_2); 3.56 (1H, с, 19-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.2; 14.0; 16.6; 18.2; 19.3; 21.5; 23.8; 24.5; 26.2 (2C); 26.3; 28.8; 29.7; 32.6; 33.6; 34.1; 36.2; 36.7; 41.2; 41.3; 41.4; 41.5; 45.2; 46.6; 46.7; 55.0; 71.2 (C-28); 87.8 (C-19); 130.6 (C-1); 160.8 (C-2); 172.3; 196.8 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 493.4 $[\text{M}]^+$ (80). Найдено, %: C 77.36; H 9.13; N 2.33. $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 77.85; H 9.60; N 2.84.

Метилловый эфир 2'-метилоксазоло[4',5'-b]-1-оксолуп-20(29)-ен-28-овой кислоты (7). Выход 24%, т. пл. 211.8 °C. R_f 0.4. $[\alpha]_D^{25} +28.1$ (c 0.5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (C=O, C=N), 1725 (COOCH_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.99 (3H, с, CH_3); 1.02 (3H, с, CH_3); 1.19 (3H, с, CH_3); 1.27 (3H, с, CH_3); 1.30 (3H, с, CH_3); 1.69 (3H, с, 30- CH_3); 2.46 (3H, с, 2'- CH_3); 3.02 (1H, т. д, $J = 10.8$, $J = 4.5$, 19-CH); 3.67 (3H, с, COOCH_3); 4.62 (1H, с) и 4.74 (1H, с, $=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0; 14.5; 16.2; 17.0; 18.1; 19.3; 21.1; 24.7; 25.6; 28.4; 29.7; 30.6; 32.1; 33.3; 35.1; 37.0; 38.8; 41.1; 41.5; 42.8; 46.9; 49.3; 50.7; 51.2; 53.2; 56.6; 109.9 (C-29); 130.5; 150.0 (C-20); 161.6; 165.0; 176.7 (C-28); 198.6 (C-1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 521.4 $[\text{M}]^+$ (96). Найдено, %: C 75.76; H 8.63; N 2.58. $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 75.97; H 9.08; N 2.68.

2'-Метилоксазоло[4',5'-b]-19 β ,28-эпокси-18aH-олеан-1-он (8). Выход 26%, т. пл. 138.6 °C. R_f 0.3. $[\alpha]_D^{25} +54.5$ (c 0.5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1694 (C=O, C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.80 (3H, с, CH_3); 0.93 (6H, с, 2CH_3); 1.08 (3H, с, CH_3); 1.11 (3H, с, CH_3); 1.26 (3H, с, CH_3); 1.31 (3H, с, CH_3); 2.47 (3H, с, 2'- CH_3); 3.46 (1H, д, $J = 7.8$) и 3.78 (1H, д, $J = 7.8$, OCH_2); 3.56 (1H, с, 19-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.2; 13.9; 16.5; 18.1; 19.2; 21.4; 23.7; 24.5; 26.1; 26.2 (2C); 28.7 (2C); 32.6; 33.5; 34.0; 36.2; 36.6; 41.1; 41.3; 41.4 (2C); 45.1; 46.5; 46.6; 54.9; 71.2 (C-28); 87.8 (C-19); 130.5; 160.7; 172.3; 196.8 (C-1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 493.4 $[\text{M}]^+$ (98). Найдено, %: C 77.41; H 9.13; N 2.57. $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 77.85; H 9.60; N 2.84.

Синтез соединений 9, 10 (общая методика). А. Смесь 2 ммоль соединения **1, 2** и 0.44 г (6 ммоль) гидразида уксусной кислоты кипятят в 30 мл ледяной AcOH в течение 4 ч. Охлаждённую реакционную смесь нейтрализуют водным раствором NaHCO_3 . Продукты **9, 10** экстрагируют EtOAc (2×50 мл), органический слой промывают H_2O , отделяют, сушат над безводным MgSO_4 . Растворитель упаривают, остаток очищают колоночной хроматографией, элюент гексан– EtOAc , 7:1 и перекристаллизовывают из смеси гексан– EtOAc , 7:1.

