

*На правах рукописи*



МАЛИКОВА РАУИЛЯ НАДИРОВНА

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ИМИДОВ  
МЕТИЛОВОГО ЭФИРА МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Уфа – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории биоорганической химии и катализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН))

**Научный руководитель:** **Сахаутдинов Ильшат Маратович**  
кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории биоорганической химии и катализа Уфимского Института химии - обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

**Официальные оппоненты:** **Шульц Эльвира Эдуардовна**  
доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск)

**Зайнуллин Радик Анварович**  
доктор химических наук, профессор, профессор кафедры специальной химической технологии Института экономики и сервиса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (г. Уфа)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург)

Защита диссертации состоится 19 февраля 2020 года в 14<sup>00</sup> час. на заседании диссертационного совета Д 002.198.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УФИХ УФИЦ РАН, конференц-зал). Тел.: (347)2356066. E-mail: dissovetioh@anrb.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: [http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2019/10/2019\\_5\\_MalikovaRN\\_disser.pdf](http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2019/10/2019_5_MalikovaRN_disser.pdf)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор химических наук



Фризен А. К.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Интенсивное изучение биоактивности растительных терпенов и их производных, проводимое в мире на протяжении последних двух десятилетий, свидетельствует о перспективности использования этого класса природных соединений для создания лекарственных препаратов. Особый интерес вызывает малеопимаровая кислота, которая легко образуется при термической конденсации левопимаровой и абietiиновой кислот, входящих в состав живицы хвойных деревьев, с малеиновым ангидридом по реакции Дильса-Альдера. Малеопимаровая кислота и её производные проявляют высокую биологическую активность, обусловленную структурными особенностями, сходными со строением А, В и С колец стероидных гормонов. В частности, известны противовирусные, антибактериальные, цитотоксические, противоопухолевые, антиульцерогенные противовоспалительные, нематоцидные, фунгицидные свойства этих соединений. Наличие ангидридной группы в молекуле малеопимаровой кислоты и ее метилового эфира при взаимодействии с аминами позволяет получать различные имиды на их основе. Но, как известно, образование имидов в основном происходит с невысокими выходами и отличается длительностью процесса. В связи с этим развитие нового подхода к синтезу N-малеопимаримидов с целью выхода на практически важные и потенциально биологически активные соединения с ценными фармакофорными группами представляет научный и практический интерес.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по теме «Синтез биологически активных гетероциклических и терпеноидных соединений» (№ АААА-А17-117011910025-6), при финансовой поддержке РНФ «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами» проект «Дизайн, синтез и изучение зависимости структура-противовирусная активность производных природных терпеноидов и гетероциклов как противогриппозных агентов» (№ 14-13-01307), грантов РФФИ «Поиск и создание новых противовирусных препаратов на основе изоиндолиновых структур и алленов» (№14-03-00180) и «Синтез и механизмы противоопухолевого действия природных соединений, содержащих алленовые и урацильные фрагменты» (№18-53-41004).

**Степень разработанности темы.** К настоящему времени предложено множество способов модификации базовой молекулы алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами по ангидридной и карбоксильной группам, приводящих к образованию соответствующих имидов и амидов малеопимаровой кислоты. Однако существуют принципиальные проблемы в этой области. Это касается оценки реакционной способности компонентов реакции и региоселективности процесса. Известные каталитические системы и условия реакции не всегда обеспечивают высокие выходы целевых молекул. В результате в литературе отсутствуют сведения об унифицированных препаративных способах конденсации МПК с аминокислотами, которые в данной работе использовались как спейсерные элементы для конъюгации дитерпенового блока с важными фармакофорными и функциональными группами.

**Цель работы.** Разработка путей синтеза новых потенциально биологически активных производных метилового эфира малеопимаровой кислоты на основе различных аминов и изучение их химических трансформаций.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие **задачи**:

- разработка путей синтеза имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты;
- синтез новых хлор- и бромметилкетонов на основе N-малеопимаримидзамещенных аминокислот в условиях реакции Арндта-Эйстера;
- модификация производных метилового эфира малеопимаровой кислоты посредством введения фармакофорных 1,2,3-триазольного кольца и адамантильного остатка;
- синтез жирорастворимых циклопентенофуллеренов и метанофуллеренов  $C_{60}$  с дитерпеновым блоком.

**Научная новизна.** Разработан эффективный метод синтеза малеопимаримидов путем конденсации метилового эфира малеопимаровой кислоты с аминокислотами и аминами различного строения в условиях ультразвукового воздействия в среде диметилсульфоксида.

Разработан межмолекулярный способ синтеза производных метил малеопимарата, содержащих в структуре фармакофорное 1,2,3-триазольное кольцо.

Предложен удобный способ получения гибридных соединений с адамантильным остатком, присоединенным к N-малеопимаримидзамещенным аминокислотам амидной связью.

Установлено, что при обработке бромметилкетона диметилсульфидом происходит дезалкилирование образующейся сульфониевой соли до сульфида, а в реакции с трифенилфосфином бромметилкетон восстанавливается до кетона.

Впервые получены метанофуллерены путем [2+1]-циклоприсоединения хлор- и бромметилкетонов к фуллерену  $C_{60}$  и циклопентенофуллерены в условиях фосфин-катализируемого [3+2]-циклоприсоединения алленоатов к фуллереновой сфере. Показано, что хлорметилкетоны являются более выгодными циклопропанирующими агентами по сравнению с бромметилкетонами.

**Теоретическая и практическая значимость.** Разработан эффективный метод конденсации канифольномалеинового аддукта с аминокислотами, исходя из которых получена серия потенциально биологически активных соединений с фармакофорными и функциональными группами, а именно: производные хлор-, бромметилкетонов, сульфида, алленоатов, адамантана, 1,2,3-триазола, фуллерена  $C_{60}$ . Метод позволил синтезировать малеопимаримиды даже в случае малорастворимых аминов за счет диспергирования аддуктов под влиянием ультразвукового воздействия и тем самым существенно сократить время реакции и повысить выход целевых продуктов.

Среди полученных алленоатов с дитерпеновым фрагментом обнаружены соединения, обладающие выраженной цитотоксичной активностью в отношении клеточных линий опухолевого происхождения, также найдена ранозаживляющая активность метанофуллерена, синтезированного из малеопимаримидзамещенного  $\gamma$ -эфира глутаминовой кислоты.

**Методология и методы исследования.** Методология настоящего исследования заключается в постановке и проведении химических экспериментов с использованием современных методов органической химии, направленных на разработку путей синтеза новых потенциально биологически активных малеопимаримидов. В ходе проведенных исследований были

использованы методы ИК, одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и элементного анализа.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Новый способ синтеза иминов метилового эфира малеопимаровой кислоты при конденсации с различными аминсоединениями в условиях ультразвукового воздействия в среде ДМСО.
2. Способы синтеза производных N-малеопимаримидзамещенных аминокислот с 1,2,3-триазольным кольцом и адамантильным остатком.
3. Особенности взаимодействия бромметилкетона на основе МЭМПК с диметилсульфидом и трифенилфосфином.
4. Направленный синтез новых фуллеренсодержащих производных метилмалеопимарата с циклопропановым и цикlopентеновым кольцами.
5. Более эффективная сенсibiliзирующая способность дитерпеновых производных фуллерена C<sub>60</sub> по сравнению с самим фуллереном.

**Степень достоверности и апробация работы.** Высокая достоверность результатов достигнута благодаря тщательно проведенным экспериментам и применению современных физико-химических методов анализа (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C – одномерных, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC – двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов ЯМР, ИК-, масс-спектроскопии) для установления структур впервые полученных соединений. Результаты исследований представлены на XXII и XXIII Международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2015, 2016); XI Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой (Уфа-Абзаково, 2015); II Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы современности» (Донецк, 2016); Кластере конференций «Оргхим-2016» (Репино, Санкт-Петербург); XXVIII симпозиуме «Современная химическая физика» (Туапсе, 2016); Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии O- и N-содержащих биоактивных соединений» (Уфа, БашГУ, 2016, 2017); Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, БашГУ, 2018).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 11 статей в российских и зарубежных журналах, рекомендованных ВАК РФ, из них 9 статей – в журналах, включенных в базы Web of Science и Scopus, и тезисы 12 докладов на международных и всероссийских конференциях. Получен 1 патент РФ.

**Личный вклад автора** состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации, проведении экспериментальных исследований, интерпретации и анализе полученных результатов, подготовке научных статей, патента и тезисов докладов к публикации. В совместных публикациях автору принадлежат результаты и выводы, посвященные синтезу иминов метилового эфира малеопимаровой кислоты.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка цитируемой литературы (165 наименований) и приложения. Объем работы составляет 156 страниц компьютерного набора. Диссертационная работа содержит 24 схемы, 4 рисунка, 6 таблиц.

**Благодарность.** Автор выражает глубокую признательность академику РАН Юнусову М.С. за консультации при выполнении исследований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** основное внимание уделено анализу литературных данных, посвященных способам синтеза имидов и амидов малеопимаровой кислоты и её метилового эфира, изучению их реакционной способности и получению потенциальных биологически активных соединений, полимеров, фоторезистов и хиральных лигандов на основе МПК и МЭМПК. Во **второй главе** подробно обсуждены результаты проведенных исследований. **Третья глава** содержит методики выполнения экспериментальной части работы и физико-химические данные полученных соединений.

### 1. СИНТЕЗ ИМИДОВ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ (МЭМПК)

#### 1.1 Разработка метода синтеза имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты

С целью получения малеопимариминов нами предложен эффективный метод синтеза гибридных потенциально биологически активных соединений путем конденсации метилового эфира малеопимаровой кислоты (МЭМПК) и различных аминов в условиях ультразвукового (УЗ) воздействия в среде диметилсульфоксида (ДМСО).

