Министерство науки и высшего образования Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИЦ РАН) Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УфИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи

Ferf

Беляева Эвелина Рашитовна

ПРЕВРАЩЕНИЯ ПЕРОКСИДНЫХ ПРОДУКТОВ ОЗОНОЛИЗА АЛКЕНОВ В ПРИСУТСТВИИ ГИДРАЗИДОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ПИРИДИНА

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук,

профессор Ишмуратов Г.Ю.

оглавление

	Стр			
ВВЕДЕНИЕ	4			
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР				
Синтез и биологическая активность <i>N</i> -ацилгидразонов				
1.1 N-Ацилгидразоны с противотуберкулезной активностью				
1.2 <i>N</i> -Ацилгидразоны с противомикробной и антибактериальной	21			
активностью				
1.3 N-Ацилгидразоны с противовирусной и	28			
противовоспалительной активностью				
1.4 N-Ацилгидразоны с противоопухолевой активностью	35			
1.5 N-Ацилгидразоны с пестицидной активностью	39			
1.6 Заключение к литературному обзору				
Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ				
2.1 Гидразиды карбоновых кислот в превращениях пероксидных	48			
продуктов озонолиза алкенов				
2.1.1 Превращения пероксидных продуктов озонолиза нон-1-ена	49			
под действием гидразидов карбоновых кислот				
2.1.2 Превращения пероксидных продуктов озонолиза (–)-α-пинена	53			
и (+)-3-карена под действием гидразидов карбоновых кислот				
2.1.3 Биологическая активность производных (-)-α-пинена и (+)-3- карена <i>in silico</i> и <i>in vitro</i>	58			
2.1.4 Синтез С ²⁰ -ацилгидразонов из бетулина и диацетата бетулина	62			
2.1.5 Цитотоксичность производных бетулина и диацетата	67			
бетулина in vitro				
2.2 Озонолитические превращения (S)-(-)-лимонена, (R)-(-)-	68			
карвона и холестерина в присутствии пиридина				
2.2.1 Озонолитические трансформации (S)-(-)-лимонена в	69			

присут	гствии пиридина				
2.2.2	Озонолитические	трансформации	(<i>R</i>)-(-)-карвона	В	71
присут	ствии пиридина				
2.2.3 Озонолитические трансформации холестерина в присутствии					77
пирид	ина				
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ					79
3.1 Описание экспериментов к разделу 2.1					80
3.2 Описание экспериментов к разделу 2.1.1					80
3.3 Описание экспериментов к разделу 2.1.2					85
3.4 Описание экспериментов к разделу 2.1.3					97
3.5 Описание экспериментов к разделу 2.2					108
3.6 Описание экспериментов к разделу 2.2.1					108
3.7 Описание экспериментов к разделу 2.2.2					110
3.8 Описание экспериментов к разделу 2.2.3					113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ					114
вывс	ды				115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ					117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ				118	
ПРИЛОЖЕНИЕ А					141
ПРИЛОЖЕНИЕ В					142

введение

Актуальность темы. Озонолитическое расщепление алкеновых субстратов – традиционный и эффективный способ функционализации двойных связей. Синтез альдегидов, кетонов, спиртов, карбоновых кислот и их эфиров часто осуществляется с использованием реакции озонолиза и применением на стадии обработки первоначально образующихся пероксидов восстановителей $(Me_2S, PPh_3, NaBH_4 и др.)$ или окислителей (SeO₂, H₂O₂, соединения хрома и др.). С целью расширения синтетических возможностей озонолитического метода в последние годы в качестве восстановителей промежуточных пероксидных продуктов озонолиза активно применяются *N*-содержащие органические соединения, дающие возможность однореакторного получения 0-И Nфункционализированных соединений. Так, использование акцепторов пероксидного кислорода – пиридина или третичных аминов – позволяет в одну стадию получать О-содержащие соединения без применения дополнительных восстанавливающих реагентов. Производные гидразина и гидроксиламина проявили себя как эффективные реагенты для однореакторного превращения пероксидных продуктов озонолиза алкенов в гидразоны и оксимы, а также карбонильные и карбоксильные производные. В последнее время возрастает интерес к ацилгидразонам (гидразид-гидразонам) из-за их разнообразных биологических (антибактериальной, противовоспалительной, противогрибковой и других видов активности), а также комплексообразующих свойств. Поэтому, несомненно, актуальной и востребованной является разработка удобных и эффективных способов получения *N*-ацилгидразонов, их синтез и изучение биологической, в том числе, фармакологической активности.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научноисследовательских работ Уфимского института химии УФИЦ РАН по теме № 8 «Хемо-, регио- и стереоселективные превращения терпеноидов, стероидов и липидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов» (№ госрегистрации АААА-А17-117011910023-2, 2017-2021 гг), при финансовой поддержке программы РАН «Фундаментальные основы химии» и гранта РФФИ «Аспиранты» (№19-33-90083) «Однореакторный озонолитический синтез потенциально фармакологически активных ацилгидразонов из природных терпеноидов». Физико-химические анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» УфИХ УФИЦ РАН.

Соответствие паспорту заявленной специальности. Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия ВАК РФ: п.1 (выделение и очистка новых соединений), п.3 (развитие рациональных путей синтеза сложных молекул), п.7 (выявление закономерностей типа «структура-свойство»).

Степень разработанности темы. Озонолитические превращения алкенов являются хорошо изученной и широко используемой областью. В последние годы возрос интерес исследователей к применению азотсодержащих органических соединений для обработки промежуточных пероксидных продуктов озонолиза алкенов. Среди них в реакциях «озонолиза-восстановления» используют пиридин, тетрацианэтилен, аммиак, третичные амины, амино-*N*-оксиды, производные гидразина. Такие соединения, гидроксиламина И как семикарбазид, тиосемикарбазид, фенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин и их гидрохлориды проявили себя как эффективные реагенты для превращения пероксидных в гидразоны, а карбонильные продуктов озонолиза алкенов также И карбоксильные производные.

Сведения об использовании гидразидов карбоновых кислот в качестве восстановителей пероксидных продуктов озонолиза алкенов и об озонолизе (S)-(-)-лимонена, R-(-)-карвона и холестерина в присутствии пиридина в литературе отсутствуют.

Цель работы: разработка однореакторных озонолитических методов превращения нон-1-ена и природных терпенов в *О*- и *N*-функционализированные соединения с использованием гидразидов карбоновых кислот и пиридина.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

1. Выявление закономерностей превращений пероксидных продуктов озонолиза нон-1-ена и природных терпенов ((–)-α-пинена, (+)-3-карена, бетулина и его диацетата) под действием гидразидов алифатических (каприновой, циклогексановой) и ароматических (бензойной, *o*- и *n*-гидроксибензойных, изоникотиновой и никотиновой) кислот в МеОН и апротонных (ТГФ и CH₂Cl₂) растворителях и разработка однореакторного озонолитического метода получения ацилгидразонов.

2. Определение особенностей озонолитических превращений природных терпенов ((*S*)-(–)-лимонена, *R*-(–)-карвона и холестерина) в CH₂Cl₂ и MeOH в присутствии пиридина.

3. Оценка фармакологической активности синтезированных *N*ацилгидразонов *in silico* и *in vitro*.

Научная новизна. В работе впервые получены следующие результаты:

• гидразиды карбоновых (каприновой, циклогексановой, никотиновой, изоникотиновой, бензойной, *о*-оксибензойной и *n*-оксибензойной) кислот применены в качестве восстановителей пероксидных продуктов озонолиза алкенов;

активность гидразидов карбоновых кислот процессах В нон-1-ена, ИЗ (-)-α-пинена, (+)-3-карена восстановления пероксидов И последующего нуклеофильного присоединения к промежуточным карбонильным производным определяется нуклеофильностью незамещенного атома азота реагентов и возрастает в ряду: *о*-гидроксибензойная < *n*-гидроксибензойная < бензойная < никотиновая < изоникотиновая < циклогексановая < каприновая;

• разработан однореакторный озонолитический метод получения ацилгидразонов из алкенов (нон-1-ена, (–)-α-пинена и (+)-3-карена) под действием гидразидов алифатических и ароматических карбоновых кислот;

• предложен эффективный вариант синтеза с количественными выходами мессагенина из бетулина и 3*β*,28-диацетокси-20-оксо-29-норлупана из диацетата бетулина низкотемпературным (-70 °C) озонолизом в этаноле с

последующей обработкой пероксидов 15-кратным мольным избытком ледяной уксусной кислоты;

• в результате изучения озонолитических превращений *S*-(-)-лимонена, *R*-(-)-карвона и холестерина в хлористом метилене или метаноле в присутствии пиридина получены различные, в зависимости от природы растворителя, кислородсодержащие производные и предложены механизмы их образования. Один из них – *бис*-лактон – 2,8-диоксо-1-метилбицикло[3.3.0]октан-3,7-дион, является универсальным мономером в синтезе полиэфиров.

Теоретическая значимость. Показано, что активность гидразидов карбоновых кислот процессах озонолиза-восстановления В пероксидных продуктов И последующей конденсации промежуточных карбонильных определяется нуклеофильностью незамещенного соединений атома азота реагента.

Приведены вероятные механизмы протекания реакции озонолизавосстановления в зависимости от типа используемого растворителя.

Установлено, что окисление (S)-(–)-лимонена одним мольным эквивалентом озона приводит к селективному расщеплению эндо-циклической двойной связи с образованием ненасыщенных (3S)-4-метил-3-(3-оксобутил)пент-4-еновой кислоты в зависимости от природы используемого растворителя: CH₂Cl₂ или MeOH. Его исчерпывающий озонолиз как в CH₂Cl₂, так и в MeOH в присутствии Ру приводит к (3S)-3-ацетил-6-оксогептановой кислоте, причем в MeOH эта кислота образуется в смеси с её метиловым эфиром.

Показано, что исчерпывающий озонолиз *R*-(–)-карвона в CH₂Cl₂ в присутствии пиридина приводит к 3-ацетилпентадиовой кислоте, в MeOH образуется ее монометиловый эфир и продукт его циклизации *бис*-лактон – 2,8-диоксо-1-метилбицикло[3.3.0]октан-3,7-дион.

Озонолиз холестерина в CH₂Cl₂ в присутствии пиридина протекает с образованием смеси 1,2,4-триоксоланового производного и продукта его расщепления – 3β-гидрокси-5-оксо-секохолестан-6-овой кислоты.

Практическая значимость. Разработан однореакторный озонолитический метод получения ацилгидразонов из алкенов под действием гидразидов карбоновых кислот. Из более 30 впервые полученных *N*-ацилгидразонов на основе нон-1-ена, (-)-α-пинена и (+)-3-карена, бетулина, диацетата бетулина 5 проявили цитотоксическую активность в отношении условно-нормальных и (эмбриональной опухолевых клеточных линий почки человека Hek23. гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, рака толстой кишки человека HTC-116, лейкемии THP-1, карциномы молочной железы MCF-7, острого Тклеточного лейкоза Jurkat и нейробластомы человека SH-SY5Y) в интервале IC₅₀ от 11.38 до 88.45 мкМ in vitro.

Разработан эффективный вариант синтеза с количественными выходами мессагенина из бетулина и 3β ,28-диацетокси-20-оксо-29-норлупана из диацетата бетулина низкотемпературным (-70 °C) озонолизом в этаноле с последующей обработкой пероксидов 15-кратным мольным избытком ледяной уксусной кислоты.

Методология и методы исследования. Научную основу методологии составляет системный подход, основанный на озонолитических превращениях алкеновых субстратов в *N*-ацилгидразоны с применением гидразидов ряда ароматических и алифатических кислот, а также озонолитических превращениях терпеновых субстратов в присутствии пиридина. Интерпретацию полученных результатов проводили с привлечением современных методов физикохимического анализа: ИК-спектроскопии, спектрометрии ЯМР ¹Н и ¹³С, хроматомасс-спектрометрии, ГЖХ, ВЭЖХ, тонкослойной хроматографии и др.

Положения, выносимые на защиту. Алифатические и ароматические гидразиды карбоновых кислот в качестве восстановителей пероксидных продуктов озонолиза алкенов. Однореакторный озонолитический синтез *N*-ацилгидразонов из алкенов. Выявление особенностей взаимодействия пероксидных продуктов озонолиза алкенов (нон-1-ена, (–)-α-пинена и (+)-3-карена) с гидразидами каприновой, циклогексановой, бензойной, *о*- и *n*-гидроксибензойных, изоникотиновой и никотиновой кислот в протонодонорном

(MeOH) и апротонных (ТГФ и CH₂Cl₂) растворителях. Синтез производных бетулина и диацетата бетулина, содержащих ацилгидразонный фрагмент в положении C^{20} . Превращения пероксидных продуктов озонолиза (*S*)-(–)-лимонена, *R*-(–)-карвона и холестерина в присутствии пиридина в протонодонорном и апротонном растворителях.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации; проведении синтетических экспериментов, разработке методик синтеза новых соединений, выделении И очистке, идентификации их структуры физико-химическими методами анализа И интерпретации полученных результатов; формулировке основных научных выводов; представлении результатов работы на конференциях; подготовке материалов к публикации в научных журналах. Все данные и результаты, представленные в диссертационной работе, принадлежат автору и получены им лично.

Степень достоверности. Достоверность представленных результатов обеспечена высоким методическим уровнем проведения работы и основана на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с применением современного испытательного и аналитического оборудования, и статистической обработке полученных результатов.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы представлены на Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной празднованию 100-Республики летия образования Башкортостан «Химия И технология гетероциклических соединений» (Уфа, 2017 г), IX научной конференции молодых ученых "Инновации в химии: достижения и перспективы (Москва, 2018 г), V и VI молодежных школах-конференциях «Современные аспекты химии» (Пермь, 2018 2019 г), V Международной молодежной научно-практической школе-Г, конференции (Уфа, 2018 г), III Всероссийской молодежной конференции (Уфа, 2018 г), Международной научной конференции «Современные проблемы медицины и естественных наук» (Йошкар-Ола, 2019 г), XXII и XXIV Всероссийских конференциях Молодых учёных-химиков (с международным

участием) (Нижний Новгород, 2019 г, 2021 г), XIII Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области биои органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2019 г), VII и VIII Международных молодежной научно-практических онлайн-конференциях «Актуальные вопросы современного материаловедения» (Уфа, 2020 г, 2021 г), на конкурсах на лучшие научно-исследовательские работы Уфимского института химии УФИЦ РАН (Уфа, 2020 г, 2021 г), II Всероссийской молодежной научнопрактической конференции, посвященной 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН (Уфа, 2021 г), XII Международной конференции для молодых ученых «Mendeleev-2021» (Санкт-Петербург, 2021 г).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 8, входящих в международные базы цитирования Web of Science и Scopus, тезисы 15 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

Структура и объем диссертационной работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы на тему «Синтез и биологическая активность *N*-ацилгидразонов», обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (215), справочных приложений. Объем работы составляет 149 страницы машинописного текста. Работа содержит 55 схем, 9 рисунков, 6 таблиц и 2 приложения.

Автор выражает искреннюю благодарность д.х.н., проф. Ишмуратову Г.Ю. и к.х.н. Мясоедовой Ю.В. за формирование исследовательского взгляда на мир и неоценимые консультации, оказанные при выполнении работы.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР Синтез и биологическая активность

N-ацилгидразонов

В соединений, обладающих настоящее время поиск химических биологической активностью, проводят на основании определенных научных принципов и количественных подходов, позволяющих прогнозировать структуру соединений и вести, по существу, их целенаправленный синтез. В развитии научных исследований в этой области прослеживается несколько тенденций, одной ИЗ которых является введение в структуру искомой молекулы фармакофорных фрагментов. К таким фрагментам можно отнести гидразидную группу [1, 2].

Ацилгидразоны являются перспективным классом органических соединений, который привлекает внимание ученых благодаря наличию в молекуле связанных азометиновой (-NH-N=CH-) и карбонильной групп [3, 4]. функциональных групп обеспечивает Полобное сочетание разнообразие фармацевтических свойств гидразонов [5-14], позволяющих успешно бороться с онкологическими заболеваниями [15, 16], туберкулезом [17, 18], аллергическими проявлениями [19], обуславливает перспективность их применения для синтеза координационных соединений [20], а также их использование в синтезе различных гетероциклических каркасов [21], таких как 1,3,4-оксадиазолины [22], азетидин-2-оны [23], кумарины [24], 1,3-тиазолидин-4-оны [25, 26] и 1,3бензотиазин-4-оны [27].

Основным способом синтеза ацилгидразонов является конденсация соответствующих гидразидов карбоновых или гетерокарбоновых кислот, с различными альдегидами или кетонами в органических растворителях, чаще всего спиртового типа [28-35].

Производные гидразина, в том числе и гидразиды кислот **1**, за счет содержания хотя бы одной первичной аминной группы, способны присоединяться к карбонильным соединениям **2**. Механизм образования гидразонов включает в

себя атаку свободной электронной парой терминального атома азота поляризованного карбонила и последующее отщепление воды. Первой стадией является перенос протона от атома азота гидразина к кислороду карбонильной группы. Вторая стадия – элиминирование второго протона (схема 1.1).



Схема 1.1

Данная реакция обратима, однако равновесие в обычных условиях смещено в сторону образования гидразона **3**. У гидразонов с плохой растворимостью обратимость реакции не наблюдается. Кислоты катализируют дегидратацию карбинола, при этом кислота превращает карбонильное соединение в сопряженную кислоту, облегчая и дальнейшее присоединение.

Оптимальное значение pH реакционной среды подбирается для каждой пары «гидразин – карбонильное соединение», обычно оно близко к значению pKa исходного гидразина.

Основные различия в синтезе гидразонов заключаются в использовании разных растворителей, катализаторов, температурных условий, продолжительности реакции. Подбор условий диктуется свойствами исходных соединений и образующихся гидразонов [36, 37].

Применение ацеталей как объекта конденсации с гидразидами кислот обусловлено тем, что многие альдегиды нестабильны и могут быть получены

только с защищенной карбонильной группой. Так, был предложен синтез гидразонов 6 a-f, 8 a-f [38], в котором в качестве объектов конденсации с гидразидом изоникотиновой кислоты 4 и гидразидом *n*-бромбензойной кислоты 7 использовали ацетали замещенного уксусного, пропионового и некоторых других альдегидов 5 a-f. Для этого гидразиды 4 или 7, воду и соляную кислоту нагревали при температуре 70 °C до полного растворения и при перемешивании добавляли ацетали 5 a-f. Конденсация протекает в течение 30 минут в две стадии в одном реакторе без выделения и очистки промежуточных продуктов. Авторы отмечают, что метод имеет достаточно общий характер и может быть применен для синтеза широкого круга подобных соединений с незначительной корректировкой условий.



 $R=a- \ Me \ (a); \ N_3 \ (b); \ OMe \ (c); \ CH_2N_3 \ (d); \ Br \ (e); \ (CH_2OH)_2NO_2 \ (f)$

Схема 1.2

Традиционные методы синтеза ацилгидразонов предполагают использование органических растворителей и длительное нагревание. В 2018 году авторы [39] сообщили о разработке нового «зеленого» синтеза ряда ацилгидразонов **11а-р** реакцией производных бензальдегида **10а-р** с гидразидом

этилоксалата **13** в воде. Для большинства соединений реакцию проводили при 25 °C, выходы целевых соединений составили от 60 до 98 % (схема 1.3).



Схема 1.3

Авторы, изучив влияние природы заместителей и их положения в ароматическом кольце, отмечают, что стерическое препятствие оказывает очевидное влияние на скорость реакции, в то время как электронный эффект менее существенен: ароматические альдегиды без *орто*-стерических помех были более реакционноспособны, чем *орто*-замещенные.

N-Ацилгидразоны в зависимости от своего строения проявляют самые разнообразные биологические свойства. Установлено, что среди них есть вещества с противомикробным, противотуберкулезным, антибактериальным, противовоспалительным, противоопухолевым, противовирусным, фунгицидным и инсектицидным действием. Далее в обзоре будут рассмотрены конкретные примеры синтеза такого рода соединений за последние 15 лет и приведены данные по их биологической активности.

1.1 *N*-Ацилгидразоны с противотуберкулезной активностью

Многие гидразиды и гидразоны нашли широкое применение в терапии и профилактике туберкулеза. Туберкулостатическим действием обладает ряд препаратов таких, как Фтивазид, Тубазид, Изониазид, Флуренизид, Салюзид и другие. Однако лечение туберкулеза остается проблемой, требующей новых противотуберкулезных препаратов из-за появления штаммов микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью. В связи с чем ведутся поиски соединений, обладающих туберкулостатической активностью наряду с низкой токсичностью.

Рифампицин, Амикацин, ПАСК, Теризидон, Офлоксацин, Ципрофлоксацин, Пиразинамид, Ломефлоксацин – широко известные препараты, применяемые в профилактике и лечении туберкулеза, в структуре которых содержатся ароматические фрагменты. Поэтому исследованию активности соединений, содержащих ароматические заместители, посвящен целый ряд статей.

Так, в статье [40] описаны синтез и противотуберкулезная активность *N*замещенных фениламино-5-метил-*1H*-1,2,3-триазол-4-карбогидразидов. Среди нитрофурановых производных соединение **12** оказалось наиболее сильнодействующим и показало значение MIC (минимальная ингибирущая концентрация) (2.5 мкг/мл), сопоставимое с другими клинически успешными лекарствами, такими как, например, этамбутол (MIC = 2 мг/мл) (схема 1.4).



Схема 1.4

Также с целью получения новых антимикобактериальных соединений авторы [41] синтезировали серию ацилгидразонов на основе гидразидов галогени нитрозамещенных бензойных кислот и провели скрининг на противотуберкулезную активность против *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv, наиболее изученного штамма туберкулеза в исследовательских лабораториях [42] (схема 1.5). Наибольшее ингибирование (99 %) при постоянном уровне концентрации (6.25 мкг/мл) против туберкулеза Н₃₇Rv в этой серии показало фторпроизводное **13**.



Схема 1.5

В работе [43] сообщается о синтезе гидразоновых производных ксантина с использованием гидразидов, содержащих в ароматическом кольце атомы галогенов, гидрокси-, нитро- и метокси-группы, и их противотуберкулезной активности (схема 1.6). При исследовании противотуберкулезной активности соединений **14-22** было установлено, что к большинству синтезированных ацилгидразонов исследуемый штамм H₃₇Rv проявляет чувствительность: к производным, содержащим нитрогруппу в бензольном и фурановом циклах, показал 100 % восприимчивость, не проявил чувствительности к гидразонам, содержащим в ароматическом кольце галогены, гидрокси- и метоксигруппы.



На основе гидразидов пиридинкарбоновых кислот и фуроксанила были синтезированы ацилгидразоны и изучена их активность в отношении штаммов H₃₇Rv (схема 1.7). Гибридное соединение *N'*-(4-фенил-3-фуроксанилметилиден)изониазид **23** показало лучший антибактериальный эффективный профиль со значением MIC в 4.5 меньшим, чем для эталонного изониазида, против мультирезистентных штаммов [44].





В статье [45] описывается синтез серии из 26 N-[(E)-(монозамещенных бензилиден)]-2-пиразинкарбогидразидов 24–49, которые были оценены на предмет влияния на жизнеспособность клеток в неинфицированных и инфицированных макрофагах с *Mycobacterium Bovis Bacillus Calmette – Guerin* (*BCG*) (схема 1.8).



Схема 1.8

Не проявившие цитотоксическую активность соединения (24, 26, 28, 35, 41, 43, 44, 47 и 48) испытали в отношении *Mycobacterium tuberculosis ATCC 27294*. Ацилгидразоны 26, 43, 47 и 48 проявили значительную активность (50–100 мг/мл) по сравнению с препаратами первого ряда, такими как пиразинамид, и не были цитотоксичны при соответствующих значениях MIC.

Растущая проблема множественной лекарственной устойчивости туберкулеза привлекла внимание к разработке новых препаратов, которые не только активны, но и сокращают длительность терапии [46-48]. За последние несколько лет биоорганическая химия стала быстрорастущей и развивающейся областью, связывающей классическую металлоорганическую химию с биологией, медициной и молекулярной биотехнологией [49]. Среди металлоценов особое внимание привлекает ферроцен, поскольку является химически стабильной и нетоксичной молекулой. Многие ферроценильные соединения проявляют [50. 51], значительную цитотоксическую противомалярийную [52-54], противогрибковую [55], антитоксоплазматическую [56] и ДНК-расщепляющую Изоникотиноилгидразоны **50**, 51 активность [57]. С ферроценильными фрагментами были синтезированы (схема 1.9) из-за развития устойчивых к изониазиду штаммов M. tuberculosis, однако по сравнению с ним, соединения 50 и 51 оказались менее эффективными [58].



Схема 1.9

В работе [59] установлено, ЧТО изостевиол 52 ингибирует рост H₃₇Rv Micobacterium tuberculosis (штамм in vitro) при минимальной ингибирующей концентрации 50 мкг/мл. Поэтому в статье [60] описано комбинирование структуры этого природного метаболита противотуберкулезного действия с известными синтетическими микостатиками (схема 1.10). Показано, что ацилгидразоны 53, 55, 56, 59 ингибируют рост *M. tuberculosis* при минимальной ингибирующей концентрации 20 мкг/мл, а соединения 54, 57, 58 – при 10 мкг/мл.



Схема 1.10

Пространственно затрудненные фенолы, как и ацилгидразоны, являются известными фармакофорами, обладающими различными видами биологической активности, что обуславливает интерес к синтезу гибридных соединений, сочетающих эти фрагменты. Опираясь на собственные исследования о взаимосвязи «структура-активность», авторы [61] синтезировали ацилгидразоны с фенольными группами, проявившие противотуберкулезную и антибактериальную активности. Для этого сложные эфиры 60 обрабатывали гидразином с получением гидразидов 61, которые затем обрабатывали альдегидами 62 в *н*-бутиловом спирте при микроволновом нагревании с получением ацилгидразонов 63-67, выходы которых составили 45-60 % (схема 1.11).



Схема 1.11

1.2 *N*-Ацилгидразоны с противомикробной и антибактериальной активностью

В научной литературе имеется огромное количество работ, посвященных поиску соединений с противомикробной и антибактериальной активностью среди производных гидразидов карбоновых кислот. Интерес исследователей к синтезу

таких соединений связан с ростом устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий, вызванным нерациональным использованием противомикробных и антибактериальных препаратов. Сенная (Bacillus subtilis), кишечная (Escherichia coli), синегнойная (Pseudomonas aeruginosa) палочки, Candida albicans, аспергилл чёрный (Aspergillus niger), золотистый стафилококк (Staphylococcus aureus), пневмококки (Streptococcus pneumoniae) – болезнетворные биологические агенты, известные виды бактерий и грибков, вызывающие сильнейшие инфекционные заболевания в организме человека, приводящие к серьезным последствиям, даже к летальному исходу. Поэтому существует острая необходимость в разработке новых антибактериальных агентов множественной лекарственной из-за устойчивости бактерий и грибков.

Ряд производных гидразидов ароматических кислот был синтезирован и проверен на их антимикробную активность *in vitro* против 5 репрезентативных микроорганизмов (*B. subtilis, E. coli, C. albicans, A. niger, S. aureus*) (схема 1.12) [62]. Результаты антимикробного исследования показали, что присутствие электроноакцепторных групп в остатке бензойной кислоты улучшало антимикробную активность. Кроме того, присутствие гетероциклического фуранового кольца не улучшало антимикробную активность замещенных гидразидов.

В случае золотистого стафилококка соединения **68** и **72** были наиболее активными с величинами MIC 2.65 и 2.67 соответственно. Против *B. subtilis* соединения **68** и **69** оказались наиболее эффективными кандидатами. В случае *E. coli* динитропроизводное **70** и соединение с хлор- и нитро-заместителями **72** оказались наиболее активными. Соединение **70** также было самым эффективным для *C. albicans*. Против *A. niger* соединения **70** и **71** проявились в качестве наиболее эффективных противогрибковых агентов.



Схема 1.12

Противомикробное действие проявил 3-бензилиденамино-6-йод-2фенилхиназолин-4(3*H*)-он **73**, активность которого в отношении штаммов *S*. *aureus* и *E. coli* составила 250 мкг/мл (схема 1.13) [63].



Схема 1.13

В работе [64] показан синтез пиридиноилгидразонов **74-79** ряда Rбензальдегидов (R = H, 4-N(CH₃)₂, 2-OH) (схема 1.14) и проведен сравнительный анализ влияния полученных ацилгидразонов на рост условно-патогенных бактерий *S. aureus, E. coli* и *B. subtilis.* Высокую активность проявили изоникотиноилгидразоны **74** и **77** с R = 2-OH (100 % подавление роста).



В статьях [65] и [66] получены ацилгидразоны пиримидина, два из которых **80** и **81** (рисунок 1.1) проявили активность в качестве ингибиторов *E. coli PDHc*-*E1*.



Рисунок 1.1 – Структуры 1-[(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-5-метил-*N*-[(1*E*)-(4нитрофенил)метилен]-4,5-дигидро-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбогидразида **80** и *N*-[(1*E*)-(4-амино-2метилпиримидин-5-ил)метилен]-3,5-динитробензогидразида **81**

Описан [67] синтез ряда новых *N*-ацилгидразонов **82-91** с выходами 80–90 % конденсацией гидразида никотиновой кислоты с соответствующими альдегидами и кетонами в этаноле в условиях кислого катализа (схема 1.15). Серию соединений **82-91** оценивали на антибактериальную активность *in vitro* в отношении двух грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella*

pneumoniae) и двух грамположительных (Streptococcus pneumoniae и Staphylococcus aureus) бактерий. Установлено, что гидразоны 82 и 86 эффективны против *P*.aeruginosa с MIC 0.220 и 0.195 мкг соответственно.



