

# СИНТЕЗ 2-ГЕТЕРОИЛИДЕНОВ ТРИТЕРПЕНОИДОВ: КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ С ПАЛЛАДИЕМ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO*

© 2023 г. М. С. Денисов<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук – филиал Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, ул. Академика Королева 3, Пермь, 614013 Россия  
\*e-mail: denisov.m@itcras.ru

Поступило в редакцию 6 октября 2022 г.

После доработки 21 ноября 2022 г.

Принято к печати 22 ноября 2022 г.

Изучено взаимодействие хлорида палладия(II) с 2-гетероилиденами бетулоновой кислоты, полученными конденсацией с пиридин-2-карбальдегидом, пиридин-3-карбальдегидом, пиридин-4-карбальдегидом и хинолин-2-карбальдегидом. Получено два новых гетероилидена и один новый комплекс палладия, строение которых подтверждено данными спектроскопии ЯМР в двумерном исполнении и масс-спектрометрией высокого разрешения. Впервые доказана *E*-изомерия 2-гетероилиденов тритерпеноидов. Оценена цитотоксическая активность веществ на клеточной линии A549.

**Ключевые слова:** тритерпеноид, комплекс палладия(II), цитотоксическая активность

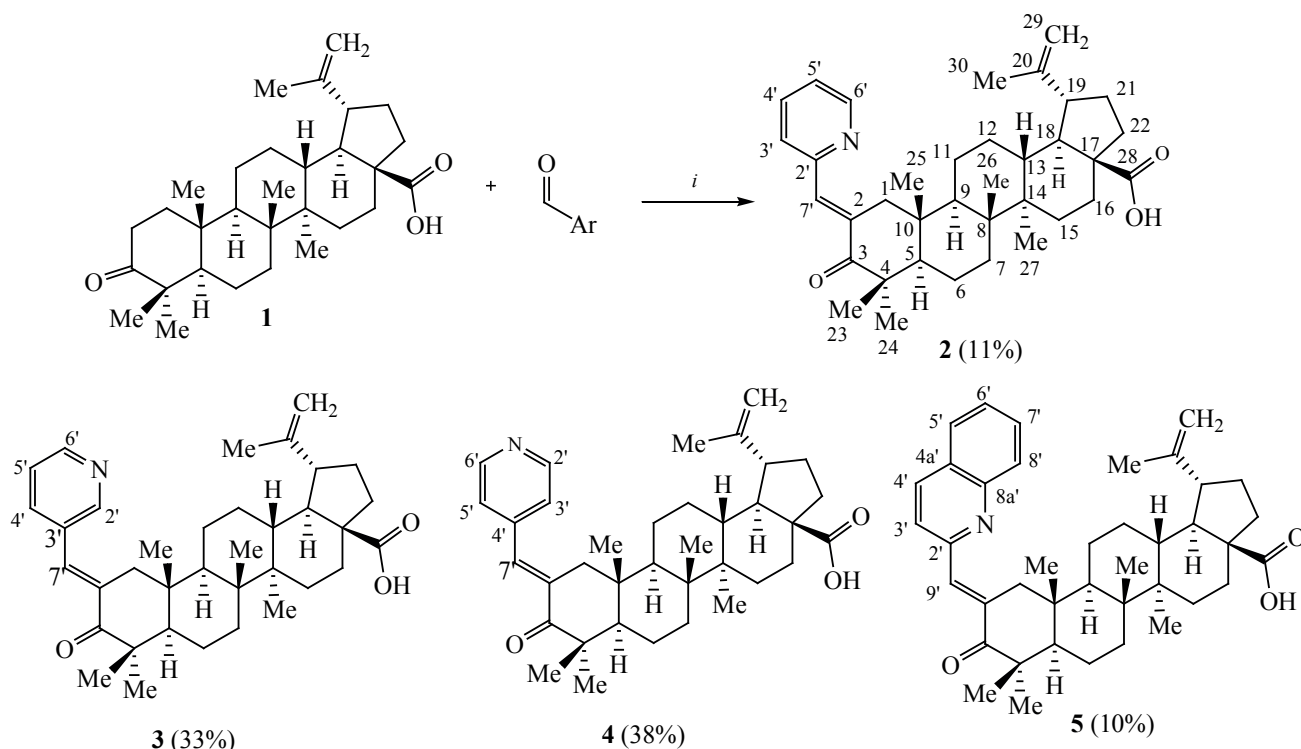
**DOI:** 10.31857/S0044460X23010122, **EDN:** OZNUZJ