Разработка методики синтеза малеопимариминов проведена на примере 5-аминоурацила. Синтез малеопимаримида **2** с выходом 13% осуществлен путем прямого сплавления исходных веществ (схема 1), тогда как при конденсации в ДМСО с использованием двухкратного избытка 5-аминоурацила произошло увеличение выхода целевого продукта до 70%. В условиях ультразвукового воздействия (с частотой 22 Гц) в среде ДМСО выход составил 88% и в два раза сократилось время реакции (табл. 1).

Схема 1

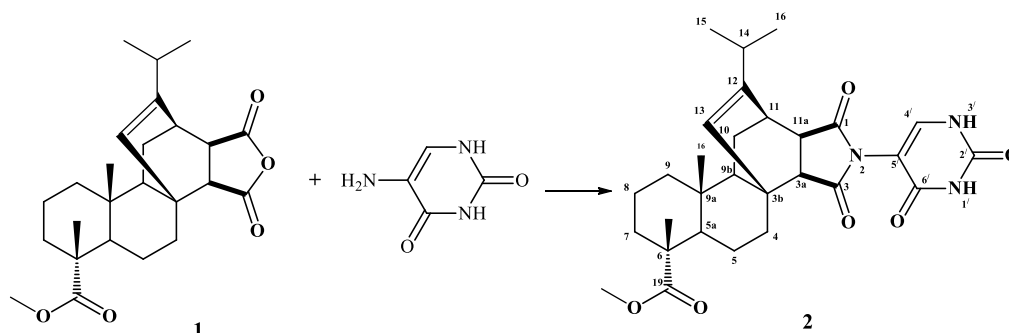


Таблица 1 - Условия конденсации МЭМПК с 5-аминоурацилом

| № | Избыток 5-аминоурацила | Растворитель | Выходы соединения <b>2</b> , t°, время |                             |
|---|------------------------|--------------|----------------------------------------|-----------------------------|
|   |                        |              | 160°C*,<br>60 мин                      | Ультразвук, 120°C<br>30 мин |
| 1 | × 1                    | -            | 13% (210 °C)                           | —**                         |
| 2 | × 2                    | -            | 22% (210 °C)                           | —**                         |
| 3 | × 2                    | ДМФА         | —**                                    | —**                         |

|   |       |      |     |     |
|---|-------|------|-----|-----|
| 4 | × 1,2 | ДМСО | 38% | 48% |
| 5 | × 1,5 | ДМСО | 58% | 76% |
| 6 | × 2   | ДМСО | 69% | 88% |
| 7 | × 4   | ДМСО | 70% | 90% |

\*-температура масляной бани 160 °С;

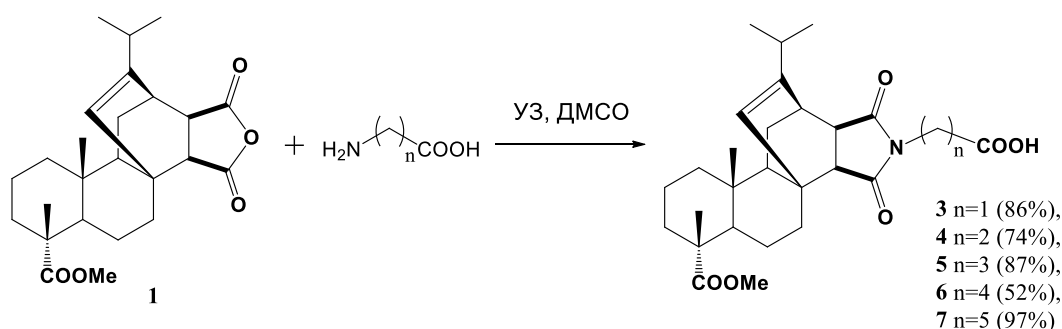
\*\*-исходные вещества возвращались в неизменном виде.

Дальнейшее увеличение избытка амина и времени ультразвукового воздействия не оказывало существенного влияния на выход продукта. Структура полученного соединения **2** доказана с помощью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ .

## 1.2 Конденсация МЭМПК с аминокислотами

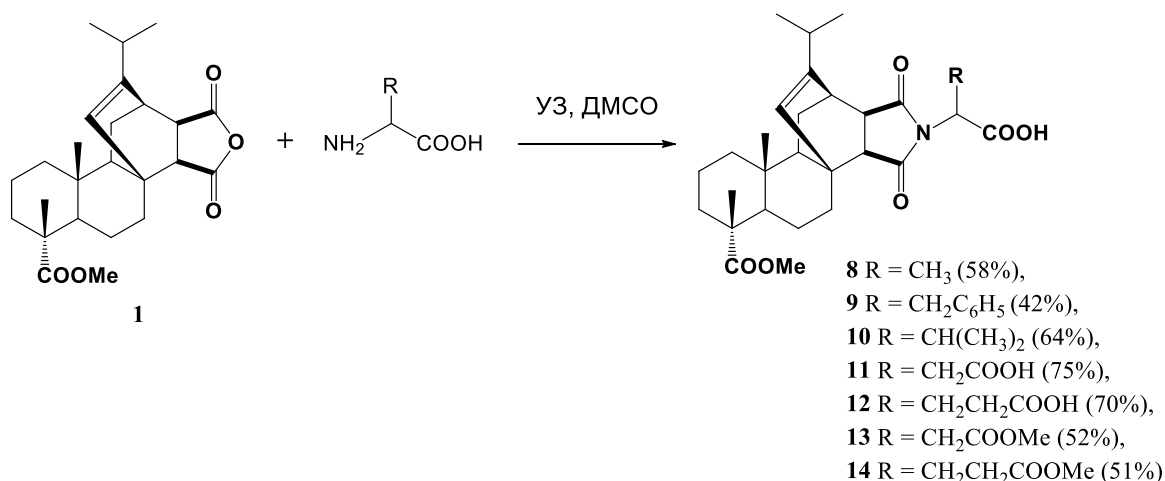
С целью синтеза новых органических кислот по вышепредложенному методу в реакции с МЭМПК использовали следующие аминокислоты: глицин,  $\beta$ -аланин,  $\gamma$ -аминомасляную, 5-аминовалериановую и аминкапроновую кислоты (схема 2). Для большей конверсии МЭМПК время ультразвукового воздействия увеличили до 40 мин. При конденсации без применения ультразвука образование целевых продуктов либо не наблюдается либо характеризуется незначительными выходами.

Схема 2



В аналогичных условиях конденсацию МЭМПК провели с протеиногенными аминокислотами D,L-ряда:  $\alpha$ -аланином, фенилаланином, валином, аспарагиновой и глутаминовой кислотами,  $\beta$ -эфиром аспарагиновой и  $\gamma$ -эфиром глутаминовой кислот (схема 3).

Схема 3



Природные аминокислоты использовались как спейсерные элементы для конъюгации дитерпенового блока с различными биологически активными функциональными группами.

### 1.3 Конденсация МЭМПК с соединениями, содержащими аминогруппу

Разработанный выше метод использовали для получения ряда новых малеопимаримидов (схема 4). В таблице 2 приведены условия, время реакции и выходы продуктов конденсации МЭМПК с различными аминами.

Схема 4

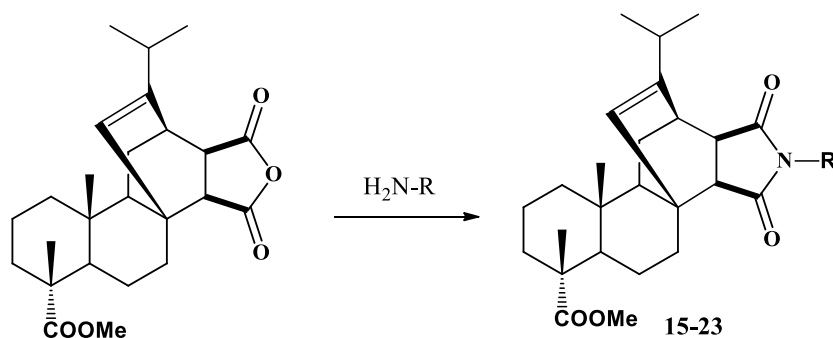


Таблица 2 - Конденсация МЭМПК с аминами и гидразинами

| №  | H <sub>2</sub> N-R                                                      | Условия    | Время, мин | Выход, % |
|----|-------------------------------------------------------------------------|------------|------------|----------|
| 15 |                                                                         | 160 °C     | 60         | 60       |
|    |                                                                         | УЗ, 160 °C | 30         | 87       |
| 16 |                                                                         | 160 °C     | 60         | 65       |
|    |                                                                         | УЗ, 160 °C | 30         | 85       |
| 17 |                                                                         | 160 °C     | 60         | 25       |
|    |                                                                         | УЗ, 103 °C | 20         | 60       |
| 18 |                                                                         | 160 °C     | 60         | 45       |
|    |                                                                         | УЗ, 106 °C | 30         | 80       |
| 19 |                                                                         | 160 °C     | 60         | 25       |
|    |                                                                         | УЗ, 106 °C | 30         | 70       |
| 20 |                                                                         | 160 °C     | 60         | 35       |
|    |                                                                         | УЗ, 110 °C | 30         | 5        |
| 21 | NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> •HCl                                    | 160 °C     | 60         | 28       |
|    |                                                                         | УЗ, 106 °C | 20         | 60       |
| 22 | PhNHNH <sub>2</sub> •H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                     | 160 °C     | 60         | 52       |
|    |                                                                         | УЗ, 110 °C | 20         | 93       |
| 23 | H <sub>2</sub> NC(=NH)NHNH <sub>2</sub> •H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 160 °C     | 60         | 53       |
|    |                                                                         | УЗ, 106 °C | 20         | 87       |



Следует отметить, что аминокпроизводные пиридина образуют продукты конденсации с хорошими выходами при комбинированном воздействии конвекционного нагрева и ультразвука. В случае гидразинов воздействие ультразвука на реакцию более 20 мин привело к осмолению реакционной смеси.