Схема 1.15

При использовании гидразида салициловой кислоты были получены гетероциклические соединения различного строения и природы (схема 1.16) [68, 69]. Их активность против *S.aureus* изменялась следующим образом: **92** > **95-97** > **93**, в то время как **94** вовсе не проявил активности. Наблюдаемый ряд активности был следующим против *C. albicans*: **93** > **92** > **94** > **96** > **95**.



Схема 1.16

[70] Авторами синтезирована гликозилированных новая серия 98-105 1.17) ацилгидразонов (схема скрининг И выполнен ИХ на антибактериальную, противогрибковую и противовирусную активности. При **99**. соединений **98**. 100, 101 104 И проявили ЭТОМ ПЯТЬ умеренную противогрибковую активность против оцениваемых штаммов Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Salmonella typhimurium, Escherichia coli, Candida albicans. Для производного 100 выявлена фунгицидная активность в отношении Candida glabrata в концентрации 173.8 мкМ, причем сахарный остаток способствовал увеличению противогрибкового потенциала против этого штамма. Новые химические манипуляции с производным 100 могут привести к получению новых потенциально антимикробных агентов.



Схема 1.17

Новый бифункциональный ацилгидразон **106** (рисунок 1.2) был синтезирован реакцией 5-метилизоксазол-4-карбоилгидразина с бензальдегидом. Соединение обладает умеренной антибактериальной активностью, а также бактериостазом широкого спектра действия [71].





1.3 *N*-Ацилгидразоны с противовирусной и противовоспалительной активностью

Исследование противовирусной активности соединений, содержащих в своем составе фрагмент ацилгидразона, проводилось на различных вирусных объектах. Было установлено, что данные соединения оказывают влияние на вирусы гриппа, простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, вирусы гепатита A и вирус иммунодефицита человека [72-77].

Так, в работе [72] получены ацилгидразоны с амидным и морфолиновым фрагментами для лечения гриппа типов А и В (схема 1.18). Соединения **107** (IC₅₀ (ингибирующая концентрация) = 2.61 мкМ), **108** (IC₅₀ = 2.37 мкМ) и **109** (IC₅₀ = 3.15 мкМ) проявляют лучшую ингибирующую активность, чем известный лекарственный препарат осельтамивир карбоксилат (IC₅₀=3.84 мкМ).



Схема 1.18

ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), унесший на сегодня почти 33 миллиона жизней, остается серьезной глобальной проблемой общественного здравоохранения. Авторами [73-75] проведены эксперименты по синтезу противовирусных агентов (схема 1.19). Установлено, что разработанные ацилгидразоновые соединения могут ингибировать сборку капсида (капсидный белок ВИЧ-1 играет важную роль в цикле репликации вируса) и обладают

хорошими противовирусными свойствами, из которых соединения **110**, **111**, **112**, **113**, **114** и **115** проявляли наиболее многообещающие активности со значениями IC₅₀ 0.56, 0.41, 0.21, 0.17, 0.26 и 0.31 мкг/мл соответственно.



Схема 1.19

В статье [76] показано, что в классе ацилгидразонов бензотиазола наличие бензо[*d*]изотиазол-3(2*H*)-онового фрагмента (соединения **116-120** и **121-124**)

(схема 1.20) является важным структурным требованием для антиретровирусной активности.



Два гидразона **125**, **126** (схема 1.21), содержащие пиридиновый, фенантроминовый и хинолиновый фрагменты и используемые в концентрации 5 мкМ, были способны значительно усилить экспрессию вируса Эпштейна-Барра в тестируемых клетках [77].



Схема 1.21

Циклопропилкарбоксиацилгидразон **127** (схема 1.22) также проявляет активность против вируса простого герпеса 1 [78].





В вирусных инфекций лечении острых важная роль отводится использованию противовоспалительных и анальгетических препаратов, так как они снижает температуру, облегчают симптомы вирусной инфекции за счет жаропонижающего и обезболивающего эффектов. Почти все нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как ибупрофен, диклофенак и фенопрофен, проявляют клиническую токсичность в отношении желудочнопрямого контакта присутствующих кишечного тракта из-за свободных карбоксильных групп со слизистой оболочкой и ингибирования фермента циклооксигеназы [79]. Поэтому поиск безопасных и малотоксичных препаратов востребован. Обширная база структур для исследований в этой области молекул включает фрагмент C=N-NH-C(C=O).

Фармакологическая оценка на нескольких моделях боли и воспаления синтезированных производных пиразин-*N*-ацилгидразона (NAH) (**128-146**) (схема 1.23) в качестве новых анальгетиков и противовоспалительных препаратов-кандидатов приведена в работе [80]. В результате обнаружено, что все они обладают антиноцицептивной и противовоспалительной активностью, особенно соединение **143** (2-*N*-[(*E*)-(3,4,5-триметоксифенил)метилиден]-2-пиразинкарбогидразид), которое предлагается авторами как новое обезболивающее и противовоспалительное средство для разработки лекарств.



 $\begin{aligned} & \text{Ar} = 4 - \text{Pr}^{\text{i}}\text{Ph} \ (\textbf{128}); \ \text{Ph} \ (\textbf{129}); \ 2 - \text{Nh} \ (\textbf{130}); \ 9 - \text{An} \ (\textbf{131}); \ 4 - \text{PhBn} \ (\textbf{132}); \ 4 - \text{FPh}(\textbf{133}); \ 4 - (3 - \text{F})\text{CH}_3\text{Ph} \ (\textbf{134}); \ 4 - \text{NO}_2\text{Ph} \ (\textbf{135}); \\ & 4 - \text{OHPh} \ (\textbf{136}); \ 2 - \text{OHPh} \ (\textbf{137}); \ 3, 5 - \text{Ju}(\textit{mpem}-\text{Bu}) - 4 - \text{OHPh} \ (\textbf{138}); \ 1, 3 - \text{PhO}_2\text{CH}_2 \ (\textbf{139}); \ 4 - \text{OH} - 3 - \text{OCH}_3\text{Ph} \ (\textbf{140}); \ 3 - \text{OH} - 4 - \text{OCH}_3\text{Ph} \ (\textbf{141}); \\ & 3, 4 - \text{OCH}_3\text{Ph} \ (\textbf{142}); \ 3, 4, 5 - \text{OCH}_3\text{Ph} \ (\textbf{143}); \ 4 - \text{O} - 4H - 2 - \text{xpomeh} \ (\textbf{144}); \ 4 - \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \ (\textbf{145}); \ 2 - \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \ (\textbf{146}). \end{aligned}$



Данный вид активности выявлен также у фуроксанил-*N*-ацилгидразонов синтезированых соединений (схема (фуроксанил-NAH) [81]. Среди 1.24) фуроксанилацилгидразон 147 и производное фуроксанилацилгидразона 148 проявляли как пероральную анальгетическую, так и противовоспалительную активности. Отсутствие мутагенности активных производных 147, 148 позволяет рассматривать качестве кандидатов дальнейших ИХ В для клинических исследований.



Схема 1.24

В работе [82] продемонстрирован синтез, структурные требования и лежащий в основе противовоспалительной активности, нового механизм, семейства гидразон-*N*-ацилгидразонов 149-169 (схема 1.25), который может представлять собой ценное направление медицинской химии для разработки противовоспалительных препаратов в целом. Производные 4-(нитрофенил)-*N*ацилгидразона 149-169 были синтезированы и подвергнуты скринингу для подавления пролиферации лимфоцитов и ингибирования нитритов в макрофагах. Взаимосвязь структура-активность изучали изменением положения заместителей, а также присоединением структурно-связанных заместителей. Показано, что изменение положения заместителя оказывает существенное влияние на Отмечено *N*-метильная активность соединения. также, что группа, присоединенная к фрагменту 4-(нитрофенил)гидразона, снижает активность. Соединение 160 значительно уменьшало миграцию воспалительных клеток на модели перитонита, вызванного каррагинаном.



Схема 1.25

Известные анти-ангиогенные и противовирусные свойства гидразонов бетулиновой и бетулоновой кислот обусловили синтез гидразонов **176** и **177** (схема 1.26). Для получения целевых соединений **176** и **177** авторами [83] на основе аллобетулина **170** окислением селенистой кислотой промежуточных алкенов **171** и **174** синтезированы 18*a*,19*bH*-урсановый **172** и 19*b*,28-эпокси-18*aH*-олеанановый **175** альдегиды соответственно, вовлеченные далее во

взаимодействие по стандартной методике с ацетилгидразином в этаноле в присутствии уксусной кислоты.



Схема 1.26

Целью работы [84] были синтез и оценка противовоспалительного потенциала *in vitro, in vivo* и *in silico* новых производных индол-*N*-ацилгидразона **178-182**. Соединения **178-182** были получены конденсацией эквимолярных количеств гидразида α-цианоуксусной кислоты и различных 3-индольных карбоксальдегидных производных. Реакцию проводили в условиях кислотного катализа, необходимого для образования иона оксония (карбоксальдегида), подвергающегося далее нуклеофильной атаке гидразидным азотом. Последующая дегидратация приводила к целевым гидразонам **178-182** с выходами от 61 до 98% (схема 1.27). В результате проведенных *in vitro* и *in vivo* испытаний производное **179** предлагается авторами в качестве соединения-лидера в разработке противовоспалительных препаратов.



R = (178) 5-Вг-индол; (179) индол; (180) 5-СН₃-индол; (181) 4-NO₂-индол; (182) 5-ОСН₃-индол

Схема 1.27

1.4 *N*-Ацилгидразоны с противоопухолевой активностью

Онкологические заболевания – это широкий и разнообразный класс болезней. По данным ВОЗ рак является второй ведущей причиной смерти во всем мире, на него в 2018 году пришлось около 10 миллионов смертей, или одна из шести причин смерти. Рак легких, простаты, толстой кишки, желудка и печени являются наиболее распространенными видами рака у мужчин, тогда как у женщин наиболее распространены рак груди, колоректальный рак, рак легких, шейки матки и рак щитовидной железы.

Гидразоны стали важным объектом исследований В поиске противоопухолевых агентов, так как производные на основе гидразона обладают активностью против клеточных линий различных опухолей. Так, *N*-ацилгидразон 183 1.3) наиболее диарилмочевины (рисунок проявил сильную антипролиферативную активность против трех клеточных линий лейкемии человека (HL-60), линии эпителиальных клеток аденокарциномы легкого человека (А549) и линии клеток рака молочной железы человека (MDA-MB-231) со значениями IC₅₀ 0.13, 0.7 и 0.5 ммоль/л соответственно [85].



Рисунок 1.3 – Строение *N*-ацилгидразона 183

Арилиден-1*H*-индол-2-карбогидразоны **184**, **185**, **186** [86] и бензофурангидразоны **187**, **188**, **189** [87] (рисунок 1.4) продемонстрировали разную степень антипролиферативного эффекта на эритролейкемию человека К562 и клетки меланомы Colo-38.



Рисунок 1.4 – *N*-Ацилгидразоны **184-189**

Соединения на основе катапкаса **190** и **191** (рисунок 1.5) [87] проявили явно селективную цитотоксическую активность против гепатокарциномы Huh-7 *in vitro* (**190**, IC₅₀ = 7.74 ± 2.18 мкг/мл; **191**, IC₅₀ = 4.46 ± 1.05 мкг/мл) по сравнению с противоопухолевым препаратом 5-FU (IC₅₀ = 10.41 ± 3.41 мкг/мл).


Рисунок 1.5 – Строение ацилгидразонов на основе катапкаса 190, 191

Ацилгидразон с β-карболиновым фрагментом **192** (рисунок 1.6) [88] проявлял наиболее высокую активность со значениями IC₅₀ 1-2 мкМ против MCF-7, MCF-7/ADR (рака молочной железы) и сохранял значительную активность в раковых клетках с множественной лекарственной устойчивостью.



Рисунок 1.6 – Производное *β*-карболина 192

Производное фенилаланилгидразона **193** (рисунок 1.7) [89] может служить потенциальным соединением-лидером для мишеней гиперэкспрессированного рака желудка LSD1.



Рисунок 1.7 – Ацилгидразон 193

Ацилгидразон **194**, полученный смешением салицилальдегида и 5-(2,4дифторфенил)-2-фурангидразида в этаноле при кипячении и катализировании AcOH (схема 1.28), проявил превосходную активность против промиелоцитарных лейкозных клеток человека (HL-60) (IC₅₀ 16.4 мМ) по сравнению с известным цитостатическим препаратом доксорубицином (IC₅₀ 53.3 мМ) [90].



Схема 1.28

Производные 2-гидроксибензилиденовых производных гидразида *N*-(2-трифторметилпиридин-4-ил)антраниловой кислоты и некоторые аналоги, содержащие (2-трифторметил)пиридин-4-иламиногруппу в 3- или 4-ом положениях бензогидразида или 4-ом положении фенилацетогидразида, были получены (схема 1.29) и изучены в качестве потенциальных противоопухолевых агентов [91].



Соединения **195**, **196**, **197** и **198**, несущие 4-(диэтиламино)салицилиденовую группу, проявляли сильную цитотоксичность со средними значениями IC₅₀ в субмикромолярном диапазоне и различными клеточными селективностями при наномолярных концентрациях.

Интерес использования производных изатина в реакции конденсации с гидразидами карбоновых кислот обусловлен их известностью в качестве лекарственных противоопухолевых препаратов и биологически активных веществ (триптофан, серотонин, грамин, тиосемикарбазоны изатина) [92, 93]. С целью поиска новых высокоэффективных биологически активных веществ осуществлен синтез 2R, 6R'-(5-X-2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)хинолин-4-карбоксигидразидов **201а-о** кипячением гидразидов 2R, 6R'-хинолинкарбоновых кислот **199** с замещенными 5-изатинами **200** в течение 24 часов в 1,4-диоксане, выход продуктов составил от 77 до 88% (схема 1.30) [94].



Схема 1.30

1.5 *N*-Ацилгидразоны с пестицидной активностью

Помимо проявления различных видов биологической активности, гидразоны широко используются в разных сферах сельского хозяйства, таких, как защита от насекомых-вредителей и грибов-паразитов и др.

Термин «пестицид» охватывает широкий спектр соединений, включая фунгициды, гербициды, инсектициды, родентициды, моллюскициды, роста растений. нематоциды, регуляторы Среди них хлорорганические инсектициды, успешно используемые для борьбы с рядом заболеваний, таких как малярия и тиф, были запрещены или ограничены после 1960-х годов в большинстве технологически развитых стран. Внедрение фосфорорганических инсектицидов в 1960-х годах, карбаматов в 1970-х и пиретроидов в 1980-х годах, а также введение гербицидов и фунгицидов в 1970-1980-х годах в значительной борьбе способствовало с вредителями сельскохозяйственном степени В производстве [95]. Длительное использование инсектицидов вызывает резистентность вредителей к ним, поэтому поиск новых соединений, обладающих инсектицидной активностью актуален для развития сельскохозяйственной отрасли.

Был предложен и синтезирован ряд производных диенегидразида **202-209** на основе пиперина для использования в качестве инсектицидов против *Culex pipiens* (схема 1.31) [96]. Инсектицидная активность соединений **202-209** была испытана против личинок *C. pipiens* в диапазоне концентраций от 0.1 до 1.2 мг/мл. Конечная смертность при концентрации 0.75 мг/мл после 48 часов обработки оказалась в диапазоне от 80.00 до 83.33%, а значения LC₅₀ (летальная концентрация) – от 0.221 до 0.094 мг/мл. В итоге эти соединения продемонстрировали более высокую ларвицидную активность, чем пиперин и дельтаметрин.



 $\begin{array}{l} R_1 = H, \ R_2 = 2\text{-OHC}_6H_4 \ (\textbf{202}); \ R_1 = H, \ R_2 = 2\text{-CIC}_6H_4 \ (\textbf{203}); \\ R_1 = CH_3, \ R_2 = C_6H_4O_2CH_2 \ (\textbf{204}); \ R_1 = H, \ R_2 = 4\text{-NO}_2C_6H_4 \ (\textbf{205}); \\ R_1 = H, \ R_2 = 4\text{-COOHC}_6H_4 \ (\textbf{206}); \ R_1 = H; \ R_2 = C_6H_5 \ (\textbf{207}); \\ R_1 = H, \ R_2 = 4\text{-CF}_3C_6H_4 \ (\textbf{208}); \ R_1 = H, \ R_2 = 2\text{-OH}, \ 4\text{-CF}_3C_6H_3 \ (\textbf{209}) \end{array}$

Схема 1.31

Производные пиразола и гидразона обладают хорошей инсектицидной активностью, их субструктурные единицы широко используются при разработке пестицидов. В попытке создать новые молекулы с высокой инсектицидной активностью был синтезирован и подвергнут биологическому анализу ряд производных пиразоламида, содержащих гидразоновые фрагменты (схема 1.32) [97]. Тесты *in vivo* показали, что некоторые из соединений **210-223** обладают превосходной активностью против капустной моли *Plutella xylostella*, хлопковой совки *Helicoverpa armigera*, комара обыкновенного *Culex pipiens pallens*, мелкого муравья *Laemodonta exigua*, азиатской хлопковой совки *Spodoptera litura*, бурой рисовой цикадки *Nilaparvata lugens* и тли кукурузного листа *Rhopalosiphum maidis*. Коньюгат **216** проявлял 100% активность против *H. armigera* в концентрации 25 мг/л. Соединения, содержащие фрагменты алкенов **221**, пиррола **222** и пиридина **223**, полностью уничтожают *C. pipiens pallens* в концентрации 0.5 мг/л. Ацилгидразон **217** проявил 100% активность против *L. exigua* (200 мг/л), а соединения **214**, **215** и **216** нацело подавляли *S. litura* в концентарции 20 мг/л.



 $\begin{array}{l} R_1 = CH_3, R_2 = CH_3 \ \textbf{(210)}; \ R_1 = H, \ R_2 = CH_2CH_2CH_3 \ \textbf{(211)}; \\ R_1 = CH_3, R_2 = CH_2CH_3 \ \textbf{(212)}; \ R_1 = H, \ R_2 = CH_2CH(CH_3)_2 \ \textbf{(213)}; \\ R_1 = H, \ R_2 = CH(CH_3)_2 \ \textbf{(214)}; \ R_1 = H, \ R_2 = CH_2CH_3 \ \textbf{(215)}; \\ R_1 = H; \ R_2 = N(CH_3)_2 \ \textbf{(216)}; \ R_1 = CH_3, \ R_2 = CH_2CH_2CH_3 \ \textbf{(217)}; \\ R_1 = H, \ R_2 = C_4H_3O \ \textbf{(218)}; \ R_1 = H, \ R_2 = CH=CH_2 \ \textbf{(219)}; \\ R_1 = H, \ R_2 = C_4H_3S \ \textbf{(220)}; \ R_1 = H, \ R_2 = C_4H_3N \ \textbf{(221)}; \\ R_1 = H, \ R_2 = C_4H_3NH \ \textbf{(222)}; \ R_1 = H, \ R_2 = C_5H_4N \ \textbf{(223)} \end{array}$

Восточная луговая совка (Mythimna separata) – вид бабочек из семейства совок, гусеницы которых являются опасными вредителями в сельском хозяйстве: они повреждают овес, пшеницу, ячмень, озимую рожь, кукурузу, сою, кормовые травы, реже рис, зерновое сорго. Авторами [98-101] были синтезированы новые гидразоны, перспективные пестицидные агенты против M. separata на основе холестерина 224-230, пиперина 231-235 и лигнанового подофиллотоксина 236-239 (схема 1.33) и сделаны предположения взаимосвязи структура-инсектицидная активность. Некоторые производные проявляли более выраженную концентрации 1 инсектицидную активность В мг/мл по сравнению С тоосенданином, коммерческим ботаническим инсектицидом, выделенным из Melia azedarach.



 $[\]begin{array}{l} R=C_{6}H_{5}C=O~(\textbf{224});~R=CNCH_{2}C=O~(\textbf{225});~R=4-CH_{3}C_{6}H_{4}C=O~(\textbf{226});\\ R=2,4-NO_{2}C_{6}H_{3}~(\textbf{227});~R=4-NO_{2}C_{6}H_{4}~(\textbf{228});~R=C_{4}H_{3}SC=O~(\textbf{229});R=3-CH_{3}C_{6}H_{4}C=O~(\textbf{230}) \end{array}$



 $\begin{array}{l} R=4\text{-NO}_2C_6H_4 \ \textbf{(231)}; \ R=2\text{-NO}_2C_6H_4 \ \textbf{(232)}; \ R=3\text{-}CH_3C_6H_3C\text{=}O \ \textbf{(233)}; \\ R=4\text{-}FC_6H_3C\text{=}O \ \textbf{(234)}; \ R=2\text{-}ClC_6H_3C\text{=}O \ \textbf{(235)} \end{array}$



$$\begin{split} R &= SO_2\text{-}2\text{-}BrC_6H_4 \ \textbf{(236)}; \ R &= SO_2\text{-}4\text{-}NO_2C_6H_3C\text{=}O \ \textbf{(237)}; \\ R &= C_4H_3SC\text{=}O \ \textbf{(238)}; \ R &= 5\text{-}ClC_4H_2SC\text{=}O \ \textbf{(239)}; \end{split}$$

Схема 1.33

Ряд 31-замещенных гидразонов **240-270** был синтезирован в работе [102] из гидразида налидиксовой кислоты (схема 1.34). Эти соединения оценивались на предмет различной биологической активности, а именно, фунгицидной и инсектицидной. Фунгицидную активность определяли для 5 патогенных грибов (*Rhizoctonia bataticola, Sclerotium rolfsii, Rhizoctonia solani, Fusarium oxysporum* и *Alternaria porii*). Они показали максимальное ингибирование против *A. porii* с ED_{50} (эффективная доза) = 34.2-151.3 мкг/мл. Активность была сопоставима с таковой для коммерческого фунгицидную активность против личинок третьего поколения азиатской хлопковой совки *Spodoptera litura* и взрослых особей четырёхпятнистой зерновки *Callosobruchus maculatus* и хрущака малого булавоусого *Tribollium castaneum*. При применении большинства из них смертность *S. litura* достигала 70-100 % при кормлении в дозе 0.1 %.



Схема 1.34

Галогенсодержащие гидразоны проявляют высокую инсектицидную активность. Так, в работе [103] из гидразида 4-фторбензойной кислоты синтезирован ряд *N*-ацилгидразонов **271-274** с бензальдегидом и его Br-, F- и OHзамещенными производными (схема 1.35).



 $R = 4-BrC_6H_4$ (271); $R = C_6H_5$ (272); $R = 3-FC_6H_4$ (273); $R = 2-OHC_6H_4$ (274)

Схема 1.35

Исследованы их репеллентная и ларвицидная свойства против комара жёлтолихорадочного *Aedes aegypti*. Соединение **274** проявило наивысшую репеллентную активность (BDI 1.025). В ларвицидных скрининговых биотестах ацилгидразоны **271**, **272**, **273** и **274** показали 100 %-ную смертность личинок

комара при наивысшей скрининговой дозе 0.01 %. Инсектицидная и репеллентная активности коррелировались с присутствием атома галогена в фенильном заместителе гидразоновой части.

Фунгициды используются в сельском хозяйстве и способны полностью или частично подавлять рост болезнетворных паразитарных грибков. Было обнаружено, что тетрамовая кислота, производные тиофена и гидразона проявляют высокую фунгицидную активность. Стремясь открыть новые молекулы-матрицы с высокой противогрибковой активностью, была предложена, синтезирована и оценена серия новых производных 3-(тиофен-2-ил)-1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-она 275-285. содержащих гидразоновую группу, на противогрибковую активность против Fusarium graminearum, Rhizoctorzia solani, Botrytis cinerea и Colletotrichum capsici in vitro (схема 1.36) [104-108]. Полученные результаты свидетельствуют, что производные 3-(тиофен-2-ил)-1,5-дигидро-2Нпиррол-2-она, содержащие гидразоновую группу, могут служить потенциальными структурными матрицами в поисках новых и высокоэффективных фунгицидов.



 $\begin{array}{l} R_1 = H, \, R_2 = 4\text{-}CH_3, \, R_3 = 2\text{-}F \ (\textbf{275}); \, R_1 = H, \, R_2 = 4\text{-}CH_3, \, R_3 = 2\text{-}Cl \ (\textbf{276}); \\ R_1 = H, \, R_2 = 4\text{-}CH_3, \, R_3 = 3\text{-}Cl \ (\textbf{277}); \, R_1 = H, \, R_2 = 4\text{-}CH_3, \, R_3 = 4\text{-}F \ (\textbf{278}); \\ R_1 = H, \, R_2 = 4\text{-}CH_3, \, R_3 = 4\text{-}Cl \ (\textbf{279}); \, R_1 = H, \, R_2 = 4\text{-}CH_3, \, R_3 = 4\text{-}F \ (\textbf{280}); \\ R_1 = H, \, R_2 = 2\text{-}Cl, \, R_3 = 4\text{-}F \ (\textbf{281}); \, R_1 = H, \, R_2 = 3\text{-}Cl, \, R_3 = 4\text{-}F \ (\textbf{282}); \\ R_1 = H, \, R_2 = 4\text{-}F, \, R_3 = 4\text{-}F \ (\textbf{283}); \, R_1 = H, \, R_2 = 4\text{-}Cl, \, R_3 = 4\text{-}F \ (\textbf{284}); \\ R_1 = CH_3, \, R_2 = 4\text{-}OCH_3, \, R_3 = 4\text{-}F \ (\textbf{285}) \end{array}$



В основе создания новых противогрибковых препаратов лежит поиск соединений – ингибиторов хитинсинтазы, так как хитин является структурным компонентом грибковых клеточных стенок, но отсутствует у позвоночных, млекопитающих и людей. Авторами [109-111] синтезирован ряд соединений (схема 1.37), все из которых проявляли противогрибковую активность против роста сельскохозяйственных разрушающих грибов: *Fusarium graminearum*, *Botrytis cinerea* и *Colletotrichum lagenarium*. Наиболее мощный из них **294** проявлял высокую ингибирующую активность по отношению к хитинсинтазе со значением IC₅₀ 64.5 мкмоль/л.



Схема 1.37

Гидразоны **296-298** (рисунок 1.8) [112-114] также проявляют фунгицидную активность, вызывающую 2–3-кратное подавление развития *Fusarium* sporotrichiella var. poae.



Рисунок 1.8 – *N*-ацилгидразоны на основе 2-(2,4-дихлорофенилокси)ацетогидразида 296-298

1.6 Заключение к литературному обзору

N-ацилгидразоны – вещества с широким спектром биологической противотуберкулезной, антибактериальной, противомикробной, активности: противовирусной, противовоспалительной, противоопухолевой, пестицидной и др. Традиционным методом их получения является конденсация гидразидов органических кислот различной природы с соответствующими карбонильными соединениями – альдегидами и кетонами различного строения. Недостатками этого метода являются относительно низкая доступность и неустойчивость карбонильных производных, в особенности альдегидов. Поэтому разработка новых подходов к синтезу соединений с гидразид-гидразоновым фрагментом исходя из субстратов другой природы, например, алкенов является актуальной задачей. Причем примеры их прямого озонолитического превращения в Nацилгидразоны с использованием гидразидов карбоновых кислот в качестве восстановителей промежуточных пероксидов отсутствуют.

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Озонолитическое расщепление алкенов – традиционный и эффективный способ функционализации двойных связей [115-117]. С целью расширения синтетических возможностей озонолитического метода в последние годы в качестве восстановителей первоначально образующихся пероксидных продуктов *N*-содержащие озонолиза активно изучаются органические соединения, 0-И *N*-функционализированные позволяющие однореакторно получать Например, использование пиридина или соединения. третичных аминов, являющихся акцепторами пероксидного кислорода, позволяет в одну стадию получать кислородсодержащие соединения без использования дополнительных восстанавливающих реагентов. Производные гидразина и гидроксиламина проявили себя как эффективные реагенты для однореакторного превращения пероксидных продуктов озонолиза алкенов в гидразоны [117] и оксимы [118], а также карбонильные и карбоксильные производные [117, 118].

Ацилгидразоны (гидразид-гидразоны) в последние годы приобрели большое значение из-за их разнообразных биологических свойств, включая антибактериальную, противогрибковую, противовоспалительную и другие виды активности [119, 120], а также способности к комплексообразованию [121]. Поэтому, несомненно, актуальным является разработка удобных и эффективных способов получения *N*-ацилгидразонов, их синтез и изучение биологической, в том числе фармакологической, активности.

2.1 Гидразиды карбоновых кислот в превращениях пероксидных продуктов озонолиза алкенов

Впервые исследованы гидразиды ряда алифатических и ароматических карбоновых кислот в качестве восстановителей пероксидных продуктов озонолиза алкенов с целью разработки однореакторного синтеза

N-ацилгидразонов, известных своими биологически активными, в том числе фармакологическими, и комплексообразующими свойствами.

В качестве субстратов были выбраны синтетические и природные моно-, ди- и тризамещенные алкены (нон-1-ен 1, (–)- α -пинен 21, (+)-3-карен 22, бетулин 47, диацетат бетулина 48). В качестве реагентов применяли гидразиды карбоновых кислот различной природы и строения: алифатических (каприновая 2 и циклогексановая 3) и ароматических кислот как без заместителей (бензойная 4), так и замещенных (*n*- 5 и *o*- 6 гидроксибензойные), изоникотиновой 7 и никотиновой 8 [122, 123]. Поскольку растворитель имеет важное значение в реакции озонолиза, влияя на строение промежуточных пероксидов и конечных неперекисных продуктов, ее проводили в протонодонорном (MeOH) и апротонных (хлористый метилен и ТГФ) растворителях.

