

Р. Р. Саяхов (м.н.с.), Н. И. Медведева (к.х.н., с.н.с.), М. П. Яковлева (д.х.н., доц., в.н.с.),
В. А. Выдрина (к.х.н., с.н.с.), Т. Р. Нугуманов (к.х.н., н.с.),
И. С. Назаров (к.х.н., н.с.), Н. М. Ишмуратова (к.х.н., д.с.-х.н., в.н.с.)

ХЕМОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ НОР-О-ФОРМИЛЬНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНА

Уфимский институт химии УФИЦ РАН, лаборатория биорегуляторов насекомых
450054, г. Уфа, пр. Октября 71; e-mail: insect@anrb.ru

R. R. Sayakhov, N. I. Medvedeva, M. P. Yakovleva, V. A. Vydrina,
T. R. Nugumanov, I. S. Nazarov, N. M. Ishmuratova

CHEMOSELECTIVE SYNTHESIS OF NOR-O-FORMYL NITROGEN-CONTAINING DERIVATIVES OF BETULIN

Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the RAS
71, Prospekt Oktyabrya Str., 450054, Ufa, Russia; e-mail: insect@anrb.ru

Исследовано химическое поведение производных лупанового типа 2,17-дициано-3,4-секо-4(23), 20(29)-лупадиена и 3-А-гомо-3-А-аза-3-оксо-17-циано-20(29)-лупена, содержащих в структурах изопропенильные фрагменты, в реакции с большим избытком (75 моль-экв.) надмуравьиной кислоты в хлористом метиле при комнатной температуре и показано, что данная окислительная система ($\text{HCOOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ в CH_2Cl_2) эффективно и хемоселективно расщепляет вышеназванные субстраты с образованием соответствующих нор-О-формильных азотсодержащих производных бетулина.

Ключевые слова: бетулин; нитрильные, лактамные, нор-О-формильные производные бетулина; система надмуравьиная кислота–хлористый метилен.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы РАН по теме «Направленный синтез низкомолекулярных биорегуляторов на основе селективных превращений липидов, терпеноидов и стероидов» (№ госрегистрации 122031400275-1) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии РАН и Регионального центра коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.

В последние десятилетия множество обладающих значительным спектром биологической активности лупановых тритерпеноидов было химически преобразовано для улучшения их биодоступности и свойств, а также для увеличения тера-

The chemical behavior of lupane-type derivatives – 2,17-dicyano-3,4-seco-4(23),20(29)-lupadiene and 3-A-homo-3-A-aza-3-oxo-17-cyano-20(29)-lupene, containing isopropenyl fragments in the structures, in a reaction with a large excess (75 mol-equiv.) of performic acid in methylene chloride at room temperature and it was shown that this oxidation system ($\text{HCOOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ in CH_2Cl_2) is effective and chemoselective cleaves the above-mentioned substrates to form the corresponding nor-O-formyl nitrogen-containing derivatives of betulin.

Key words: betulin; nitrile, lactam, nor-O-formyl derivatives of betulin; performic acid–methylene chloride system.

The work was carried out with financial support from the RAS program on the topic «Targeted synthesis of low-molecular bioregulators based on selective transformations of lipids, terpenoids and steroids» (state registration number 122031400275-1) using the equipment of the Center for Collective Use «Chemistry» of the Ufa Institute of Chemistry of the RAS and the Regional Center for Collective Use «Agidel» of the Ufa Federal Research Center of the RAS.

певтического и/или защитного действия¹. К ним относятся, в частности, проявившие важные фармакологические свойства А-секо-производное (2,17-дициано-3,4-секо-4(23),20(28)-лупадиен) **1** и 3-А-гомо-3-А-аза-3-оксо-17-циано-20(29)-лупен **2**, которые ранее получали из 3,28-диоксиминобетулина **3** перегруппировкой Бекмана под

Дата поступления 05.06.23

действием хлористого тионила в диоксане ², паратолуолсульфохлорида в кипящем пиридине ³, пятиокиси фосфора в кипящем хлороформе ⁴.

К тому же ⁵, формиат аллобетулина и диформиат бетулина являются хорошими антиоксидантами: в 3 и 2 раза соответственно активнее в сравнении с самим бетулином и в 2.5 и 1.7 раза по сравнению с широко известным антиоксидантом Тролокс. Таким образом, введение формильной функции в структуру бетулина значительно увеличивает его антиоксидантную активность, причем не из-за присутствия изопропенильной группы, поскольку 3,28-диформиат бетулина менее активен, чем формиат аллобетулина.