В последнее десятилетие из-за структурного сходства с соединениями платины наблюдается особый интерес к координационным и металло-органическим соединениям палладия в качестве потенциальных альтернативных противоопухолевых препаратов [1–5]. Установлено, что клеточная линия A549 (карцинома легкого) является одной из наиболее восприимчивых к соединениям Pd [6]. Критическим аспектом, который ранее препятствовал изучению комплексов Pd в качестве потенциальных противоопухолевых агентов, была их более высокая лабильность по сравнению с их аналогами на основе Pt. Быстрый гидролиз связей Pd-лиганд обычно приводит к образованию очень реакционноспособных частиц, которые не способны достичь целевых биомолекул внутри раковых клеток. Возможной стратегией уменьшения или даже преодоления этого ограничения является использование объемных монодентатных лиган-

дов, прочно связанных с металлическим центром [7], которыми могут являться тритерпеноиды. Как правило, Pd проявляет биологическую активность не сам по себе, а модулирует биологическую активность лиганда [8]. В связи с тем, что для 2-гетероилиденов, полученных из пиридин-3-карбальдегида, пиридин-4-карбальдегида конденсацией с бетулоновой кислотой, установлена повышенная цитотоксическая активность [9], представлялось актуальным расширить ряд соответствующих гетероилиденов, провести комплекссообразование с Pd и оценить их цитотоксическую активность.

Из бетулоновой кислоты **1** и гетероциклических альдегидов (пиридин-2-карбальдегид, пиридин-3-карбальдегид, пиридин-4-карбальдегид и хинолин-2-карбальдегид) были получены 2-гетероилидены **2–5** соответственно (схема 1). Низкие выходы соединений **2–5** объясняются тем, что реакция

Схема 1.

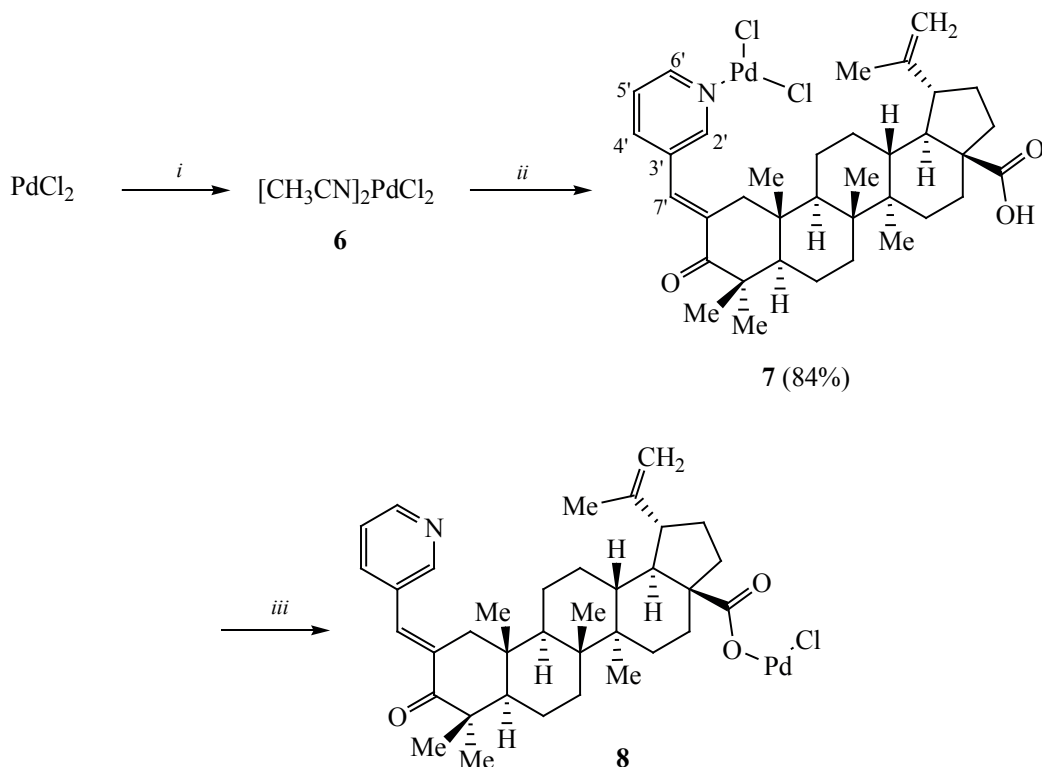


Условия реакции: *i*, без нагрева, EtOH, КОН, 3 сут.