2.1.1 Превращения пероксидных продуктов озонолиза нон-1-ена под действием гидразидов карбоновых кислот

При изучении действия гидразидов карбоновых кислот на пероксидные продукты озонолиза модельного субстрата – нон-1-ена 1 опирались на известные факты о механизме протекания реакции озонолиза, а также ранее полученные результаты по превращениям пероксидов под действием азотсодержащих соединений [124]. Применение азотсодержащих соединений (производные гидроксиламина, семикарбазида И гидразина) В реакциях озонолиза восстановления нон-1-ена 1 в зависимости от используемого растворителя приводит к соответствущим оксимам и гидразонам [125, 126], карбоновым кислотам [127, 128] или сложным эфирам [129, 130]. Гидразиды карбоновых кислот в качестве восстановителей промежуточно образующихся пероксидных продуктов озонолиза нон-1-ена 1 ранее не использовались.

В результате проведенных экспериментов были получены следующие данные, приведенные в схеме 2.1 и таблице 2.1.



Таблица 2.1 – Влияние природы растворителя на выходы продуктов реакции озонолиза-восстановления нон-1-ена 1

Растворитель	MeOH		ΤΓΦ		CH ₂ Cl ₂	
Гидразид	Ацил гидразон	Метил- октаноат	Ацил гидразон	Октановая кислота	Ацил гидразон	Октановая кислота
2	14 (16 %)	11 (35 %)	14 (80 %)	13 (3 %)	14 (78 %)	13 (12 %)
3	15 (60 %)	11 (21 %)	15 (70 %)	13 (22 %)	15 (37 %)	13 (47 %)
4	-	11 (73 %)	16 (32 %)	13 (5 %)	16 (12 %)	13 (30 %)
5	-	11 (89 %)	17 (67 %)	-	17 (37 %)	13 (13 %)
6	18 (24 %)	11 (41 %)	18 (37 %)	13 (31 %)	18 (36 %)	13 (24 %)
7	19 (66 %)	11 (17 %)	19 (22 %)	13 (40 %)	19 (16 %)	13 (63 %)
8	20 (78 %)	11 (8 %)	20 (31 %)	13 (56 %)	20 (24 %)	13 (64 %)

При обработке гидразидом ациклической каприновой кислоты 2 пероксидных продуктов озонолиза нон-1-ена 1 (0 °C) был получен ацилгидразон 14 с выходами от 16 до 80 % (в зависимости от используемого растворителя) в смеси с октановой кислотой 13 или её метиловым эфиром 11. С наименьшим выходом гидразон 14 образуется при проведении реакции в метаноле, в реакционной смеси преобладает метиловый эфир октановой кислоты 11.

При применении гидразида циклогексановой кислоты 3 формирование гидразона 15 в смеси с карбоксильными производными 11 или 13 происходит во

всех растворителях, при этом преимущественное образование гидразона **15** отмечено в метаноле и ТГФ.

Гидразиды бензойной **4** и *о*-гидроксибензойной **6** кислот оказались неэффективными для получения гидразонных производных, приводя с низкими выходами к смесям октановой кислоты **13** и ее метилового эфира **11**.

Отмечена хемоселективная дегидратация 1-метоксиоктилгидропероксида 9, образующегося в МеОН, до метилоктаноата 11 под действием гидразида *n*-гидроксибензойной кислоты 5. Этот же гидразид 5 привел к *N*-октилиден-*n*гидроксибензогидразиду 17 в ТГФ и хлористом метилене, причем в последнем случае с невысоким выходом и в смеси с октановой кислотой 13.

В случае применения гидразидов изоникотиновой 7 и никотиновой 8 кислот для получения целевых ацилгидразонов 19, 20 реакцию следует проводить в MeOH, так как более высокие выходы соединений 19, 20 были достигнуты при использовании метанола.

Можно представить следующую вероятную схему этого процесса в зависимости от природы использованного растворителя. Из первоначально образующихся пероксидов 9 или 10 наряду с целевыми гидразонами 14-20 возможно получение метилоктаноата 11 в метаноле или октановой кислоты 13 в апротонных растворителях (схема 2.2). Активность гидразидов в данном процессе складывается из двух реакций (окислительно-восстановительного взаимодействия с пероксидом и нуклеофильного присоединения к промежуточному альдегиду с последующей дегидратацией до целевых ацилгидразонов), обе из которых усиливаются с увеличением нуклеофильности незамещенного атома азота, что объясняет увеличение активности гидразидов в ряду: *п*-гидроксибензойной 5 < бензойной 4 < o-гидроксибензойной 6 < изоникотиновой 7 < никотиновой 8 <циклогексановой 3 < каприновой 2 кислот. Кроме того, не исключается альдегидной 12 доокисление группы альдегида до кислотной (либо сложноэфирной в метаноле) продуктом окисления гидразидной функции – нитрозооксидом 22 (схема 2.2) [131, 132].



Схема 2.2

Интерпретацию полученных результатов проводили с привлечением современных методов физико-химического анализа. В спектре ЯМР ¹³С соединений **14-20** присутствуют сигналы, характерные для групп CH=N (дублет в области 142-154 м.д.) и C=O (синглет в области 165-170 м.д.); в протонных спектрах – триплет протона группы CH=N в области 6.95-8.13 м.д., а также уширенный синглет протона NH группы в области 6-10 м.д. в зависимости от строения полученного соединения. Соединения **14-20** исключительно в виде (*E*)-изомеров, что подтверждено данными химических сдвигов метильных групп CH₃-C=N в спектрах ЯМР ¹³С, находящихся в сильном поле. В масс-спектрах положительных ионов всех полученных ацилгидразонов присутствует пик соответствующего [М+H]⁺ иона, интенсивность которого составляет 100%. На образование соединений **14-20** указывает и появление полос валентных колебаний связей C=N (1667-1680 см⁻¹), а также связи NH (2929-2967 см⁻¹) в ИК-спектрах.

2.1.2 Превращения пероксидных продуктов озонолиза (–)-α-пинена и (+)-3-карена под действием гидразидов карбоновых кислот

Синтез гибридных молекул, содержащих фрагменты природных соединений и фармакофорные группы, дает возможность получения широкого спектра новых потенциально биологически активных веществ [133, 134]. Так, хвойные растения семейства сосновых Pinaceae являются источником монотерпенов И монотерпеноидов, наличие нативной биологической активности в которых, а также структура (ациклические и бициклические системы с двойными связями и функциональными группами) привлекают внимание химиков-синтетиков для применения их в качестве субстратов для широкого спектра химических другой стороны, гидразидные превращений. С И гидразонные группы присутствуют во многих биологически активных молекулах, придавая им широкий спектр фармакологической активности [135, 136].

В литературе описаны превращения пероксидных продуктов озонолиза (–)α-пинена **23** и (+)-3-карена **24** под действием азотсодержащих соединений (гидроксиламин, семикарбазид, тиосемикарбазид, тозилгидразид, фенилгидразин и их производных) [124-129].

Целью данной работы являлась разработка озонолитического синтеза конъюгатов с ацилгидразонным и монотерпеновым фрагментами исходя из (–)-α-пинена **23** и (+)-3-карена **24** [137-141].

Общая методика синтеза целевых соединений **29-34** и **35-40** заключалась в озонолизе монотерпенов **23** или **24** в МеОН или апротонных (CH₂Cl₂, TГФ) растворителях при 0 °C, последующей обработке образующихся пероксидных продуктов 3 экв. избытком гидразидов **2-8** и выдерживании реакционной смеси при комнатной температуре до исчезновения пероксидов. При проведении такого эксперимента возможно два направления прохождения реакции: с образованием диацилгидразонов **29-34** и **35-40** либо кетокислот **27**, **28** и кетоэфиров **25**, **26**.

На схеме 2.3 в общем виде приведены продукты реакции, а в таблице 2.2 представлены выходы полученных соединений в зависимости от используемого растворителя.



Схема 2.3

|--|

	Растворитель	MeOH	ΤΓΦ	CH ₂ Cl ₂
Субстрат	Гидразид	Продукт, выход	Продукт, выход	Продукт, выход
23	2	25 (67 %)	29 (31 %); 26 (66 %)	29 (70 %); 26 (25 %)
24	2	27 (60 %)	35 (45 %); 28 (30 %)	35 (87 %)
23	3	30 (83 %); 25 (5 %)	30 (76 %); 26 (18 %)	30 (73 %); 26 (14 %)
24	3	36 (85 %); 27 (3 %)	36 (63 %); 28 (17 %)	36 (59 %); 28 (33 %)
23	4	25 (68 %)	31 (37 %); 26 (48 %)	31 (20 %); 26 (60 %)
24	4	37 (52 %); 27 (15 %)	37 (73 %)	37 (54 %); 28 (23 %)
23	5	25 (86 %)	26 (89 %)	26 (54 %)
24	5	27 (72 %)	28 (76 %)	28 (78 %)
23	6	32 (53 %); 25 (5 %)	32 (67 %); 26 (14 %)	32 (70 %); 26 (16 %)
24	6	38 (52 %); 27 (15 %)	38 (56 %)	38 (61 %); 28 (17 %)
23	7	33 (71 %); 25 (10 %)	33 (17 %); 26 (47 %)	33 (24 %); 26 (47 %)
24	7	39 (69 %); 27 (10 %)	39 (21 %); 28 (67 %)	39 (20 %); 28 (52 %)
23	8	34 (82 %); 25 (10 %)	34 (21 %); 26 (55 %)	34 (28 %); 26 (54 %)
24	8	40 (84 %); 27 (10 %)	40 (17 %); 28 (67 %)	40 (18 %); 28 , (32 %)

Нами было установлено, что при обработке гидразидом каприновой кислоты 2 пероксидов, полученных озонолизом терпенов 23 и 24 в ТГФ, ацилгидразоны 29 и 35 образуются в смеси с кетокислотами 26 и 28 соответственно. Хорошие результаты получены при использовании гидразида каприновой кислоты 2 в хлористом метилене: дигидразон 29 из субстрата 23 получен с большим преобладанием в смеси с кетокислотой 26, а дигидразон 35 из субстрата 24 с высоким выходом (87 %) в виде единственного продукта.

При применении гидразида **3** во всех растворителях происходит преимущественное образование целевых диацилгидразонов **30** и **36**. Самые высокие выходы (83 и 85 %) соединений **30** и **36** достигнуты при проведении реакции в метаноле, при этом кетоэфиры **25** и **27** присутствуют в реакционных смесях в незначительных количествах. Самая низкая селективность отмечена при обработке гидразидом циклогексановой кислоты **3** пероксидных продуктов озонолиза 3-карена **24** в хлористом метилене. При использовании апротонных растворителей гидразоны **30** и **36** также получены с хорошими выходами, однако кетокислоты **26** и **28** образуются в несколько большем, по сравнению с кетоэфирами **25** и **27**, количестве.

Ацилгидразон 37 селективно и с высоким выходом получается при действии гидразида бензойной кислоты 4 на пероксидные продукты озонолиза (+)-3-карена 24 в ТГФ, тогда как при проведении аналогичных превращений α-пинена 23 дигидразон 31 образуется в смеси с кетокислотой 26. При применении в CH₂Cl₂ гидразида бензойной кислоты 4 целевые гидразоны 31 и 37 образуются в смеси с кетокислотами 26 и 28.

Гидразид *n*-гидроксибензойной кислоты **5**, в свою очередь, является эффективным реагентом для превращения пероксидных продуктов озонолиза (–)α-пинена **23** и (+)-3-карена **24** в кетокарбоксильные соединения, поскольку в результате проведенных экспериментов установлено, что продуктами реакции с выходами от 54 до 89 % в апротонных растворителях являются кетокислоты **26**, **28**, а в метаноле их метиловые эфиры **25**, **27**. По сравнению с гидразидами каприновой **2**, циклогексановой **3**, бензойной **4** кислот гидразид *n*- гидроксибензойной кислоты более слабым является восстановителем пероксидных продуктов озонолиза тризамещенных бициклических монотерпенов (-)-а-пинена и (+)-3-карена, о чем говорит отсутствие в качестве продуктов реакции диацилгидразонов, но более активным реагентом, вызывающим дегидратацию метоксигидропероксида или перегруппировку озонида и приводящим к кетокарбоксильным соединениям 25-28.

Озонолиз монотерпенов 23 или 24 в МеОН с последующей обработкой пероксидных соединений избытком гидразида изоникотиновой кислоты 7 привел к образованию целевых диацилгидразонов 33 и 38 с выходами около 70 % с примесью небольших количествах (до 10 %) соответствующих метиловых эфиров 25, 27. При восстановлении пероксидов из субстратов 23 и 24 изониазидом 7 в апротонных растворителях ($T\Gamma\Phi$, CH_2Cl_2) наблюдается существенное снижение выходов гидразонов 33, 39 и преимущественное формирование кетокислот 26 и 28. Аналогичное поведение отмечено для гидразида никотиновой кислоты 8, ацилгидразоны 34, 40 с выходами 82-84 % получены в МеОН.

Обратная ситуация наблюдается при использовании гидразида салициловой кислоты 6. Целевые гидразоны 32, 38 с более высокими выходами образуются при проведении реакции в хлористом метилене.

Интерпретацию полученных результатов проводили с привлечением современных методов физико-химического анализа. В спектре ЯМР ¹³С соединений **29-40** присутствуют химические сдвиги, характерные для групп CH=N (дублет в области 136-148 м.д.), C=N (синглет в области 150-157 м.д.) и C=O (синглет в области 165-179 м.д.); в протонных спектрах – триплет протона группы CH=N в области 6.95-8.13 м.д., а также уширенный синглет протона NH группы в области 8-10 м.д. в зависимости от строения полученного соединения. Соединения **29-40** исключительно в виде (*E*)-изомеров, что подтверждено данными химических сдвигов метильных групп CH₃-C=N в спектрах ЯМР ¹³С, находящихся в сильном поле. В масс-спектрах положительных ионов всех полученных ацилгидразонов присутствует пик соответствующего [M+H]⁺ иона, интенсивность которого составляет 100 %. На образование соединений **29-40**

указывает появление полос валентных колебаний связей C=N (1599-1659 см⁻¹) в ИК-спектрах.

Исходя из полученных экспериментальных данных, предложена вероятная схема образования продуктов **25-40** в зависимости от использованного растворителя (схема 2.4). Первоначально образующиеся пероксиды **41** и **42** вступают в окислительно-восстановительное взаимодействие с гидразидом соответствующей кислоты, приводя к кетоальдегидам общей формулы **43**, карбонильные группы которых реагируют с гидразидной, приводя к целевым диацилгидразонам **29-40**.

Образование кетоэфиров или кетокислот может происходить, по нашему мнению, в результате дегидратации метоксигидропероксида **41** или перегруппировки озонида **42**. Кроме того, как и в случае озонолитических превращений нон-1-ена **1**, не исключается доокисление альдегидной группы кетоальдегида **43** до кислотной (либо сложноэфирной в метаноле) продуктом окисления гидразидной функции – нитрозооксидом **22**.



2.1.3 Биологическая активность производных (-)-α-пинена и (+)-3-карена *in silico* и *in vitro*

Среди различных подходов к созданию новых лекарственных препаратов важная роль отводится поиску соединений, обладающих наряду с высокой биологической активностью низкой токсичностью. Например, гидразид изоникотиновой кислоты 7 входит в состав практически всех схем профилактики и лечения туберкулеза, но он токсичен [142], поэтому актуальным остается снижение общей токсичности посредством присоединения его фрагмента к каркасам. Так как производные гидразидов никотиновой 8, различным изоникотиновой 7, салициловой 6 кислот известны своим широким применением в терапии туберкулеза [143], мы изучили соединения 32-34 и 38-40 на вероятность наличия у них фармакологической активности (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Выбранные диацилгидразоны **32-34** и **38-40** для проверки биологической активности *in silico*

С целью прогнозирования свойств синтезируемых молекул удобно применять различные математические модели, количественно описывающие взаимосвязь структуры органических соединений с наличием биологической активности, а также с токсичностью. Нами использован метод анализа QSAR, одним из преимуществ которого является выявление наряду с проявлением биологической активности разных типов токсичности, в том числе острой (LD₅₀).

При проведении QSAR анализа применяли онлайн версию экспертной системы "ОСНЕМ". С использованием обучающих и тестовых выборок [144-146] нами рассчитаны количественная вероятность наличия противотуберкулезной activity_Model_5 активности (Consensus Anti-TB (qualitative)), вероятная минимальная ингибирующая концентрация (M3_T2_Consensus Anti-TB activity MIC, 271938, мг/кг), а также вероятная острая токсичность при пероральном введении мышам (LD₅₀ mouse oral ASNN, мг/кг/день) как исходных гидразидов **6**, 7 и 8, так и целевых гидразонов 32-34, 38-40. При этом расчеты показали значительное увеличение (до 91 %) наличия противотуберкулезной активности для диацилгидразонов изоникотиновой и никотиновой кислоты 33, 34 и 39, 40, а также высокую вероятность (63-74 %) появления активности у производных салицилгидразида 32. **38**. Резкое снижение вероятной минимальной ингибирующей концентрации (MIC) в соединениях 32-34 и 38-40 мы связываем, во-первых, с наличием групп C=N, а во-вторых, с увеличением в молекуле числа фрагментов. Кроме фармакологически активных того, вероятная острая токсичность соединений 32, 33, 34, 38, 39, 40 снижается в 1.5-4 раза по сравнению с исходными гидразидами 6, 7 и 8 (таблица 2.3).

Соединения	Показатель				
	Consensus Anti-TB activity_Model_5 (qualitative) [146]	M3_T2_Consensus Anti-TB activity MIC, 271938, мг/кг [147]	LD ₅₀ mouse oral ASNN, мг/кг/день [145]		
Гидразид никотиновой кислоты 8	активный (55 %)	12.20	487		
Гидразид изоникотиновой кислоты 7	активный (54%)	21.70	585		
Гидразид салициловой кислоты 6	неактивный (55%)	9.60	258		
32	активный (63 %)	1.74	776		
33	активный (91 %)	0.26	1070		
34	активный (65 %)	0.23	975		
38	активный (74 %)	0.87	1020		
39	активный (91 %)	0.13	849		
40	активный (89 %)	0.26	740		

Таблица 2.3 – Результаты расчетов с использованием процедуры прогнозирования QSAR

Сотрудниками лаборатории молекулярной фармакологии и иммунологии Института биохимии и генетики РАН под руководством чл.-корр. РАН, проф. Вахитовой Ю.В. была изучена цитотоксичность соединений 32-34 и 38-40 в отношении условно-нормальной эмбриональной почки человека Hek293 и опухолевых гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, рака толстой кишки человека HTC-116, лейкемии THP-1, карциномы молочной железы MCF-7, аденокарциномы А549, острого Т-клеточного лейкоза Jurkat и нейробластомы человека SH-SY5Y клеточных линий в опытах in vitro. Результаты проведенных исследований показали, что введение в структуру α-пинена фрагмента салицилогидразида приводило к умеренной цитотоксичности соединения 30 в отношении клеточных линий эмбриональной почки человека Hek23, гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, рака толстой кишки человека

Mo	IC50, мкМ							
JNG	Hek293	HepG2	SH-SY5Y	MCF-7	HTC-116	THP-1	Jurkat	
22	$51.43 \pm$	63.43 ± 0.85	27.96 ± 1.56	37.92 ± 1.88	33.18 ± 0.88	20.70 ± 1.82	64.53 ± 3.56	
32	1.83	(p=0.0001)	(p=0.000009)	(p=0.00001)	(p=0.000009)	(p=0.00009)	(p=0.00002)	
33	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
34	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
38	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
39	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
40	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	

Таблица 2.4 – Цитотоксичность соединений 32-34 и 38-40 in vitro

Также отмечаем, что полученные кетокислота 26 и кетоэфиры 25, 27 являются ценными хиральными строительными блоками для получения различных биологически активных соединений. В частности, кетоэфиры 25 и 27 используется в синтезе алкалоида 44 конволутамидина А - агента для лечения лейкемии [147], кетоэфир 27 – для получения эфиров хризантемовой кислоты (общей формулой 45), узкоспецифичных ювеноидов, действующих только на полужесткокрылых семейства красноклопов [148], а кетокислота 26 является ценным хиральным строительным блоком в синтезе феромона 46 виноградного мучнистого червеца – опасного вредителя цитрусовых [149] (схема 2.5).



Таким образом, изучены превращения пероксидных продуктов озонолиза алкенов под действием гидразидов каприновой, циклогексановой, бензойной, о- и *п*-гидроксибензойных, изоникотиновой и никотиновой кислот и разработан однореакторный озонолитический метод получения ацилгидразонов из нон-1-ена, (-)-а-пинена И (+)-3-карена, В том числе оптически активных. Для диацилгидразонов никотиновой, изоникотиновой и салициловой кислот из (-)-апинена и (+)-3-карена спрогнозирована высокая противотуберкулезная активность в сочетании с низкими значениями острой токсичности и минимальной ингибирующей концентрации с помощью моделей QSAR. Установлено, что введение в структуру α-пинена фрагмента салицилогидразида приводило к умеренной цитотоксичности в отношении ряда клеточных линий in vitro.

2.1.4 Синтез С²⁰-ацилгидразонов из бетулина и диацетата бетулина

Тритерпеноиды представляют собой большую и разнообразную группу органических соединений, интерес к которым, прежде всего, обусловлен ростом использования их как субстратов для терапевтических препаратов различного назначения [150]. Бетулин 47 и его диацетат 48 – тритерпеноиды лупанового ряда, широко распространенные в различных растениях, особенно в березовой коре, обладающие широким спектром фармакологической активности [151, 152]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* они продемонстрировали противоопухолевые, противовирусные, гиполипидемические, гепатопротекторные, противовоспалительные и другие виды биологической активности [153].

Различные химические модификации и синтез новых производных бетулина, расширяющих библиотеку потенциально полезных соединений, являются актуальным направлением современной органической химии. С другой стороны, в современной литературе на большом количестве примеров показано, что соединения, содержащие гидразонные фрагменты, обладают различными видами биологической активности [154-156] и комплексообразующими свойствами [157]. В связи с этим целью являлся синтез новых производных

бетулина и диацетата бетулина, содержащих ацилгидразонный фрагмент в положении C²⁰. Следует отметить, что до наших исследований C²⁰-гидразоны, в том числе их ацилпроизводные, из бетулина и диацетата бетулина не получали.

Первоначально нами были изучен озонолиз бетулина **47** и диацетата бетулина **48** в MeOH и CH₂Cl₂ с последующей обработкой образующихся пероксидных продуктов гидразидами **2-8**. Было опробовано применение 1, 2-, 3-, 10- и 15х-кратных избытков исходных гидразидов, использование в качестве растворителей EtOH, MeOH, TГФ, CH₂Cl₂ или смеси MeOH с CHCl₃, а также применение различных количеств уксусной кислоты (от нескольких капель до 30 экв.) и ацетатного буферного раствора (AcOH + AcONa, pH = 6.7) в качестве катализатора реакции конденсации, реакционную смесь нагревали (кипятили), выдерживая от 10 до 144 ч. При этом во всех случаях с хорошим выходом были получены соответствующие кетоны **49**, **50**, гидразоны в данных условиях не образовывались (схема 2.6).



Традиционным способом получения гидразонов является конденсация карбонильных соединений с гидразином или его производными в спиртовых растворителях в присутствии катализаторов [158]. В связи с этим вторым этапом нашей работы являлось создание эффективной методики синтеза кето-

производных бетулина **47** и диацетата бетулина **48** – 3β,28-дигидрокси-20-оксо-29-норлупана **49** и 3β,3,28-диацетоксикси-20-оксо-29-норлупана **50**.

Самым простым методом, позволяющим провести данное превращение, на наш взгляд, является озонолитическое расщепление двойной связи. Способ озонолитического получения нор-кетона 49 ИЗ тритерпеноида 47 с одного традиционных восстановителей использованием ИЗ самых диметилсульфида – описан в работе [159]. Бетулин 47 в растворе CH₂CI₂-MeOH (9:1) озонировали при -76 °C, обрабатывали диметилсульфидом и получили целевой кетон 49 с выходом 70 %, при этом в примесном количестве (10 %) образуется луп-20(29)ен-36,28,30-триол. Также в литературе описан способ получения 20-оксобетулина 49 озонолизом бетулина 47 в CH₂Cl₂ при -60÷-70 °C без дополнительной обработки и указания выхода [160, 161].

В результате нами разработан эффективный способ получения кетонов **49**, **50**, заключающийся в низкотемпературном озонировании тритерпенов **47**, **48** в этиловом спирте с последующей обработкой 15-кратным мольным избытком ледяной уксусной кислоты. В результате после хроматографирования хлороформом на силикагеле кетоны **49**, **50** были выделены с практически количественным выходом (97-98 %) (схема 2.7).



Схема 2.7

Для получения целевых ацилгидразонов к растворам гидразидов кислот 2-8 в этаноле добавляли каталитическое количество AcOH и при нагревании вносили спиртовые растворы кетонов 49, 50. После кипячения в течение 5 ч выделяли целевые продукты 51-64 с выходами от 35 до 53 % (таблица 5). Отмечено, что активность в реакции присоединения-дегидратации возрастает с увеличением нуклеофильности незамещенного атома азота гидразидов кислот в ряду: *о*-гидроксибензойная 6 < n-гидроксибензойная 5 < 6ензойная 4 < никотиновая 8 <изоникотиновая 7 < <циклогексановая 3 < каприновая 2 (схема 2.8).



Схема 2.8

Таблина 2	.5 –	Выхолы	анилгил	разонов :	51-64	в зависимости	от реагентов -	– гилразилов 🤇	2 - 8	3
	•••			p		2		1 mgp monge 2		-

Кетон	Гидразид	Продукт, выход
49	2	51 (48 %)
50	2	58 (52 %)
49	3	52 (49 %)
50	3	59 (53 %)
49	4	53 (46 %)
50	4	60 (45 %)
49	5	54 (39 %)
50	5	61 (35 %)
49	6	55 (41 %)
50	6	62 (39 %)
49	7	56 (42 %)
50	7	63 (44 %)
49	8	57 (41 %)
50	8	64 (43 %)

Отметим, что такие выходы оказались максимальными в данных превращениях несмотря на попытки оптимизации процесса изменением количества реагентов, времени реакции, температуры и растворителей. В частности, нами было опробовано применение 2- и 3-хкратных избытков исходных гидразидов, использование в качестве растворителя EtOH, MeOH или смеси MeOH с CHCl₃, а также применение различных количеств уксусной кислоты (от нескольких капель до 30 экв.) и ацетатного буферного раствора (AcOH + AcONa, pH = 6.7), время реакции (кипячения) варьировалось от 5 до 72 ч.

Кроме того, отмечаем неустойчивость полученных C^{20} -ацилгидразонов. Для них оказалось невозможным применение метода колоночной хроматографии при очистке на силикагеле, так как это приводило к разложению ацилгидразонов до исходных кетонов **49**, что согласуется с известными литературными данными [162]. Исходные кетоны **49**, **50** и гидразиды карбоновых кислот удаляли из реакционной смеси низкотемпературной кристаллизацией в этаноле, получая чистые гидразоны **51-64** в виде фильтратов. После их упаривания получали белые порошки с температурами плавления от 178 до 243 °C.

Структуру полученных соединений устанавливали с помощью ИК, массспектроскопии и спектроскопии ЯМР. В масс-спектрах положительных ионов всех полученных ацилгидразонов присутствует пик соответствующего [М+Н]+ иона, интенсивность которого составляет 100 %. Характеристичными сигналами соединений 51-64, свидетельствующими о прошедшей конденсации, являются сигналы в области 156-159 м.д., соответствующие углеродам групп CH=N, а также 165-174 м.д. для C=O в спектре ЯМР ¹³С, а в протонных спектрах – уширенный синглет протона NH группы в области 6-9 м.д. в зависимости от строения ацилгидразона. Соединения 51-64 образуются полученного исключительно в виде (Е)-изомеров, что подтверждено данными химических сдвигов метильных групп CH₃-C=N в спектрах ЯМР ¹³С, находящихся в сильном поле (15.98-16.15 м.д. для соединений 51-64 соответственно). Кроме того, на образование соединений 51-64 указывает исчезновение в ИК спектрах полосы

1740 см⁻¹, соответствующей валентным колебаниям кетонной группы кетонов **49**, **50** и появление полос валентных колебаний связей C=N (1667-1680 см⁻¹), а также связи NH (2929-2967 см⁻¹).

2.1.5 Цитотоксичность производных бетулина и диацетата бетулина in vitro

Ацилгидразоны 54-57 и 61-64, полученные на основе гидразидов с известной биологической активностью, были лабораторией подвергнуты молекулярной фармакологии и иммунологии Института биохимии и генетики исследованию цитотоксической активности по способности ингибировать рост эмбриональной Hek293 условно-нормальных клеток почки человека и опухолевых клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, рака толстой кишки человека HTC-116, лейкемии THP-1, карциномы молочной железы MCF-7, аденокарциномы A549, острого Т-клеточного лейкоза Jurkat и нейробластомы человека SH-SY5Y клеточных линий в опытах in vitro. Производные 61, 63, 64, полученные конденсацией кетона диацетата бетулина 50 и гидразидов изоникотиновой 7, никотиновой 8 и салициловой 6 кислот проявили умеренную активность против условно-нормальных и опухолевых клеточных линий эмбриональной почки человека Hek293, рака толстой кишки человека HTC-116, лейкемии THP-1, острого Т-клеточного лейкоза Jurkat. Наибольшей активностью среди изученных соединений обладало производное 61 со значениями IC₅₀ в диапазоне 11-40 мкМ в зависимости от клеточной линии. Соединения 54, 55, 57, 62 не подавляли жизнеспособность данных клеточных линий (таблица 2.6).

