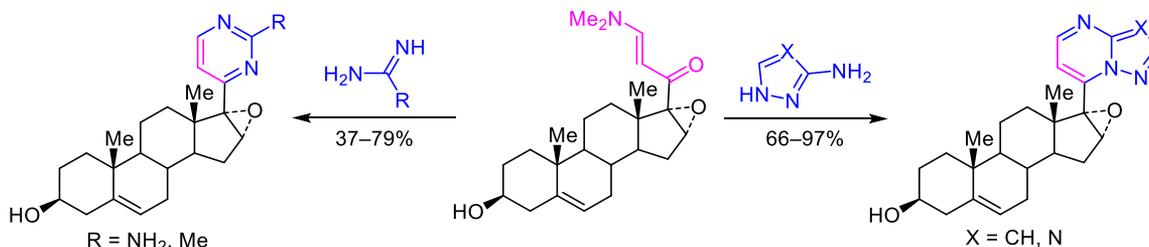


Метод синтеза 17-пиримидиниландростанов

Александр В. Комков¹, Леонид Г. Менчиков¹,
Андрей С. Дмитренко¹, Игорь В. Заварзин^{1*}

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: zavi@ioc.ac.ru

Поступило 1.06.2023
Принято после доработки 22.06.2023



Предложен удобный метод синтеза новых 17-пиримидиниландростанов на основе 3 β -гидрокси-17-[3-(диметиламино)акрилоил]-16 α ,17 α -эпоксиандрост-5-ена. Реакцией этого эпоксиандростена с гуанидином и ацетамидином получены 3 β -гидрокси-17-(пиримидин-4-ил)-16 α ,17 α -эпоксиандрост-5-ены, а взаимодействием его с 3-аминопиразолом или 3-амино-1,2,4-триазолом получены соответственно 3 β -гидрокси-17-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)-16 α ,17 α -эпоксиандрост-5-ен и 3 β -гидрокси-17-([1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5-ил)-16 α ,17 α -эпоксиандрост-5-ен.

Ключевые слова: диметилацеталь диметилформаида, 17-пиримидинандростаны, 16 α ,17 α -эпоксиандрост-5-ены, конденсация.

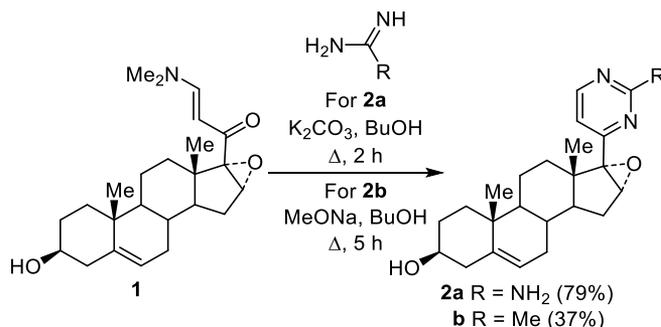
Введение гетероциклов в каркас стероидных соединений приводит к изменению и расширению спектра их физиологической активности.¹⁻⁶ Поэтому создание методов синтеза гетарилзамещенных стероидов весьма актуально. Ранее мы разработали удобный метод введения пиразолильного фрагмента в стероидный каркас на основе енаминона.⁷ Исходный енаминон легко образуется эпоксидированием доступного 16-дегидропрегненолона с последующей конденсацией эпоксида с диметилацеталем диметилформаида, которая широко используется в синтезе гетероциклов.⁸

Кроме пиразолильного фрагмента другим известным фармакофором является пиримидиновый фрагмент⁹ и сочлененные с ним гетероциклы, в частности пиразоло[1,5-*a*]пиримидины.^{10,11} Однако 17-пиримидинзамещенные андростаны не описаны. В настоящей работе предложен метод синтеза таких модифицированных 17-пиримидиниландростанов реакцией енаминона с 1,3-бинуклеофилами.