проходит не до конца. Оставшееся в реакционной массе исходное вещество **1** можно выделить колоночной хроматографией в случае синтеза веществ **2–4**. Продукт **5** не может быть отделен от субстрата **1** колоночной хроматографией из-за совпадения  $R_f$ , но может быть очищен перекристаллизацией. Об образовании соединений **2**, **4**, и **5** можно судить по появлению в их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигнала  $\text{CH}^{7'}$  продуктов **2**, **4** и  $\text{CH}^{9'}$  продукта **5** (7.34–7.37 м. д.). Сигнал же  $\text{CH}^{7'}$  соединения **3** обнаруживается при 7.41 м. д., что говорит о меньших электроакцепторных свойствах 3-замещенного пиридина по сравнению с 2- и 4-замещенными. На примере соединения **2**, привлечением ЯМР NOESY, впервые доказано, что 2-гетероилидены тритерпеноидов, являются *E*-изомерами; ранее такая региоселективность только предполагалась [9]. Кроме того, двумерный эксперимент показал, что гетероцикл соединения **2** существует в конформации, ори-

ентированной атомом N в направлении кольца А тритерпеноида. Для гетероциклического фрагмента соединения **3** характерно уширение сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  и ослабление в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ , чего не наблюдается для гетероциклических фрагментов соединений **2**, **4** и **5**. Этот феномен можно объяснить конформационной неустойчивостью гетероциклического фрагмента соединения **3** из-за менее выраженных электроакцепторных свойств 3-замещенного пиридина и, следовательно, меньшего порядка связи  $\text{C}^{3'}-\text{C}^{7'}$ , приводящего к свободному вращению. Соединения **3** и **4** известны, и их химические сдвиги совпадали с описанными в литературе [10], за исключением отсутствия сигналов  $\text{COOH}^{28}$  в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . Чистота новых соединений **2** и **5** подтверждена элементарным анализом и масс-спектрометрией высокого разрешения. Однако в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **5** присутствует дополнительный

Схема 2.



Условия реакции: *i*,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 10 мин, кипячение; *ii*,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , **3**, 4 ч, кипячение; *iii*, пиролиз.

минорный набор сигналов, а в ИК спектре расщепление полосы карбонильной группы  $\text{C}^3=\text{O}$ . Это, вероятно, связано с наличием примеси *Z*-изомера.

На примере лиганда **3** успешно осуществлено комплексообразование (схема 2). На первой стадии  $\text{PdCl}_2$  переведен в ацетонитрильный комплекс **6**, растворимый в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а на второй впервые получен комплекс **7**. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **7** отсутствуют сигналы  $\text{CH}_3\text{CN}$ , и элементный анализ подтверждает состав комплекса **7**, что свидетельствует об образовании комплекса Pd с треугольным координационным узлом. Для Pd не характерно образование треугольных комплексов, но подобные примеры были описаны в литературе [11], когда Pd соединен с объемным органическим лигандом. Гетероциклический фрагмент комплекса **7**, в отличие от гетероциклического фрагмента лиганда **3**, прописывается в спектрах ЯМР без уширения и снижения интенсивности сигналов,

поэтому можно утверждать, что палладий стабилизирует конформацию гетероцикла. Двумерный эксперимент ЯМР NOESY показал, что гетероцикл ориентирован атомом  $\text{C}^{2'}$  по направлению к кольцу А тритерпеноида. ИК спектры, представленные тремя полосами терпенового фрагмента соединений **2–5**, **7** похожи с точностью до  $5\text{ см}^{-1}$ , но ИК спектры лиганда **3** и комплекса **7** похожи с точностью до  $1\text{ см}^{-1}$ . Это говорит о том, что Pd не затрагивает тритерпеновый фрагмент. В литературе описаны случаи применения масс-спектрометрии высокого разрешения для комплексов Pd, но с учетом пиролиза [Кокина Т.Е. и др., ЖОХ, 2017, № 10]. Комплекс **7** в ходе испарения претерпевает пиролиз с отщеплением  $\text{HCl}$ , превращаясь в комплекс **8**, что подтверждено данными масс-спектрометрии.

Лиганды **2**, **4**, **5** также были вовлечены в комплексообразование по схеме 2, но соответствующим

**Таблица 1.** Цитотоксическая активность веществ **2–4** и **7** на клеточной линии A549

| Соединение | IC <sub>50</sub> , мкМ. |
|------------|-------------------------|
| <b>2</b>   | 63.52±2.04              |
| <b>3</b>   | 39.97±0.19              |
| <b>4</b>   | 65.71±2.79              |
| <b>7</b>   | 115±2.19                |

щих комплексов получить не удалось, что, вероятно, связано с повышением восстановительной способности за счет большей электроноакцепторной способности соответствующих гетероциклов. В этих опытах вместо комплексов образовывалась палладиевая чернь.

Для соединений **2–4**, **7** была оценена цитотоксическая активность на линии A549 (немелкоклеточная карцинома легкого) (табл. 1). Согласно полученным данным, гетероилиден, полученный из пиридин-3-карбальдегида, показал умеренную цитотоксичность. Его цитотоксическая активность, вероятно, обусловлена структурным сходством с известным противоопухолевым препаратом абиратероном [12].