	IC50, мкМ								
N⁰	Hek293	HTC-116	THP-1	Jurkat	HepG2, SH- SY5Y, MCF-7, A549				
54	>100	>100	>100	>100	>100				
55	>100	>100	>100	>100	>100				
56	>100	71.82 ± 2.12	>100	>100	>100				
57	>100	>100	>100	>100	>100				
61	25.86 ± 0.36	11.38 ± 1.34 (p=0.000009)	$\begin{array}{c} 14.93 \pm 1.63 \\ (p{=}0.00001) \end{array}$	39.96 ± 3.46 (p=0.000009)	>100				
62	>100	>100	>100	>100	>100				
63	50.76 ± 1.47	$\begin{array}{r} 43.50 \pm 2.33 \\ (p=0.000009) \end{array}$	>100	88.45 ± 0.21 (p=0.000009)	>100				
64	47.80 ± 4.14	63.62 ± 4.59 (p=0.0002)	>100	87.58 ± 5.89 (p=0.000009)	>100				

Таблица 2.6 – Цитотоксичность соединений 54-57 и 61-64 in vitro

Таким образом, разработан эффективный синтез с выходом 97-98 % **49**, **50** из бетулина и его диацетата, основанный на низкотемпературном озонолизе бетулина и его диацетата в этиловом спирте и последующей обработке 15кратным мольным избытком ледяной уксусной кислоты. Впервые синтезированы 14 новых C^{20} -ацилгидразонов из бетулина и диацетата бетулина конденсацией в присутствии уксусной кислоты их кетонов с гидразидами каприновой, циклогексановой, бензойной, *орто-* и *пара-*гидроксибензойных, изоникотиновой и никотиновой кислот. Производные **56**, **62-64** на основе бетулина и его диацетата и гидразидов изоникотиновой, никотиновой и салициловой кислот проявили умеренную активность против ряда тестируемых клеточных линий.

2.2 Озонолитические превращения (S)-(-)-лимонена, (R)-(-)-карвона и холестерина в присутствии пиридина

Получение кислородсодержащих терпеноидов из их предшественников представляет как научный, так и практический интерес, поскольку именно окисленные производные терпенов (спирты, альдегиды и кетоны, кислоты и сложные эфиры) являются обнаруженными в природе или получаемыми синтетически душистыми или лекарственными веществами. Удобным и эффективным способом введения в ненасыщенные субстраты *О*-содержащих функциональных групп является озонолитическое расщепление двойных связей. Практический интерес для получения карбонильных соединений в одну стадию представляет озонолиз, осуществляемый в присутствии соединений – акцепторов пероксидного кислорода. Одним из наиболее популярных в современном органическом синтезе вариантов является озонолиз в присутствии пиридина [163, 164].

Нами изучены озонолитические превращения (S)-(-)-лимонена 65, R-(+)карвона 66 и холестерина 67 в хлористом метилене или метаноле в присутствии пиридина.

2.2.1 Озонолитические трансформации (S)-(-)-лимонена в присутствии пиридина

(S)-(-)-Лимонен **65**, выделяемый из масла хвойных игл и шишек *Pinus pinea*, представляет интерес в качестве субстрата для химических трансформаций благодаря наличию двух олефиновых фрагментов – экзо- и эндо-циклических. Такой набор структурных элементов в совокупности с оптической активностью обеспечивает широкие синтетические возможности этого циклодиена, ЧТО используется получения различных функциональных для производных ментанового ряда [165, 166]. а также в синтезе сложных природных малодоступных соединений с практически важными свойствами [167, 168]. В литературе описаны несколько вариантов превращений перекисных продуктов озонолиза этого олефина: под действием окислителей (реактив Джонса [169]) и восстановителей $(PPh_3 [170],$ Zn [171], солянокислые семикарбазид И гидроксиламин [129-131], электролитическое восстановление [172, 173]). Так как в (S)-лимонене 65 возможно озонирование как по одной, так и по обеим двойным связям, выполнены реакции контролируемого и исчерпывающего озонолиза с целью выделения продуктов моно- и ди-окисления.

При озонировании диена 65 в реакцию с озоном в первую очередь вступает наиболее электрононасыщенная тризамещенная двойная связь. Так, окисление

субстрата **65** одним эквивалентом озона приводит к расщеплению эндоциклической двойной связи с образованием ненасыщенных кетоальдегида **68** или кетокислоты **69** в зависимости от используемого растворителя (схема 2.9). Отмечаем, что озонолиз диена **65** в присутствии 2 эквивалентов МеОН проводили в растворе циклогексана, способствующего более селективному протеканию озонолиза по эндо-циклической двойной связи.





Очевидно, что при проведении реакции в хлористом метилене пиридин выступает в качестве акцептора кислорода, восстанавливая промежуточный озонид **70** [174] до кетоальдегида **68**, в метаноле его действие сводится к роли катализатора изомеризации озонида **70** до кетокислоты **69**.

Исчерпывающий озонолиз диена **65** как в хлористом метилене, так и в метиловом спирте в присутствии Ру приводит к дикетокислоте **71**. Однако при проведении реакции в метаноле кислота **71** образуется в смеси с дикетоэфиром **72** (схема 2.10).



Схема 2.10

Формирование в CH₂Cl₂ карбоксильной группы в данных условиях связано, вероятно, с тем, что при избытке озона образуется его комплекс с пиридином, являющийся известным окислителем альдегидов в соответствующие кислоты [175]. Дикетокислота **71** является ожидаемым продуктом изомеризации озонида **73**. Образование метилового эфира **72** в присутствии пиридина возможно, повидимому, в результате метилирования первоначально образующейся кислоты **71**, кислая среда для которого обеспечивается в результате формирования буферной смеси самой кислоты **71** с пиридином (схема 2.11).



2.2.2 Озонолитические трансформации (*R*)-(-)-карвона в присутствии пиридина

Карвон **66** – монотерпеноид ментанового ряда, компонент эфирных масел тмина и укропа, колосовой мяты, известен своими противомикробными, нематицидными, противоопухолевыми и регулирующими рост растений свойствами [176]. *S*- и *R*-карвоны активно используются в синтезах соединений с

71

практически важными свойствами: сескви- [177-180] и дитерпенов [181-183], алколоидов [184, 185], макролидов [186], феромонов насекомых [187, 188], стероидных систем [189, 190].

Большой интерес этот терпеноид представляет в качестве субстрата для химических трансформаций благодаря одновременному наличию в структуре дизамещенной и сопряженной двойных связей. Несмотря на наличие в молекуле карвона двух двойных связей, в литературе представлено лишь несколько примеров озонирования его дигидро- или эпокси- производных [191-196].

Так как в диене **66** возможно озонирование как по одной, так и по обеим двойным связям, нами выполнены реакции контролируемого и исчерпывающего озонолиза с целью выделения продуктов моно- и диокисления.

При окислении диенона **66** в смеси MeOH-Py одним экв. О₃, во-первых, отмечена низкая конверсия (46%) исходного диена, а во-вторых, установлено, что продуктами реакции являются эфирокислота **74** и эфироальдегид **76** (схема 2.12).



Схема 2.12

Исчерпывающий озонолиз карвона **66** в смеси MeOH-Py привел к смеси продуктов, из которой дробной перекристаллизацией были выделены эфирокислота **74** и *бис*-лактон **75** (схема 2.13).


Схема 2.13

Присутствие в спектрах ЯМР С¹³ соединения **74** сигналов в области 208.92, 176.86, 171.90 м.д. свидетельствует о наличии в молекуле карбонильной, карбоксильной и сложноэфирной групп соответственно. В масс-спектре соединения **74** зарегистрирован пик молекулярного иона с массовым значением $[M]^+$ 188. Присутствие пиков 59 ([COOCH₃]⁺), а также 43 ([COCH₃]⁺) указывает на наличие в структуре фрагментов сложноэфирной и ацетильной группы. Пики сигналов 128 и 114, очевидно, результат отщепления от $[M]^+$ нейтральных частиц H₃CCOOH и H₃CCOOCH₃.

На образование циклического продукта **75** указывает наличие в спектрах ЯМР ¹³С слабопольных синглетных сигналов четвертичных атомов при 113.03 м.д. и 172.25 м.д. В спектре содержатся синглетный сигнал метильной группы 23.91 м.д., а также сигнал двух метиленовых групп, выходящих одним пиком при 35.46 м.д. и одной метиновой группы с химическим сдвигом 39.06 м.д. Молекула *бис*-лактона **75** легко протонируется с образованием иона [M+H]⁺ (пик 157).

Соединение **75** относят к лактонам (*бис*-лактонам) Фиттига, для которых в 1901 г. Рудольфом Фиттигом описан синтез из трикарбаллиловой кислоты взаимодействием ее с ангидридами кислот в реакции типа Дакина – Веста [197]. *Бис*-лактон **75** является универсальным мономером в синтезе полиэфиров [198], и в работе [199] показан его синтез из трикарбаллиловой кислоты в присутствии уксусного ангидрида, пиридина и *м*-ксилола. Там же показано, что лактоны такого типа достаточно устойчивы. Так, кетоэфирокислоту **74** получают с выходом 60% из *бис*-лактона **75** перемешиванием в течение нескольких дней при комнатной температуре в безводном диоксане и *N*,*N*-диэтилацетамиде с применением бифункциональных органокатализаторов скварамидного типа.

Наличие в реакционной смеси продукта 74 и отсутствие соединения 75 (по данным ЯМР), очевидно, говорит о том, что лактон 75 является продуктом циклизации кетокарбоксильного производного 74. По нашему мнению, данное превращение может проходить по маршруту, представленному на схеме 2.14. Для подтверждения этого предположения нами выполнено превращение соединения 74 в бис-лактон 75 обработкой 5% раствором соляной кислоты. Кроме того, озонолиза карвона 66 в пиридине и без дальнейшей кислотной обработки образуется лишь эфирокислота 74 (схема 2.13).



Схема 2.14

Зачастую растворитель оказывает решающее влияние как на промежуточные пероксидные, так и конечные продукты реакции. Стабилизация первичных озонидов идет по-разному при проведении реакции В протонодонорных или апротонных растворителях, поэтому нами выполнен озонолиз карвона **66** в CH₂Cl₂.

Сопряжённые карбонильные соединения обладают значительно меньшей способностью реакционной ПО отношению к озону В сравнении С нефункционализированными олефинами [200]. Окисление карвона 66 при 0 °С в присутствии пиридина подтвердило пониженную реакционную СH₂Cl₂ в электронодефицитной способность эндо-циклической лвойной связи по сравнению с винилиденовой и привело к ненасыщенному дикетону 77 с выходом 95 % при неполной конверсии (63 %) субстрата 66. При проведении исчерпывающего озонолиза диенона 66 в системе CH₂Cl₂-Ру была получена кетодикислота 78, помимо которой в реакционной смеси присутствовал соответствующий кетоангидрид 79. На присутствие в смеси ангидрида 79 указывает сигнал в ИК спектре в области 1780.37 см⁻¹, а также сигналы в ЯМР ¹³С реакционной смеси, В которой помимо сигналов спектре углерода 208.17 м.д. (С=О группа), 175.12 м.д. (СООН), соответствующих кетодикислоте **78**, присутствуют сигналы ангидрида **79** (203.18 м.д., 172.73 м.д., 42.63 м.д., 35.19 м.д., 23.33 м.д.). Разделить продукты не удалось, при хроматографировании на силикагеле ангидрид 79 перешел в кислоту 78 (схема 2.15).



Схема 2.15

На схеме 2.16 показан вероятный механизм образования соединений **74** и **78**. Известно, что традиционными пероксидными продуктами озонолиза в апротонных растворителях являются 1,2,4-триоксолановые производные, а в спиртах – соответствующие α-алкоксигидропероксиды. Несмотря на то, что в МеОН более вероятно формирование метоксигидропероксида, в спектре ЯМР ¹³С реакционной смеси были зафиксированы пары третичных углеродных сигналов при 106.51 (105.87) м.д. и четвертичных углеродных атомов при 117.12 (116.59)

м.д., а также два дублета в области 5.55-5.70 м.д. ($J = 4.7 \Gamma$ ц, интенсивность – 1 H) в спектре ЯМР ¹Н, что позволило нам предположить в качестве промежуточного пероксида озонид 80, как и для пероксида в CH₂Cl₂. Отметим, что подобный результат был также получен нами ранее для пероксида при озонолизе Sлимонена [201]. Таким образом, вероятно, α-кетотриоксолан 80 под действием пиридина перегруппировывается по типу реакции Байера-Виллигера [202], приводя к смешанному ангидриду 81. Последний, в зависимости от типа используемого растворителя, превращается в кетоальдегидоэфир 76 (в MeOH) или в кетоальдегидокислоту 82 (в CH₂Cl₂, после гидролиза), доокисление альдегидной группы в которых комплексом пиридина с озоном, являющимся хорошим окислителем [203], приводит к продуктам 74 и 78. Также не исключается вариант 78 образования кетодикислоты В результате гидролиза ангидрида **79**. образующегося в результате отщепления АсОН в молекуле 83 – продукта окисления альдегидной функции ангидрида 81.



Схема 2.16

Для выявления роли пиридина нами был проведен исчерпывающий озонолиз субстрата 66 как в метаноле, так и в хлористом метилене без добавления пиридина. При последующей обработке пиридином в тех же соотношениях в МеОН образующиеся пероксиды не исчезают в течение длительного времени (более двух месяцев), в CH₂Cl₂ пероксиды исчезли в течение 2 недель, при этом происходило осмоление реакционной смеси и образование неидентифицируемой смеси продуктов (схема 2.17).



Таким образом, при исследовании озонолитических трансформаций (*R*)-(-)карвона в апротонном хлористом метилене или протонодонорном метаноле в присутствии пиридина отмечена низкая конверсия исходного диена при осуществлении контролируемого озонолиза обработкой одним экв. озона. Исчерпывающий озонолиз *R*-(-)-карвона в хлористом метилене в присутствии пиридина приводит к 3-ацетилпентадиовой кислоте, в метаноле образуется ее монометиловый эфир и продукт его циклизации *бис*-лактон – 2,8-диоксо-1метилбицикло[3.3.0]октан-3,7-дион.

2.2.3 Озонолитические трансформации холестерина в присутствии пиридина

Холестерин 67 – природный полициклический липофильный вторичный одноатомный спирт, входящий в состав липидной структуры клеточных мембран и обеспечивающий их стабильность. Наличие двойной связи в молекуле холестерина определяет его подверженность окислению различными активными формами кислорода, присутствующими в организме. Интерес к озонолитическому окислению холестерина 67 возрос в 2000-х годах, так как продукты его озонирования стали рассматриваться как возможные биомаркеры некоторых заболеваний, возникающих в результате окисления атеросклеротических бляшек,

основным липидным компонентом которых является холестерин [204-206]. Для создания библиотеки окисленных производных холестерина изучался его озонолиз в инертных растворителях (гексан, CCl₄) [207], хлористом метилене с последующим восстановлением Zn/AcOH [208], в присутствии этанола [209] с образованием озонидов, пероксидов и соответсвующих карбокси-производных.

При озонировании холестерина 67 в CH₂Cl₂ в присутствии 3.5 мольных экв. пиридина при 0 °C нами была получена смесь (1:1) озонида 84 и продукта его изомеризации – кетокислоты 85 (схема 2.18), что было установлено данными спектроскопии ЯМР. В спектрах ЯМР ¹³С наряду с удвоенными сигналами холестанового скелета присутствуют химические сдвиги 102 и 112 м.д., соответствующие атомам углерода триоксоланового фрагмента, а также 208 и 174 м.д., характерные, соответственно, для кето- и карбоксильного атомов углерода. Соотношение соединений 84 И 85 В реакционной смеси определяли сопоставлением интегральной интенсивности протонов СНОО и СО₂Н в спектрах ЯМР ¹Н. Попытка разделения этой смеси колоночной хроматографией на Al₂O₃ привела к разложению озонида 84: в индивидуальном виде была выделена 3βгидрокси-5-оксо-секохолестан-6-овая кислота 85.



Таким образом, озонолиз холестерина в хлористом метилене в присутствии пиридина протекает с образованием смеси 1,2,4-триоксоланового производного и продукта его расщепления – 3β -гидрокси-5-оксо-секохолестан-6-овой кислоты, причем первый нацело изомеризуется в условиях колоночной хроматографии на Al₂O₃ во второй.

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерчески доступные нон-1-ен [CAS 124-11-8], (-)-а-пинен [CAS 80-56-8], (+)-3-карен [CAS 13466-78-9], бетулин (ee 100%, $[\alpha]_{D}^{20} + 32.0$ $[\alpha]_{D}^{20} + 27.0$ (*c* 0.81, CHCl₃) И диацетат бетулина (ee 100%, (с 0.95, CHCl₃) фармацевтической компании «БетулаФарм» (г. Пермь, Россия), (S)-(-)-лимонен [CAS 5989-54-8], (R)-(-)-карвон [CAS 6485-40-1], холестерин [CAS 57-88-5]. Физико-химические методы анализа выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» УфИХ УФИЦ РАН. ИК спектры записывали на приборе IR Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в тонком слое. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 500 [рабочие частоты 500.13 МГц (¹H), 125.47 МГц (¹³C)] в CDCl₃, внутренний стандарт – ТМС. ГЖХ-анализ выполняли на приборе Chrom-5 [длина колонки 1.2 м, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5 %) на носителе Chromaton N-AW-DMCS (0.16-0.20 мм), рабочая температура 50-300 °C], газ-носитель – гелий. Macc-спектры снимали на хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) (шприцевой ввод образца, элюент – ацетонитрил/вода в соотношении 95/5, мл/мин) в режиме регистрации положительных и скорость потока 0.1 отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и -3.5 кВ. Температура интерфейса ХИАД 250 °C, нагревателя – 200 °C, испарителя – 230 °C. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 и 2.5 л/мин соответственно для ИЭР и ХИАД. Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin Elmer 241-MC. Температуры плавления определяли на микростолике "Boetius". Контроль методом TCX проводили на SiO₂ марки Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли SiO₂ (70-230) марки Lancaster (Великобритания). Производительность озонатора «ОГВК-02К» - 40 ммоль О₃/ч. При проведении QSAR анализа использовали онлайн версию экспертной системы "OCHEM" (https://ochem.eu) и модели Consensus Anti-TB activity Model 5 (точность тренировочной выборки: 79 % ± 2.0; точность тестовой выборки: 81 % ± 3.0), M3 T2 Consensus Anti-TB activity (точность

тренировочной выборки: 78 % ± 2.0; точность тестовой выборки: 76 % ± 4.0), LD₅₀ mouse oral ASNN (точность тренировочной выборки: 72 % ± 2.0; точность тестовой выборки: 74 % ± 3.0).

3.1 Описание экспериментов к разделу 2.1

3.1.1 Описание экспериментов к разделу 2.1.1

Общая методика проведения эксперимента. Через раствор 1.0 г (7.92 ммоль) нон-1-ена 1 в 20 мл абс. МеОН или ТГФ или CH₂Cl₂ при 0 °C барботировали озоно-кислородную смесь до поглощения 8 ммоль O₃. Реакционную смесь продували аргоном. Добавляли (0 °C) 15.84 ммоль гидразида соответствующей кислоты 2-8, перемешивали при комнатной температуре до исчезновения пероксидов (72 ч, контроль – йод-крахмальная проба), растворитель отгоняли, остаток растворяли в CHCl₃, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали.

При использовании гидразида 2 при проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (2.2 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.56 г (16 %) ацилгидразона 14 и 0.43 г (35 %) метилоктаноата 11. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (2.1 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 1.88 г (80 %) ацилгидразона 10 и 0.03 г (3 %) октановой кислоты 13. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (2.3 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 1.8 г (80 %) ацилгидразона 10 и 0.03 г (3 %) октановой кислоты 13. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (2.3 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 1.8 г (78 %) ацилгидразона 14 и 0.14 г (12%) октановой кислоты 13.

N-[(1E)-октилиден]деканогидразид 14.

^N∖_{NH}

⁶⁹⁻⁷⁰ °C (ЕtOH). ИК спектр (КВг), *ν*, см⁻¹: 1556 (NH),
1663 (С=N), 3200 (С(=O)NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д: 0.82-0.91 м (6H, С⁹H₃, С¹⁸H₃), 1.18-1.4 м (18H, С⁵⁺⁸H₂, С¹²H₂, С^{14÷17}H₂,), 1.46-1.53 м (2H, С⁴H₂), 1.60-1.67 м (2H, С¹¹H₂), 2.19-2.23 м (2H, С¹⁰H₂), 2.60 т (2H, С³H₂, *J* 7.3Гц), 7.18 т (1H, С²H=N,

J 5.3 Гц), 9.80 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 14.02, 14.05, 22.57, 22.62, 24.56, 24.75, 26.27, 28.99, 29.05, 29.26, 29.33, 29.43, 31.63, 31.69, 31.84, 32.10, 32.53, 147.64 д (CH=N), 176.27 с (C=O). Масс-спектр, m/z (*I*_{omh}, %): [M + H]⁺ 297 (100). Найдено, %: С 72.41, N 9.68, H 12.52. С₁₈H₃₆N₂O. Вычислено, %: С 72.92, N 9.45, H 12.24.

При использовании гидразида **3** при проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (1.84 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 1.10 г (60 %) ацилгидразона **15** и 0.40 г (22 %) метилового эфира октановой кислоты **11**. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (1.80 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.66 г (37 %) ацилгидразона **15** и 0.84 г (47 %) кислоты **13**. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (1.76 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 1.22 г (70 %) ацилгидразона **15** и 0.40 г (23 %) октановой кислоты **13**.

N-[(1E)-октилиден]циклогексанкарбогидразид 15.

 $R_f 0.35$ (гексан–МТБЭ, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 99-100 °С (ЕtOH). ИК спектр (КВг), *v*, см⁻¹: 3212 (NH), 1661 (С=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д: 0.85 т (3H, C⁸H₃, *J* 7.0 Гц), 1.25-1.40 м (14H, C^{4÷7}H₂, C⁴'H₂, 2CH₂^{3'3"}), 1.42-1.55 м (2H, C³H₂), 1.73-1.80 м (4H, 2CH₂^{2',2"}), 2.22-2.25 м (2H, C²H₂), 2.32-2.35 м (1H, C¹'H), 7.19 т (1H, C^{*I*}H=N, *J* 5.3 Гц), 10.20 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 14.89 к (C⁸H₃), 23.31, 27.29, 29.25, 29.88, 30.03, 34.91 все т (C^{2÷7}H₂), 25.70 т (2CH₂^{3'3"}), 26.49 т (C⁴'H₂), 27.09 т (2CH₂^{2',2"}), 40.67 д (C¹'H), 149.65 д (C¹H=N), 165.20 с (C=O). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): [M + H]⁺ 253 (100). Найдено, %: С 71.43; N 10.22; H 11.20. C₁₅H₂₈N₂O. Вычислено, %: С 71.38; N 11.09; H 11.18.

При использовании гидразида **4** при проведении реакции в метаноле получили 1.28 г смеси, разделенной колоночной хроматографией (SiO₂, ПЭ– МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.90 г (73 %) эфира **11**. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка 1.35 г (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.62 г (32%) гидразона **16** и 0.06 г (5 %) октановой кислоты **13**. При

проведении реакции озонолиза в ТГФ после хроматографирования остатка 1.27 г (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.35 г (30 %) октановой кислоты **13** и 0.65 г (33 %) ацилгидразона **16**.

N-[(1E)-октилиден]бензогидразид 16.



^H R_f 0.15 (гексан–МТБЭ, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 154-155 °С (ЕtOH). ИК спектр (КВг), *v*, см⁻¹: 1652 (С=N), 3212 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д: 0.85 т (3H, C⁸H₃, J7.3 Гц), 1.20-1.40 м (6H, C^{4÷6}H₂), 1.52-1.65 м (4H, C³H₂, C⁷H₂), 2.25-2.31 м (2H, C²H₂), 7.30-7.45 м (3H, 3CH^{*apom*}), 7.52 т (1H, C¹H=N, J 7.3 Гц), 7.80 уш.с (1H, NH),8.00 д (2H, 2CH^{*apom*} J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 14.03 к (CH₃), 22.55, 24.76, 28.89, 29.02, 31.60, 34.09 все т (CH₂), 127.51 д (2CH^{*apom*}),129.49 д (2CH^{*apom*}), 130.00 с (С^{*apom*}), 133.29 д (CH^{*apom*}), 153.68 д (CH=N), 170.49с (C=O). Масс-спектр, m/z (*I*_{*omh*., %): [M + H]⁺ 247 (100). Найдено, %: С 73.41, N 11.23, H 9.55. C₁₅H₂₂N₂O. Вычислено, %: С 73.13%, N 11.37, H 9.0.}

При использовании гидразида **5** при проведении реакции в метаноле получили 1.10 г (89 %) метилового эфира **11**. При проведении реакции в CH₂Cl₂ получили 1.39 г (67 %) гидразона **14**. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (1.00 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.13 г (13%) октановой кислоты **13** и 0.40 г (37 %) ацилгидразона **17**.

N-[(1E)-октилиден]-4-гидроксибензогидразид 17.



^H ^{OH} R_f 0.10. (гексан–МТБЭ, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 121-122 °С (ЕtOH). ИК спектр (КВг), *v*, см⁻¹: 1715 (С=О), 1662 (С=N), 3165 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д: 0.88 т (3H, C⁸H₃, *J* 7.4 Гц), 1.10-1.40 м (6H, C^{4÷6}H₂), 1.45-1.65 м (4H, C³H₂, C⁷H₂), 2.25-2.31 м (2H, C²H₂), 6.90 уш.с (1H, NH), 6.85 д (3H, 2CH^{*apom*}, 8.7 Гц), 7.05 уш.с (OH), 7.52 т (1H, C¹H=N, *J* 5.8 Гц), 7.90 д (2H, 2CH^{*apom*} *J* 8.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 14.05 к (CH₃), 22.59, 24.32, 26.99, 29.10, 31.57, 32.16 все т (CH₂), 115.36 д (2CH^{*apom*}), 121.70 с (С^{*apom*}), 131.78 д (2CH^{*apom*}), 153.44 д (CH=N), 161.18 с (Саром-ОН), 167.20 с (С=О). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): [M + H]⁺ 263(100). Найдено, %: С 68.51, N 10.31, Н 8.25. С₁₅Н₂₂N₂O₂. Вычислено, %: С 68.67, N 10.68, H 8.45.

При использовании гидразида 6 при проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (0.70 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.35 г (24%) ацилгидразона **18** и 0.22 г (41 %) метилового эфира октановой кислоты **11**. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (0.78 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.48 г (36%) ацилгидразона **18** и 0.11 г (26 %) октановой кислоты 13. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (0.61 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.19 г (37 %) ацилгидразона 18 и 0.19 г (31 %) октановой кислоты 13.

N-[(1*E*)-Октилиден]-2-гидроксибензогидразид 18.



R_f 0.13. (гексан–МТБЭ, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 120-121 °С (ЕtOH). ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3232 (NH), 1709 (С=О), 1645 (С=N). Спектр ЯМР ¹Н, *δ*, м.д: 0.85 т (3Н, С⁸Н₃, *J* 6.9 Гц), 1.15-1.35 м (8Н, С^{4÷7}Н₂), 1.55-1.64 м (2H, C³H₂), 2.29-2.33 м (2H, C²H₂), 6.75 уш.с (1H, NH), 6.95 д (1H, CH^{аром}, 8.0 Гц), 7.35 уш.с (1H, OH), 7.47-7.54 м (2H, 2CH^{аром}), 7.87 д (1H, CH^{аром}, 7.6 Гц), 8.13 т (1H, C¹H=N, 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, *б*, м.д.: 13.96 к (CH₃), 22.00, 24.70, 28.85, 29.14, 31.57, 34.05 все т (СН₂), 113.75 с (Саром), 118.09 д (СНаром), 119.05 д (СН^{аром}), 129.44 д (СН^{аром}), 134.35 д (СН^{аром}), 154.88 д (СН=N), 160.69 с (С^{аром}-OH), 166.01 с (C=O). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн}, %): [M + H]⁺ 263 (100). Найдено, %: С 68.47, N 10.33, H 8.27. С₁₅H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: С 68.67, N 10.68, H 8.45.

При использовании гидразида 7 при проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (1.26 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.82 г (66 %) ацилгидразона 19 и 0.22 г (17%) метилового эфира октановой кислоты 11. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (1.36 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.22 г (16 %)

ацилгидразона **19** и 0.86 г (63 %) кислоты **13.** При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (1.22 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.28 г (23 %) ацилгидразона **19** и 0.48 г (40 %) октановой кислоты **13**.

N-[(1E)-Октилиден]-4-пиридинокарбогидразид 19.

^N_H, ^N_N R_f 0.20 (гексан–МТБЭ, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 115-116 °С (ЕtOH). ИК спектр (КВг), ν, см⁻¹: 3232 (NH), 1646 (С=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д: 0.89 т (3H, C⁸H₃, J 6.9 Гц), 1.20-1.35 м (8H, C^{4÷7}H₂), 1.41-1.46 м (2H, C³H₂), 2.29-2.39 м (2H, C²H₂), 6.95 т (1H, C¹H=N, J 8.6 Гц), 7.49 д (2H, 2CH^{*apom*} J 9.0 Гц), 8.09 д (2H, 2CH^{*apom*} J 7.3 Гц), 8.5 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 13.99 к (CH₃), 22.58, 23.96, 28.78, 29.66, 31.76, 38.88 все т (CH₂), 129.45 д (2CH^{*apom*}), 138.96 д (CH^{*apom*}), 142.00 д (CH=N), 151.49 д (2CH^{*apom*}), 165.91 с (C=O). Массспектр, m/z (*I*_{*omm*}, %): [M + H]⁺ 248 (100). Найдено, %: С 67.43, N 17.29, H 8.88. С₁₄H₂₁N₃O. Вычислено, %: С 67.98, N 16.99, H 8.56.