Нами было высказано предположение, что введение формильной функции в молекулу производных бетулина, в том числе азотсодержащих **1** и **2**, будет способствовать проявлению антиоксидантной активности. При этом учитывалось, что последняя для 29-нор-20-О-формильных производных бетулина не определялась.

В недавно опубликованной нами обзорной статье ⁶ описано поведение содержащих изопропенильный фрагмент бетулина и его производных (моно- и диацетат бетулина, бетулиновая кислота, ее сложные эфиры и нитрилы) под действием различных органических надкислот, главным образом мета-хлорнадбензойной. Показано, что при взаимодействии с ними деградация до 29-норпроизводных является преобладающей реакцией, причем для селективного синтеза отдельных производных (нор-кетонов и формиатов, кислот, как продуктов терминального окисления) требуется тщательный подбор условий: надкислоты, растворителя, добавок и температуры. Также отмечено, что описан лишь один пример ⁷ окисления диацетата бетулина **4**, при комнатной температуре избытком (25 моль-экв.) надмуравьиной кислоты в хлороформе. После колоночной хроматографии на Al_2O_3 получен с выходом 47% 20-гидрокси-3 β ,28-диацетокси-29-нор-лупан **5**, образующийся, скорее всего, через промежуточный формиат **6**. Также зафиксировано образование небольшого количества (3%) нор-кетона **7** и около 40% изомерных кислот **8**. Итак, в данном процессе хемоселективность была невысокой и выход формиата **6** не превышал 50% (схема 1).

В этой же работе для олеонановых производных описано окисление секо-нитрила аллобетулина **9** избытком (25 моль-экв.) надмуравьиной кислоты в хлороформе, в результате чего была выделена смесь формильного производного **10** и нор-кетона **11** с общим выходом 64% (схема 2). В индивидуальном виде соединения **10** и **11** охарактеризованы не были.

Целью данной работы являлось увеличение хемоселективности действия реагента – надмуравьиной кислоты – на примерах окисления динитрильного **1** и лактамнитрильного **2** производных бетулина. По нашему мнению, этого можно было достичь заменой растворителя (хлороформа на хлористый метилен) и применением повышенных количеств (примерно в 3 раза) реагента. Действительно, наши предположения оправдались.

Так, окисление соединения **1** большим избытком (75 моль-экв.) надмуравьиной кислоты в CH_2Cl_2 при комнатной температуре привело после хроматографической очистки к целевому моноформиату **12** с выходом 80% (схема 3). В то же время, окисление динитрила **2**, содержащего два изопропенильных фрагмента, протекало более сложно, и выход диформиата **13** составил после хроматографической очистки лишь 68%. Отмечаем, что в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C «сырого» продукта **13** до очистки колоночной хроматографией наблюдались сигналы малой интенсивности при $\delta_{206.02}$ м.д. (C-3) и $\delta_{209.80}$ м.д. (C-20) м.д. соответственно, свидетельствующие об образовании нор-карбонильных фрагментов.

Для формиата **13** были зарегистрированы 2D-корреляционные ЯМР спектры с полным отнесением сигналов протонов и атомов углерода. Так, в спектре НМВС соединения **13** сигналы протонов О-формильной группы Н-24 ($\delta_H 7.95$ м.д.) ($\delta_H 8.01$ м.д.) и Н-29 ($\delta_H 8.05$ м.д.) ($\delta_H 8.10$ м.д.) взаимодействуют с сигналами третичных атомов углерода С-4 ($\delta_C 71.18$ м.д.) ($\delta_C 71.88$) и С-20 ($\delta_C 70.13$ м.д.) ($\delta_C 70.77$ м.д.). Одновременно, протоны, принадлежащие С-4 ($\delta_H 5.12$ - 5.24 м.д.) и С-20 ($\delta_H 5.12$ - 5.24 м.д.) содержат кросс-пики с сигналами атомов углерода формиатных групп С-24 ($\delta_C 160.13$ м.д.) ($\delta_C 160.56$) и С-29 ($\delta_C 160.45$ м.д.) ($\delta_C 161.03$ м.д.). Протон при С-2 ($\delta_H 2.17$ м.д.) в спектре НМВС показывает кросс-пик с атомом углерода С-3 нитрильной группы при $\delta_C 120.08$ м.д., а протон при С-18 ($\delta_H 2.06$ м.д.) – с атомом углерода С-28 нитрильной группы при $\delta_C 123.26$ м.д.