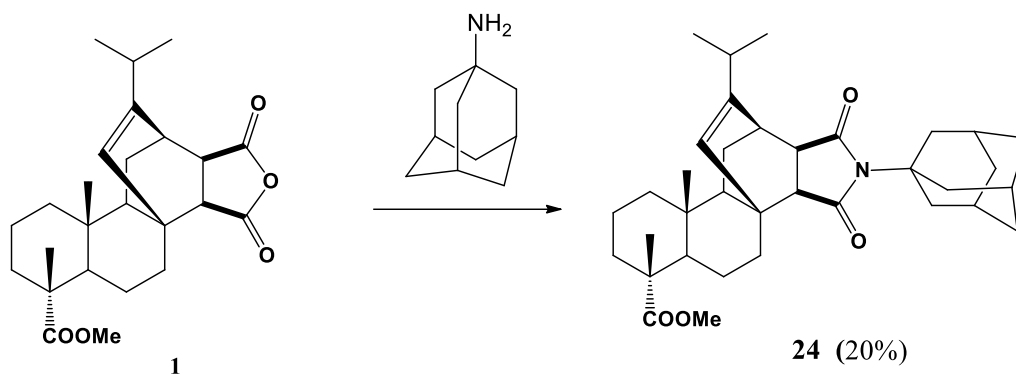
Таким образом, предложенный нами способ получения малеопимаримидов в условиях УЗ воздействия в среде ДМСО оказался универсальным и позволил синтезировать имида МЭМПК с различными аминами.

## 2. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ МЭМПК С АДАМАНТИЛЬНЫМ ОСТАТКОМ

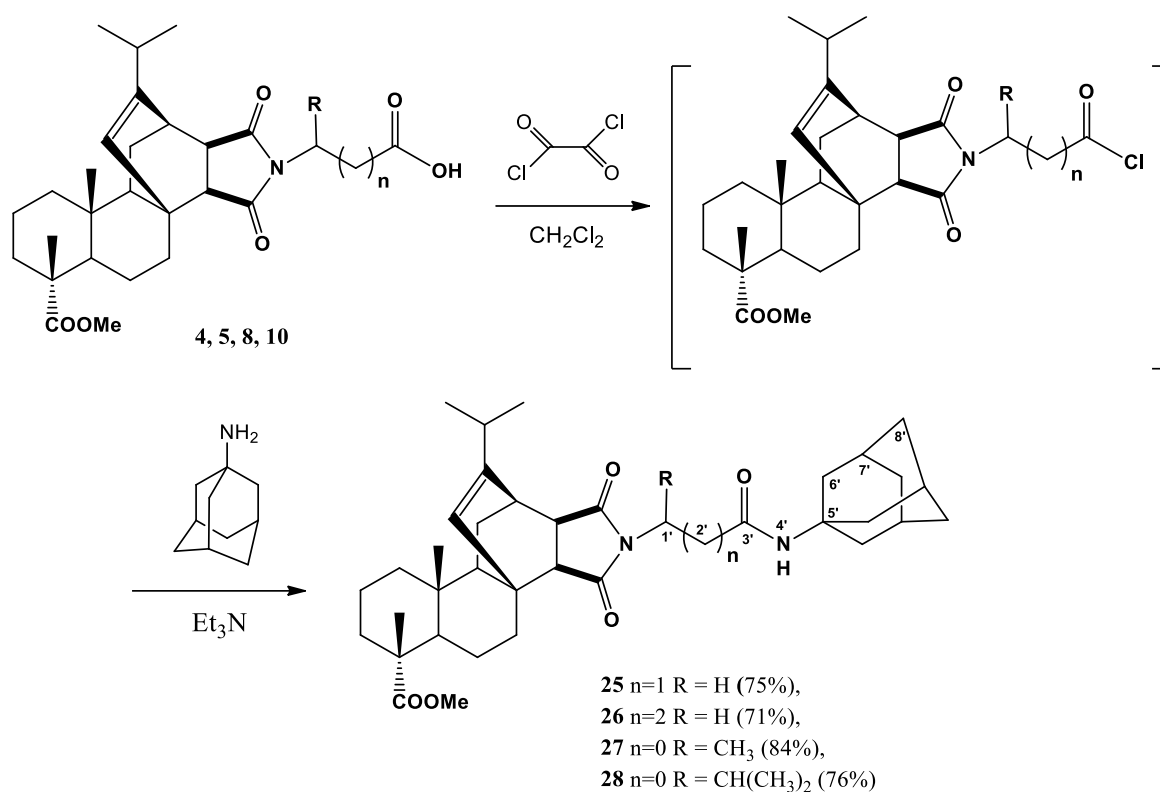
Адамантан и его производные нашли практическое применение в качестве лекарственных препаратов (ремантадин, амантадин, вилдагриптин, бемантан). Однако в результате широкого их использования в настоящее время ремантадин и амантадин значительно утратили противовирусные свойства в отношении современных штаммов вируса гриппа А(Н<sub>3</sub>Н<sub>2</sub>) и А(Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub>). Один из возможных путей решения данной проблемы - введение дополнительных функционально активных групп в окружение адамантанового карбоцикла, что может привести к увеличению противовирусных свойств и уменьшению резистентности штаммов гриппа А. Источниками таких функционально активных групп могут являться аминокислотные остатки, введенные в ремантадин методами пептидного синтеза, а также природные соединения с высоким биодействием, например МЭМПК.

При конденсации МЭМПК **1** с двухкратным избытком аминокислоты адамантана в ДМСО при УЗ воздействии в течение 1 ч образовалось соединение **24** с выходом 20% (схема 5). Использование большего избытка аминокислоты адамантана и увеличение времени реакции не привело к повышению конверсии МЭМПК.

Схема 5



Другой способ введения фармакофорного адамантильного остатка в молекулу дитерпена состоял в следующем. Так, из продуктов конденсации МЭМПК с β-аланином, γ-аминомасляной кислотой, α-аланином и валином **4**, **5**, **8**, **10** при обработке избытком оксалилхлорида в хлористом метиле получены соответствующие хлорангидриды кислот. Ацилирование аминокислот адамантана полученными хлорангидридами кислот в условиях реакции Шоттена-Баумана протекало по модифицированному методу Айнхорна, в котором в качестве акцептора хлороводорода использовали триэтиламин. Синтезированы соединения **25-28**, структуры которых доказаны спектральными данными (схема 6).



Для соединения **25** в ЯМР-спектре в режиме НМВС наблюдается W-эффект в виде кросс-пика протонов метиленовой группы C2' с четвертичным углеродным атомом C5' адамантового фрагмента.

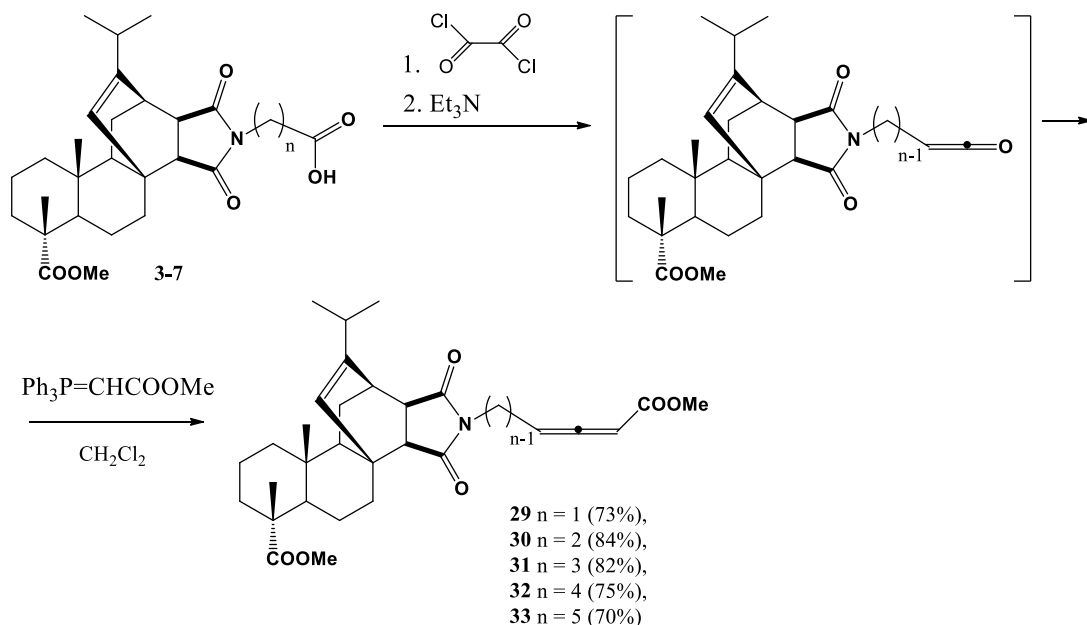
Таким образом, предложен способ получения гибридных соединений с дитерпеновым и фармакофорным адамантильным фрагментами, соединенными между собой амидной связью.