При использовании гидразида 8 при проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (1.42 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.80 г (78%) ацилгидразона 20 и 0.14 г (8 %) метилового эфира октановой кислоты 11. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (1.44 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.26 г (24 %) ацилгидразона 20 и 0.92 г (64 %) кислоты 13. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (1.35 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.26 г (31 %) ацилгидразона 20 и 0.84 г (56 %) октановой кислоты 13.

N-[(1*E*)-Октилиден]-3-пиридинокарбогидразид 20.

 28.45, 29.13, 31.77, 38.63 CH₂), 126.21 (CH^{*apom*}), 131.87 (C-C=O), 136.14 (CH^{*apom*}), 149.89 (CH^{*apom*}), 151.55 (CH^{*apom*}), 156.22 (CH=N), 162.63 (C=O). Масс-спектр, m/z (*I*_{*omn*}, %): [M + H]⁺ 248 (100). Найдено, %: С 67.43, N 17.29, H 8.88. C₁₄H₂₁N₃O. Вычислено, %: С 67.98, N 16.99, H 8.56.

ИК и ЯМР спектры метилоктаноата 11 и октановой кислоты 13 идентичны описанным в [125] и [127].

3.1.2 Описание экспериментов к разделу 2.1.2

Общая методика проведения эксперимента. Через раствор 0.5 г (3.6 ммоль) алкена 23 или 24 в 20 мл абс. МеОН или ТГФ или CH₂Cl₂ при 0 °C барботировали озоно-кислородную смесь до поглощения 4 ммоль O₃. Реакционную смесь продували аргоном. Добавляли (0 °C) 11 ммоль гидразидов 2-8 кислот, перемешивали при комнатной температуре до исчезновения пероксидов (контроль йод-крахмальная проба), растворитель отгоняли, остаток растворяли в CHCl₃, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали.

Из (–)- α -пинена 23 при использовании гидразида 2 при проведении реакции в метаноле получили 0.42 г (67 %) кетоэфира 25. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (1.81 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 1.30 г (70%) ацилгидразона 29 и 0.17 г (25 %) кетокислоты 26. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (1.17 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.57 г (31%) ацилгидразона 29 и 0.44 г (66 %) кетокислоты 26.

N'-{(1E)-1-[(1R,3R)-2,2-Диметил-3-{(2E)-2-[2-

(деканкарбонил)гидразинилиден]этил}циклобутил]этилиден}деканогидразид 29.

R_f 0.08 (гексан-МТБЭ, 2:1). Белые

кристаллы, т.пл. 113-114 °С (ЕtOH). [а]_D²⁰ –38° (с 1.15, CH₂Cl₂). ИК спектр (КВr),

ν, см⁻¹: 1652, 1656 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, *δ*, м.д: 0.79 (3H, с, H-9), 0.85 (6H, т, J = 6.5 Гц, H-10', 10"), 1.15 (3H, с, H-10), 1.18-1.40 (26H, м, H-4, 4'-9', 4"-9"), 1.61-1.72 (4H, м, H-3', 3"), 1.78 (3H, с, H-6), 1.96-2.05 (5H, м, H-3, 2', 2"), 2.21-2.35 (2H, м, H-7), 2.60-2.70 (1H, м, H-1), 7.40-7.70 (1H, м, H-8), 9.60 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 50.36 (CH, C-1), 24.49 (C, C-2), 37.69 (CH, C-3), 21.49 (CH₂, C-4), 152.02 (C=N, C-5), 16.18 (CH₃, C-6), 29.39 (CH₂, C-7), 148.46 (CH=N, C-8), 17.15 (CH₃, C-9), 30.19 (CH₃, C-10), 177.72 (2C, C-1',1"), 42.83 (42.95) (2CH₂, C-2', C-2"), 24.80 (2CH₂, C-3', 3"), 31.82 (2CH₂, C-4', 4"), 32.38 (2CH₂, C-5', 5"), 29.24 (4CH₂, C-6', 6", 7', 7"), 33.89 (2CH₂, C-8', 8"), 22.61 (2CH₂, C-9', 9"), 14.06 (2CH₂, C-10',10"). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): [*M*+*H*]⁺ 505 (100.0). Найдено, %: C 70.48, H 11.26, N 11.74. С₂₉H₅₄N₄O₂. Вычислено, %: C 70.97, H 11.08, N 11.42.

Из (+)-3-карена 24 при использовании гидразида 2 при проведении реакции в метаноле получили 0.38 г (60%) кетоэфира 27. При проведении реакции в CH₂Cl₂ получили 1.6 г (87%) гидразона 35. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (1.68 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.66 г (45%) ацилгидразона 35 и 0.20 г (30%) кетокислоты 28.

N-{(2*E*)-1-[(1*S*,3*R*)-3-{(2*E*)-2-[2-(Деканкарбонил)гидразинилиден]этил}-2,2-диметилциклопропил]пропан-2-илиден}-деканогидразид 35.



кристаллы, т.пл. 117-118 °C (ЕtOH). [α]_D²⁰ –20° (с 1.06, CH₂Cl₂). ИК спектр (КВг), ν , см⁻¹: 1652, 1656 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д: 0.71 (3H, с, H-9), 0.85 (6H, с, H-10',10"), 1.09 (3H, с, H-10), 1.20-1.35 (22H, м, H-1,3, 5'-9', 5"-9"), 1.60-1.72 (8H, м, H-3', 3",4', 4"), 1.90 (3H, с, H-6), 2.20-2.27 м (2H, м, H-4), 2.45-2.50 (4H, м, H-2', 2"), 2.53-2.63 (2H, м, H-7), 7.23-7.40 (1H, м, H-8), 9.52 (2H, уш.с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 24.70 (CH, C-1), 21.93 (C, C-2), 22.63 (CH, C-3), 27.44 (CH₂, C-4), 157.76 (C=N, C-5), 15.21 (CH₃, C-6), 20.68 (CH₂, C-7), 142.97 (CH=N, C-8), 11.05 (CH₃, C-9), 27.22 (CH₃, C-10), 177.76 (177.89) (2C, C-1',1"), 34.37 (34.21) (2CH₂, C- 2', C-2"), 27.22 (2CH₂, C-3', 3"), 31.45 (2CH₂, C-4', 4"), 29.00 (30.54) (2CH₂, C-5', 5"), 29.26 (29.65) (4CH₂, C-6', 6", 7', 7"), 31.84 (2CH₂, C-8', 8"), 22.76 (2CH₂, C-9', 9"), 14.07 (2CH₂, C-10',10"). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): [M+H]⁺ 505 (100.0). Найдено, %: С 70.48, Н 11.26, N 11.74. С₂₉H₅₄N₄O₂. Вычислено, %: С 70.97, Н 11.08, N 11.42.

Из (-)- α -пинена 23 при использовании гидразида 3 при проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (1.12 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.93 г (83 %) ацилгидразона 30 и 0.06 г (5 %) кетоэфира 25. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (1.26 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.96 г (76 %) ацилгидразона 30 и 0.23 г (18 %) кетокислоты 26. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (1.01 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.73 г (73 %) ацилгидразона 30 и 0.14 г (14 %) кетокислоты 26.

N'-{(1E)-1-[(1R,3R)-2,2-Диметил-3-{(2E)-2-[2-

(циклогексанкарбонил)гидразинилиден]этил}циклобутил]этилиден}циклоге ксанкарбогидразид 30.



⁹ ¹⁰ ⁶ R_f 0.20 (гексан–МТБЭ, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 205-206 °С (ЕtOH). [α]_D²⁰ +9° (*с* 0.61, CH₂Cl₂). ИК спектр (КBr), v, см⁻¹: 1639, 1659 (С=N), 3030 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д: 1.05 (3H, с, H-10), 1.08 (3H, с, H-9), 1.11 (3H, с, H-6), 1.25-1.38 (2H, м, H-4), 1.52-1.59 (8H, м, H-4', 4", 6', 6"), 1.63-1.76 (12H, м, H-3', 3", 5', 5", 7', 7"), 2.05-2.15 (1H, м, H-3), 2.40-2.60 (4H, H-2',2",H-7), 2.94-3.05 (1H, м, H-1), 7.05-7.13 (1H, м, H-8), 8.85 уп.с. (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 50.21 (CH, C-1), 28.72 (C, C-2), 30.47 (CH, C-3), 24.80 (CH₂, C-4), 150.89 (C, C-5), 15.84 (CH₃, C-6), 28.23 (CH₂, C-7), 146.18 (CH, C-8), 25.09 (CH₃, C-9), 17.18 (CH₃, C-10), 179.12 (178.70) (2C, C-1', 1"), 40.43 (2CH, C-2', 2"), 29.23 (4CH₂, C-3', 3",7', 7"), 25.60 (25.54) (4CH₂, C-4', 4",6', 6"), 25.90 (25.81)

(2СH₂, C-5', 5"). Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн}, %): [*M*+*H*]⁺ 417 (100.0). Найдено, %: С 69.13, H 9.69, N 13.49. С₂₄H₄₀N₄O₂. Вычислено, %: С 69.19, H 9.67, N 13.45.

Из (+)-3-карена 24 при использовании гидразида 3 при проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (1.05 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.89 г (85 %) ацилгидразона 36 и 0.03 г (3 %) метилового эфира 27. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (1.19 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.70 г (59 %) ацилгидразона 36 и 0.39 г (33 %) кетокислоты 28. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (1.34 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.92 г (69 %) ацилгидразона 36 и 0.10 г (17 %) кетокислоты 28.

 $N-\{(2E)-1-[(1S,3R)-3-\{(2E)-2-[2-$

(Циклогексанкарбонил)гидразинилиден]этил}-2,2-

диметилциклопропил]пропан-2-илиден}-циклогексанкарбогидразид 36.



⁶ *R*_f 0.21 (гексан–МТБЭ, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 210-211 °C (ЕtOH). [α]_D²⁰ –15° (*с* 0.49, CH₂Cl₂). ИК спектр (КВг), *v*, см⁻¹: 1644, 1659 (С=N), 3032 (NH). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м.д: 0.75 (3H, с, H-10), 1.17 (3H, с, H-9), 1.20-1.30 (2H, м, H-1, H-3), 1.32-1.45 (8H, м, H-4', 4", 6', 6"), 1.54-1.67 (12H, м, H-3', 3", 5', 5", 7', 7"), 1.75 (3H, с, H-6), 1.91-2.00 (2H, м, H-7), 2.07-2.15 (2H, м, H-4), 2.50-2.65 м (2H, H-2', 2"), 7.15 т (1H, H-8, *J* 4.3 Гц), 9.97 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 22.63 (CH, C-1), 22.92 (С, С-2), 24.45 (CH, C-3), 33.19 (CH₂, C-4), 150.84 (С, С-5), 17.27 (CH₃CN, C-6), 29.63 (CH₂, C-7), 146.14 (CH, C-8), 16.00, 30.56 (2CH₃, C-9, C-10), 179.18 (178.80) (2C, C-1', 1"), 39.81 (2CH, C-2', 2"), 29.30 (4CH₂, C-3', 3", 7', 7"), 25.61 (25.55) (4CH₂, C-4', 4",6', 6"), 25.97 (25.89) (2CH₂, C-5', 5"). Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн}, %): [*M*+*H*]⁺ 417 (100.0). Найдено, %: С 69.23, H 9.64, N 13.39.C₂₄H₄₀N₄O₂. Вычислено, %: С 69.19, H 9.67, N 13.45.

Из (–)-α-пинена **23** при использовании гидразида **4** при проведении реакции в метаноле получили 0.43 г (68 %) метилового эфира **25**. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (1.50 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.30 г (20 %) ацилгидразона **31** и 0.40 г (60 %) кетокислоты **26**. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (1.35 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.55 г (37 %) ацилгидразона **31** и 0.30 г (48 %) кетокислоты **26**.

N'-{(1E)-1-[(1R,3R)-2,2-Диметил-3-{(2E)-2-[2-

(бензил)гидразинилиден]этил}циклобутил]этилиден}бензогидразид 31.



 $_{6'}$ R_f 0.07 (гексан–МТБЭ, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 136-137 °С (ЕtOH). [α]_D²⁰ –16° (с 1.05, CH₂Cl₂). ИК спектр (КВг), *v*, см⁻¹: 1652, 1656 (С=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д: 0.81 (3H, с, H-9), 1.10-1.20 (2H, м, H-4), 1.25 (3H, с, H-10), 1.85 (3H, с, H-6), 2.00-2.10 (1H, м, H-3), 2.15-2.40 (3H, м, H-1, 7), 7.35-7.43 (2H, м, H-4', 4",6', 6"), 7.45-7.52 (H, м, H-8), 7.75-7.83 (4H, м, H-3', 3", 7', 7"), 7.84-7.90 (2H, м, H-5', 5"), 10.50 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 54.19 (CH, C-1), 29.36 (C, C-2), 37.47 (CH, C-3), 22.99 (CH₂, C-4), 151.20 (C=N, C-5), 16.86 (CH₃, C-6), 34.87 (CH₂, C-7), 143.36 (CH=N, C-8), 19.13 (CH₃, C-9), 30.13 (CH₃, C-10), 168.36 (170.44) (2C, C-1',1"), 133.36 (2C, C-2', 2"), 127.21 (127.43) (4CH, C-4', 4",6', 6"), 128.63 (128.70) (4CH, C-3', 3",7', 7"), 130.34 (2C, C-5', 5"). Macc-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн}, %): [*M*+*H*]⁺ 405 (100.0). Найдено, %: C 71.65, H 6.64, N 13.91. С₂₄H₂₈N₄O₂. Вырчислено, %: C 71.26, H 6.97, N 13.85.

Из (+)-3-карена 22 при использовании гидразида 4 при проведении реакции в метаноле получили 0.33 г (53 %) метилового эфира 27. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (1.30 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.79 г (54%) ацилгидразона **36** и 0.15 г (23 %) кетокислоты **28**. При проведении реакции в ТГФ получили 1.08 г (73 %) гидразона **36**. *N*-{(2*E*)-1-[(1*S*,3*R*)-3-{(2*E*)-2-[2-(Бензил)гидразинилиден]этил}-2,2диметилциклопропил]пропан-2-илиден}-бензогидразид 37.



 R_{f} 0.07 (гексан–МТБЭ, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 139-140 °С (ЕtOH). [а]_D²⁰ -8° (с 0.95, CH₂Cl₂). ИК спектр (КВr), *v*, см⁻¹: 1652, 1656 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, *δ*, м.д: 0.87 (3H, с, H-9), 1.08 (3H, с, H-10), 1.20-1.43 (2Н, м, Н-1,2), 1.50-1.70 (2Н, м, Н-7), 1.87 (3Н, с, Н-6), 2.20-2.35 (2Н, м, Н-4), 7.32-7.43 (2Н, м, Н-4', 4",6', 6"), 7.45-7.52 (Н, м, Н-8), 7.70-7.83 (4Н, м, Н-3', 3", 7', 7"), 7.85-7.90 (2H, м, H-5', 5"), 9.95 (2H, уш.с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³С, *б*, м.д.: 24.54 (CH, C-1), 21.92 (C, C-2), 21.43 (CH, C-3), 29.32 (CH₂, C-4), 153.32 (C=N, C-5), 15.24 (CH₃, C-6), 22.59 (CH₂, C-7), 136.13 (CH=N, C-8), 14.10 (CH₃, C-9), 28.77 (CH₃, C-10), 171.42 (2C, C-1',1"), 131.51 (132.19) (2C, C-2', 2"), 127.47 (127.57) (4CH, C-4', 4",6', 6"), 128.64 (128.65) (4CH, C-3', 3",7', 7"), 130.20 (2C, C-5', 5"). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): [M+H]⁺ 405 (100.0). Найдено, %: С 71.65, Н 6.64, N 13.91. С₂₄Н₂₈N₄O₂. Вычислено, %: С 71.26, Н 6.97, N 13.85.

Из (–)-α-пинена **23** при использовании гидразида **5** при проведении реакции озонолиза в метаноле получили 0.62 г (86 %) метилового эфира **25**. При проведении реакции в CH₂Cl₂ получили 0.54 г (89 %) кетокислоты **26**. При проведении реакции озонолиза в ТГФ получили 0.29 г (52 %) кетокислоты **26**.

Из (+)-3-карена 24 при использовании гидразида 5 при проведении реакции в метаноле получили 0.48 г (72 %) метилового эфира 27. При проведении реакции в CH₂Cl₂ 0.49 г (76%) кетокислоты 28. При проведении реакции в ТГФ получили 0.49 г (72%) кетокислоты 28.

Из (–)- α -пинена **23** при использовании гидразида **6** при проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (1.17 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.85 г (53 %) ацилгидразона **7** и 0.04 г (5 %) кетоэфира **25**. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (1.35 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 1.12 г (70%) ацилгидразона **32** и 0.11 г (16 %) кетокислоты 26. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (1.52 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 1.07 г (67 %) ацилгидразона 32 и 0.10 г (14 %) кетокислоты 26.

N'-{(1E)-1-[(1R,3R)-2,2-Диметил-3-{(2E)-2-[2-(2гидроксибензил)гидразинилиден]этил}циклобутил]этилиден}-2гидроксибензогидразид 32.



Из (+)-3-карена 24 при использовании гидразида 6 при проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (1.20 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.83 г (52 %) ацилгидразона 37 и 0.11 г (15 %) метилового эфира 27. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (1.49 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.97 г (61 %) ацилгидразона 37 и 0.12 г (17 %) кетокислоты 28. При проведении реакции озонолиза в ТГФ после хроматографирования остатка (1.68 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.90 г (56 %) ацилгидразона **35** и 0.13 г (19 %) кетокислоты **28**.

Гидроксибензил)гидразинилиден]этил}-2,2-диметилциклопропил]пропан-2илиден}-2-гидроксибензогидразид 38.

 R_f 0.30 (гексан-МТБЭ,

2:1).

Белые



кристаллы, т.пл. 165-166 °С (ЕtOH). [α]_D²⁰ +7° (*с* 0.62, CHCl₃,). ИК спектр (KBr), *v*, см⁻¹: 1645, 1652 (C=N), 3062 (NH), 3225 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.95 (3H, c, H-10), 1.10 (3H, c, H-9), 1.20-1.35 (1H, м, H-1), 1.40-1.50 (1H, м, H-3), 1.82 (3H, c, H-6), 1.95-2.25 (2H, м, H-7), 2.28-2.48 (2H, м, H-4), 6.78-7.00 (4H, м, H-4', 4", 6', 6"), 7.30-7.45 (4H, м, H-3', 3", 5', 5"), 7.71, 7.73 оба уш.с (2H, 2NH и 2H, 2OH), 7.82-7.86 (1H, м, H-8). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 26.37 (CH, C-1), 19.25 (C, C-2), 25.45 (CH, C-3), 33.48 (CH₂, C-4), 155.52 (C, C-5), 17.07 (CH₃CN, C-6), 27.97 (CH₂, C-7), 143.79 (CH, C-8), 28.62 (CH₃, C-9), 14.18 (CH₃, C-10), 168.59 (2C, C-1', 1"), 114.87 (2C, C-2', 2"), 127.51 (2CH, C-3', 3"), 119.00 (2CH, C-4', 4"), 133.52 (2CH, C-5', 5"), 117.01 (2CH, C-6', 6"), 159.21 (2C-OH, C-7', 7"). Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн}, %): [*M*+*H*]⁺ 437 (100.0). Найдено, %: C 66.03, H 6.46, N 12.83.C₂₄H₂₈N₄O₂. Вычислено, %: C 66.05, H 6.50, N 12.81.

Из (–)- α -пинена 23 при использовании гидразида 7 при проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (1.59 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 1.05 г (71 %) ацилгидразона 33 и 0.07 г (10 %) метилового эфира 25. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (1.15 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.36 г (24 %) ацилгидразона 33 и 0.35 г (52 %) кетокислоты 26. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (1.43 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.25 г (17 %) ацилгидразона 33 и 0.32 г (47 %) кетокислоты 26. N'-{(1E)-1-[(1R,3R)-2,2-Диметил-3-{(2E)-2-[2-(4пиридин)гидразинилиден]этил}циклобутил]этилиден}-4пиридинкарбогидразид 33.



⁹ ¹⁰ ^{5"} R_f 0.25 (гексан–МТБЭ, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 173-174 °С (ЕtOH). [α]_D²⁰ –14° (*c* 0.192, CH₂Cl₂). ИК спектр (КВг), *v*, см⁻¹: 1599 (С=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д: 0.75-0.90 (2H, м, H-1, H-3), 0.95 (3H, с, H-9), 1.05 (3H, с, H-10), 2.15 (3H, с, H-6), 2.20-2.35 (4H, м, H-4, H-7), 7.45 (1H, м, H-8), 7.50 – 7.70 (4H, м, H-3', 3", 6, 6"), 8.40-8.70 (4H, м, H-4', 4", 5', 5"), 9.25 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 23.01 (CH, C-1), 19.10 (С, С-2), 23.23 (CH, C-3), 32.86 (CH₂, C-4), 163.34(С, С-5), 14.55 (CH₃, C-6), 29.86 (CH₂, C-7), 149.22 (CH, C-8), 29.17 (CH₃, C-9), 20.04 (CH₃, C-10), 164.34 (2C, C-1', 1"), 139.90 (2C, C-2', 2"), 121.24 (121.35) (4CH, C-3', 3", 6', 6"), 150.14 (150.29) (4CH, C-4', 4", 5', 5"). Массспектр, *m*/*z* (I_{0TH} , %): [*M*+*H*]⁺ 407 (100.0). Найдено, %: С 65.12, H 6.40, N 20.61. C₂₂H₂₆N₆O₂. Вычислено, %: С 65.01, H 6.45, N 20.68.

Из (+)-3-карена 23 при использовании гидразида 7 при проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (1.34 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 1.02 г (69 %) ацилгидразона **39** и 0.07 г (10 %) кетоэфира **27**. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (1.30 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.30 г (20 %) ацилгидразона **39** и 0.35 г (52 %) кетокислоты **28**. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (1.33 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.31 г (21 %) ацилгидразона **39** и 0.45 г (67 %) кетокислоты **28**. *N*-{(2*E*)-1-[(1*S*,3*R*)-3-{(2*E*)-2-[2-(4-Пиридин)гидразинилиден]этил}-2,2диметилциклопропил]пропан-2-илиден}-4-пиридинкарбогидразид 39.



⁴ R_f 0.25 (гексан–МТБЭ, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 170-171 °С (ЕtOH). [α]_D²⁰ –5° (*c* 1.1, CH₂Cl₂). ИК спектр (КВг), *ν*, см⁻¹: 1601 (С=N). Спектр ЯМР ¹Н, *δ*, м.д: 1.10 (3H, c, H-10), 1.15 (3H, c, H-9), 1.60-1.70 (2H, м, H-4), 1.85 (3H, c, H-6), 1.90-2.05 (1H, м, H-1), 2.10-2.35 (2H, м, H-7), 2.50-2.70 (1H, м, H-3), 7.40-7.60 (4H, м, H-3', 3", 6, 6"), 7.70-7.80 (1H, м, H-8), 8.40-8.70 (4H, м, H-4', 4", 5', 5"), 10.10 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 30.43 (CH, C-1), 43.44 (C, C-2), 49.14 (CH, C-3), 34.59 (CH₂, C-4), 162.41 (C, C-5), 18.29 (CH₃, C-6), 24.22 (CH₂, C-7), 153.27 (CH, C-8), 26.70 (CH₃, C-9), 22.48 (CH₃, C-10), 162.91 (2C, C-1', 1"), 139.95 (2C, C-2', 2"), 121.32 (121.53) (4CH, C-3', 3", 6', 6"), 150.16 (150.33) (4CH, C-4', 4", 5', 5"). Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн}, %): [*M*+*H*]⁺ 407 (100.0). Найдено, %: C 65.10, H 6.39, N 20.63. C₂₂H₂₆N₆O₂. Вычислено, %: C 65.01, H 6.45, N 20.68.

Из (–)- α -пинена 23 при использовании гидразида 8 при проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (1.64 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 1.30 г (82 %) ацилгидразона 34 и 0.17 г (10 %) метилового эфира 25. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (1.05 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.29 г (28 %) ацилгидразона 34 и 0.57 г (54 %) кетокислоты 26. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (1.37 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.28 г (21 %) ацилгидразона 34 и 0.75 г (55 %) кетокислоты 26. N'-{(1E)-1-[(1R,3R)-2,2-Диметил-3-{(2E)-2-[2-(4пиридин)гидразинилиден]этил}циклобутил]этилиден}-4пиридинкарбогидразид 34.



 r_{g}^{2} 10 г г r_{g}^{2} R_{f} 0.26 (гексан–МТБЭ, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 185-186 °С (ЕtOH). [α]_D²⁰ –12° (*c* 0.186, CH₂Cl₂). ИК спектр (КВг), *v*, см⁻¹: 1585 (С=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.65-0.85 (2H, м, H-1, H-3), 0.90 (3H, с, H-9), 1.15 (3H, с, H-10), 2.05 (3H, с, H-6), 2.20-2.40 (4H, м, H-4, H-7), 7.77 (1H, м, H-8), 7.40-7.50 (2H, м, H-5', 5"), 8.46-8.56 (4H, м, H-4', 4", 6', 6"), 9.34-9.40 (2H, м, H-3', 3"), 10.50 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 14.47 (CH₃, C-6), 18.44 (C, C-2), 19.78 (CH₃, C-10), 22.98 (CH, C-1), 23.45 (CH, C-3), 29.14 (CH₃, C-9), 29.76 (CH₂, C-7), 32.46 (CH₂, C-4), 126.21 (2C, C-5', 5"), 131.87 (2C, C-2', 2"), 136.14 (2C, C-6', 6"), 149.29 (2C, C-4', 4"), 151.14 (2C, C-3', 3"), 155.47 (CH, C-8), 157.31 (C, C-5), 167.90 (2C, C-1', 1"). Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн}, %): [*M*+*H*]⁺ 407 (100.0). Найдено, %: C 65.12, H 6.40, N 20.61. C₂₂H₂₆N₆O₂. Вычислено, %: C 65.01, H 6.45, N 20.68.

Из (+)-3-карена 24 при использовании гидразида 8 при проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (1.35 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 1.13 г (84 %) ацилгидразона 40 и 0.13 г (10%) метилового эфира 27. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (1.47 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.26 г (18 %) ацилгидразона 40 и 0.47 г (32 %) кетокислоты 28. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (1.42 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1 \rightarrow 1:1) получили 0.24 г (17 %) ацилгидразона 40 и 0.95 г (67 %) кетокислоты 28. *N*-{(2*E*)-1-[(1*S*,3*R*)-3-{(2*E*)-2-[2-(4-Пиридин)гидразинилиден]этил}-2,2диметилциклопропил]пропан-2-илиден}-4-пиридинкарбогидразид 40.



R_f 0.33 (гексан–МТБЭ, 2:1). Белые кристаллы,

т.пл. 170-171 °С (ЕtOH). $[\alpha]_D^{20}$ –8° (0.144, CH₂Cl₂). ИК спектр (КВг), *v*, см⁻¹: 1589 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д: 1.07 (3H, c, H-10), 1.14 (3H, c, H-9), 1.56-1.71 (2H, м, H-4), 1.87 (3H, c, H-6), 1.95-2.05 (1H, м, H-1), 2.13-2.40 (2H, м, H-7), 2.50-2.70 (1H, м, H-3), 7.05-7.15 (1H, м, H-8), 7.45-7.65 (2H, м, H-5', 5"), 8.50-8.75 (4H, м, H-4', 4", 6', 6"), 9.35-9.50 (2H, м, H-3', 3"), 10.47 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 18.49 (CH₃, C-6), 22.36 (CH₃, C-10), 24.55 (CH₂, C-7), 26.98 (CH₃, C-9), 30.33 (CH, C-1), 34.78 (CH₂, C-4), 44.44 (C, C-2), 49.56 (CH, C-3), 125.17 (2C, C-5', 5"), 132.12 (2C, C-2', 2"), 136.47 (2C, C-6', 6"), 150.03 (2C, C-4', 4"), 152.31 (2C, C-3', 3"), 156.81 (CH, C-8), 159.41 (C, C-5), 168.78 (2C, C-1', 1"). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): [*M*+*H*]⁺ 407 (100.0). Найдено, %: C 65.10, H 6.39, N 20.63. C₂₂H₂₆N₆O₂. Вычислено, %: C 65.01, H 6.45, N 20.68.

 $R_f 0.44$ (гексан–МТБЭ, 2:1), [α]_D²³ –24.8° (0.73, CH₂Cl₂). ИК и ЯМР спектры соединения **25** идентичны описанным в [127].

ЯМР спектры соединения 27 идентичны описанным в [126].

[(1R,3R)-3-Ацетил-2,2-диметилциклобутил]уксусная кислота 26.

ЯМР спектры соединения 26 идентичны описанным в [127].

[(1*R,*3*S*)-2,2-Диметил-3-(2-оксопропил)циклопропил]уксусная кислота

CO₂H

28.

 \ddot{O} К $R_f 0.19$ (гексан–МТБЭ, 4:1), [α]_D²⁰ –14° (с 2.23, CH₂Cl₂). ИК и ЯМР спектры соединения **28** идентичны описанным в [127].

3.1.3 Описание экспериментов к разделу 2.1.3. Общая методика получения кетонов 47, 48

Через раствор 2.00 г (3.80 ммоль) бетулина **47** или диацетата бетулина **48** в 150 мл абс. ЕtOH при -70 °C барботировали озоно-кислородную смесь до поглощения 4.00 ммоль O₃. Реакционную смесь продували аргоном. Добавляли (0°C) 57.00 ммоль 4 мл AcOH, перемешивали при комнатной температуре до исчезновения пероксидов (24 ч, контроль – йод-крахмальная проба). Упаривали растворитель, вакуумировали для отгона остатка уксусной кислоты. При использовании уксусной кислоты после хроматографирования остатка (SiO₂, CHCl₃) получили 1.96 г (98 %) 20-оксобетулина **49** и 1.94 г (97 %) 3β,3,28-диацетоксикси-20-оксо-29-норлупана **50**.