Отмечаем, что образующийся при окислительном расщеплении изопропенильной группы новый стереоцентр имеет *R,S*-конфигурацию с равным соотношением диастереоизомеров, что согласуется с известными данными для окисления диацетата бетулина надмуравьиной кислотой в хлороформе ⁷.

Таким образом, нами установлено, что азотсодержащие производные бетулина (2,17-дициано-3,4-секо-4(23),20(29)-лупадиен и 3-А-гомо-3-А-аза-3-оксо-17-циано-20(29)-лупен), содержащиеся в молекулах изопропенильные фрагменты, под действием большого избытка надмуравьиной кислоты в хлористом метиле при комнатной

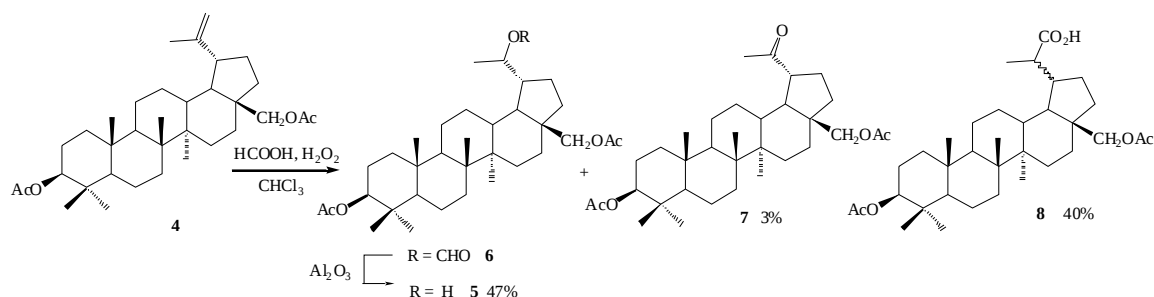


Схема 1

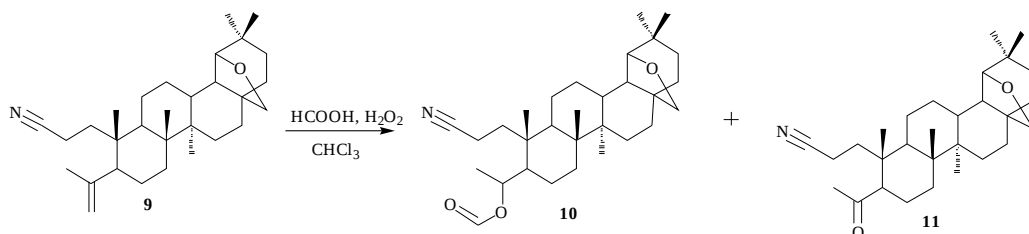


Схема 2

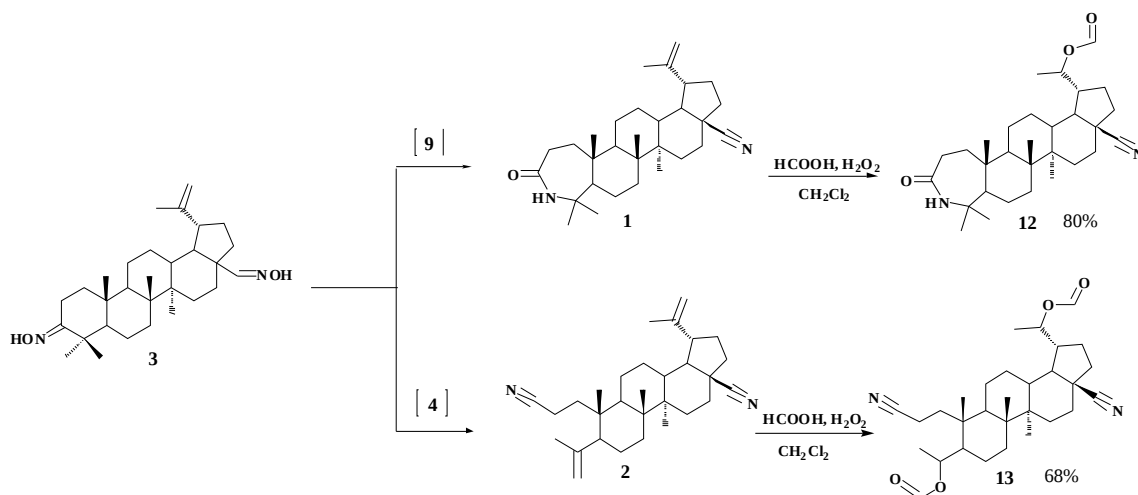


Схема 3

температуре хемоселективно окисляются в соответствующие нор-О-формильные производные бетулина.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на импульсном спектрометре Bruker Avance-III 500 MHz с рабочей частотой 500.13 МГц (^1H) и 125.47 МГц (^{13}C) с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298K. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). С целью увеличения цифрового разрешения применялось дополнение нулями и умножение Фурье-образа спектра на экспоненциальную функцию ($\text{lb} = 0.1$ Гц для ^1H и 1 Гц для ^{13}C). Спектры ЯМР ^{13}C с подавлением по протонам были зарегистрированы при следующих условиях: спектральное

окно – 29.8 кГц, количество точек – 64K, длительность возбуждающего импульса (30°) – 3.2 мкс, релаксационная задержка – 2 с, количество проходов 512–2048. Редактирование спектров ЯМР ^{13}C проводилось на основании экспериментов DEPT-90 и DEPT-135. Масс-спектр химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД) образцов был получен на квадрупольном жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) (шприцевой ввод образца, раствор в ацетонитриле, элюент – ацетонитрил/вода в соотношении 95/5, скорость потока 0.1 мл/мин) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и –3.5 кВ соответственно. Температура капилляра интерфейса 250 °C, температура нагревателя 200 °C, температура испарителя 230 °C. Скорость потока небулизирющего (распыляющего) газа (азот) 1.5 л/мин. Температуру плавления определяли на столике Кофлера. Оптическое вращение