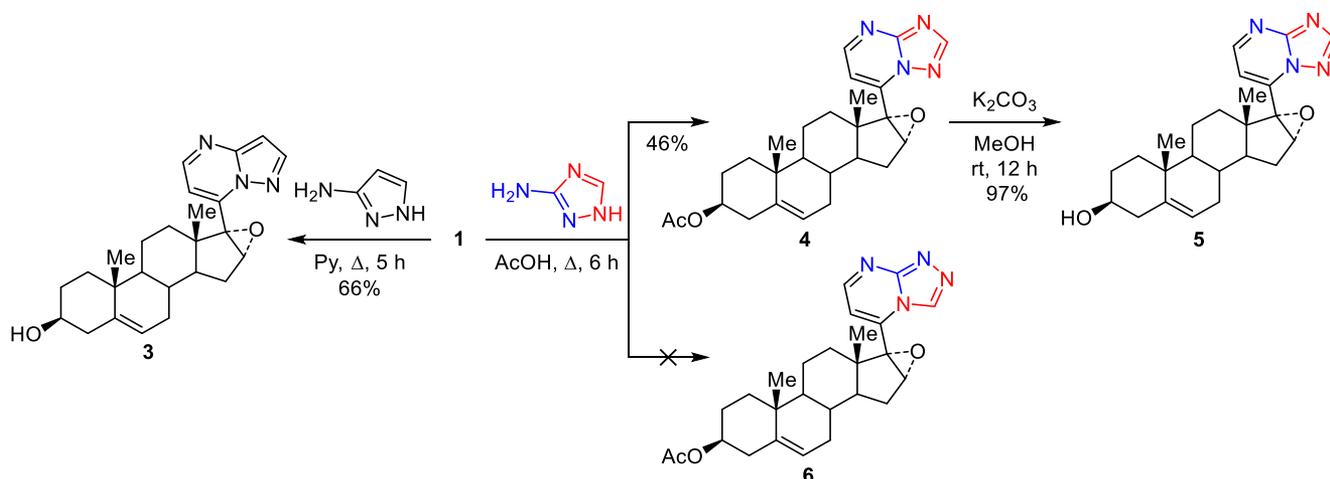
Найдено, что реакция стероида **1** в среде BuOH с ацетатом гуанидина под действием K₂CO₃ или с гидрохлоридом ацетамида под действием MeONa приводит к образованию 3 β -гидрокси-17-(пиримидин-4-ил)-16 α ,17 α -эпоксиандрост-5-енов **2a,b** (схема 1). В более мягких условиях (кипячение в MeOH) реакция не

идет. Следует отметить, что в спектрах ЯМР ¹H соединений **2a,b** наблюдается характерный для эпоксидов синглетный сигнал протона 16-CH при 3.76–3.89 м. д. вследствие отсутствия взаимодействия между протонами 16-CH и 15-CH₂.

Схема 1. Синтез 3 β -гидрокси-17-(пиримидин-4-ил)-16 α ,17 α -эпоксиандрост-5-енов **2a,b**



Реакцией стероидного енаминона **1** с гетероциклическим аналогом амидина – 3-аминопиразолом – был получен 17-пиразолопиримидиниландростан – 3 β -гидрокси-17-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)-16 α ,17 α -эпоксиандрост-5-ен (**3**) (схема 2). В то же время реакция

Схема 2. Синтез 17-пиразолопиримидинового андростана **3** и 17-триазолопиримидиновых андростанов **4**, **5**

соединения **1** с менее нуклеофильным 3-амино-1,2,4-триазолом в аналогичных условиях не происходит. Соответствующее производное [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина удалось получить лишь в среде AcOH. При этом эпоксидный цикл также сохранился, кроме того, произошло ацетилирование группы OH, и в результате образовался стероид **4**, деацетилирование которого под действием K_2CO_3 в MeOH привело к целевому соединению **5** (схема 2). Спектр ЯМР ^{13}C подтверждает образование соединения **4**, а не [1,2,4]-триазоло[4,3-*a*]пиримидинового стероида **6**, то есть в циклизации принимает участие атом N-2, а не атом N-4 3-амино-1,2,4-триазола. Так, химический сдвиг атома C-2' в спектре полученного соединения **4** составляет 155.5 м. д. (химический сдвиг этого атома в спектре [1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидина составляет 156.3 м. д., а в спектре [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидина – 135.8 м. д.¹²).