### 3. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛОВ ИЗ АЛЛЕНОАТОВ НА ОСНОВЕ МЭМПК

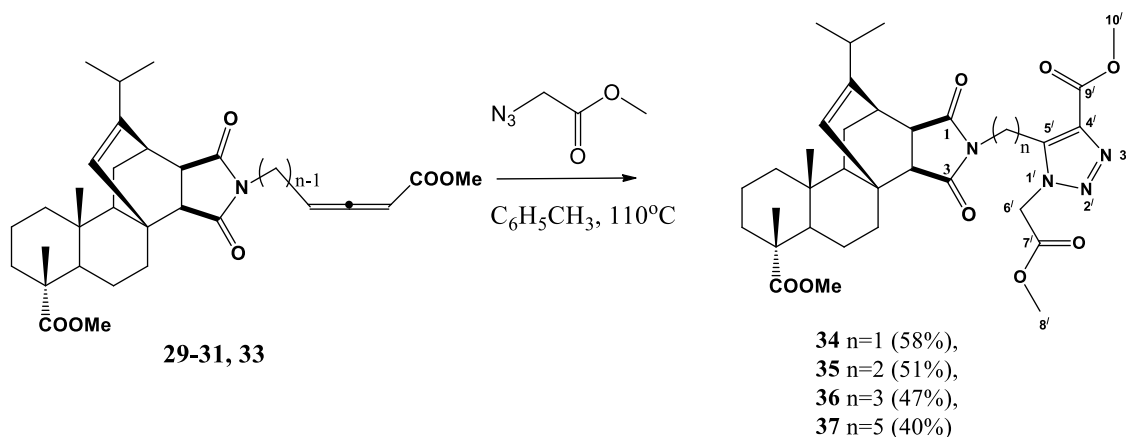
Производные 1,2,3-триазолов являются весьма привлекательными соединениями в плане применения их для создания средств защиты, регуляторов роста растений и лекарственных препаратов, известных своими антибактериальными, антиаллергическими, противовоспалительными, противомикробными, противоопухолевыми, противосудорожными свойствами.

Нами осуществлен синтез 1,2,3-триазолов с дитерпеновым фрагментом с использованием 1,3-диполярного циклоприсоединения метил-2-азидоацетата к алленоатам.

Алленоаты **29-33** синтезированы на основе ранее полученных N-малеопимаримидзамещенных линейных аминокислот **3-7** (глицина,  $\beta$ -аланина,  $\gamma$ -аминомасляной, 5-аминовалериановой и аминокaproновой кислот). В ходе реакции хлорангидриды этих N-замещенных аминокислот дают с триэтиламином кетены, которые, взаимодействуя с метил(трифенилфосфоранилиден)ацетатом, образуют алленоаты **29-33** с выходами 73%, 84%, 82%, 75% и 70%, соответственно (схема 7).



Путем 1,3-диполярного циклоприсоединения метил-2-азидацетата к полученным выше алленоатам **29-31, 33** при кипячении в толуоле в течение 10 ч синтезированы гибридные соединения, содержащие фармакоформное триазольное кольцо **34-37** (схема 8).



Следует отметить, что по стандартной методике получения триазолов с использованием эквимольного количества азиды, выходы триазолов не превышают 20%, тогда как использование двухкратного избытка метил-2-азидацетата позволило повысить выход целевых продуктов более чем в два раза. Во всех случаях наблюдалась неполная конверсия алленоатов.

Структуры 1,2,3-триазолов доказаны спектральными данными. В ИК-спектре соединений **34-37** присутствуют полосы поглощения, характерные для триазолов в области  $\sim 1575 \text{ см}^{-1}$ . Для соединения **34** в ЯМР-спектре в режиме НМВС наблюдаются кросс-пики протонов метиленовой группы  $\text{C}1'$ , находящейся в  $\lambda$ -положении от имидного фрагмента, с кетогруппами  $\text{C}1$ ,  $\text{C}3$ , также с  $\text{C}4'$ ,  $\text{C}5'$ .

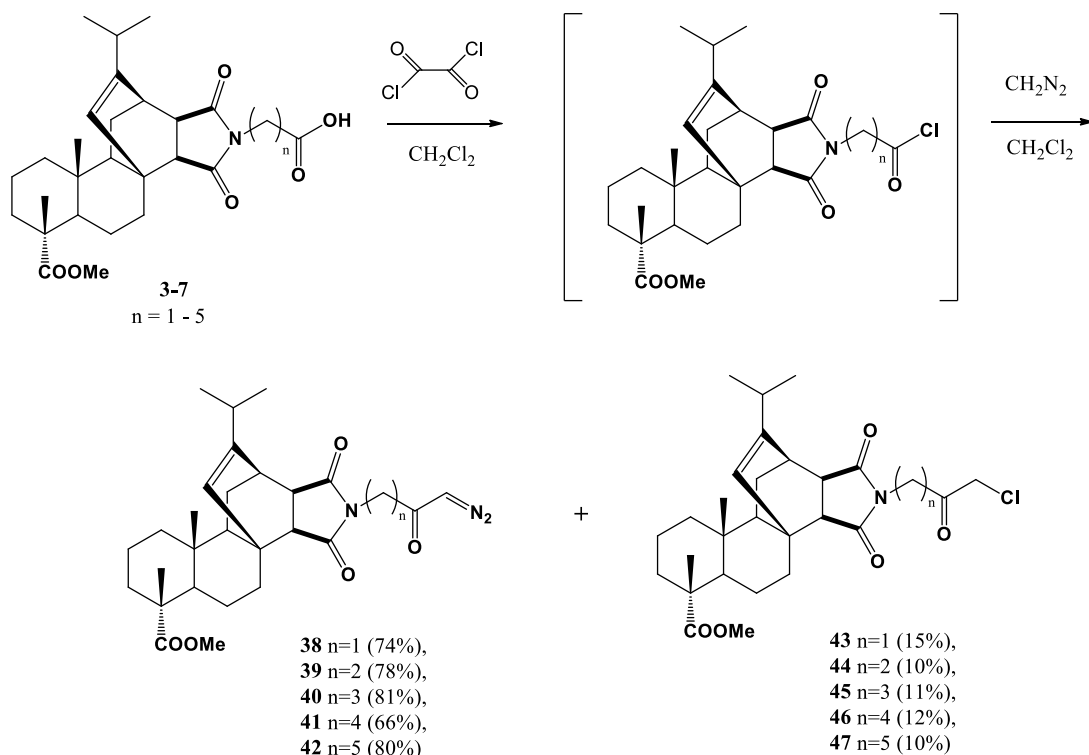
Отмечено взаимодействие протонов С6' (N-CH<sub>2</sub>), резонирующих в виде двух дублетных сигналов в областях 5.25 и 5.39 м.д., с атомами углерода С5' и кетогруппы С7'. Отсутствие корреляции углерода С6' с атомом углерода С4' согласуется со структурой **34**.

#### 4. СИНТЕЗ БРОМ- И ХЛОРМЕТИЛКЕТОНОВ НА ОСНОВЕ N-МАЛЕОПИМАРИМИДЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ И НЕОБЫЧНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ БРОММЕТИЛКЕТОНА

Илиды серы и фосфора находят широкое применение в органическом синтезе, в том числе для получения карбо- и гетероциклических соединений – структурных аналогов природных веществ, которые получить другими методами зачастую сложно. Особое внимание уделяется реакциям внутримолекулярной циклизации кетостабилизированных илидов, ценных синтетических интермедиатов для получения биологически активных веществ.

Синтез хлор- **43-47** и бромметилкетон **48-52** осуществлен в условиях реакции Арндта-Эйстерта на основе ранее полученных N-малеопимаримидзамещенных аминокислот. Взаимодействием карбоновых кислот **3-7** с оксалилхлоридом получены хлорангидриды соответствующих кислот, которые вовлекались в реакцию Арндта-Эйстерта в присутствии четырехкратного избытка раствора диазометана в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, что привело к диазокетонам **38-42** и хлорметилкетонам **43-47** (схема 9).

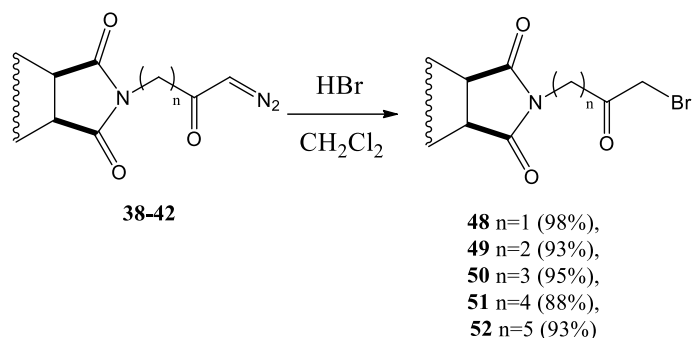
Схема 9



Образование хлорметилкетонов является следствием протекания побочной реакции Ниренштайна. Они образуются и при обработке **38-42** хлористоводородной кислотой.