Таким образом, дальнейший поиск цитотоксичных веществ следует проводить среди с 2-гетероилиденов тритерпеноидов, полученных из пиридин-3-карбальдегида.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре Bruker VERTEX 80v в тонком слое, полученном испарением растворов соединений в CHCl<sub>3</sub>, в диапазоне 4000–400 см<sup>–1</sup>. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C (400 и 100 МГц соответственно), DEPT, COSY, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC и NOESY (время смешения – 0.3 с) записаны в CDCl<sub>3</sub> при 30°C на спектрометре Bruker Avance Neo 400; в качестве внутреннего стандарта в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H использован ГМДС, в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C – сигналы протонов CHCl<sub>3</sub>, присутствующего как примесь в CDCl<sub>3</sub>. При отнесении сигналов терпенового фрагмента в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C использованы литературные данные [13]. Масс-спектры с ионизацией электрораспылением записаны в ре-

жиме регистрации положительных ионов на квадрупольно времяпролетном масс-спектрометре высокого разрешения maXis impact HD (Bruker Daltonik GmbH) в диапазоне масс 50–1300 Да после хроматографической колонки без оптимизации разделения (колонка Agilent Zorbax SB-Aq, элюент CH<sub>3</sub>CN – H<sub>2</sub>O, 95:5, 0.3 мл/мин), калибровка шкалы масс – улучшенная квадратичная по сигналам HCO<sub>2</sub>Na, использован раствор образцов в CH<sub>3</sub>CN. Температуры плавления определены на приборе ПТП-2. Элементный анализ (C, H, N) проводили на приборе CHNS VARIO EL CUBE. Углы вращения плоскополяризованного света определены на поляриметре PerkinElmer 341 для D-линии Na (λ 589.3 нм) и приведены в 10<sup>–1</sup>·град·см<sup>2</sup>·г<sup>–1</sup>.

В работе использовали реактивы чистотой не ниже ХЧ: PdCl<sub>2</sub>, 2-пиридинкарбальдегид и 4-пиридинкарбальдегид (Alfa Aesar, Великобритания), 3-пиридинкарбальдегид (ACROS Organics, Бельгия), 2-хинонкарбальдегид (Aldrich, США), силикагель 0.063–0.2 мм (Macherey-Nagel, Германия). Бетулоновую кислоту **1** получали по известной методике [14]. EtOH сушили над Na по стандартной методике.

## Общая методика синтеза лигандов **2–5**.

Раствор 1.819 г (4 ммоль) бетулоновой кислоты **1**, 1.2 г КОН и 4 ммоль соответствующего альдегида в 60 мл EtOH перемешивали без нагрева в течение 3 сут. Растворитель отгоняли, остаток растворяли в 100 мл CHCl<sub>3</sub>. Раствор промывали 100 мл 10%-ного раствора HCl для удаления КОН, затем 100 мл насыщенного раствора NaCl и сушили MgSO<sub>4</sub>. Продукт отчищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>OH с повышением полярности в соотношении от 1:0 до 9:1. Продукт кристаллизовали из CH<sub>3</sub>CN и сушили в вакуумном шкафу.

**3-Оксо-2-(пиридин-2-илметилилиден)-луп-20(29)-ен-28-овая кислота (2).** Выход 11% (243 мг), бесцветный порошок, т. пл. 218–220°C (CH<sub>3</sub>CN), [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> 45° (с 0.1, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>–1</sup>: 1693 ср (C=O), 2869 ср (CH<sub>2</sub>), 2948 с (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.79 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 0.97 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 1.01 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>27</sup>), 1.11 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>23</sup>), 1.14 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 1.72 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 1.20–2.29 м (20H), 2.39 д (1H, CH<sub>2</sub><sup>1a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 17.6 Гц), 3.01 д. т (1H, CH<sup>19</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 10.6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.4 Гц), 3.44 д

(1H, CH<sub>2</sub><sup>16</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 17.6 Гц), 4.64 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29a</sup>), 4.75 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29b</sup>), 7.21 д. д (1H, CH<sup>5'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 3.2 Гц), 7.37 с (1H, CH<sup>7'</sup>), 7.39 с (1H, CH<sup>3'</sup>), 7.73 д. д (1H, CH<sup>4'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.4 Гц), 8.72 д (1H, CH<sup>6'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 3.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.6 (C<sup>27</sup>), 15.5 (C<sup>26</sup>), 15.9 (C<sup>25</sup>), 19.5 (C<sup>30</sup>), 20.3 (C<sup>6</sup>), 21.7 (C<sup>11</sup>), 22.2 (C<sup>24</sup>), 25.6 (C<sup>12</sup>), 29.3 (C<sup>23</sup>), 29.7 (C<sup>15</sup>), 30.7 (C<sup>21</sup>), 32.1 (C<sup>16</sup>), 33.1 (C<sup>7</sup>), 36.5 (C<sup>4</sup>), 37.0 (C<sup>22</sup>), 38.5 (C<sup>13</sup>), 40.5 (C<sup>8</sup>), 42.5 (C<sup>10</sup>), 44.8 (C<sup>1</sup>), 45.3 (C<sup>14</sup>), 46.9 (C<sup>19</sup>), 48.3 (C<sup>9</sup>), 49.2 (C<sup>18</sup>), 52.9 (C<sup>5</sup>), 56.4 (C<sup>17</sup>), 109.5 (C<sup>29</sup>), 122.3 (C<sup>5'</sup>), 126.5 (C<sup>3'</sup>), 133.8 (C<sup>7'</sup>), 136.5 (C<sup>4'</sup>), 139.1 (C<sup>2</sup>), 149.1 (C<sup>6'</sup>), 150.6 (C<sup>20</sup>), 155.2 (C<sup>2'</sup>), 181.8 (C<sup>28</sup>), 208.7 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр, *m/z*: 544.3785 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>NO<sub>3</sub>: 544.3785). Найдено, %: С 78.98; Н 9.19; N 2.38. C<sub>36</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 79.51; Н 9.08; N 2.58.