Таким образом, разработан простой путь введения в положение 17 стероидного каркаса пиримидинового заместителя, в том числе пиразоло[1,5-*a*]пиримидинового фрагмента, с образованием новых 17-пиримидинил-андростанов. Данное исследование показало высокий синтетический потенциал енаминового стероида в качестве исходного соединения в синтезе модифицированных стероидов, содержащих гетероциклические фрагменты.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Alpha в таблетках с KBr. Спектры ЯМР 1H , ^{13}C (600 и 151 МГц соответственно), ROESY, 1H - ^{13}C HSQC, 1H - ^{13}C HMBC зарегистрированы на приборе Bruker AV-600 в $DMCO-d_6$. Внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (2.50 и 39.5 м. д. для ядер 1H и ^{13}C соответственно). Спектр 1H - ^{15}N HMBC соединения **3** записан на приборе Bruker AV-600, внешний стандарт $Me^{15}NO_2$ (высокопольные химические сдвиги приведены со знаком минус). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на масс-спектрометре Bruker MicroTOF, ионизация электрораспылением с использованием Q-TOF-детектирования. Температуры плавления опре-

делены на приборе Кофлера и не исправлены. ТСХ проведена с использованием пластин Silicagel 60 F₂₅₄. Хроматограммы визуализированы с помощью УФ лампы (254 нм) и проявляющего раствора $(Ce(SO_4)_2/H_2SO_4)$. Колоночная хроматография проведена на силикагеле 60 (0.063–0.200 мм, Merck).

Коммерческие реагенты использованы без дополнительной очистки. Все реакции проведены с использованием свежеперегнанных и сухих растворителей. 3β-Гидрокси-17-[3-(диметиламино)акрилоил]-16α,17α-эпоксиандрост-5-ен (**1**) получен по известной методике.^{7,13}

17-(2-Аминопиримидин-4-ил)-3β-гидрокси-16α,17α-эпоксиандрост-5-ен (2a). Смесь 0.074 г (0.19 ммоль) стероида **1**, 0.045 г (0.39 ммоль) ацетата гуанидина и 0.053 г (0.39 ммоль) K_2CO_3 в 8 мл BuOH кипятят в течение 2 ч, растворитель удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 7 мл $CHCl_3$, суспензию переносят на колонку с SiO_2 и хроматографируют (элюент $CHCl_3$, затем смесь $CHCl_3$ -MeOH, 30:1). Растворитель из фракции удаляют при пониженном давлении, остаток промывают 4 мл PhH. Выход 0.058 г (79%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 301–303°C, R_f 0.27 ($CHCl_3$ -MeOH, 50:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3479, 3456, 3379, 3307 (OH, NH_2), 3210, 2965, 2941, 2925, 2896, 2858, 2826, 1614, 1585, 1556, 1458, 1356, 1334, 1304, 1249, 1222, 1153, 1133, 1075, 1007, 986, 938, 908, 888, 863, 827, 806, 784, 759, 700, 669, 473. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.87–1.02 (2H, м, 9-CH, 1-CH₂); 0.92 (3H, с, 18-CH₃); 0.97 (3H, с, 19-CH₃); 1.15–1.25 (1H, м, 14-CH); 1.32–1.39 (2H, м, 2,15-CH₂); 1.44–1.48 (2H, м, 11,12-CH₂); 1.50–1.62 (3H, м, 8-CH, 7,11-CH₂); 1.65–1.72 (1H, м, 2-CH₂); 1.77 (1H, д, $J = 12.8$, 1-CH₂); 1.82 (1H, д, д, $J = 13.2$, $J = 6.0$, 15-CH₂); 1.92 (1H, д, $J = 12.2$, 7-CH₂); 2.07–2.20 (3H, м, 4,12-CH₂); 3.23–3.30 (1H, м, 3-CH); 3.76 (1H, с, 16-CH); 4.58 (1H, уш. с, OH); 5.26–5.32 (1H, м, 6-CH); 6.49 (д, $J = 4.9$, 5'-CH); 6.56 (2H, с, NH_2); 8.16 (1H, д, $J = 4.9$, 6'-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.1 (18-CH₃); 19.0 (19-CH₃); 20.1 (11-CH₂); 26.8 (15-CH₂); 29.7 (8-CH); 31.1 (7-CH₂); 31.4 (2-CH₂); 31.7 (12-CH₂); 36.3 (C-10); 36.8 (1-CH₂); 41.6 (C-13); 42.2

(4-CH₂); 45.6 (14-CH); 50.1 (9-CH); 60.0 (16-CH); 69.2 (C-17); 69.9 (3-CH); 108.5 (5'-CH); 120.1 (6-CH); 141.5 (C-5); 158.0 (6'-CH); 162.9 (C-2'); 165.2 (C-4'). Найдено, *m/z*: 382.2500 [M+H]⁺. C₂₃H₃₂N₃O₂. Вычислено, *m/z*: 382.2489.