измерено на поляриметре Perkin Elmer-141-МС. Контроль ТСХ на SiO₂ марки Sorbfil (Россия). В работе использовали 3-А-гомо-3-А-аза-3-оксо-17-циано-20(29)-лупен **1**, синтезированный согласно ⁹, ¹⁰, и 2,17-дициано-3,4-секо-4(23),20(29)-лупадиен **2**, полученный согласно ⁴, муравьиную кислоту (х.ч, ООО «АОРеахим», Россия, CAS № 64-18-6), пероксид водорода (х.ч, ООО «АОРеахим», Россия, CAS № 7722-84-1). Для проведения реакций, выделения и очистки полученных соединений применяли: хлороформ (CHCl₃) (х.ч, ООО «АОРеахим», Россия, CAS № 67-66-3), петролейный эфир 40–70 °С (ПЭ) (х.ч., АО «Экос-1», Россия, CAS № 8032-32-4), трет-бутилметилловый эфир (МТБЭ) (х.ч., АО «Экос-1», Россия, CAS № 1634-04-4), очищенные согласно стандартным методикам ¹¹.

Общая методика получения 20-формилокси-3-А-гомо-3-А-аза-3-оксо-17-циано-29-норлупана **12 и 4,20-диформилокси-2,17-дициано-3,4-секо-23,29-динорлупана **13****

К раствору 0.90 г (2.0 ммоль) 3-А-гомо-3-А-аза-3-оксо-17-циано-29-норлупана **1** или 0.43 г (1.0 ммоль) 2,17-дициано-3,4-секо-23,29-динорлупана **2** в 50 мл хлористого метилена добавляли 10 мл (12 г, 221 ммоль) 85%-ной муравьиной кислоты и 8.5 мл (75 ммоль) 30%-го H₂O₂, полученную гетерогенную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли еще 8.5 мл 30%-го H₂O₂, размешивали еще 1 ч, по завершении реакции (контроль ТСХ) реакционную смесь выливали в 100 мл H₂O, экстрагировали 3×50 мл CHCl₃, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток хроматографировали на SiO₂ системой ПЭ-МТБЭ, 10:1 → 7:1.

Образуется рацемическая смесь *R,S*-изомеров по положению С-20. В случае соединения **13** образуется 2 новых оптических центра: положение С-4 и положение С-20. Соотношение изомеров во всех случаях 1:1.