3β,28-Дигидрокси-20-оксо-29-норлупан 49.



^{но} Т. пл. 212-214 °С (СНСl₃). Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С идентичны описанным ранее [210].

3β,28-Диацетокси-20-оксо-29-норлупан 50.



^{H₃COCO} Т. пл. 222-223 °C (CHCl₃). Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С идентичны описанным ранее [211].

Общая методика получения ацилгидразонов 51-64

Гидразид карбоновой кислоты **2-9** (0.23 ммоль) растворяли в 7.5 мл ЕtOH и добавляли 2 капли ледяной AcOH. В полученный раствор по каплям вносили раствор 0.10 г (0.23 ммоль) 3β ,28-дигидрокси-20-оксо-29-норлупана **49** или 3β ,3,28-диацетоксикси-20-оксо-29-норлупана **50** в 7.5 мл ЕtOH и кипятили в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали и вакуумировали. Остаток растворяли в 1 мл ЕtOH и охлаждали в морозильной камере (-10 °C). Осадок отфильтровывали, фильтрат, содержащий целевые гидразоны **51-64**, упаривали.

N'-(20-[3-Гидрокси-28-(гидроксиметил)-4,4,8,10,14пентаметиликозагидро-1*Н*-циклопента[*a*]кризен-1ил]этилиден)деканогидразид 51.



Получили 0.07 г (48 %). R_f 0.25 (этилацетат), [α]_D²⁰ +14°

(с 0.97, CHCl₃). Белый порошок, т.пл. 202-203 °C (ЕtOH). ИК спектр (КВг), *v*, см⁻¹: 2941 (NH), 1680 (С=N). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м.д: 0.75 с (3H, CH₃), 0.80 с (3H, CH₃),0.85 с (3H, CH₃), 0.95 с (3H, CH₃), 1.00 с (3H, CH₃), 1.05 с (3H, CH₃), 1.75 с (3H, CH₃), 2.02-2.10 м (2H, CH₂C(O)), 2.50-2.70 м (1H, CHC=N), 3.10-3.20 м (1H, CHOH), 3.20-3.30 м (1H, CH₂OH), 3.70-3.80 м (1H, CH₂OH), 9.00 уш.с (1H, NH).

Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 170.16 (C=O), 156.59 (CH=N), 78.92, 60.43, 55.30, 52.08, 50.27, 49.62, 47.80, 47.58, 42.62, 40.89, 38.72, 38.65, 37.14, 36.65, 34.21, 33.93, 31.91, 31.85, 29.53, 29.49, 29.42, 29.29, 28.86, 27.98, 27.30, 27.24, 26.97, 25.41, 22.65, 20.85, 20.82, 18.27, 16.06, 15.92, 15.38, 14.62, 14.08. Масс-спектр, m/z ($I_{omh.}$, %): [M + H]⁺ 613 (100). Найдено, %: С 76.45, N 4.60, H 11.15. С₃₉H₆₈N₂O₃. Вычислено, %: С 76.41, N 4.57, H 11.18.

N'-{(1E)-1-(20-[3-Гидрокси-28-(гидроксиметил)-4,4,8,10,14пентаметиликозагидро-1H-циклопента[a]кризен-1ил]этилиден)}циклогексанкарбогидразид 52.



^{H0} Πолучили 0.06 г (49 %). R_f 0.27 (этилацетат), [α]_D²⁰ +17° (с 0.84, CHCl₃). Белый порошок, т.пл. 195-196 °C (EtOH). ИК спектр (KBr), *ν*, см⁻¹: 2929 (NH), 1669 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м.д: 0.68 с (3H, CH₃), 0.75 с (3H, CH₃), 0.90 с (3H, CH₃),1.15 с (3H, CH₃), 1.18 с (3H, CH₃), 1.98 с (3H, CH₃), 2.50-2.60 м (1H, CHC=N), 3.05-3.15 м (1H, H-3), 3.20 и 3.70 дд (2H, H-28, J = 10.7), 4.30 уш. с (2H, 2OH), 9.10 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 174.77 (C=O), 157.35 (CH=N), 78.84, 59.98, 55.21, 52.10, 50.18, 49.86, 47.73, 47.53, 43.55, 42.49, 40.83, 38.63, 36.72, 36.16, 34.09, 33.92, 29.25, 29.22, 28.84, 27.93, 27.11, 26.89, 25.87, 25.72, 25.55, 20.89, 20.77, 18.23, 16.00, 15.85, 15.39, 14.60. Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): [M + H]⁺ 569 (100). Найдено, %: С 75.98, N 4.96, H 10.58. C₃₆H₆₀N₂O₃. Вычислено, %: С 76.00, N 4.92, H 10.63. N'-{(1E)-1-(20-[3-Гидрокси-28-(гидроксиметил)-4,4,8,10,14пентаметиликозагидро-1*H*-циклопента[*a*]кризен-1ил]этилиден)}бензогидразид 53.



но Получили 0.06 г (46 %). $R_f 0.26$ (этилацетат), $[\alpha]_D^{20} + 11^\circ$ (с 0.78, CHCl₃). Белый порошок, т.пл. 178-179 °C (EtOH). ИК спектр (KBr), *v*, см⁻¹: 2935 (NH), 1668 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д: 0.83 с (3H, CH₃), 0.95 с (3H, CH₃), 0.99 с (3H, CH₃), 1.02 с (3H, CH₃), 1.24 с (3H, CH₃), 1.69 с (3H, CH₃C=N), 2.50-2.60 м (1H, CHC=N), 3.10-3.20 м (1H, CHOH), 3.20-3.30 м (1H, CH₂OH), 3.70-3.90 м (1H, CH₂OH), 7.13 уш.с (3H, NH, OH, OH), 7.30-7.50м (3H, 3CH^{apom}), 7.70-7.85 м (2H, 2CH^{apom}). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 168.50 (C=O), 159.50 (CH=N), 133.56 (CH^{apom}), 131.85 (С^{аром}), 128.68 (2CH^{apom}), 127.04 (2CH^{apom}), 78.91, 60.29, 55.30, 50.22, 49.64, 47.69, 47.63, 45.15, 40.88, 40.82, 38.66, 37.13, 36.70, 34.49, 34.13, 29.66, 28.90, 27.99, 27.31, 26.91, 25.47, 20.81, 18.26, 16.05, 15.91, 15.41, 14.93, 14.66, 14.56. Масс-спектр, m/z ($I_{omnt.}$, %): [M + H]⁺ 563 (100). Найдено, %: C 76.85, N 5.00, H 9.64. C₃₆H₅₄N₂O₃. Вычислено, %: C 76.82, N 4.97, H 9.67.

2-Гидрокси-*N*'-{(1*E*)-1-(20-[3-гидрокси-28-(гидроксиметил)-4,4,8,10,14пентаметиликозагидро-1*H*-циклопента[*a*]кризен-1ил]этилиден)}бензогидразид 54.



но Получили 0.05 г (41 %). R_f 0.25 (этилацетат), $[\alpha]_D^{20}$ +19° (с 1.02, CHCl₃). Белый порошок, т.пл. 243-244 °C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2967 (NH), 1667 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д: 0.80 с (3H, CH₃), 0.85 с (3H, СН₃), 0.95 с (3H, CH₃), 1.07 с (3H, CH₃), 1.27 с (3H, CH₃), 1.87 с (3H, CH₃), 2.55-2.60 м (1H, CHC=N), 3.00-3.10 м (1H, CHOH), 3.20-3.35 м (1H, CH₂OH), 3.60-3.70 м (1H, CH₂OH), 6.55-6.60 м (2H, 2CH^{аром}), 6.70-6.90 (2H, 2CH^{аром}), 7.85 уш.с (1H, NH), 7.93 с (3H, 3OH). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 165.49 (C=O), 160.11 (С^{*аром*}-OH), 159.35 (CH=N), 131.73 (СН^{*аром*}), 126.49 (СН^{*аром*}), 121.66 (СН^{*аром*}), 120.56 (СН^{*аром*}), 115.14 (С^{*аром*}) 78.79, 60.04, 55.23, 50.21, 49.71, 47.74, 46.30, 42.51, 40.77, 38.77, 38.63, 37.10, 36.18, 34.10, 33.89, 29.62, 28.82, 27.87, 27.20, 26.88, 24.99, 20.78, 18.22, 15.98, 15.82, 15.31, 14.58, 14.36. Масс-спектр, m/z (*I*_{*отн.*, %): [M + H]⁺ 579 (100). Найдено, %: С 74.72; N 4.86; H 9.42. С₃₆H₅₄N₂O₄. Вычислено, %: С 74.70; N 4.83; H 9.40.}

4-Гидрокси-N'-{(1*E*)-1-(20-[3-гидрокси-28-(гидроксиметил)-4,4,8,10,14пентаметиликозагидро-1*H*-циклопента[*a*]кризен-1-

ил]этилиден)}бензогидразид 55.



Получили 0.05 г (39 %). R_f 0.27 (этилацетат), [α]_D²⁰ +21° (с 1.10, CHCl₃). Белый порошок, т.пл. 235-236 °C (ЕtOH). ИК спектр (КВг), *v*, см⁻¹: 2942 (NH), 1674 (С=N). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м.д: 0.70 с (3H, CH₃), 0.75 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.24 с (3H, CH₃), 2.04 с (3H, CH₃), 2.50-2.60 м (1H, CHC=N), 3.10-3.20 м (1H, CHOH), 3.25-3.35 м (1H, CH₂OH), 3.60-3.70 м (1H, CH₂OH), 6.80 уш.с (1H, NH), 6.95 с (3H, 3OH), 7.25-7.35 м (2H, 2CH^{аром}), 7.45-7.55 (2H, 2CH^{аром}). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 174.62 (С=O), 170.26 (С^{*аром*}-OH), 160.65 (CH=N), 78.90, 60.20, 55.22, 50.20, 49.68, 48.27, 45.69, 44.15, 40.70, 38.84, 38.64, 37.11, 36.18, 34.10, 33.92, 29.65, 28.85, 27.95, 27.65, 26.91, 25.33, 20.78, 18.24, 16.02, 15.87, 15.38, 14.62, 14.50. Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): [M + H]⁺ 579 (100). Найдено, %: С 74.63, N 4.80, H 9.43. С₃₆Н₅₄N₂O₄. Вычислено, %: С 74.70, N 4.83, H 9.40.

пентаметиликозагидро-1*H*-циклопента[*a*]кризен-1-ил]этилиден)}пиридин-4илгидразид 56.



^{H0} Πолучили 0.05 г (42 %). R_f 0.23 (этилацетат), [α]_D²⁰ +16° (с 1.14, CHCl₃). Белый порошок, т.пл. 213-214 °C (ЕtOH). ИК спектр (КВг), *ν*, см⁻¹: 2935 (NH), 1695 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д: 0.91 с (3H, CH₃), 0.96 с (3H, CH₃), 1.10 с (3H, CH₃), 1.26 с (3H, CH₃), 1.35 с (3H, CH₃), 2.32 с (3H, CH₃), 2.56-2.72 м (1H, CH), 3.17-3.25 м (1H, CH), 3.62-3.67 м (2H, CH₂), 6.45-6.53 м (2H, 2CH), 7.09-7.18 (2H, 2CH), 10.47 уш.с (3H, NH, OH, OH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 163.98 (C=O), 156.32 (CH=N), 150.93, 143.52, 121.79, 79.11, 61.39, 56.31, 50.46, 48.97, 47.46, 45.78, 44.66, 41.01, 38.69, 38.47, 37.33, 36.25, 34.33, 33.82, 29.69, 28.85, 27.99, 27.47, 26.87, 25.63, 20.92, 18.41, 16.23, 15.49, 15.33, 14.46, 14.19. Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): [M + H]⁺ 564 (100). Найдено, %: С 74.72, N 7.81, H 9.40. С₃₅H₅₃N₃O₃. Вычислено, %: С 74.53, N 7.45, H 9.47.

N'-{(1E)-1-(20-[3-Гидрокси-28-(гидроксиметил)-4,4,8,10,14пентаметиликозагидро-1*H*-циклопента[*a*]кризен-1-ил]этилиден)}пиридин-3илгидразид 57.



Получили 0.05 г (41 %). R_f 0.25 (этилацетат), [α]_D²⁰

+15° (с 0.87, CHCl₃). Белый порошок, т.пл. 205-206 °С (ЕtOH). ИК спектр (КВг), *ν*, см⁻¹: 2961 (NH), 1666 (С=N). Спектр ЯМР ¹Н, *δ*, м.д: 0.89 с (3H, CH₃), 0.99 с (3H,

СН₃), 0.97 с (3H, CH₃), 1.15 с (3H, CH₃), 2.56-2.63 м (1H, CH), 3.18-3.27 м (1H, CH), 3.62-3.81 м (2H, CH₂), 8.36-8.44 м (2H, 2CH), 9.26-9.45 (2H, 2CH), 10.97 уш.с (3H, NH, OH, OH). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 165.53 (C=O), 153.24 (CH=N), 150.98, 147.36, 135.78, 133.61, 126.45, 82.51, 63.33, 55.34, 50.78, 49.76, 48.53, 45.69, 45.32, 40.67, 38.78, 38.42, 37.60, 37.18, 34.55, 33.68, 28.97, 28.19, 27.95, 27.35, 26.41, 25.53, 20.78, 18.24, 16.15, 15.87, 15.38, 14.78, 14.01. Масс-спектр, m/z (*I*_{omn.}, %): [M + H]⁺ 564 (100). Найдено, %: С 74.56, N 7.52, H 9.37. С₃₅H₅₃N₃O₃. Вычислено, %: С 74.53, N 7.45, H 9.47.

N'-{(1E)-1-(20-[3-Ацетокси-28-(ацетоксиметил)-4,4,8,10,14пентаметиликозагидро-1*H*-циклопента[*a*]кризен-1ил]этилиден)}деканогидразид 58.



Получили 0.07 г (52 %) R_f 0.27 (этилацетат), [α]_D²⁰ +17° (с 1.02, CHCl₃). Белый порошок, т.пл. 227-228 °C (EtOH). ИК спектр (KBr), *v*, см⁻¹: 2932 (NH), 1677 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д: 0.85, 0.88, 0.91, 0.97, 0.99, 1.00 с (18H, 6CH₃), 0.87-0.94 с (1H, CH), 1.05-1.37 м (20H, 10CH₂), 1.38-1.40 м (1H, CH), 1.42-1.69 м (22H, 11CH₂), 1.79 с (3H, CH₃), 1.86-1.93 м (8H, 4CH₂), 2.03, 2.06 с (6H, 2CH₃), 2.23-2.30 м (2H, 2CH), 2.54-2.57 м (2H, CH₂), 2.80-2.84 м (1H, CH), 3.35-3.41 м (2H, CH₂), 4.39-4.42 м (1H, CH), 9.87 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 174.57 (C=O), 171.15, 171.04, 159.35 (CH=N), 81.01, 64.08, 55.39, 50.91, 48.62, 46.62, 46.48, 45.15, 41.47, 38.42, 37.83, 37.62, 37.09, 35.39, 34.55, 33.68, 31.89, 30.95, 30.45, 30.42, 29.84, 28.95, 28.19, 27.96, 26.89, 24.99, 24.76, 23.71, 22.68, 21.95, 21.31, 20.92, 18.17, 16.54, 16.32, 16.03, 15.91, 14.79, 14.07. Массспектр, m/z ($I_{onnt.}$, %): [M + H]⁺ 697 (100). Найдено, %: C 73.89, N 4.12, H 10.67. C₄₃H₇₂N₂O₅. Вычислено, %: C 74.09, N 4.01, H 10.41. N'-{(1E)-1-(20-[3-Ацетокси-28-(ацетоксиметил)-4,4,8,10,14пентаметиликозагидро-1H-циклопента[a]кризен-1ил]этилиден)}циклогексанкарбогидразид 59.



Получили 0.07 г (53 %). R_f 0.26 (этилацетат),

[α]_D²⁰ +18° (с 0.89, CHCl₃). Белый порошок, т.пл. 224-225 °C (ЕtOH). ИК спектр (KBr), *v*, см⁻¹: 2931 (NH), 1675 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м.д: 0.72 с (3H, CH₃), 0.78 с (3H, CH₃), 0.89 с (3H, CH₃), 1.07 с (3H, CH₃), 1.17 с (3H, CH₃), 1.21-1.87 м (10H, 5CH₂), 2.06 с (3H, CH₃), 2.09 с (3H, CH₃), 2.47-2.54 м (1H, CH), 3.41-3.54 м (2H, CH₂), 4.25-4.32 уш. с (1H, CH), 10.25 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 176.47 (C=O), 171.15, 171.04, 156.49 (CH=N), 85.04, 63.28, 54.41, 52.18, 51.01, 49.76, 47.41, 47.27, 43.42, 42.57, 40.56, 38.88, 36.72, 36.16, 34.09, 33.87, 29.31, 29.27, 28.99, 27.84, 27.03, 26.78, 25.87, 25.74, 25.49, 20.92, 20.68, 18.23, 16.14, 15.76, 15.39, 14.54. Масс-спектр, m/z (*I*_{omt.}, %): [M + H]⁺ 653 (100). Найдено, %: С 74.01, N 4.13, H 9.63. C₄₀H₆₄N₂O₅. Вычислено, %: С 73.58, N 4.29, H 9.88.

N'-{(1E)-1-(20-[3-Ацетокси-28-(ацетоксиметил)-4,4,8,10,14пентаметиликозагидро-1H-циклопента[a]кризен-1ил]этилиден)}бензогидразид 60.



Получили 0.05 г (45 %). R_f 0.24 (этилацетат),

[α]_D²⁰ +14° (с 0.89, CHCl₃). Белый порошок, т.пл. 198-199 °С (EtOH). ИК спектр (KBr), *ν*, см⁻¹: 2947 (NH), 1668 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м.д: 0.78 с (3H, CH₃), 0.94 с (3H, CH₃), 0.97 с (3H, CH₃), 1.72 с (3H, CH₃), 2.50-2.60 м (1H, CHC=N), 3.10-3.20

м (1H, CHOH), 3.20-3.30 м (1H, CH₂OH), 2.02 с (3H, CH₃), 2.15 с (3H, CH₃), 4.45-4.56 м (1H, CH), 7.31-7.56 м (3H, 3CH^{apom}), 7.80-7.85 м (2H, 2CH^{apom}), 10.25 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 171.24, 171.01, 162.46 (C=O), 159.41 (CH=N), 133.63 (CH^{apom}), 131.32 (С^{аром}), 127.74 (2CH^{apom}), 126.85 (2CH^{apom}), 81.47, 58.42, 54.64, 50.97, 49.45, 47.72, 47.68, 45.22, 40.95, 40.63, 38.56, 37.33, 36.90, 34.72, 34.60, 29.66, 28.90, 27.99, 27.31, 26.91, 25.47, 20.81, 18.26, 16.05, 15.91, 15.41, 14.93, 14.66, 14.56. Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): [M + H]⁺ 648 (100). Найдено, %: С 74.15, N 4.61, H 9.14. С₄₀H₅₈N₂O₅. Вычислено, %: С 74.27, N 4.33, H 9.04.

2-Гидрокси-*N*'-{(1*E*)-1-(20-[3-ацетокси-28-(ацетоксиметил)-4,4,8,10,14пентаметиликозагидро-1*H*-циклопента[*a*]кризен-1ил]этилиден)}бензогидразид 61.



Получили 0.04 г (35 %). R_f 0.28 (этилацетат), [α]_D²⁰ +13° (с 0.84, CHCl₃). Белый порошок, т.пл. 235-236 °C (ЕtOH). ИК спектр (KBr), *ν*, см⁻¹: 2946 (NH), 1667 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м.д: 0.78 с (3H, CH₃), 0.82 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 1.07 с (3H, CH₃), 1.23 с (3H, CH₃), 1.56 с (3H, CH₃), 2.55-2.60 м (1H, CH), 3.20-3.27 м (2H, CH₂), 4.17-4.28 м (1H, CH), 6.69-6.78 м (2H, 2CH^{аром}), 6.89-7.05 (2H, 2CH^{аром}), 9.58 с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 171.36, 171.31, 164.52 (C=O), 160.23 (С^{*аром*}-OH), 157.42 (CH=N), 130.56 (СН^{*аром*}), 126.63 (СН^{*аром*}), 121.63 (СН^{*аром*}), 120.62 (СН^{*аром*}), 117.46 (С^{*аром*}), 82.61, 61.34, 55.36, 50.19, 49.88, 47.51, 46.27, 42.63, 40.77, 38.77, 38.63, 37.10, 36.18, 34.10, 33.89, 29.62, 28.56, 27.98, 27.33, 26.66, 24.57, 20.63, 18.12, 15.98, 15.84, 15.31, 14.68, 14.24. Масс-спектр, m/z (*I*_{оти.}, %): [M + H]⁺ 664 (100). Найдено, %: С 74.52, N 4.36, H 8.42. С₄₀H₅₈N₂O₆. Вычислено, %: С 72.47, N 4.23, H 8.82. 4-Гидрокси-*N*'-{(1*E*)-1-(20-[3-ацетокси-28-(ацетоксиметил)-)-4,4,8,10,14пентаметиликозагидро-1*H*-циклопента[*a*]кризен-1ил]этилиден)}бензогидразид 62.



Получили 0.05 г (39 %). R_f 0.27 (этилацетат), [α]_D²⁰ +20° (с 0.81, CHCl₃). Белый порошок, т.пл. 242-243 °C (ЕtOH). ИК спектр (KBr), *ν*, см⁻¹: 2924 (NH), 1647 (С=N). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м.д: 0.72 с (3H, CH₃), 0.78 с (3H, CH₃), 0.89 с (3H, CH₃), 0.96 с (3H, CH₃), 1.26 с (3H, CH₃), 2.02 с (3H, CH₃), 2.45-2.57 м (1H, CH), 3.13-3.26 м (1H, CH), 3.35-3.70 м (2H, CH₂), 7.36-7.46 м (2H, 2CH^{аром}), 7.54-7.76 (2H, 2CH^{аром}), 9.95 с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 176.54, 176.51, 174.48 (C=O), 170.33 (С^{*аром*}-OH), 159.64 (CH=N), 129.35 (2CH^{*аром*}), 127.37 (2CH^{*аром*}), 117.69 (С^{*аром*}), 85.26, 63.71, 57.56, 51.34, 49.77, 48.47, 45.56, 44.26, 40.45, 38.84, 38.64, 37.11, 36.18, 34.10, 33.92, 29.65, 28.85, 27.95, 27.65, 26.91, 25.33, 20.78, 18.24, 16.14, 15.99, 15.45, 14.62, 14.47. Масс-спектр, m/z (*I_{отн.}*, %): [M + H]⁺ 664 (100). Найдено, %: С 74.63, N 4.57, H 8.43. С₄₀H₅₈N₂O₆. Вычислено, %: С 74.47, N 4.23, H 8.82.

N'-{(1E)-1-(20-[3-Ацетокси-28-(ацетоксиметил)-)-4,4,8,10,14пентаметиликозагидро-1*H*-циклопента[*a*]кризен-1-ил]этилиден)}пиридин-4илгидразид 63.



Получили 0.05 г (44 %). $R_f 0.26$ (этилацетат), $[\alpha]_D^{20}$

+12° (с 1.15, CHCl₃). Белый порошок, т.пл. 214-215 °C (EtOH). ИК спектр (KBr), *ν*, см⁻¹: 2931 (NH), 1636 (C=N). Спектр ЯМР ¹Н, *δ*, м.д: 0.88 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H,

CH₃), 0.95 с (3H, CH₃), 1.01 с (3H, CH₃), 1.26 с (3H, CH₃), 2.22 с (3H, CH₃), 2.77-2.83 м (1H, CH), 3.14-3.22 м (1H, CH), 3.59-3.65 м (2H, CH₂), 6.74-6.86 м (2H, 2CH), 7.13-7.27 (2H, 2CH), 10.55 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 172.33, 172.27, 162.62 (C=O), 157.42 (CH=N), 150.95, 145.96, 122.82, 82.56, 62.13, 55.22, 50.20, 49.74, 48.57, 45.46, 44.75, 40.59, 38.78, 38.54, 37.56, 36.13, 34.12, 33.94, 29.72, 28.95, 27.97, 27.59, 26.93, 25.44, 20.81, 18.34, 16.11, 15.57, 15.28, 14.42, 14.37. Масс-спектр, m/z (*I*_{omH}, %): [M + H]⁺ 649 (100). Найдено, %: С 72.63, N 6.80, H 8.55. С₃₉H₅₇N₃O₅. Вычислено, %: С 72.30, N 6.49, H 8.87.

N'-{(1E)-1-(20-[3-Ацетокси-28-(ацетоксиметил)-)-4,4,8,10,14пентаметиликозагидро-1*H*-циклопента[*a*]кризен-1-ил]этилиден)}пиридин-3илгидразид 64.



Получили 0.05 г (43 %). Rf 0.25 (этилацетат),

[α]_D²⁰ +15° (с 0.86, CHCl₃). Белый порошок, т.пл. 217-218 °C. ИК спектр (КВг), *ν*, см⁻¹: 2942 (NH), 1674 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м.д: 0.79 с (3H, CH₃), 0.82 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.97 с (3H, CH₃), 1.12 с (3H, CH₃), 1.97 с (3H, CH₃), 2.64-2.73 м (1H, CH), 3.06-3.16 м (1H, CH), 3.56-3.78 м (2H, CH₂), 8.42-8.49 м (2H, 2CH), 9.19-9.32 (2H, 2CH), 11.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 170.11, 170.03, 162.46 (C=O), 154.65 (CH=N), 151.51, 149.29, 136.14, 132.13, 126.21, 82.16, 63.77, 55.39, 50.90, 49.73, 48.46, 45.71, 45.15, 40.67, 38.78, 38.42, 37.60, 37.18, 34.55, 33.68, 28.97, 28.19, 27.95, 27.35, 26.41, 25.53, 20.78, 18.24, 16.02, 15.87, 15.38, 14.88, 14.79. Масс-спектр, m/z (*I*_{omн}, %): [M + H]⁺ 649 (100). Найдено, %: С 72.58, N 6.76, H 8.98. C₃₉H₅₇N₃O₅. Вычислено, %: С 72.30, N 6.49, H 8.87.

3.2 Описание экспериментов к разделу 2.2 3.2.1 Описание экспериментов к разделу 2.2.1

Контролируемый озонолиз (S)-(–)-лимонена 65 в CH₂Cl₂. Через раствор 1.1 г (8.09 ммоль) лимонена 65 в 20 мл CH₂Cl₂ и 6.5 мл Ру барботировали O₂/O₃ смесь до поглощения 7.4 ммоль O₃. Реакционную смесь продували Ar, упаривали. Получили 1.12 г (90 %) кетоальдегида 68.

(35)-4-Метил-3-(3-оксобутил)пент-4-еналь 68.



R_f 0.30 (ПЭ–МТБЭ, 2:1). ИК спектр (КВг), *ν*, см⁻¹: 1645 (С=СН₂), 1710 (С=О), 2725 (С(О)Н). ЯМР ¹Н и ¹³С спектры идентичны описанным ранее [212].

Контролируемый озонолиз (S)-(-)-лимонена 65 в МеОН-цикло-С₆H₁₂. Через раствор 1.1 г (8.09 ммоль) лимонена 1 в смеси 15 мл циклогексана, 0.6 мл МеОН и 3.2 мл Ру барботировали O₂/O₃ смесь до поглощения 7.4 ммоль O₃. Реакционную смесь продували Ar, упаривали. Получили 0.72 г (53 %) кетокислоты **69**.

(3S)-4-Метил-3-(3-оксобутил)пент-4-еновая кислота 69.



 R_f 0.40 (ПЭ–этилацетат, 2:1). [α]_D²⁰ –4.5° (0.4668, CH₂Cl₂). ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 1713 (С=О), 3412 (ОН). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д: 1.50 (3H, с, H-5'), 1.54-1.82 (2H, м, H-1'), 2.10 (3H, с, H-4'), 2.22 (1H, д.д, J=17.1, 4.5, H-2), 2.27 (1H, д.д, J=17.1, 4.6, H-2), 2.50-2.65 (1H, м, H-3), 3.20 (2H, т, J=5.5, H-2'), 4.65 (2H, д, J=2.6, H-5), 9.50 (1H, уш.с, ОН). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 175.78 (С, С-1), 37.84 (CH₂, C-2), 42.75 (CH, C-3), 145.30 (С, С-4), 112.77 (CH₂, C-5), 26.25 (CH₂, C-1'), 41.72 (CH₂, C-2'), 208.84 (С, С-3'), 29.89 (CH₃, C-4'), 18.41 (CH₃, C-5').
Исчерпывающий озонолиз (S)-(-)-лимонена 65. Через раствор 1.0 г (7.35 ммоль) лимонена 65 в 20 мл МеОН или CH₂Cl₂ и 5.5 мл Ру барботировали O₂/O₃ смесь до поглощения 50 ммоль O₃. Реакционную смесь продували Ar, упаривали. После озонолиза в CH₂Cl₂ получили 1.05 г (77 %) дикетокислоты 71. Реакционную смесь (1.1 г) после озонолиза в МеОН хроматографировали (SiO₂, петролейный эфир, петролейный эфир – метил-*трет*-бутиловый эфир, 10:1 \rightarrow 1:1), получили 0.64 г (47 %) дикетокислоты 71 и 0.27 г (18 %) дикетоэфира 72.

(3S)-3-Ацетил-6-оксогептановая кислота 71.