3β-Гидрокси-17-(2-метилпиримидин-4-ил)-16α,17α-эпоксиандрост-5-ен (2b). Смесь 0.07 г (0.18 ммоль) стероида **1**, 0.068 г (0.72 ммоль) гидрохлорида ацетамидина и 0.04 г (0.72 ммоль) коммерческого MeONa в 5 мл BuOH кипятят в течение 5 ч, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток в 6 мл CHCl₃ переносят на колонку с SiO₂ и хроматографируют (элюент CHCl₃, затем смесь CHCl₃–MeOH, градиент от 150:1 до 100:1). Растворитель из фракции удаляют при пониженном давлении, остаток промывают 3 мл петролейного эфира. Выход 0.025 г (37%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 214–216°C, *R_f* 0.46 (CHCl₃–MeOH, 50:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3294, 2964, 2927, 2858, 1647, 1583, 1552, 1454, 1434, 1353, 1305, 1269, 1222, 1192, 1074, 954, 938, 912, 887, 837, 808, 692, 673, 654, 484. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.88–1.02 (2H, м, 9-CH, 1-CH₂); 0.97 (6H, с, 18,19-CH₃); 1.18–1.27 (1H, м, 14-CH); 1.32–1.38 (1H, м, 2-CH₂); 1.42 (1H, т, *J* = 13.2, 15-CH₂); 1.46–1.51 (2H, м, 11,12-CH₂); 1.51–1.62 (3H, м, 8-CH, 7,11-CH₂); 1.65–1.70 (1H, м, 2-CH₂); 1.75 (1H, д, *J* = 13.6, 1-CH₂); 1.88 (1H, д, д, *J* = 13.2, *J* = 6.0, 15-CH₂); 1.95 (1H, д, *J* = 12.2, 7-CH₂); 2.06–2.20 (3H, м, 4,12-CH₂); 2.61 (3H, с, CH₃); 3.23–3.30 (1H, м, 3-CH); 3.89 (1H, с, 16-CH); 4.62 (1H, д, *J* = 3.9, OH); 5.25–5.30 (1H, м, 6-CH); 7.22 (1H, д, *J* = 4.9, 5'-CH); 8.63 (1H, д, *J* = 4.9, 6'-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.2 (18-CH₃); 19.0 (19-CH₃); 20.0 (11-CH₂); 25.7 (CH₃); 26.9 (15-CH₂); 29.6 (8-CH); 31.0 (7-CH₂); 31.3 (2-CH₂); 31.6 (12-CH₂); 36.3 (C-10); 36.8 (1-CH₂); 41.7 (C-13); 42.2 (4-CH₂); 45.6 (14-CH); 50.0 (9-CH); 60.9 (16-CH); 68.9 (C-17); 69.9 (3-CH); 106.9 (5'-CH); 120.1 (6-CH); 141.5 (C-5); 157.4 (6'-CH); 164.6 (C-2'); 166.4 (C-4'). Найдено, *m/z*: 381.2534 [M+H]⁺. C₂₄H₃₃N₂O₂. Вычислено, *m/z*: 381.2537.

3β-Гидрокси-17-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-16α,17α-эпоксиандрост-5-ен (3). Смесь 0.073 г (0.19 ммоль) стероида **1** и 0.047 г (0.56 ммоль) 3-аминопиразола в 4 мл пиридина кипятят в течение 5 ч, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент CHCl₃, затем смесь CHCl₃–MeOH, 60:1), растворитель из фракции удаляют при пониженном давлении, остаток промывают 3 мл петролейного эфира. Выход 0.051 г (66%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 233–234°C, *R_f* 0.25 (CHCl₃–MeOH, 50:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3350, 3235, 2969, 2926, 2885, 2852, 2828, 1612, 1547, 1452, 1437, 1356, 1286, 1248, 1217, 1178, 1080, 957, 941, 895, 823, 808, 789, 745, 674, 635, 594, 573, 543, 468. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.78 (3H, с, 18-CH₃); 0.93–1.02 (2H, м, 9-CH, 1-CH₂); 0.94 (3H, с, 19-CH₃); 1.30–1.40 (3H, м, 2,11-CH₂, 14-CH); 1.50–1.60 (5H, м, 7,11,12,15-CH₂, 8-CH); 1.65–1.70 (1H, м, 2-CH₂); 1.69–1.75 (1H, м, 1-CH₂); 1.82 (1H, д, т, *J* = 12.3, *J* = 2.5, 12-CH₂); 1.93–2.00 (2H, м, 7,15-CH₂); 2.09 (1H, д, д, *J* = 11.0, *J* = 11.6, 4-CH₂); 2.17 (1H, д, д, *J* = 11.0, *J* = 2.7, 4-CH₂); 3.25–3.32 (1H, м, 3-CH); 3.92 (1H, с, 16-CH); 4.58 (1H, д, *J* = 4.5,