**3-Оксо-2-(пиридин-3-илметилилиден)-луп-20(29)-ен-28-овая кислота (3).** Выход 38% (834 мг), желтый порошок, т. пл. 175–177°C (CH<sub>3</sub>CN) {т. пл. 183°C (EtOH) [10]}, [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> 11° (с 0.1, CHCl<sub>3</sub>) {[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> 17° (с 0.1, CHCl<sub>3</sub>) [10]}. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1695 ср (C=O), 2870 ср (CH<sub>2</sub>), 2950 с (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.97 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 1.02 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>27</sup>), 1.13 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 1.15 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 1.47 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 1.71 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>23</sup>), 0.82–2.30 м (20H), 2.24–2.30 м (1H, CH<sub>2</sub><sup>1a</sup>), 2.93 д (1H, CH<sub>2</sub><sup>16</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 16.0 Гц), 3.00 д. д (1H, CH<sup>19</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 11.2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.0 Гц), 4.63 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29a</sup>), 4.74 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29b</sup>), 7.41 с (1H, CH<sup>7'</sup>), 7.66 уш. с (1H, CH<sup>5'</sup>), 7.95 д (1H, CH<sup>4'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.40 Гц), 8.76 уш. с (2H, CH<sup>6'</sup>+CH<sup>2'</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.6 (C<sup>27</sup>), 15.5 (C<sup>26</sup>), 15.8 (C<sup>13</sup>), 19.4 (C<sup>30</sup>), 20.3 (C<sup>6</sup>), 21.7 (C<sup>11</sup>), 22.3 (C<sup>25</sup>), 25.5 (C<sup>12</sup>), 29.3 (C<sup>24</sup>), 29.4 (C<sup>14</sup>), 29.7 (C<sup>15</sup>), 30.6 (C<sup>21</sup>), 32.1 (C<sup>16</sup>), 33.0 (C<sup>7</sup>), 36.0 (C<sup>22</sup>), 37.0 (C<sup>4</sup>), 38.4 (C<sup>5</sup>), 40.6 (C<sup>8</sup>), 42.6 (C<sup>10</sup>), 45.4 (C<sup>1</sup>), 46.9 (C<sup>19</sup>), 48.4 (C<sup>9</sup>), 49.2 (C<sup>18</sup>), 53.0 (C<sup>23</sup>), 56.3 (C<sup>17</sup>), 109.9 (C<sup>29</sup>), 124.8 (C<sup>5'</sup>), 131.4 (C<sup>3'</sup>), 131.5 (C<sup>4'</sup>), 138.5 (C<sup>2</sup>), 140.1 (C<sup>7'</sup>), 145.1 (C<sup>2'</sup>), 150.2 (C<sup>20</sup>), 150.3 (C<sup>6'</sup>), 180.6 (C<sup>28</sup>), 207.2 (C<sup>3</sup>).

**3-Оксо-2-(пиридин-4-илметилилиден)-луп-20(29)-ен-28-овая кислота (4).** Выход 33% (728 мг), бесцветный порошок, т. пл. 179–181°C (CH<sub>3</sub>CN) {т. пл. 183°C (EtOH) [10]}, [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> 18° (с 0.1, CHCl<sub>3</sub>) {[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> 29° (с 0.1, CHCl<sub>3</sub>) [10]}. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1696 ср (C=O), 2870 ср (CH<sub>2</sub>), 2948 с (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.80 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 0.97 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 1.02 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>27</sup>),

1.14 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>23</sup>), 1.17 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 1.71 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 1.18–2.30 м (20H), 2.93–3.00 м (2H, CH<sub>2</sub><sup>1a</sup>+CH<sup>19</sup>), 4.65 д (1H, CH<sub>2</sub><sup>16</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 48.4 Гц), 4.65 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29a</sup>), 4.75 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29b</sup>), 7.36 с (1H, CH<sup>7'</sup>), 7.72 с (2H, CH<sup>3'</sup>+CH<sup>5'</sup>), 8.77 д (2H, CH<sup>2'</sup>+CH<sup>6'</sup>).