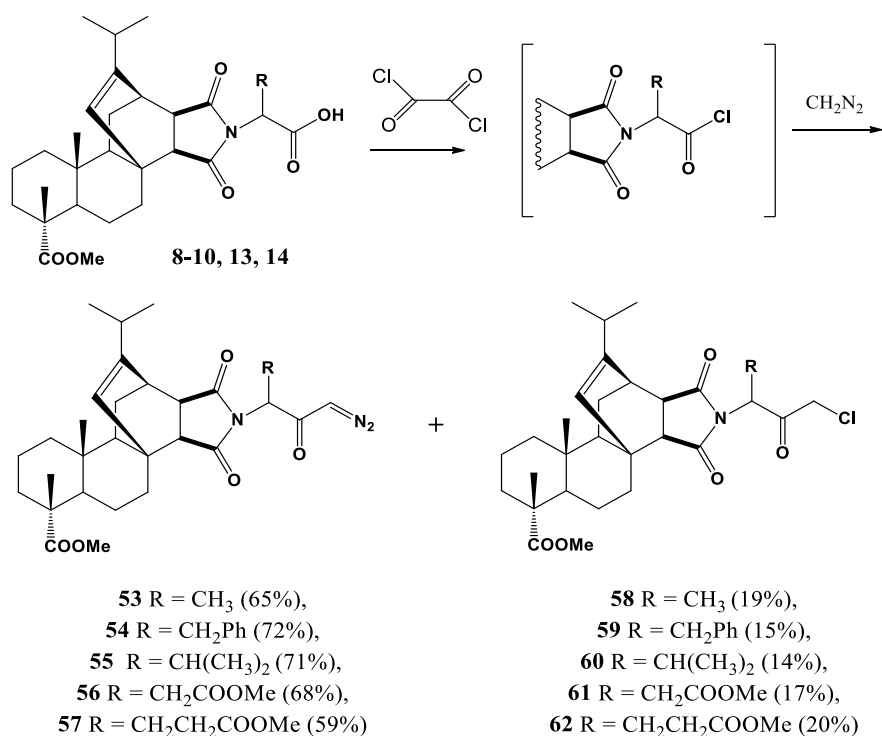
Взаимодействием диазокетонов **38-42** с бромистоводородной кислотой в хлористом метиле получены бромметилкетоны **48-52** с хорошими выходами (схема 10).

Схема 10

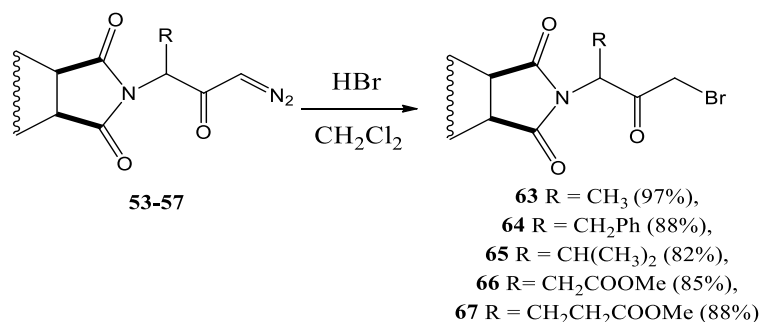


По аналогичной схеме получены диазокетоны **53-57** и хлорметилкетоны **58-62** из продуктов конденсации МЭМПК с  $\alpha$ -замещенными аминокислотами:  $\alpha$ -аланином, фенилаланином, валином,  $\beta$ -эфиром аспарагиновой и  $\gamma$ -эфиром глутаминовой кислот (схема 11).

Схема 11



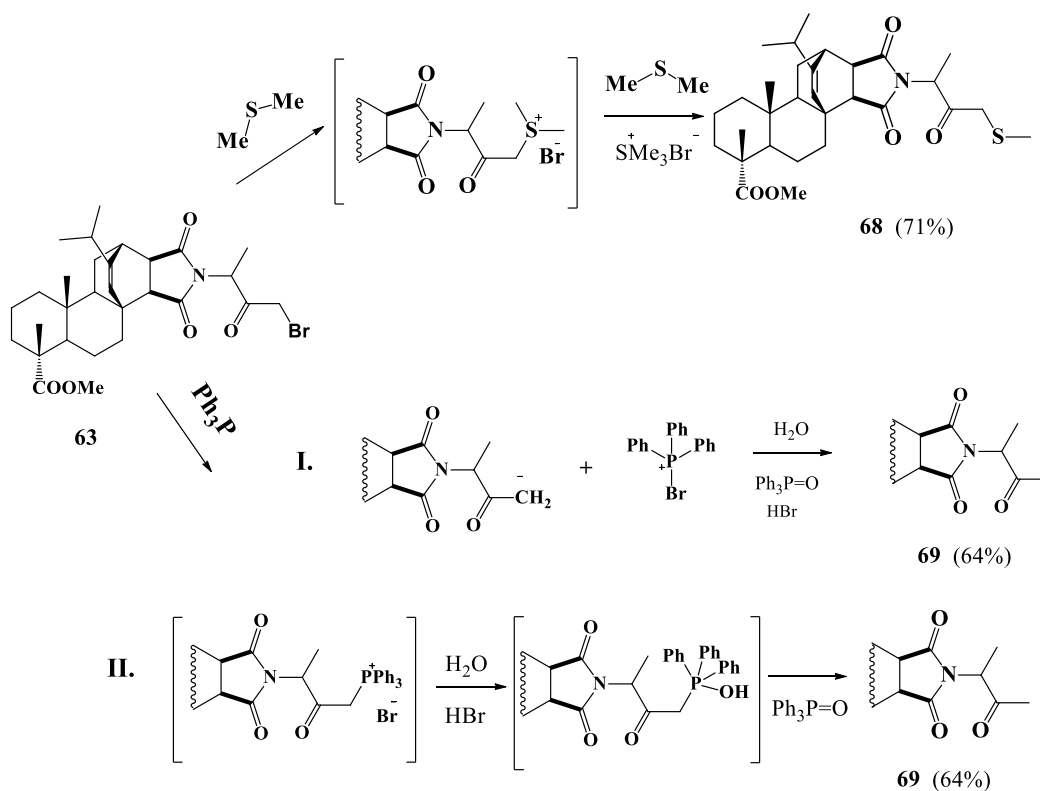
Взаимодействие диазокетонов **53-57** с бромистоводородной кислотой привело к соответствующим бромметилкетонам **63-67** с хорошими выходами (схема 12).



Известно, что илиды серы и фосфора в присутствии бензойной кислоты вступают в реакцию внутримолекулярной циклизации. С целью получения илидов бромметилкетон **63** вводили в реакцию с диметилсульфидом и трифенилфосфином (схема 13). Однако в нашем случае сульфониевая соль, образующаяся из бромметилкетона **63**, при взаимодействии с избытком диметилсульфида претерпевает дезалкилирование, давая сульфид **68**.

Нагревание соединения **63** с трифенилфосфином в кипящем бензоле привело к гидрогенолизу бромпроизводного и образованию кетона **69** с выходом 64% (схема 13); в литературе такая трансформация встречается крайне редко.

Схема 13



Механизм данных превращений связан либо с галофильной реакцией (I путь), либо с образованием окиси трифенилфосфина за счет участия следов воды (II путь). Следует отметить, что аналогичным образом протекают реакции бромметилкетона **49** с диметилсульфидом и трифенилфосфином.

Таким образом, при обработке бромметилкетонов **49** и **63** диметилсульфидом или трифенилфосфином не удалось выделить соответствующие соли: образовались лишь продукты типа **68** и **69**.

## 5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХЛОР-, БРОММЕТИЛКЕТОНОВ И АЛЛЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МЭМПК С ФУЛЛЕРЕНОМ C<sub>60</sub>

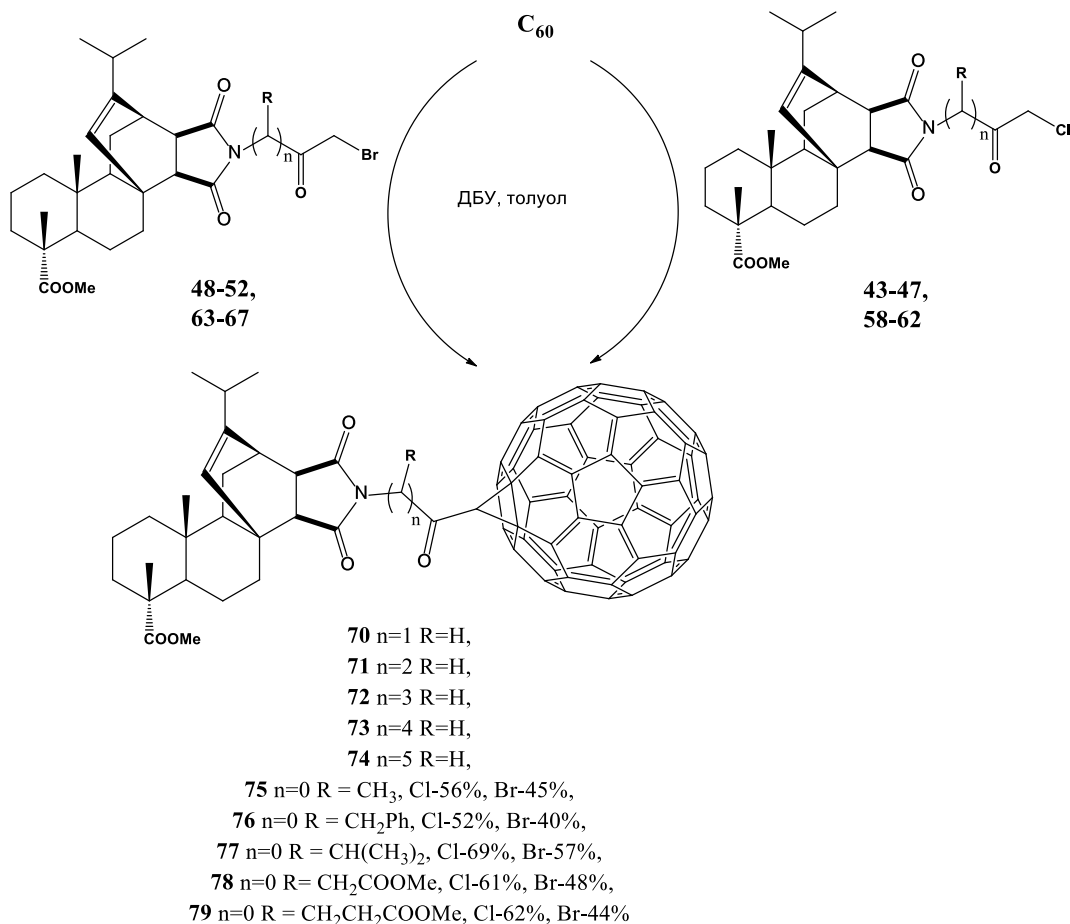
### 5.1 Синтез метанофуллеренов

Фуллерен C<sub>60</sub> и многие его производные обладают необычно высокой способностью улавливать свободные радикалы (т.н. эффект «радикальных губок»), что может быть использовано при создании антиоксидантов. Актуальной проблемой современной биохимии является синтез липофильных митохондриально-адресованных антиоксидантов, т.к. митохондрии являются основными источниками активных форм кислорода в клетке.