 R_f 0.17 (ПЭ–МТБЭ, 1:2). [α] $_D^{20}$ +20.1° (8.1136, CH₂Cl₂). ИК спектр (КВг), *v*, см⁻¹: 1713 (С=О), 1693 (СО₂Н), 3187 (ОН). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 1.55-1.63 (1H, м, H-4), 1.75-1.83 (1H, м, H-4), 2.03 (3H, с, H-7), 2.12 (3H, с, H-2'), 2.24 (1H, д.д., J=16.9, 4.5, H-2), 2.26 (1H, д.д., J=16.9, 4.7, H-2), 2.61 (2H, т, J=7.7, H-5), 2.81-2.90 (1H, м, H-3), 9.60 (1H, уш.с, ОН). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 176.71 (С, C-1), 34.58 (CH₂, C-2), 46.57 (CH, C-3), 24.14 (CH₂, C-4), 39.90 (CH₂, C-5), 208.31 (С, С-6), 29.88 (CH₃, C-7), 211.03 (С, С-1'), 29.08 (CH₃, C-2').

Метил-(3S)-3-ацетил-6-оксогептаноат 72.



R_f 0.26 (ПЭ–МТБЭ, 1:2). ИК спектр (КВг), *ν*, см⁻¹: 1713
(С=О), 1734 (СО₂Ме). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м.д: 1.55-1.70 (1H, м, H-4), 1.75-1.90 (1H, м, H-4), 2.05 (3H, с, H-7), 2.10 (3H, с, H-2'), 2.25-2.40 (2H, м, H-2), 2.50-2.70 (2H, м, H-5), 2.85-2.93 (1H, м, H-3), 3.55 (3H, с, ОСН₃). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 172.59 (С, C-1), 34.72 (CH₂, C-2), 46.71 (CH, C-3), 24.21 (CH₂, C-4), 39.95 (CH₂, C-5), 207.96 (C, C-6), 29.87 (CH₃, C-7), 210.70 (C, C-1'), 29.10 (CH₃, C-2'), 51.81 (OCH₃).

3.2.2 Описание экспериментов к разделу 2.2.2

Исчерпывающий озонолиз (*R*)-карвона 66 в МеОН. Через раствор 2.0 г (13.34 ммоль) карвона 1 в 25 мл абс. МеОН и 11 мл сухого Ру барботировали O_2/O_3 смесь до поглощения 130 ммоль O_3 . Реакционную смесь продували Ar и перемешивали до исчезновения пероксидов (3-4 ч, контроль йод-крахмальная проба), упаривали. Растворяли в 100 мл СНС1₃, последовательно промывали 5% раствором HC1 (до pH \approx 5) и насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄. Растворитель упаривали. Получили 1.75 г смеси, из которой кристаллизацией в смеси МТБЭ-ПЭ (1:2) получили 0.66 г (26 %) эфира 74, кристаллизацией из толуола получили 0.85 г (41 %) лактона 75.

3-Ацетил-5-метокси-5-оксопентановая кислота 74. СО₂Ме СО₂Н

 \sim R_f 0.25 (ПЭ–МТБЭ, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 92-94 °С (МТБЭ). [α_D^{23}] +1° (с 0.72, CH₂Cl₂). ИК спектр (КВг), ν , см⁻¹: 3199-2938, 1731, 1714. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д: 2.28 с (3H, CH₃), 2.47-2.53 дд (2H, J = 6.4 Гц, CH₂), 2.70-2.80 м (2H, J = 7.3 Гц, 2CH₂), 3.30-3.35 м (1H, CH), 3.64 с (3H, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 208.92 (C=O), 176.86 (COOH), 171.90 (COOCH₃), 51.96 (COOCH₃), 43.68 (CH), 34.89 (CH₂), 28.97 (CH₃). Спектры ЯМР ¹H и ¹³С совпадают с описанными в [215]. Вычислено C₈H₁₂O₅: C, 51.06; H, 6.43. Найдено: C, 51.00; H, 6.50. Масс-спектр, m/z ($I_{omn.}$, %): 188 (2) [M]⁺, 128 (10) [M⁺-H₃CCOOH], 114 (100) [M⁺-H₃CCOOCH₃], 59 (5) [COOCH₃]⁺, 43 (88) [COCH₃]⁺.

2,8-Диоксо-1-метилбицикло[3.3.0]октан-3,7-дион 75.



R_f 0.25 (ПЭ–МТБЭ, 2:1). Бесцветные кристаллы, т.пл. 96-98
°C (МТБЭ). ИК спектр (КВг), *ν*, см⁻¹: 2381, 1789, 1288. Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м.д: 1.79
с (3H, CH₃), 2.48-2.60 м (4H, 2CH₂), 3.30-3.35 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 172.25 (2CO₂), 113.03 (С), 39.06 (СН), 35.46 (2CH₂), 23.91 (СН₃). Спектры ЯМР ¹H

и ¹³С совпадают с описанными в [214]. Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 157 (24) [M+H]⁺. Найдено, %: С 53.90, Н 5.20. С₇H₈O₄. Вычислено, %: С 53.85, Н 5.16.

Контролируемый озонолиз (*R*)-карвона 66 в МеОН. Через раствор 2.0 г (13.34 ммоль) карвона 66 в 25 мл абс. CH₃OH и 11 мл сухого Ру барботировали O_2/O_3 смесь до поглощения 13.4 ммоль O_3 . Реакционную смесь продували Ar, упаривали, растворяли в 100 мл CHCl₃, последовательно промывали 5 % раствором HCl (до pH \approx 5) и насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄, растворитель упаривали. Получили 2.1 г смеси, из которой после колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ-МТБЭ, 10:1 \rightarrow 2:1) выделили 1.05 г (54 %) карвона 66, 0.61 г (24 %) эфирокислоты 74 и 0.39 г (17 %) альдегидоэфира 76.

Метил 4-оксо-3-(2-оксоэтил)пентаноат 76.

CO₂Me

Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д: 2.20 с (3H, CH₃), 2.40-2.60 м (4H, 2CH₂), 3.25 – 3.40 м (1H, CH), 3.60 с (3H, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 209.15 (C=O), 199.78 (CH=O), 172.00 (CO₂Me), 51.93 (OCH₃), 43.82 (CH), 39.79, 34.90 (2CH₂), 24.89 (CH₃). Масс-спектр, m/z (*I*_{omh}, %): 173 (100) [M+H]⁺. Найдено, %: С 56.00, Н 7.00. С₈H₁₂O₄. Вычислено, %: С 55.81, Н 7.02.

Контролируемый озонолиз (*R*)-карвона 66 в CH₂Cl₂. Через раствор 1.0 г (6.67 ммоль) карвона 66 в 20 мл абс. CH₂Cl₂ и 5.5 мл сухого Ру барботировали O_2/O_3 смесь до поглощения 6.7 ммоль O_3 . Реакционную смесь продували Ar, упаривали, растворяли в 100 мл CHCl₃, последовательно промывали 5% раствором HCl (до pH \approx 5) и насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄, растворитель упаривали. Получили 1.0 г смеси, из которой после колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ-МТБЭ, 10:1→2:1) выделили 0.37 г карвона 66 и 0.59 г (60 %) дикетона 77.

5-Ацетил-2-метилциклогекс-2-ен-1-он 77.

R_f 0.62 (ПЭ–МТБЭ, 2:1), [α]_D²³–10° (0.04, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹Н, *δ*,
м.д: 1.67 (3H, c, H-1"), 1.69 (3H, c, H-2'), 2.23-2.28 (2H, м, H-6), 2.32-2.42 (2H, м, H-4), 2.90-3.10 (1H, м, H-5), 6.60-6.72 (1H, м, H-3). Спектр ЯМР ¹³С, *δ*, м.д.: 199.90 (C, C-1), 135.67 (C, C-2), 142.75 (CH, C-3), 31.10 (CH₂, C-4), 42.31 (CH, C-5), 39.25 (CH₂, C-6), 207.99 (C, C-1'), 20.40 (CH₃, C-1"), 15.58 (CH₃, C-2'). Масс-спектр, m/z (*I*_{0mH}, %): 109 (100), 43 (24), 81 (18), 79 (16), 95 (14), 108 (12), 53 (12), 82 (11). Найдено, %: С 71.10, H, 8.00. С₉H₁₂O₂. Вычислено, %: С, 71.03; H, 7.95.

Исчерпывающий озонолиз (*R*)-карвона 66 в CH₂Cl₂. Через раствор 1.0 г (6.67 ммоль) карвона 66 в 20 абс. мл CH₂Cl₂ и 5.5 мл сухого Ру барботировали O₂/O₃ смесь до поглощения 66.7 ммоль O₃. Реакционную смесь продували Ar, упаривали, растворяли в 100 мл CHCl₃, последовательно промывали 5 % раствором HCl (до pH \approx 5) и насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄, растворитель упаривали. Получили 0.9 г смеси, состоящей из дикислоты 78 и ангидрида 79 в соотношении 4:1, по данным ЯМР ¹Н (относительно сигналов метильных групп при 2.13 и 2.25 м.д.). После колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ-МТБЭ, 1:1—CH₂Cl₂) получено 0.71 г (61 %) дикислоты 6.

3-Ацетилпентадиовая кислота 78.

 CO_2H CO_2H

0.

R_f 0.18 (ПЭ–МТБЭ, 1:2). ИК спектр (КВг), *v*, см⁻¹: 1723.47, 1716.72.
Спектр ЯМР 1Н, δ, м.д: 2.14 с (3H, CH₃), 2.45-2.55 м (4H, 2CH₂), 2.95 – 3.10 м (1H, CH), 8.65 уш.с (2H, 2COOH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 208.17 (С=О), 174.89 (2COOH), 47.94 (CH), 35.36 (2CH₂), 23.79 (CH₃). Масс-спектр, m/z (*I*_{omн.}, %): 173 (100) [M-H]⁻. Найдено, %: С 48.80, Н 6.05. С₇Н₁₀О₅. Вычислено, %: С 48.28, Н 5.79.

3.2.3 Описание экспериментов к разделу 2.2.3. Общая методика проведения эксперимента

Через раствор 1.0 г (2.6 ммоль) холестерина **67** в смеси 20 мл CH_2Cl_2 и 0.7 мл (9.1 ммоль) Ру при 0 °C барботировали озоно-кислородную смесь до исчезновения исходного енола **67** (контроль TCX). После упаривания получили 1.1 г смеси, содержащей, по данным ЯМР ¹Н и ¹³С, озонид **84** (сигналы идентичны описанным в [206]) и кетокислоту **85.** После хроматографирования реакционной смеси (Al₂O₃, ПЭ – CHCl₃, 10:1, 2:1) выделили 0.9 г (80 %) кетокислоты **85**.

Зβ-Гидрокси-5-оксо-секохолестан-6-овая кислота 85.



^{HO} CO₂H R_f 0.14 (ΠЭ–МТБЭ, 2:1). ИК спектр (КВг), *v*, см⁻¹: 1706 (C=O), 1720 (C=O), 3330 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.85 (д, 6H, *J* 6.5, 2CH₃^{26,27}), 0.89 (д, 3H, *J* 6.4, CH₃²), 1.15 (с, 3H, CH₃¹⁹), 4.00-4.15 (м, 1H, CH³), 5.30 (уш.с, 1H, OH), 9.20 (уш.с, 1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 11.94 (к, C¹⁸H₃), 18.57 (к, C²¹H₃), 19.39 (к, C¹⁹H₃), 22.51 (к, C²⁶H₃), 22.77 (к, C²⁷H₃), 23.71 (т, C¹¹H₂), 24.05 (т, C²³H₂), 24.35 (т, C¹⁵H₂), 27.56 (д, C²⁵H₂), 27.72 (т, C¹⁶H₂), 28.10 (т, C²H₂), 33.43 (д, C⁸H), 33.56 (т, C¹H₂), 35.68 (д, C²⁰H), 35.92 (т, C²²H₂), 39.13 (т, C²⁴H₂), 39.79 (с, C¹⁰), 39.83 (т, C¹²H₂), 41.67 (с, C¹³H₂), 42.39 (т, C⁴H₂), 44.34 (т, C⁷H₂), 47.67 (д, C⁹H), 54.82 (д, C¹⁴H), 56.03 (д, C¹⁷H₂), 72.97 (д, CH³OH), 168.99 (с, C⁶OOH), 200.87 (с, C⁵O).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках диссертационой работы получены следующие наиболее важные результаты: разработаны однореакторные озонолитические методы превращения нон-1-ена и природных терпенов в О- и N-функционализированные соединения с использованием гидразидов карбоновых кислот и пиридина и предложены вероятные механизмы ИХ образования. Выявлены закономерности взаимодействия пероксидных продуктов озонолиза нон-1-ена, (-)-α-пинена и (+)-3-карена с гидразидами ряда алифатических и ароматических карбоновых кислот в MeOH и апротонных (CH₂Cl₂, TГФ) растворителях. Предложен эффективный вариант озонолитическего синтеза с количественными выходами мессагенина и его диацетата исходя из бетулина и его диацетоксипроизводного соответственно, на основе которых получен ряд ранее не описанных *N*-ацилгидразонов. Выявлены особенности озонолитического поведения ряда терпеновых алкенов ((S)-(-)лимонена, (R)-(-)-карвона и холестерина) в присутствии пиридина в апротонном (CH₂Cl₂) и протонодонорном (MeOH) растворителях, продемонстрирована решающая роль пиридина в этих превращениях. Предложенные в работе прямого озонолитического превращения алкенов в Ои Nметодики функционализированные соединения могут найти применение в синтетической органической химии.

выводы

1. Впервые выявлены особенности взаимодействия пероксидных продуктов озонолиза моно- и тризамещенных алкенов с гидразидами ряда алифатических и ароматических кислот в MeOH и апротонных (ТГФ и CH₂Cl₂) растворителях.

2. Разработан однореакторный озонолитический метод получения ацилгидразонов из нон-1-ена и природных терпенов ((–)-α-пинена и (+)-3-карена) под действием гидразидов алифатических (каприновой, циклогексановой) и ароматических (бензойной, *n*- и *о*-гидроксибензойных, изоникотиновой, никотиновой) карбоновых кислот.

3. Разработан эффективный вариант синтеза с количественными выходами 3β,28-дигидрокси-20-оксо-29-норлупана (мессагенина) из бетулина и 3β,28-диацетокси-20-оксо-29-норлупана из диацетата бетулина низкотемпературным (-70 °C) озонолизом в этаноле с последующей обработкой пероксидов избытком ледяной уксусной кислоты, на основе которых путем конденсации с гидразидами алифатических и ароматических карбоновых кислот синтезирован ряд ранее не описанных *N*-ацилгидразонов.

4. Показано, что окисление (S)-(–)-лимонена одним мольным эквивалентом озона в присутствии пиридина приводит к селективному расщеплению эндо-циклической двойной связи с образованием ненасыщенных (3S)-4-метил-3-(3-оксобутил)пент-4-еналя или (3S)-4-метил-3-(3-оксобутил)пент-4-еновой кислоты в зависимости от природы используемого растворителя: CH₂Cl₂ или MeOH. Его исчерпывающий озонолиз как в CH₂Cl₂, так и в MeOH в присутствии Ру приводит к (3S)-3-ацетил-6-оксогептановой кислоте, причем в MeOH эта кислота образуется в смеси с её метиловым эфиром.

5. Установлено, что исчерпывающий озонолиз *R*-(-)-карвона в CH₂Cl₂ в присутствии пиридина приводит к 3-ацетилпентадиовой кислоте, в MeOH образуется ее монометиловый эфир и продукт его циклизации *бис*-лактон – 2,8-диоксо-1-метилбицикло[3.3.0]октан-3,7-дион.

Озонолиз холестерина в CH₂Cl₂ в присутствии пиридина протекает с образованием смеси 1,2,4-триоксоланового производного и продукта его расщепления – 3β-гидрокси-5-оксо-секохолестан-6-овой кислоты.

7. Среди синтезированных *N*-ацилгидразонов (производные (–)- α -пинена, (+)-3-карена, бетулина, диацетата бетулина) найдены пять примеров производных, проявляющих цитотоксическую активность в отношении условнонормальных и опухолевых клеточных линий эмбриональной почки человека Hek23, гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, рака толстой кишки человека HTC-116, лейкемии THP-1, карциномы молочной железы MCF-7, острого T-клеточного лейкоза Jurkat и нейробластомы человека SH-SY5Y в интервале IC₅₀ от 11.38 до 88.45 мкМ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-Fu	_	5-фторурацил
BDI	—	индекс полезного разрушения
MIC	—	минимальная ингибирующая концентрация
Ру	—	пиридин
Ts	_	пара-толуолсульфонил (тозил)
мкг/мл	_	микрограмм на миллилитр
мкМ	—	микрометр
МТБЭ	_	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
NAH	_	<i>N</i> -ацилгидразоны
ПЭ	—	петролейный эфир
ΤΓΦ	_	тетрагидрофуран
PDHc-E1	_	пируватдегидрогеназа (Е1)
QSAR	_	поиск количественных соотношений структура-свойство

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Синтез и противомикробная активность тиосемикарбазидов о- и пгидроксибензойных кислот / О.А. Нуркенов, Ж.Б. Сатпаева, И.В. Кулаков [и др.] // Журн. общ. хим. – 2012. – Т. 82. – №4. – С.582-585.

Колотова, Н.В. Синтез и биологическая активность монозамещенных гидразидов итаконовой и диметилмалеиновой кислот / Н.В. Колотова, А.В. Старкова, С.В. Чащина // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2016. – № 3 (13). – С. 15-23.

3. Smith, M.B., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. / M.B. Smith, M. Jerry; 6th edition. John Wiley & Sons. – Milton, Australia, 2007. – 2357 p.

4. Lazny, R. N,N-dialkylhydrazones in organic synthesis. From simple N,N-dimethylhydrazones to supported chiral auxiliaries / R. Lazny, A. Nodzewska // Chem. Rev. – 2010. – V. 110 (3). – P. 1386-1434.

Synthesis and antioxidant activity evaluation of a syringic hydrazones family /
 N. Belkheiri, B. Bouguerne, F. Bedos-Belval [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V.
 45 (7). – P. 3019-3026.

6. Synthesis and biological evaluation of new 3-substituted indole derivatives as potential anti-inflammatory and analgesic agents / M.A.A. Radwan, E.A. Ragas, N.M. Sabry S.M. [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – V. 15 (11). – P. 3832-3841.

Synthesis and analgesic activity of N-arylhydrazone derivatives of mefenamic acid / A. Almasirad, M. Tajik, D. Bakhtiari [et al.] // J. Pharm. Pharm. Sci. – 2005. – V. 8 (3). – P. 419-425.

8. Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives / S.K. Sridhar, S.N. Pandeya, J.P. Stables [et al.] // Eur. J. Pharm. Sci. – 2002. – V. 16 (3). – P.129-132.

9. N'-[(5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methylene] 2/4-substituted hydrazides: synthesis and anticonvulsant activity / D. Kaushik, S.A. Khan, G. Chawla [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45 (9). – P.3943-3949.

10. Duarte, C.D. Privileged structures: a useful concept for the rational design of new lead drug candidates / C.D. Duarte, E.J. Barreiro, C.A.M. Fraga // Mini Rev. Med. Chem. – 2007. – V. 7 (11). – P.1108-1119.

11. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities / U. Salgin-Gökşen, N. Gökhan-Kelekçi, Ö. Göktaş [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – V. 15(17). – P.5738-5751.

12. Deeb, A. Pyridazine derivatives and related compounds—part 13: synthesis and antimicrobial activity of some pyridazino[3',4':3,4]pyrazolo[5,1-c]- 1,2,4-triazines / A. Deeb, F. El-Mariah, M. Hosny // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – V. 4(19). – P. 5013-5017.

13. Synthesis and antimicrobial activity of cholic acid hydrazone analogues / A.J.M.
Rasras, T.H. Al-Tel, A.F. Al-Aboudi [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45(6). –
P. 2307-2313.

14. Antimicrobial activity and a SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazone moiety / Y. Özkay, Y. Tunali, H. Karaca [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45(8). – P. 3293–3298.

15. Novel bis(indolyl)hydrazide-hydrazones as potent cytotoxic agents / D. Kumar,
N.M. Kumar, S. Ghosh [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – V. 22 (1). – P.212-215.

16. Effenberger, K. Modulation of doxorubicin activity in cancer cells by conjugation with fatty acyl and terpenyl hydrazones / K. Effenberger, S. Breyer, R. Schobert // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45 (5). – P.1947-1954.

Jordão, A.K. Synthesis, antitubercular activity, and SAR study of N-substituted-phenylamino-5-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carbohydrazides / A.K.Jordão, P.C. Sathler, V.F. Ferreira [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – V. 19 (18). – P.5605-5611.

18. Synthesis and in vitro antitubercular activity of ferrocene-based hydrazones /
A. Mahajan, L. Kremer, S. Louw [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – V.21 (10). – P. 2866-2868.

19. Зеленин, К.Н. Гидразин / К.Н. Зеленин // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – Т. 42. – № 5. – С. 59-65.

20. Stoica, A.-I. Application of the cobaltabisdicarbollide anion to the development of ion selective PVC membrane electrodes for tuberculosis drug analysis / A.-I. Stoica, C. Vinas, F. Texidor // Chem. Commun. – 2008. – P. 6492-6494.

21. Rollas, S. Biological activities of hydrazone derivatives / S. Rollas,
Ş.G. Küçükgüzel // Molecules. - 2007. - V. 12(8). - P. 1910-1939.

22. Synthesis and structure elucidation of some new hydrazones and oxadiazolines anticonvulsant activities of 2-(3-acetyloxy-2-naphtyl)-4-acetyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazolines / H.N. Doğan, A. Duran, S. Rollas [et al.] // Med. Sci. Res. – 1998. – V. 26. – P. 755-758.

23. Synthesis and antiinflammatory activity of indolyl azetidinones / R. Kalsi,
M. Shrimali, T.N. Bhalla [et al.] // Indian J. Pharm. Sci. – 2006. – V. 41. – P. 353-359.

24. Mohareb, R.M. Novel synthesis of hydrazide– hydrazone derivatives and their utilization in the synthesis of coumarin, pyridine, thiazole and thiopehene derivatives with antitumor activity / R.M. Mohareb, D.H. Fleita, O.K. Sakka // Molecules. – 2011. – V. 16. – P. 16-27.

25. Popiołek, Ł. Synthesis and antimicrobial activity of new 1,3-thiazolidin-4-one derivatives obtained from carboxylic acid hydrazides / Ł. Popiołek, A. Biernasiuk, A. Malm // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2015. – V. 190. – P. 251-260.

26. Synthesis, dissociation constants, and antimicrobial activity of novel 2,3-disubstituted-1,3-Thiazolidin-4-one derivatives / Ł. Popiołek, J. Stefańska,
M. Kiełczykowska [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2016. – V. 53. – P. 393-402.

27. Popiołek, Ł. Design, synthesis, and in vitro antimicrobial activity of new Furan/Thiophene-1,3-Benzothiazin-4-one hybrids / Ł. Popiołek, A. Biernasiuk, A. Malm // J. Heterocycl. Chem. – 2016. – V. 53. – P. 479-486.

28. Hydrazones as promising lead with diversity in bioactivity-therapeutic potential in present scenario / S. Bala, G. Uppal, A. Kajal [et al.] // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2013. – V. 18 (1). – P.65-74.

29. Synthesis and antimicrobial activity of new 1,3-thiazolidin-4-one derivatives obtained from carboxylic acid hydrazides / Ł. Popiołek, A. Biernasiuk, A. Malm [et al.] //Phosphorus Sulfur. – 2015. – V. 190. – P.251-260.

30. Synthesis, dissociation constants, and antimicrobial activity of novel 2,3-disubstituted-1,3-Thiazolidin-4-one derivatives / Ł. Popiołek, J. Stefańska,
M. Kiełczykowska [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2016. – V. 53. – P.393-402.

31. Popiołek, Ł. Hydrazide-hydrazones of 3-methoxybenzoic acid and 4-tert-butylbenzoic acid with promising antibacterial activity against Bacillus spp. /
Ł. Popiołek, A. Biernasiuk // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2016. – V. 31. – P.62-69.

32. Popiołek, Ł. Design, synthesis, and in vitro antimicrobial activity of hydrazidehydrazones of 2-substituted acetic acid / Ł. Popiołek, A. Biernasiuk // Chem. Biol. Drug Des. – 2016. – V. 88. – P. 873–883.

33. Муковоз, П.П. Синтез, строение и свойства эфиров 3,4-диоксо-1,6гександиовой (кетипиновой) кислоты / П.П. Муковоз, В.О. Козьминых // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2013. – № 2 (2). – С. 88-101.

34. Синтез N-арилиденгидразидов карбоксиэтилальгиновой кислоты / Т.И. Тарадейко, С.Н. Галашева, Д.Н. Кутькина [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 2 (23). – С. 86-90.

 Тубаева, Р.А. Синтез илиденгидразидов [З-метил-1-н-пропил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Р.А. Губаева, Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин. // Башкирский химический журнал. – 2011. – Т.18. (1). – С. 109-110.

Китаев, Ю.П. Гидразоны / Ю.П. Китаев, Б.И. Бузыкин // ФГУП
 Издательство "Наука". – Москва, 1974. – 416 с.

37. Verma, G. A review exploring biological activities of hydrazones / G. Verma,
A. Marella, M. Shaquiquzzaman [et al.] // J. Pharm. Bioallied Sci. 2014. – V. 6 (2). – P.
69-80.

38. Колено, Д.И. Модификация гидразидов изоникотиновой и пбромбензойной кислот карбонильными соединениями / Д.И. Колено // Наука и современность. Химические науки. – 2012. – №17. – С. 241-244. 39. Zhao, Z.X. Green synthesis of ethyl oxalate benzylidinyl hydrazides / Z.X. Zhao,
L.P. Cheng, W. Pang // Tetrahedron Lett. – 2018. V. 59. – P. 2079-2081.

40. Synthesis, antitubercular activity, and SAR study of *N*-substituted-phenylamino-5-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carbohydrazides / A.K. Jordão, P.C. Sathler, V.R. Ferreira [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – V.19. – P. 5605-5611.

41. Synthesis and characterization of novel hydrazide-hydrazones and the study of their structure-antituberculosis activity / K.-K. Bedia, O. Elçin, U. Seda [et al.] // Eur. J. Med. Chem. $-2006. - N_{2}41. - P. 1253-1261.$

42. *Re*-annotation of the genome sequence of Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv //
J.-C. Camus, M. Pryor, C. Médigue [et al.] // Microbiology. – 2002. – V. 148. - №10. –
P. 2967-2973.

43. Казунин, М. С. Синтез и биологическая активность производных 3-(3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-*1H*-пурин-8-ил)пропановой кислоты /
М.С. Казунин, Б. А. Прийменко // Актуальные проблемы медицины. – 2013. – Т.
25. – №24. – С. 226-231.

44. Hybrid furoxanyl *N*-acylhydrazone derivatives as hits for the development of neglected diseases drug candidates / P. Hernández, R. Rojas, R.H. Gilman [et al.] // Eur.
J. Med. Chem. - 2013. - V. 59. - P. 64-74.

45. Synthesis and antimycobacterial activity of N-[(*E*)-(monosubstituted-benzylidene)]-2-pyrazinecarbohydrazide derivatives / F. Vergara, C. Lima, M. Graças [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – V. 44. – No 12. – P. 4954-4959.

46. Rivers, E.C. New anti-tuberculosis drugs in clinical trials with novel mechanisms of action / E.C. Rivers, R.L. Mancera // Drug Discov. Today. – 2008. – V. 13. – P.1090-1098.

47. Barry, P. J. Novel agents in the management of Mycobacterium tuberculosis disease / P.J. Barry, T.M. O'Connor // Curr. Med. Chem. – 2007. – V. 14. – №18. – P. 2000-2008.

48. New drugs against tuberculosis: problems, progress, and evaluation of agents in clinical development / J. Boogaard, G.S. Kibiki, E.R. Kisanga [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. $-2009. - V. 53. - N \ge 3. - P.849-862.$

49. Modification of the estrogenic properties of diphenols by the incorporation of ferrocene. Generation of antiproliferative effects *in vitro* / A. Vessieres, S. Top,
P. Pigeon [et al.] // J. Med. Chem. – 2005. – V. 48 (12). – P.3937-3940.

50. Ferrocene-mediated proton-coupled electron transfer in a series of ferrocifen-type breast-cancer drug candidates / E. Hillard, A. Vessières, L. Thouin [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. – 2006. –V. 45. – P. 285-290.

51. Synthesis and structure–activity relationships of the first ferrocenyl-aryl-hydantoin derivatives of the nonsteroidal antiandrogen nilutamide / O. Payen, S. Top, A. Vessières [et al.] // J. Med. Chem. – 2008. - V. 51. - P.1791-1799.

52. Enhancement of the antimalarial activity of ciprofloxacin using a double prodrug/bioorganometallic approach / F. Dubar, G. Anquetin, B. Pradines [et al.] // J. Med. Chem. – 2009. – V. 52 (24). – P.7954-7957.

53. Biot, C. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities / C. Biot, W. Daher, N. Chavain // J. Med. Chem. – 2006. – V. 49 (9) – P.2845-2849.

54. Blackie, M.A. Metallocene-based antimalarials: an exploration into the influence of the ferrocenyl moiety on in vitro antimalarial activity in chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant strains of Plasmodium falciparum / M.A. Blackie, P. Beagley, S.L. Croft // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – V. 20. – P. 6510-6516.

55. Synthesis and antifungal activity of a ferrocene-fluconazole analogue / C. Biot, N. François, L. Maciejewski [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2000. – V. 10 (8). – P.839-841.

56. Synthesis and *in vitro* activities of ferrocenic aminohydroxynaphthoquinones against *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium falciparum* / A. Baramee, A. Coppin, M. Mortuaire [et al.] // Bioorg Med Chem. 2006. – V. 14 (5). – P.1294-1302.