Б. Смесь 2 ммоль оксима **1, 2** и 0.3 мл (6 ммоль) 98% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ кипятят в 30 мл ледяной AcOH в течение 4 ч. Дальнейшую обработку и выделение соединений **9, 10** проводят аналогично методу А.

Метилловый эфир 2'-N-ацетилтриазоло[4',5'-b]луп-20(29)-ен-28-овой кислоты (9).

Выход 41% (метод А), 56% (метод Б), т. пл. 148.9 °С. R_f 0.35. $[\alpha]_D^{20} +45.3$ (с 0.3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1660 (C=N); 1720 (COCH₃, COOCH₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.80 (3H, с, CH₃); 0.98 (3H, с, CH₃); 1.00 (3H, с, CH₃); 1.42 (3H, с, CH₃); 1.44 (3H, с, CH₃); 1.69 (3H, с, 30-CH₃); 2.06 (1H, д, $J = 19.5$) и 3.34 (1H, д, $J = 19.5$, 1-CH₂); 2.76 (3H, с, COCH₃); 3.00 (1H, т. д, $J = 11.0$, $J = 4.8$, 19-CH); 3.67 (3H, с, COOCH₃); 4.61 (1H, с) и 4.74 (1H, с, =CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.6; 15.4; 17.1; 17.3; 19.3; 19.6; 21.5; 23.9; 25.4; 29.6; 30.5; 31.6; 32.0; 33.0; 35.9; 36.9; 38.2; 38.6; 38.9; 40.6; 42.5; 46.9; 49.1; 49.3; 51.3; 51.9; 56.5; 109.8 (C-29); 143.2; 150.2 (C-20); 157.6; 163.8; 176.5 (C-28). Найдено, %: С 73.76; Н 8.93; N 7.58. C₃₃H₄₉N₃O₃. Вычислено, %: С 73.98; Н 9.22; N 7.84.

2'-N-Ацетилтриазоло[4',5'-b]-19 β ,28-эпокси-18 α H-олеанан (10). Выход 38% (метод А), 61% (метод Б), т. пл. 178.0 °С. R_f 0.3. $[\alpha]_D^{20} +60.7$ (с 0.3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1717 (C=N, COCH₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.81 (3H, с, CH₃); 0.82 (3H, с, CH₃); 1.03 (3H, с, CH₃); 0.94 (6H, с, 2CH₃); 1.42 (3H, с, CH₃); 1.44 (3H, с, CH₃); 2.11 (1H, д, $J = 19.1$) и 3.38 (1H, д, $J = 19.1$, 1-CH₂); 2.76 (3H, с, COCH₃); 3.45 (1H, д, $J = 7.5$) и 3.77 (1H, д, $J = 7.5$, OCH₂); 3.54 (1H, с, 19-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.4; 15.3; 17.3; 17.4; 19.5; 21.6; 23.9; 24.5; 26.1; 26.2; 26.3; 28.7; 31.6; 32.6 (2C); 34.2; 36.0; 36.2; 36.7; 38.6; 39.0; 40.5; 40.8; 41.4; 46.7; 49.6; 52.0; 71.2 (C-28); 87.8 (C-19); 143.0; 157.4; 164.0. Найдено, %: С 75.21; Н 9.43; N 8.66. C₃₂H₄₉N₃O₂. Вычислено, %: С 75.70; Н 9.73; N 8.28.

Синтез соединений 11, 12 (общая методика). Смесь 1 ммоль соединения 9, 10 и 30 мл 3% спиртового раствора КОН кипятят в течение 1 ч. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 30 мл H₂O, продукт экстрагируют EtOAc (2 × 30 мл), органический слой отделяют, промывают H₂O и сушат над безводным MgSO₄. Растворитель упаривают, остаток очищают хроматографически, элюент гексан–EtOAc, 5:1 и перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc, 5:1.