20-Формилокси-3-А-гомо-3-А-аза-3-оксо-17-циано-29-норлупан **12. Получили 0.42 г (68%) соединения **13**.** $R_f = 0.65$ (SiO₂, ПЭ: МТБЭ 2:1). ИК-спектр см⁻¹: 1380(CO), 1480(CO), 1640(CO), 2225(CN), 2245(CN), 3000(CH), 3100. $[\alpha]_{20}^D - 145.4$ (с 0.1, CHCl₃). $T_{пл}$. 197–200 °С. Найдено, %: С 74.56, Н 9.66, N 5.83. М. м. 482.69 (C₃₀H₄₆N₂O₃). Вычислено, %: С 74.58, Н 9.68, N 5.81. Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{отн}$, %): 483.69 [M+H]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), м.д. (J, Гц): 1.33-1.36 м (C1-Н), 1.74-1.77 м (C1-Н), 2.11-2.16 м (C2-Н), 2.24-2.28 м (C2-Н), 1.85-1.89 м (C5-1Н), 1.26-1.29 м (C6-1Н), 1.44-1.49 м (C6-1Н), 1.35-1.37 м (C7-2Н), 1.38-1.41 м (C9-1Н), 1.31-1.35 м (C11-1Н), 1.37-1.40 м (C11-1Н), 1.11-1.14 м (C12-1Н), 1.74-1.76 м (C12-1Н), 1.50-1.53 м (C13-1Н), 1.18-1.23 м

(C15-1Н), 1.50-1.52 м (C15-1Н), 1.47-1.51 м (C16-1Н), 1.95-1.98 м (C16-1Н), 2.62 д.д. (C18-Н, J=1.81 Гц), 3.90-4.00 уш.с. (C19-1Н), 4.79-4.82 (4.81-4.84) м (C20-1Н), 1.44-1.47 м (C21-1Н), 2.14-2.16 м (C21-1Н), 1.45-1.49 м (C22-1Н), 2.01-2.05 м (C22-1Н), 1.67 с (C23-3Н), 1.96 с (C24-3Н), 0.81 с (C25-3Н), 0.93 с (C26-3Н), 0.90 с (C27-3Н), 8.10 (8.12) с (C29-1Н), 1.14 (1.18) д (C30-3Н, J = 6.40 Гц), 5.4 уш.с. (NH-Н). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), м.д.: 34.38 (CH₂-1), 11.40 (CH₂-2), 176.08 (C-3), 46.28 (C-4), 50.41 (CH-5), 42.69 (CH₂-6), 32.71 (CH₂-7), 39.51 (C-8), 40.48 (CH-9), 42.68 (C-10), 21.43 (CH₂-11), 24.54 (CH₂-12), 48.98 (CH-13), 49.24 (C-14), 29.68 (CH₂-15), 30.92 (CH₂-16), 40.36 (CH-17), 48.58 (CH-18), 41.15 (CH-19), 77.89 (78.02) (CH-20), 29.48 (CH₂-21), 35.72 (CH-22), 22.77 (CH₃-23), 20.10 (C-24), 19.83 (CH₃-25), 14.68 (CH₃-26), 15.98 (CH₃-27), 123.26 (C-28), 160.10 (160.56) (CH-29), 14.43 (19.98) (CH₃-30).