Самым распространенным способом первичной функционализации ядра C<sub>60</sub> является подход Бингеля - [2+1] - циклоприсоединение к фуллереновому каркасу, ведущее к замещенным метанофуллеренам.

Введение полученных ранее хлор- **43-47** и бромметилкетонов **48-52** в реакцию Бингеля с фуллереном C<sub>60</sub> в среде толуола в присутствии ДБУ привело к образованию метанофуллеренов **70-74** (схема 14). Нами также получены метанофуллерены **75-79** из хлор- **58-62** и бромметилкетонов **63-67** на основе малеопимаримидзамещенных протеиногенных аминокислот (схема 14).

Схема 14



С целью выявления зависимости влияния природы галогена и соотношения реагентов на выход метанофуллеренов нами изучены особенности реакции нуклеофильного циклопропанирования с использованием ВЭЖХ. Этому способствовала хорошая растворимость дитерпенсодержащих метанофуллеренов  $C_{60}$  в большинстве органических растворителей.

По результатам ВЭЖХ были построены кинетические кривые расходования фуллерена  $C_{60}$  и кривые накопления метанофуллеренов при различных мольных соотношениях исходных реагентов (рисунок 1).

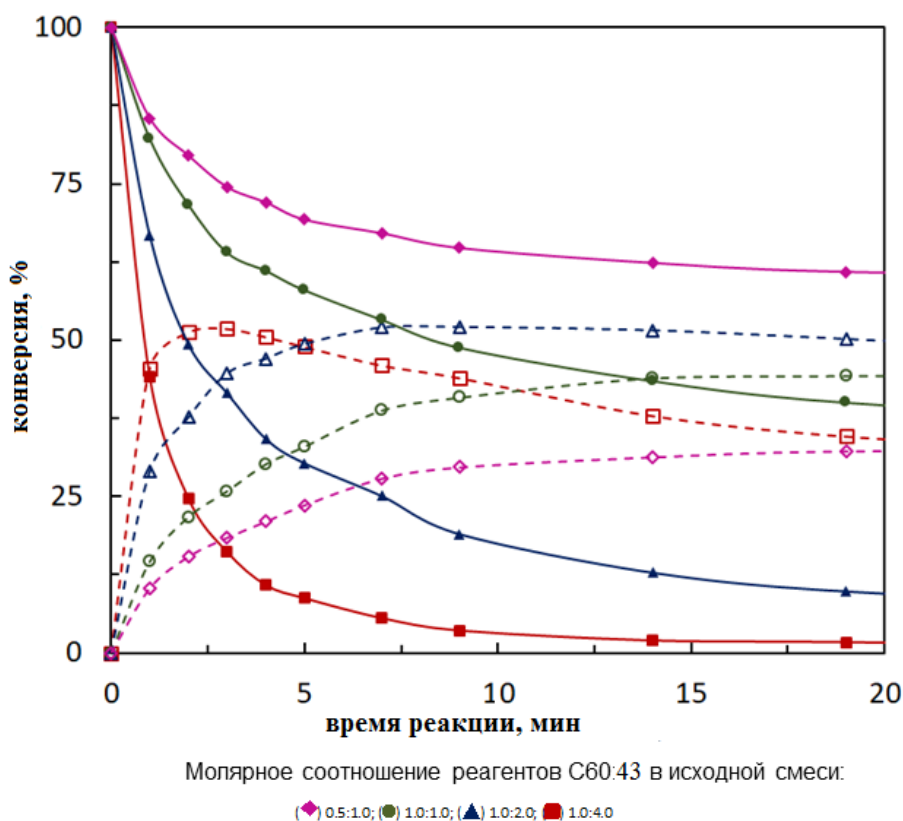


Рисунок 1 - Кинетические кривые расходования фуллерена  $C_{60}$  и накопления метанофуллерена **70** от времени реакции

По полученным кривым определены лучшие выходы метанофуллеренов по времени (таблица 3). Дальнейшее увеличение времени реакции приводит к уменьшению выхода монозамещенного продукта и увеличению продуктов бис- и полиприсоединения.

Таблица 3 - Времена достижения максимальных выходов фуллеренсодержащих продуктов

|           | Избыток хлорметилкетонов<br><b>43-45, 47</b> |       |       | Избыток бромметилкетонов<br><b>48-50, 52</b> |        |        |
|-----------|----------------------------------------------|-------|-------|----------------------------------------------|--------|--------|
|           | x1                                           | x2    | x4    | x1                                           | x2     | x4     |
| <b>70</b> | 45%                                          | 54%   | 52%   | 31%                                          | 41%    | 45%    |
|           | 64 мин                                       | 8 мин | 3 мин | 34 мин                                       | 19 мин | 14 мин |
| <b>71</b> | 42%                                          | 46%   | 48%   | 33%                                          | 39%    | 40%    |
|           | 14 мин                                       | 4 мин | 1 мин | 14 мин                                       | 9 мин  | 1 мин  |



|    |        |        |        |        |        |       |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| 72 | 35%    | 46%    | 47%    | 20%    | 27%    | 37%   |
|    | 34 мин | 34 мин | 5 мин  | 19 мин | 14 мин | 7 мин |
| 74 | 39%    | 43%    | 44%    | 20%    | 25%    | 27%   |
|    | 30 мин | 34 мин | 64 мин | 34 мин | 34 мин | 9 мин |

Анализ полученных результатов показал, что хлорметилкетоны являются более выгодными циклопропанирующими агентами, чем броманалоги. Их получение целесообразно проводить путем обработки полученную в условиях реакции Арндта-Эйстера смеси диазокетонов и хлорметилкетонов хлористоводородной кислотой. Максимальный выход 54% был достигнут через 8 минут после начала реакции в случае использования двухкратного избытка хлорметилкетона.

Структуры выделенных соединений доказаны комплексом ЯМР 2D экспериментов HSQC, HMBC, COSY, NOESY.

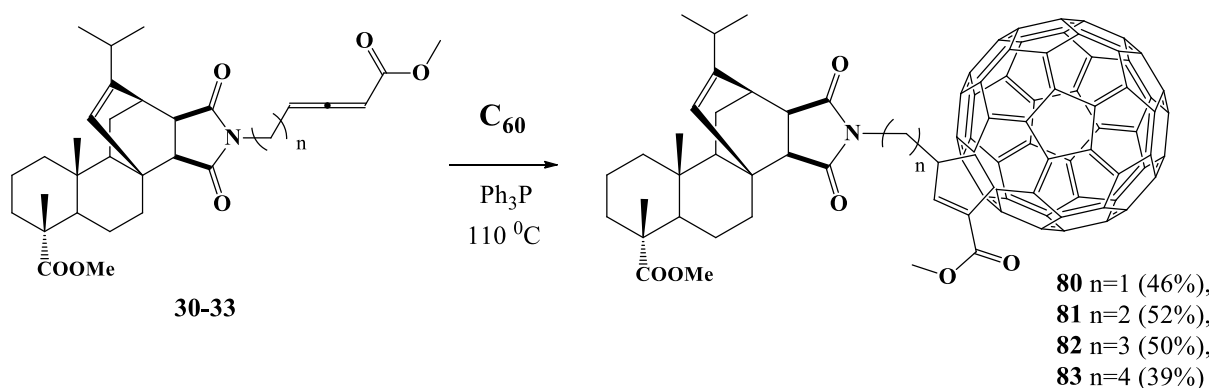
Полученные конъюгаты фуллерена  $C_{60}$  с дитерпеновым фрагментом обладают способностью растворяться в растительных маслах, где их содержание достигает масс. 6%.

## 5.2 Синтез цикlopентенофуллеренов

В части первичной функционализации ядра  $C_{60}$  не менее интересен и вариант функционализации путем [3+2] - циклоприсоединения к фуллерену, что приводит к новым продуктам с широким спектром полезных свойств.

Из литературных источников известно, что алленоаты, активированные трифенилфосфином, успешно применяются как трехатомные строительные блоки в реакциях циклоприсоединения к электронодефицитным алкенам с образованием ненасыщенных пятичленных циклов. В результате фосфин-катализируемого [3+2] - присоединения алленоатов к фуллереновому каркасу как диполярофилу образуются цикlopентенофуллерены. Причем, процесс начинается с нуклеофильной атаки центрального атома углерода алленоата фосфином, что приводит к цвиттер-ионному интермедиату. Далее последний, выступающий в роли 1,3-диполя, атакует  $C_{60}$  по двойной связи и возникает пятичленный фосфорный илид; элиминирование катализатора завершает получение целевого аддукта. Используя обозначенную методику, из алленоатов **30-33** синтезировали ранее неизвестные хорошо растворимые в большинстве органических растворителей моноаддукты фуллерена  $C_{60}$  **80-83** с представленными на схеме 15 выходами.

Схема 15



Циклоаддукт из алленимида на основе N-малеопимарилглицина (где  $n=0$ ) получить не удалось, что объясняется протеканием термической олигомеризации алленоата и наличием стерических затруднений, создаваемых близостью имидной группы.