**3-Оксо-2-(хинолин-2-илметилилиден)-луп-20(29)-ен-28-овая кислота (5).** Выход 10 % (247 мг), желтый порошок, т. пл. 218–220°C (CH<sub>3</sub>CN), [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> 64° (с 0.1, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1694 сл (C=O), 2869 ср (CH<sub>2</sub>), 2946 с (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.84 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 0.98 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 1.03 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>27</sup>), 1.14 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>23</sup>), 1.16 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 1.72 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 1.19–2.31 м (20H), 2.48 д (1H, CH<sub>2</sub><sup>1a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 17.6 Гц), 3.02 д. т (1H, CH<sup>19</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 10.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.0 Гц), 3.72 д (1H, CH<sub>2</sub><sup>16</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 18.0 Гц), 4.64 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29a</sup>), 4.76 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29b</sup>), 7.34 с (1H, CH<sup>9'</sup>), 7.39 д (1H, CH<sup>3'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4 Гц), 7.50–7.55 м (1H, CH<sup>6'</sup>), 7.72 д. д. д (1H, CH<sup>7'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 0.8 Гц), 7.78 д (1H, CH<sup>5'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0 Гц), 8.09 д (1H, CH<sup>8'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4 Гц), 8.13 д (1H, CH<sup>4'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.6 (C<sup>27</sup>), 15.5 (C<sup>26</sup>), 16.1 (C<sup>25</sup>), 19.5 (C<sup>30</sup>), 20.3 (C<sup>6</sup>), 21.7 (C<sup>11</sup>), 22.3 (C<sup>24</sup>), 25.6 (C<sup>12</sup>), 29.2 (C<sup>23</sup>), 29.7 (C<sup>15</sup>), 30.7 (C<sup>21</sup>), 32.1 (C<sup>16</sup>), 33.1 (C<sup>7</sup>), 36.5 (C<sup>4</sup>), 37.0 (C<sup>22</sup>), 38.5 (C<sup>13</sup>), 40.6 (C<sup>8</sup>), 42.5 (C<sup>10</sup>), 45.0 (C<sup>1</sup>), 45.5 (C<sup>14</sup>), 46.9 (C<sup>19</sup>), 48.5 (C<sup>9</sup>), 49.2 (C<sup>18</sup>), 53.0 (C<sup>5</sup>), 56.4 (C<sup>17</sup>), 109.6 (C<sup>29</sup>), 123.8 (C<sup>3'</sup>), 126.9 (C<sup>6'</sup>), 126.8 (C<sup>4a'</sup>), 127.3 (C<sup>5'</sup>), 129.7 (C<sup>8'</sup>), 129.7 (C<sup>4'</sup>), 128.3 (C<sup>7'</sup>), 181.3 (C<sup>28</sup>), 134.3 (C<sup>9'</sup>), 136.0 (C<sup>2</sup>), 148.0 (C<sup>8a'</sup>), 150.4 (C<sup>20</sup>), 155.7 (C<sup>2'</sup>), 208.9 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр, *m/z*: 594.3940 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>40</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>3</sub>: 594.3942). Найдено, %: С 78.79; Н 8.71; N 2.31. C<sub>40</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 80.90; Н 8.66; N 2.36.

**[3-Оксо-2-(пиридин-3-илметилилиден)-луп-20(29)-ен-28-оат]дихлорпалладиевая(II) кислота (7).** В 15 мл CH<sub>3</sub>CN в течение 10 мин кипятили 33 мг (0.18 ммоль) PdCl<sub>2</sub>, затем фильтровали. Осадок промывали 5 мл горячего CH<sub>3</sub>CN. Фильтрат и промывной раствор объединяли и упаривали. К остатку добавляли раствор 100 мг (0.18 ммоль) соединения **2** в 30 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Раствор кипятили в течение 4 ч, затем фильтровали. Осадок (палладиевая чернь) промывали 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Фильтрат и промывной раствор объединяли и упаривали. Продукт кристаллизовали из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–петролейный эфир (40–70°C) и сушили в вакуумном шкафу.