Метилловый эфир триазоло[4',5'-b]луп-20(29)-ен-28-овой кислоты (11).

Выход 91%, т. пл. 172.2 °С. R_f 0.2. $[\alpha]_D^{20} -22.5$ (с 0.3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1660 (C=N), 1722 (COOCH₃), 3190 (NH). Спектр ЯМР ¹H таутомера Б, δ , м. д. (J , Гц): 0.79 (3H, с, CH₃); 0.84 (3H, с, CH₃); 0.94 (3H, с, CH₃); 0.96 (3H, с, CH₃); 1.11 (3H, с, CH₃); 1.67 (3H, с, 30-CH₃); 1.89 (1H, д, $J = 18.3$) и 2.99 (1H, д, $J = 18.3$, 1-CH₂); 2.86–3.02 (1H, м, 19-CH); 3.67 (3H, с, COOCH₃); 4.60 (1H, с) и 4.73 (1H, с, =CH₂); 11.97 (1H, с, NH). Найдено, %: С 75.11; Н 9.99; N 8.72. C₃₁H₄₇N₃O₂. Вычислено, %: С 75.41; Н 9.60; N 8.51.

Триазоло[4',5'-b]-19 β ,28-эпокси-18 α H-олеанан (12). Выход 79%, т. пл. 195.0 °С. R_f 0.2. $[\alpha]_D^{20} -4.5$ (с 0.3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1667 (C=N), 3189 (NH). Спектр ЯМР ¹H таутомера Б, δ , м. д. (J , Гц): 0.81 (3H, с, CH₃); 0.90 (3H, с, CH₃); 0.93 (3H, с, CH₃); 0.98 (3H, с, CH₃); 1.12 (3H, с, CH₃); 1.21 (3H, с, CH₃); 1.24 (3H, с, CH₃); 1.93 (1H, д, $J = 18.3$) и 3.03 (1H, д, $J = 18.3$, 1-CH₂); 3.45 (1H, д, $J = 8.2$) и 3.77 (1H, д, $J = 8.2$, OCH₂); 3.54 (1H, с, 19-CH); 11.89 (1H, с, NH). Найдено, %: С 77.05; Н 9.84; N 9.36. C₃₀H₄₇N₃O. Вычислено, %: С 77.37; Н 10.17; N 9.02.

Синтез соединений 13, 14. Смесь 0.23 г (0.5 ммоль) соединения 12, 0.06 г (0.5 ммоль) ДМАП и 0.11 мл (1.5 ммоль) AcCl кипятят в 5 мл безводного пиридина при 95 °С. Реакционную смесь промывают 20% раствором HCl (3 × 20 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 20 мл). Органический слой промывают H₂O и сушат над безводным MgSO₄, растворитель упаривают в вакууме водоструйного насоса. Остаток очищают хроматографически, элюент гексан–EtOAc, 7:1 и перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc, 7:1.

1'-N-Ацетилтриазоло[4',5'-b]-19 β ,28-эпокси-18 α H-олеанан (13). Выход 48%, т. пл. 217.0 °С. R_f 0.4. $[\alpha]_D^{20} +19.6$ (с 0.2). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1717 (COCH₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.81 (3H, с, CH₃); 0.93 (3H, с, CH₃); 0.95 (3H, с, CH₃); 1.04 (3H, с, CH₃); 1.25 (3H, с, CH₃); 1.41 (3H, с, CH₃); 1.42 (3H, с, CH₃); 2.42 (1H, д, $J = 17.4$) и 3.01 (1H, д, $J = 17.4$, 1-CH₂); 2.79 (3H, с, COCH₃); 3.46 (1H, д, $J = 7.8$) и 3.79 (1H, д, $J = 7.8$, OCH₂); 3.55 (1H, с, 19-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.5; 15.3; 16.7; 19.7; 21.5; 23.2; 24.5; 24.6; 26.2; 26.4; 28.8; 29.7; 31.7; 32.7; 32.8; 34.3; 36.3; 36.7; 36.8; 38.4; 40.5; 40.8;