4,20-Диформилокси-2,17-дициано-3,4-секо-23,29-динорлупан **13.** Получили 0.77 г (80%) соединения **12**, $R_f = 0.62$ (SiO₂, ПЭ: МТБЭ 1:2). ИК-спектр см⁻¹: 1280 (CO), 1380 (CO), 1480 (CO), 1638 (CO), 1658 (CO), 2226 (CN), 3000(CH). $[\alpha]_{20}^D - 67.8$ (с 0.1, CHCl₃). $T_{пл}$. 202-205 °С. Найдено, %: С 72.57, Н 9.29, N 5.63. М. м. 496.34 (C₃₀H₄₄N₂O₄). Вычислено, %: С 72.53, Н 9.27, N 5.64. Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{отн}$, %): 497.34 [M+H]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), м.д. (J, Гц): 1.31-1.36 м (C1-1Н), 1.74-1.77 м (C1-1Н), 2.15-2.20 м (C2-2Н), 5.12-5.24 м (C4-1Н), 1.87-1.89 м (C5-1Н), 1.25-1.28 м (C6-1Н), 1.44-1.46 м (C6-1Н), 1.35-1.39 м (C7-2Н), 1.38-1.41 м (C9-1Н), 1.31-1.34 м (C11-1Н), 1.37-1.40 м (C11-1Н), 1.11-1.13 м (C12-1Н), 1.74-1.78 м (C12-1Н), 1.49-1.55 м (C13-Н), 1.18-1.23 м (C15-1Н), 1.48-1.54 м (C15-1Н), 1.47-1.50 м (C16-1Н), 1.96-1.99 м (C16-1Н), 2.06 д.д. (C18-Н, J = 1.81 Гц), 3.90-4.00 уш.с. (C19-1Н), 5.12-5.24 м (C20-Н), 1.48-1.51 м (C21-1Н), 2.14-2.16 м (C21-1Н), 1.47-1.50 м (C22-1Н), 2.02-2.06 м (C22-1Н), 1.13 (1.12) с (C23-Н), 7.95 (8.01) (C24-Н), 0.81 с (C25-3Н), 0.93 с (C26-3Н), 0.90 с (C27-3Н), 8.05 (8.10) с (C29-Н), 1.11 (1.15) д (C30-3Н, J = 6.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), м.д.: 34.38 (CH₂-1), 11.40 (CH₂-2), 120.08 (C-3), 71.18 (71.88) (CH-4), 48.41 (CH-5), 42.69 (CH₂-6), 32.71 (CH₂-7), 39.51 (C-8), 40.48 (CH-9), 42.68 (C-10), 21.43 (CH₂-11), 24.54 (CH₂-12), 48.98 (CH-13), 49.24 (C-14), 29.68 (CH₂-15), 30.92 (CH₂-16), 40.36 (CH-17), 48.58 (CH-18), 41.15 (CH-19), 70.13 (70.77) (CH-20), 29.48 (CH₂-21), 35.72 (CH₂-22), 18.47(19.03) (CH₃-23), 160.13 (160.56) (CH-24), 19.83 (CH₃-25), 14.68 (CH₃-26), 15.98 (CH₃-27), 123.26 (C-28), 160.45 (161.03) (CH-29), 14.85 (19.03) (CH₃-30).

Литература

1. Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Толстиков Г.А., Толстиков А.Г., Флехтер О.Б. Терпеноиды ряда лупана – биологическая активность и фармакологические перспективы. I. Природные производные лупана // Биооргани. хим.– 2006.– Т.32, №1.– С.42-55.
2. Kazakova O.B., Lopatina T.V., Baikova I.P., Zileeva Z.R., Vakhitova Y.V., Suponitsky K.Y. Synthesis, evaluation of cytotoxicity, and antimicrobial activity of A-azepano- and A-seco-3-amino-C28-aminolupanes // *Med. Chem. Res.*– 2020.– V.29, №8.– Pp.1507-1519.
3. Tolmacheva I.A., Nazarov A.V., Eroshenko D.V., Grishko V.V. Synthesis, cytotoxic evaluation, and molecular docking studies of the semi-synthetic «triterpenoid-steroid» hybrids // *Steroids*.– 2018.– V.140.– Pp.131-143.
4. Саяхов Р.Р., Медведева Н.И., Яковлева М.П., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Ишмуратов Г.Ю. Молекулярная и кристаллическая структура 2,17β-дициано-3,4-секо-4(23),20(29)-лупадиена. // *ЖСХ*.– 2022.– Т.63, №12.– С.102776 (5 с.).
5. Арроуз С., Будебуз И., Парунов И., Плотников Е., Воронова О., Новый метод синтеза и антиоксидантная активность диформата бетулина и формата аллобетулина // *Химия природ. соедин.*– 2019.– №6.– С.941–944.
6. Яковлева М.П., Медведева Н.И., Сайтов К.М., Ишмуратов Г.Ю. Химическое поведение производных бетулина в реакциях с органическими надкислотами // *Вестник Башкирск. ун-та.*– 2022.– Т.27, №2.– С.323-329.
7. Klinot J., Hovorkova N., Vystreil A. Triterpenes. XVIII. Oxidation of the isopropenyl group with peracids // *Coll. Czech. Chem. Commun.*– 1970.– V.35, №4.– Pp.1105-1119.
8. Doddrell D. M., Pegg D. T., Bendall M. R. Distortionless enhancement of nmr signals by polarization transfer // *J. Magn. Reson.*– 1982.– V.48, №2.– Pp.323-327.
9. Flekhter O.B., Ashavina O.Y., Boreko E.I., Karachurina L.T., Pavlova N.I., Kabal'nova N.N., Savinova O.V., Galin F.Z., Nikolaeva S.N., Zarudii F.S., Baltina L.A., Tolstikov G.A. Synthesis of 3-O-acetylbetulonic and betulonic aldehydes according to Svern and the pharmacological activity of related oximes // *Pharm. Chem. J.*– 2002.– V.36, №6.– Pp.303-306.
10. Yamansarov E.Y., Kazakova O.B., Medvedeva N.I., Lobov A.N., Suponitsky K.Y. Synthesis of triterpenoid-based ring-A-azepanone and gem-3-nitro-3-chloroderivatives by ozonolysis of 3-oximino-28-oxoallobetulin under normal and acidic solvolysis conditions // *Tetrahedron*.– 2017.– V.73, №30.– Pp.4341-4347.
11. Гордон А., Форд Р. Спутник химика.– М.: Мир, 1976.– 541 с.