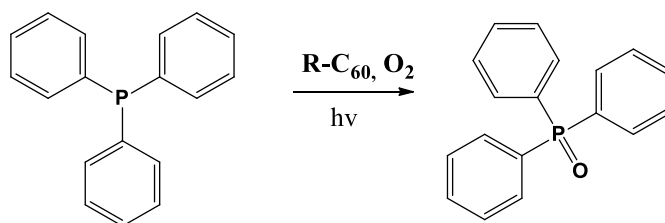
## 6. ПРОИЗВОДНЫЕ ФУЛЛЕРЕНА $C_{60}$ КАК ЭФФЕКТИВНЫЕ СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ПРОЦЕССА ОКИСЛЕНИЯ В МЯГКИХ УСЛОВИЯХ

Известно, что поглощение света фуллереном  $C_{60}$  в ультрафиолетовой и в видимой областях приводит к образованию долгоживущего возбужденного триплетного состояния, а перенос энергии с возбужденной молекулы фуллерена на молекулу кислорода приводит к образованию высокореакционноспособной частицы – синглетного кислорода. Такая способность фуллеренов позволяет их использовать в качестве эффективных сенсibilizаторов для исследований синглетного кислорода. Основным недостатком, препятствующим их широкому использованию, является низкая растворимость во многих растворителях. Эта проблема может быть решена функционализацией фуллеренового ядра солибилизирующими группами.

Нами исследовано окисление трифенилфосфина и диадамантилидена кислородом воздуха в присутствии конъюгатов фуллерена  $R-C_{60}$ , хорошо растворимых в органических растворителях (до 0.4 г/мл).

Реакция проводилась в открытой емкости из медицинского стекла в среде толуола с десятикратным избытком  $PPh_3$  относительно  $C_{60}$  или  $R-C_{60}$  при комнатной температуре (схема 16). Окисление трифенилфосфина происходит при дневном свете, а при его отсутствии реакция останавливается.

Схема 16



При окислении трифенилфосфина в течение 32 ч в присутствии фуллерена трифенилфосфиноксид образуется с выходом 91%. В расчете учитывали только дневное время, т.к. без доступа света  $PPh_3=O$  образовывался лишь в следовых количествах как при комнатной температуре, так и при кипячении в толуоле. Присутствие влаги в реакционной массе ингибирует процесс, в этом случае выход  $PPh_3=O$  составил 24%. Лучшие результаты наблюдаются при использовании конъюгата фуллерена **80**. В этом случае уже через 5 ч  $PPh_3$  полностью переходит в трифенилфосфиноксид (табл. 4).

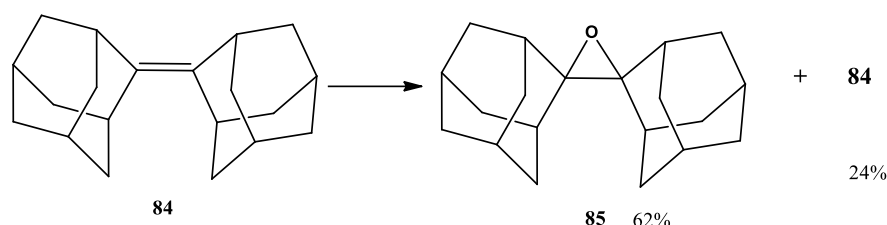
Таблица 4 - Окисление трифенилфосфина кислородом воздуха в растворе толуола

| Катализатор   | t, °C | $h\nu$ | Время, ч | Выход $PPh_3=O$ |
|---------------|-------|--------|----------|-----------------|
| —             | 20°C  | +      | 64       | 2%              |
| $C_{60}$      | 20°C  | —      | 64       | 2%              |
| $C_{60}$      | 20°C  | +      | 32       | 91%             |
| $C_{60}/H_2O$ | 20°C  | +      | 32       | 24%             |

|                 |        |                  |            |                |
|-----------------|--------|------------------|------------|----------------|
| C <sub>60</sub> | 110 °C | —                | 32         | 5%             |
| <b>80</b>       | 20 °C  | +                | 5          | количественный |
| <b>80</b>       | 20 °C  | ксеноновая лампа | <b>0.5</b> | количественный |
| <b>81</b>       | 20 °C  | +                | 13         | количественный |
| <b>83</b>       | 20 °C  | +                | 17         | количественный |
| <b>70</b>       | 20 °C  | +                | 14         | количественный |
| <b>71</b>       | 20 °C  | +                | 16         | количественный |

Известно, что ксеноновая лампа дает яркий белый свет, близкий по спектру к дневному. Использование ксеноновой лампы с блоком розжига на 35 W позволило существенно сократить время окисления трифенилфосфина до 30 мин при использовании в качестве катализатора соединения-лидера **80**. В этих же условиях нам удалось окислить диадамантилиден **84** до диадамантилиден оксирана **85** (схема 17). Реакцию проводили в течение 8 ч, выход соединения **85** составил 62%.

Схема 17



Как показано в работе [Maeda Yu., Niino Ya., Kondo T., Yamada M., Hasegawa T., Akasaka T. // Chem. Lett. 2011, 40, 1431], в процессе окисления диадамантилидена **84** в присутствии фуллерена C<sub>60</sub> почти половина катализатора превращается в оксиды C<sub>60</sub>O и C<sub>60</sub>O<sub>2</sub>. В нашем случае конъюгаты C<sub>60</sub> возвращаются из реакционной массы в неизменном виде, что позволяет их использовать многократно. Для этого вещества выделялись после реакции колоночной хроматографией, в качестве элюента использовали смесь петролейный эфир-этилацетат, 3:1.

Таким образом, на примере трифенилфосфина показана способность полученных нами хорошо растворимых производных фуллерена катализировать процесс окисления в мягких условиях кислородом воздуха. Также продемонстрировано, что использование ксеноновой лампы существенно сокращает время протекания процесса.

## 7. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МЭМПК

Ранозаживляющая активность и острая токсичность изучались сотрудниками группы фармакологии лаборатории БОХиК УфИХ УФИЦ РАН под руководством Сапожниковой Т.А. Цитотоксическая активность исследована в Институте биохимии и генетики УФИЦ РАН (г. Уфа) под руководством проф., чл.-корр. РАН Вахитовой Ю.В.

Метанофуллерен **79**, который использовался в виде 2%-ного раствора на основе подсолнечного масла, проявил тенденцию к сокращению площади поверхности ожоговых ран на модели термического ожога у крыс.

Малеопимаримид **22**, имеющий в своем составе фенилгидразиную группу, проявил выраженную цитотоксическую активность в отношении клеточных линий НЕК293, Jurkat и HepG2 и не оказывал существенного воздействия на прогрессию клеточного цикла условно нормальных клеток.

Исследование цитотоксической активности синтезированных алленовых соединений **29-33** показало, что все алленоаты обладают данным видом активности. Алленоаты **29** и **32** можно отнести к перспективным веществам с потенциальной противоопухолевой активностью (Jurkat  $IC_{50}=1.58\pm 0.16$  мкМ для **32** и Jurkat  $IC_{50}=3.82\pm 0.78$  мкМ для **29**).

Изучение острой токсичности малеопимаримида **22** и алленоата **31** показало, что по классификации ГОСТ 12.1.007.76, соединение **22** можно отнести к четвертому классу малоопасных веществ, а алленовое производное МЭМПК **31** может быть отнесено к третьему классу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках диссертационной работы разработан эффективный метод синтеза имидов из канифольномалеинового аддукта, исходя из которых получена серия потенциально биологически активных соединений с фармакофорными и функциональными группами, а именно: производные хлор-, бромметилкетонов, сульфида, алленоатов, адамантана, 1,2,3-триазола, фуллерена  $C_{60}$ . Метод позволил повысить выход целевых продуктов, сократить время реакции и синтезировать малеопимаримиды даже в случае малорастворимых аминов за счет диспергирования аддуктов под влиянием ультразвукового воздействия.

В рамках с поставленными задачами диссертационной работы предложен межмолекулярный синтез 1,2,3-триазолов на основе алленоатов с дитерпеновым фрагментом.

Удалось окислить диадамантилиден до диадамантилиден оксирана кислородом в присутствии полученных конъюгатов фуллерена, проявляющих более эффективную сенсibiliзирующую способность в процессах окисления по сравнению с фуллереном.

Полученные в ходе исследования устойчивые функционализированные аллены с дитерпеновым остатком рассматриваются как перспективные строительные блоки в органическом синтезе для получения огромного количества новых структур посредством введения их в реакции циклоприсоединения, кросс-сочетания, циклоизомеризации и т.д. Выявленная высокая цитотоксическая активность алленоатов в отношении клеточных линий опухолевого происхождения делает их перспективными противораковыми агентами. Среди синтезированных метанофуллеренов найдено вещество, проявляющее ранозаживляющую активность на модели термического ожога у крыс.