Выход 84% (111 мг), желтый порошок, т. пл. 254–256°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–петролейный эфир),  $[\alpha]_{24}^{D_5}$  (с 0.1, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1694 см (C=O), 2870 см (CH<sub>2</sub>), 2951 см (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 0.96 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 1.03 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>27</sup>), 1.11 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 1.14 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 1.65 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 1.66 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>23</sup>), 0.79–2.23 м (20H), 2.19–2.37 м (1H, CH<sub>2</sub><sup>1a</sup>), 2.86–2.96 м (1H, CH<sub>2</sub><sup>16</sup>), 2.96–2.97 м (1H, CH<sup>19</sup>), 4.55 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29a</sup>), 4.71 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29b</sup>), 7.27 с (1H, CH<sup>7</sup>), 7.36 д. д (1H, CH<sup>5'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.4 Гц), 7.75 д (1H, CH<sup>4'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Гц), 8.76 д (1H, CH<sup>6'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.4 Гц), 8.89 с (1H, CH<sup>2'</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 14.8 (C<sup>27</sup>), 15.0 (C<sup>26</sup>), 16.1 (C<sup>13</sup>), 19.2 (C<sup>30</sup>), 20.3 (C<sup>6</sup>), 21.9 (C<sup>11</sup>), 25.6 (C<sup>12</sup>), 29.1 (C<sup>24</sup>), 29.4 (C<sup>25</sup>), 29.4 (C<sup>14</sup>), 29.7 (C<sup>15</sup>), 30.6 (C<sup>21</sup>), 32.1 (C<sup>16</sup>), 33.1 (C<sup>7</sup>), 37.0 (C<sup>22</sup>), 37.7 (C<sup>4</sup>), 38.5 (C<sup>5</sup>), 40.6 (C<sup>8</sup>), 42.6 (C<sup>10</sup>), 45.4 (C<sup>1</sup>), 46.8 (C<sup>19</sup>), 48.4 (C<sup>9</sup>), 49.2 (C<sup>18</sup>), 52.8 (C<sup>23</sup>), 56.4 (C<sup>17</sup>), 109.8 (C<sup>29</sup>), 124.4 (C<sup>5'</sup>), 130.5 (C<sup>7'</sup>), 133.6 (C<sup>3</sup>), 138.8 (C<sup>4'</sup>), 150.2 (C<sup>20</sup>), 152.1 (C<sup>6'</sup>), 154.5 (C<sup>2'</sup>), 139.1 (C<sup>2</sup>), 181.4 (C<sup>28</sup>), 207.3 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр,  $m/z$ : 706.2267 [ $M - HCl + Na$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>36</sub>H<sub>48</sub>ClNaO<sub>3</sub>Pd: 706.2250. Найдено, %: C 59.48; H 7.26; N 1.82. C<sub>36</sub>H<sub>49</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>Pd. Вычислено, %: C 59.96; H 6.85; N 1.94.

**Исследование цитотоксической активности** соединений **2–4** и **7** проведено на клетках линии A549 (немелкоклеточная карцинома легкого) с помощью МТТ-теста. Клетки инкубировали в среде RPMI-1640 (ПанЭко, Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Biosera, Франция) 2 мМ. L-глутамин и 1% пенициллина–стрептомицина (ПанЭко, Россия) при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> во влажной атмосфере. Через 24 ч инкубации к клеткам добавляли исследуемые соединения, растворенные в ДМСО, в диапазоне концентраций от 3.125 до 100 мкМ. Выживаемость клеток оценивали через 72 ч инкубации с исследуемыми соединениями путем добавления 20 мкл раствора МТТ (бромид 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия, 5 мг/мл) в каждую лунку. После инкубирования клеток с раствором МТТ в течение 4 ч, среду из планшетов удаляли и в каждую лунку добавляли 100 мкл ДМСО для растворения образовавшихся кристаллов формазана. С помощью планшетного спектрофотометра FLUOstar Optima (BMG Labtech, Германия) определяли оптическую плотность при 544 нм. Значение 50% ингибирующей концентрации (IC<sub>50</sub>) определяли на основе

дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 6.0 [15].

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Денисов Михаил Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2261-8122>

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Автор выражает благодарность О.А. Майоровой (Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН) за регистрацию спектров ЯМР, И. А. Борисовой (Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН) за регистрацию ИК спектров и Ю.А. Белоглазовой (Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН) за выполнение МТТ-теста.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ государственной регистрации темы 122012400109-8) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Исследования материалов и веществ» Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения РАН.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23010122 для авторизованных пользователей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lazarević T., Rilak A., Bugarčić Z.D. // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 142. P. 8. doi 10.1016/j.ejmech.2017.04.007
2. Vojtek M., Marques M.P.M., Ferreira I.M., Mota-Filipe H., Diniz C. // Drug Discov. Today. 2019. Vol. 24. P. 1044. doi 10.1016/j.drudis.2019.02.012
3. Залевская О.А., Гурьева Я.А., Кучин А.В. // Усп. хим. 2019. Т. 88. № 10. С. 979; Zalevskaya O.A., Gur'eva Ya.A., Kutchin A.V. // Russ. Chem. Rev. 2019. Vol. 88. N 10. P. 979. doi 10.1070/RCR4880