41.5; 46.7; 48.3; 49.3; 53.3; 71.3 (C-28); 87.9 (C-19); 156.9 (C-2); 162.8 (C-3); 164.2. Найдено, %: С 75.55; Н 9.97; N 8.69. C₃₂H₄₉N₃O₂. Вычислено, %: С 75.70; Н 9.73; N 8.28.

3'-N-Ацетилтриазоло[4',5'-b]-19β,28-эпокси-18αH-олеанан (14). Выход 47%, т. пл. 244.4 °С. R_f 0.7. [α]_D²⁰ +100.3 (с 0.3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1717 (СОСН₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.80 (6H, с, 2СН₃); 0.93 (3H, с, СН₃); 0.95 (3H, с, СН₃); 1.03 (3H, с, СН₃); 1.26 (3H, с, СН₃); 1.35 (3H, с, СН₃); 2.15 (1H, д, J = 16.1) и 3.02 (1H, д, J = 16.1, 1-СН₂); 2.74 (3H, с, СОСН₃); 3.46 (1H, д, J = 7.8) и 3.78 (1H, д, J = 7.8, ОСН₂); 3.55 (1H, с, 19-СН). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.4; 15.3; 16.6; 19.1; 21.5; 23.9 (2C); 24.5; 26.2; 26.4; 26.5; 28.8; 30.8; 32.7; 32.8; 33.9; 34.2; 36.3; 36.7; 38.0; 38.9; 40.6; 40.8; 41.5; 46.7; 49.5; 53.4; 71.2 (C-28); 87.9 (C-19); 148.2 (C-2); 157.3 (C-3); 166.2. Найдено, %: С 75.38; Н 9.38; N 8.04. C₃₂H₄₉N₃O₂. Вычислено, %: С 75.70; Н 9.73; N 8.28.

Синтез соединений 13, 15 (общая методика). Смесь 2 ммоль оксима **1**, **2** и 0.3 мл (6 ммоль) 98% N₂H₄·H₂O кипятят в 30 мл ледяной АсОН в течение 4 ч. Реакционную смесь обрабатывают водным раствором NaHCO₃. Продукты реакции экстрагируют EtOAc (2 × 50 мл), органический слой отделяют, сушат над безводным MgSO₄. Растворитель упаривают, остаток очищают хроматографически, элюент – гексан–EtOAc, 7:1 и перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc, 7:1.

Соединение 13. Выход 9%. Физико-химические и спектральные характеристики соответствуют соединению **13**, полученному ацилированием триазола **12**.

Метилловый эфир 1'-N-ацетилтриазоло[4',5'-b]луп-20(29)-ен-28-овой кислоты (15). Выход 7%, т. пл. 166.9 °С. R_f 0.4. [α]_D²⁰ +21.8 (с 0.2). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1724 (СОСН₃, СООСН₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.78 (3H, с, СН₃); 0.80 (3H, с, СН₃); 0.98 (3H, с, СН₃); 1.00 (3H, с, СН₃); 1.44 (3H, с, СН₃); 1.70 (3H, с, 30-СН₃); 2.38 (1H, д, J = 17.7) и 2.98 (1H, д, J = 17.7, 1-СН₂); 2.77 (3H, с, СОСН₃); 2.95–3.04 (1H, м, 19-СН); 3.67 (3H, с, СООСН₃); 4.62 (1H, с) и 4.75 (1H, с, =СН₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.5; 15.4; 16.3; 17.3; 19.3; 19.5; 21.3; 23.8; 25.3; 29.5; 30.5; 31.5; 32.0; 33.1; 36.7; 36.8; 38.1; 38.3; 38.5; 40.5; 42.4; 46.8; 48.6; 49.2; 51.2; 53.0; 56.5; 109.6 (C-29); 150.2 (C-20); 157.4 (C-2); 162.7 (C-3); 163.9; 176.5 (C-28). Найдено, %: С 74.16; Н 9.61; N 7.99. C₃₃H₄₉N₃O₃. Вычислено, %: С 73.98; Н 9.22; N 7.84.