OH); 5.28–5.32 (1H, м, 6-CH); 6.77 (1H, д, *J* = 1.8, 3'-CH); 7.11 (1H, д, *J* = 4.0, 6'-CH); 8.24 (1H, д, *J* = 1.8, 2'-CH); 8.54 (1H, д, *J* = 4.0, 5'-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.0 (18-CH₃); 19.0 (19-CH₃); 20.2 (11-CH₂); 26.8 (15-CH₂); 30.0 (8-CH); 31.1 (7-CH₂); 31.3 (2-CH₂); 32.7 (12-CH₂); 36.2 (C-10); 36.8 (1-CH₂); 42.1 (4-CH₂); 43.6 (C-13); 45.2 (14-CH); 50.0 (9-CH); 60.1 (16-CH); 66.7 (C-17); 69.9 (3-CH); 96.4 (3'-CH); 109.4 (6'-CH); 120.0 (6-CH); 141.5 (C-5); 142.2 (C-7); 144.5 (2'-CH); 148.7 (C-3a'); 148.8 (5'-CH). Спектр ЯМР ¹⁵N (на основании спектра ¹H–¹⁵N НМВС), δ , м. д.: –157.0 (N-8'), корреляция с протонами 2',3',6'-CH); –98.0 (N-4'), корреляция с протонами 5',6'-CH). Найдено, *m/z*: 406.2479 [M+H]⁺. C₂₅H₃₂N₃O₂. Вычислено, *m/z*: 406.2489.

3β-Ацетокси-17-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-16α,17α-эпоксиандрост-5-ен (4). Смесь 0.09 г (0.23 ммоль) стероида **1**, 0.06 г (0.71 ммоль) 3-амино-1,2,4-триазола в 4 мл AcOH кипятят в течение 6 ч. AcOH удаляют при пониженном давлении, остаток растворяют в CHCl₃ и хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент CHCl₃, затем смесь CHCl₃–MeOH, 100:1), растворитель из фракции удаляют при пониженном давлении, остаток промывают 5 мл петролейного эфира. Выход 0.048 г (46%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 228–230°C, *R_f* 0.5 (CHCl₃–MeOH, 50:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2934, 2902, 2827, 1720 (CO), 1620, 1555, 1526, 1460, 1437, 1369, 1281, 1249, 1196, 1038, 960, 939, 852, 801, 683, 613. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.79 (3H, с, 18-CH₃); 0.97 (3H, с, 19-CH₃); 0.99–1.10 (2H, м, 9-CH, 1-CH₂); 1.33–1.41 (2H, м, 14-CH, 11-CH₂); 1.50–1.65 (6H, м, 8-CH, 2,7,11,12,15-CH₂); 1.76–1.86 (3H, м, 1,2,12-CH₂); 1.96–2.03 (2H, м, 7,15-CH₂); 1.99 (3H, с, CH₃COO); 2.23–2.33 (2H, м, 4-CH₂); 3.97 (1H, с, 16-CH); 4.41–4.50 (1H, м, 3-CH); 5.35–5.41 (1H, м, 6-CH); 7.48 (1H, д, *J* = 4.2, 6'-CH); 8.70 (1H, с, 2'-CH); 8.91 (1H, д, *J* = 4.2, 7'-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.9 (18-CH₃); 18.9 (19-CH₃); 20.1 (11-CH₂); 21.0 (CH₃COO); 26.7 (15-CH₂); 27.2 (2-CH₂); 29.8 (8-CH); 31.0 (7-CH₂); 32.3 (12-CH₂); 36.2 (1-CH₂); 36.3 (C-10); 37.6 (4-CH₂); 43.7 (C-13); 45.1 (14-CH); 49.7 (9-CH); 60.1 (16-CH); 66.5 (C-17); 73.1 (3-CH); 111.9 (6'-CH); 121.7 (6-CH); 139.7 (C-5); 144.0 (C-5'); 154.8 (7'-CH); 155.2 (C-8a'); 155.5 (2'-CH); 169.7 (COO). Найдено, *m/z*: 449.2544 [M+H]⁺. C₂₆H₃₃N₄O₃. Вычислено, *m/z*: 449.2547.