4. Carneiro T.J., Martins A.S., Marques M.P.M., Gil A.M. // *Front. Oncol.* 2020. Vol. 10. P. 590970. doi 10.3389/fonc.2020.590970
5. Боярский В.П., Михердов А.С., Байков С.В., Савко П.Ю., Суезов Р.В., Трифонов Р.Е. // *Хим.-фарм. ж.* 2021. Т. 55. № 2. С. 20; Boyarskii V.P., Mikherdov A.S., Baikov S.V., Savko P.Y., Suezov R.V., Trifonov R.E. // *Pharm. Chem. J.* 2021. Vol. 55. N 2 P. 130. doi 10.1007/s11094-021-02393-1
6. Scattolin Th., Voloshkin V.A., Visentin F., Nolan S.P. // *Cell Rep. Phys. Sci.* 2021. Vol. 2. P. 100446. doi 10.1016/j.xcrp.2021.100446
7. Kapdi A.R., Fairlamb I.J. // *Chem. Soc. Rev.* 2014. Vol. 43. P. 4751. doi 10.1039/C4CS00063C
8. Денисов М.С. // *Вестн. ПФИЦ.* 2021. № 4. С. 6; Denisov M.S. // *Perm Federal Research Center Journal.* 2021. N. 4. P. 6. doi 10.7242/2658-705X/2021.4.1
9. Giniyatullina G.V., Petrova A.V., Mustafin A.G., Zileeva Z.R., Kuzmina U.Sh., Vakhitova Yu.V., Kazakova O.B. // *ChemistrySelect.* 2021. Vol. 6. P. 13253. doi 10.1002/slct.202101687
10. Казакова О.Б., Медведева Н.И., Самойлова И.А., Байкова И.П., Толстиков Г.А., Катаев В.Е., Миронов В.Ф. // *ХПС.* 2011. № 5. С. 661; Kazakova O.B., Medvedeva N.I., Samoilova I.A., Baikova I.P., Tolstikov G.A., Kataev V.E., Mironov V.F. // *Chem. Nat. Compd.* 2011. Vol. 47. P. 752. doi 10.1007/s10600-011-0050-y
11. Ибатуллина М.Р., Жильцова Е.П., Кулик Н.В., Любина А.П., Амерханова С.К., Волошина А.Д., Лукашенко С.С., Сафина Н.Х., Захарова Л.Я. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2022. № 2. С. 314; Ibatullina M.R., Zhil'tsova E.P., Kulik N.V., Lyubina A.P., Amerhanova S.K., Voloshina A.D., Lukashenko S.S., Safina N.Kh., Zakharova L.Ya. // *Russ. Chem. Bull.* 2022. Vol. 71. N 2. P. 314. doi 10.1007/s11172-022-3413-6
12. Пронина В.В., Агафонова Л.Е., Масамрех Р.А., Кузиков А.В., Шумянцева В.В. // *Biomed. Chem. Res. Meth.* 2022. Vol. 5. N 2. P. e00174; Pronina V.V., Agafonova L.E., Masamrekh R.A., Kuzikov A.V., Shumyantseva V.V. // *Biomed. Chem. Res. Meth.* 2022. Vol. 5. N 2. P. e00174. doi 10.18097/bmcr00174
13. Qian L.-W., Zhang J., Liu J.-H., Yu B.-Ya. // *Tetrahedron Lett.* 2009. Vol. 50. P. 2193. doi 10.1016/j.tetlet.2009.02.137
14. Лаев С.С., Салахудинов Н.Ф. *Препаративная химия терпеноидов.* Новосибирск: Академиздат, 2016. Ч. 3. С. 60.
15. Gonçalves B.M.F., Salvador J.A.R., Marín S., Cascante M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 114. P. 101. doi 10.1016/j.ejmech.2016.02.057

## Synthesis of 2-Heteroylidene Triterpenoids: Complex Formation with Palladium and Cytotoxic Activity *in vitro*

M. S. Denisov<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, 614013 Russia

\*e-mail: denisov.m@itcras.ru

Received October 6, 2022; revised November 21, 2022; accepted November 22, 2022

Triterpenoids with a pyridinylmethylidene substituent in the C<sup>2</sup> position were prepared via the reaction of betulonic acid with pyridine-2-carbaldehyde, pyridine-3-carbaldehyde, pyridine-4-carbaldehyde or quinoline-2-carbaldehyde. The products were tested as ligands for palladium(II). Two ligands and one complex were prepared for the first time. The structures of new compounds were confirmed by 1D and 2D NMR spectra, as well as by electrospray ionization mass spectra. The *E*-isomerism of pyridinylmethylidene substituent in the C<sup>2</sup> position of triterpenoid was proved. Cytotoxic activity of the complexes with respect to A549 (adenocarcinomic human alveolar basal epithelial cells) cell line was estimated.

**Keywords:** triterpenoid, palladium(II) complex, cytotoxic activity