Рентгеноструктурный анализ соединений 2, 3, 7 проведён на автоматическом четырёхкружном дифрактометре Xcalibur S по стандартной процедуре (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование с шагом 1°). Для соединения **3** введена эмпирическая поправка на поглощение, для соединений **2** и **7** поправка на поглощение не вводилась из-за её незначительности [15]. Структуры расшифрованы и уточнены с использованием программного пакета SHELXTL [16] полноматричным МНК по F² в анизотропном (изотропном для атомов Н) приближении. Атомы водорода частично расшифрованы прямым методом, частично помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение по модели "наездник". Основные параметры структурных экспериментов и результаты уточнений приведены в табл. 2. Координаты атомов, а также полные таблицы длин связей и валентных углов соединений **2, 3** и **7** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 977628, CCDC 977629 и CCDC 977630 соответственно).

Исследование цитотоксической активности соединений 5–12. В работе использовали клеточные линии рабдомиосаркомы RD TE32, карциномы лёгкого А549 и меланомы MS, полученные из НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН (Москва). Клетки рассеивали в 96-луночные микропланшеты и культивировали в питательной среде DMEM (для клеток линий RD TE32 и А549) или RPMI 1640 (в случае MS) с добавлением 10% эмбриональной сыворотки телёнка и 0.3% глутамина при 37 °С в атмосфере 5% CO₂ в CO₂-инкубаторе Isotemp Barnstead (США). Через 24 ч в лунки планшета вносили испытуемые соединения в концентрации 100 мкМ раствора в ДМСО с последующим серийным разведением до 1.56 мкМ. Концентрация ДМСО в лунке планшета не превышала 0.1%. Выживаемость клеток оценивали через 72 ч инкубации клеток с исследуемыми соединениями с помощью МТТ-теста [17] на спектрофотометре FLUOstar OPTIMA BMG Labtech GmbH (Германия). В качестве

Основные кристаллографические данные и параметры уточнений соединений 2, 3, 7

Параметр	Соединение		
	2	3	7
Размер кристалла, мм	0.25 × 0.20 × 0.15	0.25 × 0.20 × 0.15	0.25 × 0.20 × 0.15
Цвет	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный
Система	Моноклинная	Ромбическая	Ромбическая
Пространственная группа	$P2_1$	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
T , К	295(2)	295(2)	295(2)
a , Å	14.3403(12)	10.4066(8)	9.0004(8)
b , Å	11.9744(6)	13.4263(5)	14.8213(7)
c , Å	15.7895(17)	27.651(2)	22.058(2)
β , град.	97.531(8)	90	90
V , Å ³	2687.9(4)	3863.5(4)	2942.5(4)
Z	4	4	4
ρ , мм ⁻¹	0.073	0.482	0.076
Углы рассеяния, град.	2.80 < θ < 28.28	2.88 < θ < 28.30	2.80 < θ < 28.28
Всего собрано отражений	11967	16072	12043
Из них независимых	6812	8949	4037
В том числе с $I > 2\sigma(I)$	2162	3092	1502
R_{int}	0.0386	0.0359	0.0488
R_1 (по всем отражениям)	0.1542	0.1573	0.1238
wR_2 (по всем отражениям)	0.0474	0.0953	0.0705
R_1 (по отражениям с $I > 2\sigma(I)$)	0.0406	0.0479	0.0414
wR_2 (по отражениям с $I > 2\sigma(I)$)	0.0449	0.0879	0.0670
$GOOF$	1.003	1.003	1.015
Остаточная электронная плотность, е·Å ⁻³ (e_{max}/e_{min})	0.139/-0.149	0.218/-0.260	0.145/-0.129