References

1. Tolstikova T.G., Sorokina I.V., Tolstikov G.A., Tolstikov A.G., Flekhter O.B. [Biological activity and pharmacological prospects of lupine terpenoids: I. natural lupine derivatives]. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 2006, vol.32, no.1, pp.37-49.
2. Kazakova O.B., Lopatina T.V., Baikova I.P., Zileeva Z.R., Vakhitova Y.V., Suponitsky K.Y. [Synthesis, evaluation of cytotoxicity, and antimicrobial activity of A-azepano- and A-seco-3-amino-C28-aminolupanes]. *Med. Chem. Res.*, 2020, vol.29, no.8, pp.1507-1519.
3. Tolmacheva I.A., Nazarov A.V., Eroshenko D.V., Grishko V.V. [Synthesis, cytotoxic evaluation, and molecular docking studies of the semi-synthetic «triterpenoid-steroid» hybrids]. *Steroids*, 2018, vol.140, pp.131-143.
4. Sayakhov R.R., Medvedeva N.I., Yakovleva M.P., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Ishmuratov G.Yu. [Molecular and crystal structures of 2,17β-dicyano-3,4-seco-4(23),20(29)-lupadien]. *J. Struct. Chem.*, 2022, vol.63, no.12, pp.1938-1942.
5. Arrous S., Boudebouz I., Parunov I., Plotnikov E., Voronova O. [New synthetic method and antioxidant activity of betulin diformate and allobetulin formate]. *Chem. Nat. Compd.*, 2019, vol.55, no.6, pp.1094-1097.
6. Yakovleva M.P., Medvedeva N.I., Saitov K.M., Ishmuratov G.Yu. *Khimicheskoye povedeniye proizvodnykh betulina v reaktsiyakh s organicheskimi nadkislottami* [Chemical behavior of betulin derivatives in reactions with organic peracids]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta* [Bulletin of the Bashkir University], 2022, vol.27, no.2, pp.323-329.
7. Klinot J., Hovorkova N., Vystreil A. [Triterpenes. XVIII. Oxidation of the isopropenyl group with peracids]. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1970, vol.35, no.4, pp.1105-1119.
8. Doddrell D. M., Pegg D. T., Bendall M. R. [Distortionless enhancement of nmr signals by polarization transfer]. *J. Magn. Reson.*, 1982, vol.48, no.2, pp.323-327.
9. Flekhter O.B., Ashavina O.Y., Boreko E.I., Karachurina L.T., Pavlova N.I., Kabal'nova N.N., Savinova O.V., Galin F.Z., Nikolaeva S.N., Zarudii F.S., Baltina L.A., Tolstikov G.A. [Synthesis of 3-O-acetylbetulonic and betulonic aldehydes according to Svern and the pharmacological activity of related oximes]. *Pharm. Chem. J.*, 2002, vol.36, no.6, pp.303-306.
10. Yamansarov E.Y., Kazakova O.B., Medvedeva N.I., Lobov A.N., Suponitsky K.Y. [Synthesis of triterpenoid-based ring-A-azepanone and gem-3-nitro-3-chloro- derivatives by ozonolysis of 3-oximino-28-oxoallobetulin under normal and acidic solvolysis conditions]. *Tetrahedron*, 2017, vol.73, no.30, pp.4341-4347.
11. Gordon A.J., Ford R.A. *Sputnik khimika* [The chemist's companion]. Moscow, Mir Publ., 1972, 541 p.