Предложенные препаративные методики синтеза производных метил малеопимарата могут быть использованы в органическом синтезе при получении новых типов биологически активных дитерпеноидов.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный метод синтеза ранее не описанных и практически важных иминов метилового эфира малеопимаровой кислоты при конденсации с аминокислотами и различными аминами в условиях ультразвукового воздействия в среде диметилсульфоксида, позволяющий повысить выходы продуктов и значительно сократить время проведения реакции.
2. Разработан способ получения производных метил малеопимарата с фармакофорным 1,2,3-триазольным кольцом взаимодействием метил-2-азидоацетата с алленоатами.
3. Впервые синтезированы дитерпеноиды, содержащие в структуре фармакофорный адамантильный остаток и пептидную связь.
4. Впервые осуществлен синтез новых хлор- и бромметилкетонов с дитерпеновым фрагментом. Показано, что при обработке бромметилкетона диметилсульфидом происходит дезалкилирование образующейся сульфониевой соли до сульфида, а в реакции с трифенилфосфином бромметилкетон восстанавливается до кетона.
5. Впервые получены метанофуллерены путем [2+1]-циклоприсоединения хлор- и бромметилкетонов к фуллерену  $C_{60}$  и циклопентенофуллерены в условиях фосфин-катализируемого [3+2]-циклоприсоединения алленоатов к фуллереновой сфере. Показано, что хлорметилкетоны являются более выгодными циклопропанирующими агентами по сравнению с бромметилкетонами.
6. Обнаружена более эффективная сенсibiliзирующая способность процесса окисления кислородом дитерпеновых конъюгатов фуллерена по сравнению с фуллереном. Установлено, что облучение ксеноновой лампой с блоком розжига на 35 W существенно сокращает время протекания процесса.
7. В экспериментах, проводимых *in vitro*, обнаружена выраженная цитотоксическая активность производных метил малеопимарата с остатком фенилгидразина и алленового фрагмента в отношении клеточных линий опухолевого происхождения (Jurkat  $IC_{50} < 2$  мкМ). Также выявлена ранозаживляющая активность метил 2-(1'-карбонил-6'-метокси-6'-оксопропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-циклопропано[1<sup>f</sup>,2<sup>f</sup>] [60]фуллерен-6-карбоксилата (79).

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. Sakhautdinov, I.M. Synthesis of a bromomethylketone based on N-maleopimarimide and its unusual transformation during preparation of sulfonium and phosphonium salts / I.M. Sakhautdinov, **R.N. Malikova**, O.V. Zakir'yanova, M.F. Abdullin, M.S. Yunusov // Chemistry of Natural Compounds. – 2016. – V.52. – №1. – 2016. – P.73-76.
2. Sakhautdinov, I.M. Synthesis of new lipophilic rosin-based methanofullerenes from bromo- and chloromethylketones N-substituted proteinogenic amino acids / I.M. Sakhautdinov, **R.N. Malikova**, O.V. Akchurina, S.F. Petrova, M.S. Yunusov // Letters in Organic Chemistry. – 2017. – V.14 –№8. – P. 575-584.
3. Sakhautdinov, I.M. Synthesis of novel rosin-based 3, 4-disubstituted pyrazoles via 1,3-dipolar cycloaddition of diazomethane with functionalized allenates / I.M. Sakhautdinov, A.M. Gumerov, **R.N. Malikova**, A.A. Fatykhov, M.S. Yunusov // Journal of the Indian Chemical Society. – 2017. – V.94. – P.327-330.
4. **Malikova, R.N.** Fullerene C<sub>60</sub> derivatives as efficient sensitizers of oxidation under the mild conditions of atmospheric air / **R.N. Malikova**, I.M. Sakhautdinov, S.M. Ishbaeva, M.S. Yunusov // Russian Journal of General Chemistry. – 2017. – V.87. – №10. – P. 2497-2499.
5. **Malikova, R.N.** Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives from 2,3-dienoates of methyl maleopimarate / **R.N. Malikova**, I.M. Sakhautdinov, M.F. Abdullin, A.F. Mukhametyanova, M.S. Yunusov // Chemistry of Natural Compounds. – 2017. – V.53. – №2. – P. 341-344.
6. Досниязова, А.Г. Синтез и электрохимические свойства циклопентенофуллеренов, содержащих малеопимаримидный фрагмент / А.Г. Досниязова, **Р.Н. Маликова**, С.М. Ишбаева, Р.Н. Насретдинова // Вестник технологического университета. – 2017. – Т.20. – №16. – С. 9-13.
7. Sakhautdinov, I.M. Effective synthesis and cytotoxic activity of methyl maleopimarate imides / I.M. Sakhautdinov, **R.N. Malikova**, D.V. Khasanova, L.F. Zainullina, V.A. Vakhitov, A.N. Lobov, Yu.V. Vakhitova, M.S. Yunusov // Letters in Organic Chemistry. – 2018. – V.15. – №10. – P. 854-862.
8. **Malikova, R.N.** Synthesis of methyl maleopimarates with adamantyl substituents / I.M. Sakhautdinov, **R.N. Malikova**, M.S. Yunusov // Chemistry of Natural Compounds. – 2018. – V.54. – №1. – P.102-105.
9. Sakhautdinov, I.M. Effective synthetic method and rotameric isomerization of 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-maleopimarate / I.M. Sakhautdinov, **R.N. Malikova**, S.M. Ishbaeva, A.N. Lobov, L.V. Spirikhin, M.S. Yunusov // Chemistry of Natural Compounds. – 2018. – V.54. – №2. – P.365-367.
10. Sakhautdinov, I.M. Bingel cycloaddition of N-maleopimarimide-substituted amino-acid chloromethylketones to fullerene C<sub>60</sub> / I.M. Sakhautdinov, **R.N. Malikova**, T.R. Nugumanov, Yu.N. Biglova, A.B. Atangulov, M.S. Yunusov // Chemistry of Natural Compounds. – 2018. – V.54. – №3. – P.481-486.
11. **Маликова, Р.Н.** Цитотоксическая активность функционализированных 2,3-алленатов из β-аланина / **Р.Н. Маликова**, К.А. Валиуллина, Л.Ф. Зайнуллина, И.М. Сахаутдинов, Ю.В. Вахитова, М.С. Юнусов // Башкирский химический журнал. – 2018. – Т.25. – №4. – С.80-82.

**Патент:**

12. Патент Российской Федерации 2591193, МПК C07D209/56, C07D401/04, C07D 403/04. Способ получения иминов метилового эфира малеопимаровой кислоты / Сахаутдинов И.М., **Маликова Р.Н.**, Вахитова Ю.В., Закирьянова О.В., Юнусов М. С.; заявитель и патентообладатель ФГБУН Уфимский. Инст-т химии РАН. - №2015119314/04; заявл. 21.05.2015; опубл. 10.07.2016, Бюл. № 19. – 7 с.

**Тезисы докладов:**

13. **Маликова, Р.Н.** Взаимодействие метилового эфира малеопимаровой кислоты с гидразинами / **Р.Н. Маликова**, А.Ф. Мухаметьянова // «Ломоносов-2015». – М. – 2015. – С. 77.

14. **Маликова, Р.Н.** Взаимодействие малеопимаримид-2,3-диеноата с фуллереном C<sub>60</sub> / **Р.Н. Маликова**, И.М. Сахаутдинов, Ю.Ю. Гайнуллина, С.Ф. Петрова, М.С. Юнусов // Тезисы докладов X Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. – Уфа. – 2015. – С. 116.

15. Сахаутдинов, И.М. Реакция взаимодействия метилового эфира малеопимаровой кислоты с 5-аминоурацилом / И.М. Сахаутдинов, **Р.Н. Маликова**, О.В. Закирьянова, М.С. Юнусов // Тезисы докладов X Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. – Уфа. – 2015. — С. 200.

16. **Маликова, Р.Н.** N-малеопимаримиды- глицина, β-аланина и γ-аминомасляной кислоты / **Р.Н. Маликова**, И.М. Сахаутдинов, Г.Г. Гибадуллина, М.С. Юнусов // Тезисы докладов X Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. – Уфа. – 2015. – С. 164.

17. **Маликова, Р.Н.** Синтез конъюгата фуллерена C<sub>60</sub> с дитерпеновым блоком / **Р.Н. Маликова**, И.М. Сахаутдинов // Вторая международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы современности». – Донецк. – 2016. – С. 98.

18. **Маликова, Р.Н.** Новое производное фуллерена C<sub>60</sub> с дитерпеновым блоком / **Р.Н. Маликова** // «Ломоносов-2016». – М. – 2016. – С. 76.

19. Сахаутдинов, И.М. Получение 1Н-1,2,3-триазол-4'-пропил-малеопимарата на основе метилового эфира малеопимаровой кислоты / И.М. Сахаутдинов, **Р.Н. Маликова**, А.Б. Атангулов // Кластер конференций «Оргхим-2016». – Репино, СПб. – 2016. – С.442.

20. **Маликова, Р.Н.** Конденсация метилового эфира малеопимаровой кислоты с аминокислотами белкового происхождения / **Р.Н. Маликова**, Сахаутдинов И.М., Юнусов М.С // Кластер конференций «Оргхим-2016». – Репино, СПб. – 2016. – С.145.

21. **Маликова, Р.Н.** Влияние хлорметилкетона на выход метанофуллерена в реакции Бингеля-Хирша / **Р.Н. Маликова**, С.Ф. Петрова, И.М. Сахаутдинов, С.П. Иванов // XXVIII симпозиум «Современная химическая физика». – Туапсе. – 2016. – С. 306.

22. **Маликова, Р.Н.** Синтез производных триазолов из 2,3-диеноатов / **Р.Н. Маликова**, А.Ф. Мухаметьянова, С.М. Ишбаева, А.Б. Атангулов, И.М. Сахаутдинов // Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии О- и N-содержащих биоактивных соединений». – Уфа, РИЦ Башгу. – 2016. – С.115-116.

23. **Маликова, Р.Н.** Производные метилового эфира малеопимаровой кислоты с адамантильным остатком / **Р.Н. Маликова**, К.А. Валиуллина, А.Б. Атангулов, И.М. Сахаутдинов // Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии О- и N-содержащих биоактивных соединений». – Уфа, РИЦ Башгу. – 2017. – С.81.
24. Атангулов, А.Б. Получение алленоатов с дитерпеновым фрагментом на основе N-малеопимаримидзамещенных протеиногенных аминокислот / А.Б. Атангулов, **Р.Н. Маликова**, К.А. Валиуллина, И.М. Сахаутдинов // Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки». – Уфа, РИЦ Башгу. – 2018. – С. 89.