количественного критерия цитотоксичности тестируемых препаратов использовали индекс IC_{50} , соответствующий концентрации тестируемого соединения, которая вызывает гибель 50% клеток. За 100% принимали выживаемость клеток, инкубируемых в соответствующих питательных средах с добавлением 0.1% ДМСО (контроль). Эксперименты проводили в трёх повторях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Президиума РАН в рамках программы "Фундаментальные науки – медицине" (грант 12-Р-3-1009) и РФФИ (грант 12-03-31060_мол_а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Коровин, А. В. Ткачев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 292 (2001). [*Rus. Chem. Bull.*, **50**, 304 (2001).]
2. M. Urban, J. Sarek, M. Kvasnica, I. Tislerova, M. Hajduch, *J. Nat. Prod.*, **70**, 526 (2007).
3. V. Kumar, N. Rani, P. Aggarwal, V. K. Sanna, A. T. Singh, M. Jaggi, N. Joshi, P. K. Sharma, R. Irchhaiya, A. C. Burman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 5058 (2008).
4. M. Urban, M. Vlk, P. Dzubak, M. Hajduch, J. Sarek, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 3666 (2012).
5. J. Xu, Z. Li, J. Luo, F. Yang, T. Liu, M. Liu, W.-W. Qiu, J. Tang, *J. Med. Chem.*, **55**, 3122 (2012).

6. О. Б. Флехтер, Е. В. Третьякова, Н. И. Медведева, Л. А. Балтина, Ф. З. Галин, Г. А. Толстиков, В. А. Бакулев, *Журн. орган. химии*, **40**, 99 (2004). [*Russ. J. Org. Chem.*, **40**, 90 (2004).]
7. J. Sejbal, J. Klinot, J. Protiva, A. Vystrčil, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **51**, 118 (1986).
8. В. Р. Pradhan, Р. Ghosh, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **32B**, 491 (1993).
9. А. В. Орлов, Г. Р. Хазипова, Н. Г. Комиссарова, О. В. Шитикова, Л. В. Спирихин, М. С. Юнусов, *Химия природ. соединений*, 771 (2010). [*Chem. Nat. Compd.*, **46**, 906 (2011).]
10. Э. В. Третьякова, А. В. Орлов, Г. Р. Туйгильдина, в кн. *Тезисы докладов IX Республиканской конференции молодых ученых "Научное и экологическое обеспечение современных технологий"*, Уфа, 2012, с. 124.
11. И. А. Толмачева, А. В. Назаров, О. А. Майорова, В. В. Гришко, *Химия природ. соединений*, 491 (2008). [*Chem. Nat. Compd.*, **44**, 606 (2008).]
12. H. Li, H. Zou, L. Gao, T. Liu, F. Yang, J. Li, J. Li, W.-W. Qiu, J. Tang, *Heterocycles*, **85**, 1117 (2012).
13. В. П. Кривопапов, О. П. Шкурко, *Успехи химии*, **74**, 369 (2005). [*Russ. Chem. Rev.*, **74**, 339 (2005).]
14. Дж. Джоуль, К. Миллс, в кн. *Химия гетероциклических соединений*, Мир, Москва, 2004, с. 626.
15. R. C. Clark, J. S. Reid, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A51**, 887, (1995).
16. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).
17. D. A. Scudiero, R. H. Shoemaker, K. D. Paull, A. Monks, S. Tierney, T. H. Notzinger, M. T. Currens, D. Seniff, M. K. Boyd, *Cancer Res.*, **48**, 4827 (1988).

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

Поступило 13.10.2013

² *Институт органического синтеза УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20,
Екатеринбург 620990, Россия
e-mail: slepukhin@ios.uran.ru*