3β-Гидрокси-17-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5'-ил)-16α,17α-эпоксиандрост-5-ен (5). Смесь 0.030 г (0.067 ммоль) стероида **4** и 0.014 г (0.10 ммоль) K₂CO₃ в 8 мл MeOH перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. MeOH удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 25 мл CHCl₃, осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают, остаток промывают 4 мл петролейного эфира. Выход 0.026 г (97%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 320–322°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3302, 2930, 2899, 2863, 2829, 1622, 1554, 1528, 1457, 1434, 1384, 1354, 1284, 1256, 1190, 1062, 1008. 991, 960, 938, 837, 807, 782, 758, 681, 664, 640, 608, 578, 472. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.79 (3H, с, 18-CH₃); 0.93 (3H, с, 19-CH₃); 0.92–1.02 (2H, м, 9-CH, 1-CH₂); 1.30–1.42 (3H, м, 14-CH, 11,12-CH₂); 1.51–

1.62 (5H, м, 8-CH, 2,11,12,15-CH₂); 1.64–1.70 (1H, м, 7-CH₂); 1.72 (1H, д, $J = 13.0$, 1-CH₂); 1.81 (1H, т. д, $J = 12.7$, $J = 3.9$, 12-CH₂); 1.93–2.01 (2H, м, 7,15-CH₂); 2.08 (1H, т, $J = 11.1$, 4-CH₂); 2.25 (1H, д, $J = 11.1$, 4-CH₂); 3.27–3.32 (1H, м, 3-CH); 3.96 (1H, с, 16-CH); 4.62 (1H, уш. с, OH); 5.27–5.31 (1H, м, 6-CH); 7.47 (1H, д, $J = 4.2$, 6'-CH); 8.69 (1H, с, 2'-CH); 8.90 (1H, д, $J = 4.2$, 7'-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.9 (18-CH₃); 19.1 (19-CH₃); 20.2 (11-CH₂); 27.3 (15-CH₂); 30.0 (8-CH); 31.1 (2-CH₂); 31.4 (7-CH₂); 32.4 (12-CH₂); 36.3 (C-10); 36.8 (1-CH₂); 42.2 (4-CH₂); 45.2 (14-CH); 50.0 (9-CH); 60.2 (16-CH); 66.6 (C-17); 70.0 (3-CH); 111.9 (6'-CH); 120.1 (6-CH); 141.6 (C-5); 144.1 (C-5'); 154.9 (7'-CH); 155.3 (C-8a'); 155.5 (2'-CH). Найдено, m/z : 407.2440 [M+H]⁺. C₂₄H₃₁N₄O₂. Вычислено, m/z : 407.2442.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H, ¹³C, ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC и масс-спектры всех синтезированных соединений, а также спектр ROESY соединения **4**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

1. Stulov, S. V.; Misharin, A. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 48, 1431.
2. Zavarzin, I. V.; Chertkova, V. V.; Levina, I. S.; Chernoburova, E. I. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, 80, 661.
3. Ibrahim-Ouali, M.; Dumur, F. *ARKIVOC* **2020**, (i), 304.
4. Ke, S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, 18, 745.
5. Iqbal, A.; Siddiqui, T. *Steroids* **2021**, 170, 108827.
6. Bansal, R.; Singh, R. *Future Med. Chem.* **2020**, 12, 949.
7. Komkov, A. V.; Menchikov, L. G.; Dmitrenok, A. S.; Scherbakov, A. M.; Salnikova, D. I.; Levina, I. S.; Zavarzin, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2023**, 59, 554.
8. Komkov, A. V.; Sukhanova, A. A.; Menchikov, L. G.; Zavarzin, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58, 547.
9. Salem, M. A.; Behalo, M. S.; Elrazaz, E. *Med. Chem. Res.* **2019**, 28, 1223.
10. Modi, P.; Patel, S.; Chhabria, M. *Bioorg. Chem.* **2019**, 87, 240.
11. Ajeesh Kumar, A. K.; Bodke, Y. D.; Lakra, P. S.; Sambasivam, G.; Bhat, K. G. *Med. Chem. Res.* **2017**, 26, 714.
12. Salgado, A.; Varela, C.; García Collazo, A. M.; Pevarello, P. *Magn. Reson. Chem.* **2010**, 48, 614.
13. Komkov, A. V.; Chizhov, A. O.; Shashkov, A. S.; Zavarzin, I. V. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, 67, 1088.