57. Higgins, P.J. Enhancement of DNA cleavage activity of an unnatural ferroceneamino acid conjugate / P.J. Higgins, A.M. Gellett // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 19. – P.1614-1617. 58. Synthesis and antimycobacterial activity of a series of ferrocenyl derivatives / G.M. Maguene, J. Jakhlal, M. Ladyman [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – V. 46 (1). – P.31-38.

59. Синтез и противотуберкулезная активность диэфиров на основе изостевиола и дикарбоновых кислот / В.Е. Катаев, О.И. Милицина, И.Ю. Стробыкина [и др.] // Хим. Фарм. Ж. – 2006. – Т. 40. № 9. – С.12-27.

60. Гибридные соединения дитерпеноида энтбейеранового ряда - изостевиола - с гидразидами пиридинкарбоновых кислот.Синтез, строение и антитуберкулезная активность / О.В. Андреева, Р.Р. Шарипова, И.Ю. Стробыкина [и др.] // Журн. общ. хим. – 2011. – Т. 81. – В. 8. – С.1298-1305.

61. Design, synthesis, and evaluation of simple phenolamides as ERR cagonists /
H. Lin, C. Doebelin, R. Patouret [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2018. – V. 28. –
P. 1313–1319.

62. Hansch analysis of substituted benzoic acid benzylidene/furan-2-yl-methylene hydrazides as antimicrobial agents / Kumar P., Narasimhan B., Sharma D. [et al.] // Eur.
J. Med. Chem. – 2009. – V.44 (5). – P.1853-1863.

63. Синтез и исследование противомикробной активности 3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(*3H*)-онов / Н.А. Власова,
Е.Р. Курбатов, Л.М. Коркодинова [и др.] // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2013. – № 2. – С. 27-30.

64. Продукты комплексообразования SnCl₄ с салицилоил-(β-, γпиридиноил)гидразонами 2- и 4-метоксибензойных альдегидов, их антимикробная активность / Н.В. Шматкова, И.И. Сейфуллина, О.Ю. Зинченко [и др.] // Вісник Одеського національного університету. Хімія. – 2016. – Т. 21, Вип. 1. – С.36-49.

65. Design, synthesis and molecular modeling of novel *N*-acylhydrazone derivatives as pyruvate dehydrogenase complex E1 inhibitors / J.B. He, L.L. Feng, J. Li [et al.] // Bioorg. Med. Chem. -2014. - V. 22 (1). -P.89-94.

66. Design and optimization of *N*-acylhydrazone pyrimidine derivatives as E. coli PDHc E1 inhibitors: Structure-activity relationship analysis, biological evaluation and molecular docking study / He H., Xia H., Xia Q. [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2017. – V. 25 (20). – P.5652-5661.

67. Antibacterial activities of novel nicotinic acid hydrazides and their conversion into N-acetyl-1,3,4-oxadiazoles / R.Y. Morjan, A.M. Mkadmh, I. Beadham [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. -2014. - V. 24. - P.5796-5800.

68. Synthesis and biological evaluation of some heterocyclic compounds from salicylic acid hydrazide / E.M. Sarshira, N.M. Hamada, Y.M. Moghazi [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2016. – V. 53. –P.1970– 1982.

69. Structure-activity relationship studies of microbiologically active thiosemicarbazides derived from hydroxybenzoic acid hydrazides / T. Plech, A. Paneth, B. Kaproń [et al.] // Chem. Biol. Drug Des. – 2015. – V. 85 (3). –P. 315-325.

70. Synthesis, characterization and antimicrobial activities of some new heterocyclic Schiff bases derived from thiocarbohydrazide / K. El-Mahdy, A. El-Kazak, M. Abdel-Megid [et al.] // Acta Chim. Slov. – 2016. – V. 63 (1). – P. 18-25.

71. Synthesis, antibacterial activity and quantum-chemical studies of novel 2-arylidenehydrazinyl-4-arylthiazole analogues / M.S. Alam, L. Liu, Y.E. Lee [et al.] // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). -2011. - V.59 (5). -P.568-573.

72. Discovery of novel acylhydrazone neuraminidase inhibitors / Z.X. Zhao,
L.P. Cheng, M. Li [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2019. – V. 173. – P. 305-313.

73. SAR and molecular mechanism study of novel acylhydrazone compounds targeting HIV-1 CA / Y. Jin, Z. Tan, M. He [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – V. 18 (6). – P. 2135-2140.

74. Synthesis and antiviral activities of novel acylhydrazone derivatives targeting HIV-1 capsid protein / B. Tian, M. He, S. Tang [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 19 (8). – P. 2162-2167.

75. Discovery of N-arylsulfonyl-3-acylindole benzoyl hydrazone derivatives as anti-HIV-1 agents / Z.P. Che, Y. Tian, S.M. Liu [et al.] // Brazilian J. Pharm. Sci. – 2018. –
V. 54 (4). – e17543..

76. Anti-HIV evaluation of benzo[d]isothiazole hydrazones / P. Vicini, M. Incerti,
P. La Colla [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – V. 44 (4). – P.1801-1807.

77. Ammal, P.R. Synthesis, characterization, *in silico*, and *in vitro* biological screening of coordination compounds with 1,2,4-triazine based biocompatible ligands and selected 3d-metal ions / P.R. Ammal, A.R. Prasad, A. Joseph // Heliyon. – 2020. – V. 6 (10). – e05144.

78. Synthesis of non-nucleoside anti-viral cyclopropylcarboxacyl hydrazones and initial anti-HSV-1 structure-activity relationship studies / J. McNulty, C.Babu Dokuburra, L. D'Aiuto. [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2020. – V. 30 (24). – 127559.

79. Карасёва, Г.А. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения / Г.А. Карасёва // Медицинские новости. – 2012. – №. 8. – С.697-702.

80. Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazine N-acylhydrazone derivatives designed as novel analgesic and anti-inflammatory drug candidates / Y.K. Silva, C.V. Augusto, M.L. de Castro Barbosa [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – V. 18 (14). – P.5007-5015.

81. Discovery of new orally effective analgesic and anti-inflammatory hybrid furoxanyl *N*-acylhydrazone derivatives / P. Hernández, M. Cabrera, M.L. Lavaggi [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2012. –V. 20 (6). – P.2158-2171.

82. Structural design, synthesis and substituent effect of hydrazone-N-acylhydrazones reveal potent immunomodulatory agents / C.S. Meira, J.M. Dos Santos Filho, C.C. Sousa [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2018. – V. 26 (8). – P.1971-1985.

83. Синтез тритерпеновых ацетилгидразонов на основе аллобетулина /
М. А. Назаров, Л. А. Жикина, И. А. Толмачева [и др.] // Башкирский хим. журн. –
2017. – Т. 24. – № 4. –С.28-32.

84. Synthesis, in vitro and in vivo biological evaluation, COX-1/2 inhibition and molecular docking study of indole-N-acylhydrazone derivatives / A. Moraes, M. Miranda, Í. Jacob [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2018. – V. 26 (20). – P.5388-5396.

85. Design, synthesis and antiproliferative activities of diaryl urea derivatives bearing *N*-acylhydrazone moiety / B. Zhang, Y. Zhao, X. Zhai [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 2012. – V. 60. – №8. – P.1046-1054.

86. Indole derivatives as multifunctional drugs: Synthesis and evaluation of antioxidant, photoprotective and antiproliferative activity of indole hydrazones / M. Demurtas, A. Baldisserotto, I. Lampronti [et al.] // Bioorg. Chem. – 2019. – V. 85. – P.568-576.

87. Yu, X. Acylhydrazone derivatives as potential anticancer agents: Synthesis, bioevaluation and mechanism of action / X. Yu, L. Shi, S. Ke // Bioorg. Med. Chem. Lett. -2015. - V. 25. - P.5772-5776.

88. Discovery of novel β -carboline/acylhydrazone hybrids as potent antitumor agents and overcome drug resistance / Y. Li, W. Yan, J. Yang [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2018. – V. 152. – P.516-526..

89. Discovery of tranylcypromine analogs with an acylhydrazone substituent as LSD1 inactivators: Design, synthesis and their biological evaluation / K. Sun, J.D. Peng, F.Z. Suo [et al.] // Bioorg. Med.Chem. Lett. -2017. - V. 27. - P.5036-5039.

90. Солдатенков, А.Т. Основы органической химии лекарственных препаратов / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. // Химия. – Москва, 2001. –192 с.

91. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский // Медицина - Москва, 1978. – Т. 2. – 322 с.

92. Кашаев, А.Г. Синтез производных гидразонов 2'R'6'R"4'хинолинкарбоновых кислот / А.Г. Кашаев, А.В. Зимичев, М.С. Миронов. // Башкирский хим. журн.
2009. – Т. 16. – № 3. – С. 65-66.

93. New class of potent antitumor acylhydrazone derivatives containing furan / Z.
Cui, Y. Li, Y. Ling [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45. – P.5576-5584.

94. Congiu, C. Synthesis and biological evaluation of novel acylhydrazone derivatives as potential antitumor agents / C. Congiu, V. Onnis // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – V. 21 – P.6592–6599.

95. Aktar, M. Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards /
M. Aktar, D. Sengupta, A. Chowdhury // Interdisc Toxicol. – 2009. – V. 2. – №1. –
P.1–12.

96. The larvicidal activity of natural inspired piperine-based dienehydrazides against *Culex pipiens* / A. Tantawya, S. Farag, L. Hegazy [et al.] // Bioorg. Chem. – 2020. – V.
94. – P. 1034-1064.

97. Design, synthesis and insecticidal activities of novel pyrazole amides containing hydrazine substructures / Wu J., Song B., Hu D. [et al.] // Pest. Manag. Sci. – 2012. – P.801-810.

98. Synthesis of novel quinolinomatrine derivatives and their insecticidal/ acaricidal activities / J. Huang, M. Lv, S. Thapa [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2018. – V. 28 – P.1753P-1757.

99. Semisynthesis and quantitative structure–activity relationship (QSAR) study of some cholesterol-based hydrazone derivatives as insecticidal agents / C. Yang, Y. Shao, X. Zhi [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – V. 23. – P.4806–4812.

100. Natural-product-based insecticidal agents 14. Semisynthesis and insecticidal activity of new piperine-based hydrazone derivatives against Mythimna separata Walker *in vivo* / H. Qua, X. Yu, X. Zhi [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – V. 23. – P.5552-5557.

101. Synthesis and insecticidal activity of novel hydrazone compounds derived from a naturally occurring lignan podophyllotoxin against *Mythimna separata* (Walker) /
Y. Wanga, X. Yu, X. Zhi [et al.] // Bioorg. Med. Chemistry Lett. – 2014. – V. 24. –
P.2621-2624.

102. Synthesis of nalidixic acid based hydrazones as novel pesticides / N. Aggarwal,
R. Kumar, C. Srivastva [et al.] // J. Agric. Food Chem. – 2010. – V. 58. – №5. – P. 3056-3061.

103. Biting deterrence and insecticidal activity of hydrazide-hydrazones and their corresponding 3-acetyl-2,5-disubstituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles against *Aedes aegypti* / N. Tabanca, A. Ali, U. Bernier [et al.] // Pest. Manag. Sci. – 2013. – V. 69. – P. 703-708.

104. Design and synthesis of novel 3-(thiophen-2-yl)-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one derivatives bearing a hydrazone moiety as potential fungicides / X. Wang, Z. Ren,
M. Wang [et al.] // Chem. Central J. – 2018. – V. 83. – P.1-12.

105. Design and synthesis of chitin synthase inhibitors as potent fungicides / Q. Chena,
J. Zhang, L. Chen [et al.] // Chin. Chem. Lett. - 2017. - V. 28. - № 6. - P. 1232-1237.

106. Фунгицидная активность гидразидов феноксиуксусной кислоты по отношению к возбудителям прикорневой гнили / М.Ю.Русакова, Б.Н. Галкин, Т.О. Филиппова [и др.]// Микробиология и технология. – 2009. – №6. – С. 69-74.

107. Enhancing tumor penetration and targeting using size-minimized and zwitterionic nanomedicines / Y. Zhang, W. Chen, C. Yang [et al.] // J. Control. Release. -2016. - V. 237. - P.115-124.

108. Sonawane, S.J. Hydrazone linkages in pH responsive drug delivery systems /
S.J. Sonawane, R.S. Kalhapure, T. Govender // Eur. J. Pharm. Sci. – 2017. – V. 99. – P. 45-65.

109. *N*-Acylhydrazones as drugs / S. Thota, D.A. Rodrigues, P.S.M. Pinheiro [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2018. – V. 28 (17). –P.2797-2806.

110. Design, synthesis and antibacterial activities of vanillic acylhydrazone derivatives as potential β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (FabH) inhibitors / X.L. Wang, Y.B. Zhang, J.F. Tang [et al.] // Eur. J. Med. Chem. –2012. – V. 57. – P. 373-382.

111. Benzaldehyde Schiff bases regulation to the metabolism, hemolysis, and virulence genes expression in vitro and their structure-microbicidal activity relationship / L. Xia, Y.F. Xia, L.R. Huang [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – V. 97. – P. 83-93. 112. Synthesis and evaluation against Leishmania amazonensis of novel pyrazolo[3,4-d]pyridazinone-*N*-acylhydrazone-(bi)thiophene hybrids / A.P. Jacomini, M.J.V. Silva, R.G.M. Silva [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – V. 124. – P. 340-349.

113. Dos Santos Filho, J.M. Conjugation of *N*-acylhydrazone and 1,2,4-oxadiazole leads to the identification of active antimalarial agents / J.M. Dos Santos Filho, D.M.A. de Queiroz E Silva, T.S. Macedo // Bioorg. Med. Chem. – 2016. – V. 24 (22). – P. 5693-5701.

114. Duarte, S.S. Effect of antiprotozoal molecules on hypnospores of *Perkinsus* spp.parasite / S.S. Duarte, R.O. de Moura, P.M. da Silva // Exp. Parasitol. – 2018. – V.
192. – P.25-35..

115. Van Ornum, S.G. Ozonolysis applications in drug synthesis / S.G. Van Ornum,
R.M. Champeau, R. Pariza // Chem. Rev. – 2006. – V. 7. – P.2990-3001.

116. Превращения перекисных продуктов озонолиза олефинов / Г.Ю. Ишмуратов, Ю.В. Легостаева, Л.П. Боцман [и др.] // Журн. орган. хим. – 2010. – Т. 46. – С. 1591-1617.

117. Мясоедова, Ю.В. Превращения пероксидных продуктов озонолиза алкенов /

Ю.В. Мясоедова, И.С. Назаров, Г.Ю. Ишмуратов // Журн. орган. хим. – 2019. – Т.55. – С. 67-99.

118. Гидроксиламин в превращениях перекисных продуктов озонолиза алкенов /
Ю.В. Легостаева, Л.Р. Гарифуллина, И.С. Назаров [и др.]. // Журн. орган. хим. –
2018. – №54. – С.1116-1120.

119. Таутомерные формы арилгидразонов 4-гидрокси-3-формилкумарина / В.С. Лебедев, Б.Г. Милевский, Н.П. Соловьёва [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. - 2014. -№8. - С.1174-1182.

120. Nickel-and cobalt-catalyzed direct alkylation of azoles with N-tosylhydrazones bearing unactivated alkyl groups / T. Yao, K. Hirano, T. Satoh [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. -2012. - V.51 (3). -P.775-779.

121. Коган, В.А. Комплексы металлов с полифункциональными лигандами на основе бисгидразонов дикарбонильных соединений / В.А. Коган, В.В. Луков, И.Н. Щербаков // Координационная химия. – 2010. – В.36. – С. 403-432.

122. Гидразиды органических кислот в превращениях пероксидных продуктов озонолиза нон-1-ена / Ю.В. Мясоедова, Л.Р. Гарифуллина, Э.Р. Нуриева [и др.] // Журн. орган. хим. – 2019. – Т. 55. – № 11. – С. 1746-1750.

123. Превращения пероксидных продуктов озонолиза нон-1-ена под действием гидразидов карбоновых кислот / Ю.В. Мясоедова, Э.Р. Нуриева, Л.Р. Гарифуллина [и др.] // Журн. орган. хим. – 2020. – Т. 57 – № 1. – С. 109-114.

124. Превращения пероксидных продуктов озонолиза Δ3-карена, (-)-α-пинена и (S)-лимонена при действии тозилгидразида / Ю.В. Легостаева, Л.Р. Гарифуллина, И.С. Назаров [и др.] // Химия природных соединений. – 2017. – Т.5. – С. 758-761.
125. Производные гидразина в превращениях перекисных продуктов озонолиза олефинов в метаноле / Г.Ю. Ишмуратов, Ю.В. Легостаева, Л.П. Боцман [и др.] // Вестник Башкирского университета. – 2009. – №1. – С.27-32.

126. Исследование превращений перекисных продуктов озонолиза природных олефинов под действием азотсодержащих органических соединений в метаноле / Г.Ю. Ишмуратов, Ю.В. Легостаева, Л.П. Боцман [и др.] // Химия природных соединений – 2009. – В.45. – С. 272-275.

127. Исследование превращений перекисных продуктов озонолиза олефинов при действии гидрохлоридов гидроксиламина и семикарбазида в уксусной кислоте / Г.Ю. Ишмуратов, Ю.В. Легостаева, Л.Р. Гарифуллина [и др.] // Журн. орг. хим. – 2014. – №50. – С.1095-1101.

128. Исследование превращений перекисных продуктов озонолиза олефинов в тетрагидрофуране под действием гидрохлоридов гидроксиламина и семикарбазида / Г.Ю. Ишмуратов, Ю.В. Легостаева, Л.Р. Гарифуллина [и др.] // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50. – № 7. – С. 948-953.

129. Исследование превращений перекисных продуктов озонолиза олефинов под действием гидрохлоридов гидроксиламина и семикарбазида в изопропаноле / Г.Ю. Ишмуратов, Ю.В. Легостаева, Л.Р. Гарифуллина [и др.] // Журн. орг. химии. – 2013. – Т. 49. – № 10. – С. 1433-1438.

Озонолиз алкенов и изучение реакций полифункциональных соединений.
 LXVIII. Исследование превращений перекисных продуктов озонолиза олефинов при действии солянокислого гидроксиламина / Г.Ю. Ишмуратов,
 А.Х. Шаяхметова, М.П. Яковлева [и др.] // Журн. орг. химии. – 2007. – Т. 43. – № 8. – С. 1125-1129.

131. Kataev, V.E. Synthesis and anti-tuberculous activity of diesters based on isosteviol and dicarboxylic acids / V.E. Kataev, O.I. Militsina, I.Y. Strobykina // Pharm. Chem. J. – 2006. – V.40. – P.473–475. 132. Иоффе, Б.В. Химия органических производных гидразина / Б.В. Иоффе, М.А. Кузнецов, А.А. Потехин // JL: Химия. – 1979. - 224 с.

Превращения пероксидных продуктов озонолиза нонена-1 под действием гидрохлоридов семикарбазида и гидроксиламина / Г.Ю. Ишмуратов,
 Ю.В. Легостаева, Л.П. Боцман [и др.] // Вестник Башкирского университета. – 2015. – Вып.20. – С.50-57

134. Rogoza, L. N. Natural and synthetic compounds with an antimycobacterial activity / L. N. Rogoza, N. F. Salakhutdinov, G. A. Tolstikov // Mini Rev. Org. Chem. – 2009. – V. 6. – $N_{2.2.}$ – P.135-151.

135. Popiolek, L. Hydrazide-hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010 / L. Popiolek // Med. Chem. Res. $-2017. - V. 26. - N_{2}2. - P.$ 287-301.

136. Khan, M. Sh. A systematic review on the synthesis and biological activity of hydrazide derivatives / M. Sh. Khan, S. P. Siddiqui, N. Tarannum // J. Drugs. Med. – $2017. - V. 9. - N_{2}.1 - P. 61-79.$

137. Синтез производных изоникотиновой и салициловой кислот из (–)-α-пинена и (+)-Δ3-карена / Ю.В. Мясоедова, Э.Р. Нуриева, Л.Р. Гарифуллина [и др.] // Журн. общ. хим. – 2020. – Т. 90. – № 11. – С. 1654-1660.

138. Превращения пероксидных продуктов озонолиза (–)-α-пинена и (+)-3-карена под действием гидразида п-гидроксибензойной кислоты / Ю.В. Мясоедова,
Э.Р. Нуриева, Л.Р. Гарифуллина [и др.] // Журн. орган. хим. – 2020. – Т. 56. – № 9. – С. 1471-1475.

139. Превращения пероксидных продуктов озонолиза (-)-α-пинена и (+)-3-карена под действием гидразидов каприновой и бензойной кислот / Ю.В. Мясоедова, Л.Р. Гарифуллина, Э.Р. Нуриева [и др.] // Химия природных соединений. – 2020.
№ 2. – С. 217-220.

140. Гидразиды кислот в превращениях пероксидных продуктов озонолиза монотерпенов / Ю.В. Мясоедова, Л.Р. Гарифуллина, Э.Р. Нуриева [и др.] // Известия Уфимского научного центра РАН. – 2020. – №1. – С.24-31.

141. Превращения пероксидных продуктов озонолиза природных монотерпенов под действием гидразида циклогексанкарбоновой кислоты / Э.Р. Нуриева, Ю.В. Мясоедова, Л.Р. Гарифуллина [и др.] // Вестник Башкирского университета. – 2021. – Т. 26. – №2. – С.350-354.

142. Тютюгина, А.В. Исследование соединений изостевиола с гидразидом изоникотиновой кислоты. Синтез, строение и антитуберкулезная активностю / А.В. Тютюгина, О.В. Андреева, Ф.Р. Гариева // Вестн. Казан. технологич. ун-та. – 2012. – Т. 15. – В.12. – С. 119-121.

143. Кудряшова, О.С. Химическая классификация и методы определения антибиотиков / О.С. Кудряшова, У.А. Бузмакова // Вестник Пермск. ун-та. Серия «Химия». – 2018. – Т. 8. – В.1. – С. 6-28.

144. QSAR-анализ острой токсичности органических соединений при пероральном введении мышам / О.В. Тиньков, В.Ю. Григорьев, П.Г. Полищук [и др.] // Биомед. химия. – 2019. – Т. 65. – № 2. – С. 123-132.

145. Hybrid design of isonicotinic acid hydrazide derivatives: machine learning studies, synthesis and biological evaluation of their antituberculosis activity / V. Kovalishyn, D. Hodyna, V.O. Sinenko [et al.] // Curr. Drug Discov. Technol. – 2020. – V.17. - N_{03} . – P. 365-375.

146. Rational design of isonicotinic acid hydrazide derivatives with antitubercular activity: Machine learning, molecular docking, synthesis and biological testing / V. Kovalishyn, J. Grouleff, I. Semenyuta, V. O. Sinenko [et al.] // Chem. Biol. Drug Design. – 2018. – V.92. – N 1. – P. 1272-1278.

147. Гудима, А.П. Синтез и исследование оптически активных веществ из αпинена: автореф. дис. ...докт. хим. наук: 02.00.03 – Кишинев, 2008. – 22 с.

148. Семиохемики в защите зерна и продуктов его переработки от вредных насекомых / В.Н. Одиноков, В.Н. Буров, О.С. Куковинец [и др.] // Уфа: Гилем, 2005. – 232 с.

149. Wolk, J.L. Short stereoselective synthesis of (+)-cisplanococcyl acetate, sex pheromone of the citrus mealybug Planococcus citri (Risso) / J.L. Wolk,
Z. Goldschmidt // J. Synth. Org. Chem. - 1986. - No.4. - P. 347-348.

150. Bioassay-guided isolation of antiproliferative triterpenoids from euonymus alatus twigs / H.R. Kang, H.J. Eom, S.R. Lee [et al.] // Nat. Prod. Commun. $-2015. - V. 10 - N_{2}11. - P. 1929-1932.$

151. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность /
Г.А. Толстиков, О.Б. Флехтер, Э.Э. Шульц [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития – 2005. – Т. 13 – № 1 – С. 1-30.

152. Amiri, Sh. Betulin and its derivatives as novel compounds with different pharmacological effects / Sh. Amiri, S. Dastghaib, M. Ahmadi // Biotechnol. Adv. – 2020. – V. 38. – 107409.

153. Производные бетулина. Биологическая активность и повышение растворимости / О.А. Воробьева, Д.С. Малыгина, Е.В. Грубова [и др.] // Химия раст. сырья. –2019. – № 4. – С. 407-430.

154. A review on Quinoline hydrazone derivatives as a new class of potent antitubercular and anticancer agents / M. Mandewale, P. Udaysinha, S. Supriya [et al.] // Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences. – 2017. – V. 6 (4). – P. 354-361.

155. Synthesis and Biological Activity of Hydrazones and Derivatives: A Review /
J. Brum, T.C. França, S.R. LaPlante [et al.] // Mini Rev. Med. Chem. 2020. – V. 20 (5).
– P. 342-368.

156. Popiolek, L. The bioactivity of benzenesulfonyl hydrazones: A short review /
L. Popiolek // Biomed. Pharmacother. - 2021. - V. 141. - Article № 111851.

157. Коган, В.А. Особенности магнитного обмена в би- и полиядерных комплексах переходных металлов с гидразонами и азометинами / В.А. Коган, В.В. Луков, И.Н. Щербаков // Координационная химия. – 2010. – Т. 36. – № 6. – С. 403-432.

158. Synthesis and antifungal activity of cholesterol-hydrazone derivatives /
C. Loncle, J.M. Brunel, N. Vidal [et al.] // Eur J Med Chem. – 2004. – V. 39 (12). –
P.1067-1071.

159. Macias, F.A. Potential allelopathic lupane triterpenes from bioactive fractions of melilotus messanensis / F.A. Macias, A.M. Simonet, M.D Esteban // Phytochemistry. – 1994. – Vol.36 – P.1369-1379.

160. Synthesis of triterpenoid acylates: Effective reproduction inhibitors of influenza A (H1N1) and papilloma viruses / O.B. Kazakova, N.I. Medvedeva, I.P. Baikova [et al.]
// Russ. J. Bioorganic Chem. – 2010. – V. 36 (6) – P. 771-778.

161. Synthesis of messagenin and platanic acid chalcone derivatives and their biological potential / E.F. Khusnutdinova, Z. Galimova, A.N. Lobov [et al.] // Nat. Prod. Res. – 2021. – P. 1-10.

162. Triterpenic azines, a new class of compounds with selective cytotoxicity to leukemia cells CCRF-CEM / J. Pokorny, S. Krajcovicova, M. Hajduch [et al.] // Future Med. Chem. – 2018. – V. 10 (5). – P.483-491.

163. Fisher, T.J. Alkene ozonolysis / T.J. Fisher, P.H. Dussault // Tetrahedron. – 2017.
– Vol. 73 (30). – P. 4233-4258.

164. Pyridine is an organocatalyst for the reductive ozonolysis of alkenes / R. Willand-Charnley, T.J. Fisher, B.M. Johnson [et al.] // Org. Lett. – 2012. – V. 14 (9). – P. 2242-2245.

165. Племенков, В. В. Химия изопреноидов. Глава 5. Монотерпены / В. В. Племенков // Химия растит. сырья. – 2006. – Т. 3. – №55. – С.63-87.

166. Синтез и биологическая активность монотерпеноидов ментанового ряда / В.А. Старцева, Л.Е. Никитина, Е.В. Сиразиев [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. – 2009. – Т. 17. – С. 539-545.

167. Бициклические монотерпеноиды в синтезе феромонов насекомых как экологически безопасных средств защиты растений / Л.Л. Фролова, Л.В. Безуглая, А.В. Попов [и др.] // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2012. – Т. 1. – №11. – С. 11-23.

168. Preparation of Antimalarial Endoperoxides by a Formal [2+2+2] Cycloaddition /
Ch. Daeppen, M. Kaiser, M. Neuburge [et al.] // Org. Lett. – 2015. – V. 17 (21). – P. 5420-5423.

169. Patil, D.V. Chemistry of Ayurvedic crude drugs – II Guggulu (resin from commiphora mukul)-2: diterpenoid constituents / D.V.Patil, U.R.Nayak, Sc.Dev // Tetrahedron. – 1973. – V. 29. – №2. – P. 341-348.

170. Griesbaum, K. Ozonides of mono-, bi- and tricyclic terpenes / K.Griesbaum, M.Hilb, J.Bosch // Tetrahedron. – 1996. – V. 52. – №47. – P.14813-14826.

171. Podlejski, J. Synteza nowych zwiazkow zapachowych z weglowodorow terpenowych / J.Podlejski, M.Sikora // Biotechnol. i chem. zywn. Ses. Nauk. – 1985. –
6-7 wrzes. – P.138-140.

172. Gora, J. Synthesis and odor characteristics of bifunctional terpenoid derivatives /
J.Gora, K.Smigielski, J.Kula // Zesz. nauk plodz. technol. i chem. spoz. – 1985. – №39.
– P.115-122.

173. Gora J., Smigielski K., Kula J. Sposob otrzymywania ketoalkoholi / Pat. 135425
(1987). Politechnika Lodzka. PNR. Заявление 17.08.1981 №232670, Опубл. 31.01.1987.

174. Гарифуллина, Л.Р. Превращения пероксидных продуктов озонолиза Δ³карена, α-пинена, (S)-лимонена под действием гидрохлоридов семикарбазида и гидроксиламина: автореф. дис. ...канд. хим. наук: 02.00.03 / Гарифуллина Лилия Рашидовна. – Уфа, 2015. – 24 с.

175. Регио- и стереонаправленное окисление экдистероидов и их 7,8дигидроаналогов озоном в пиридине / Р.Г. Савченко, Я.Р. Уразаева, Р.В. Шафиков [и др.] // Журн. орг. химии. - 2009. - Т. 45. - № 8. - С. 1163-1166.

176. Verstegen-Haaksma, A.A. Application of S-(+)-carvone in the synthesis of biologically active natural products using chemical transformations and bioconversions
/ A.A. Verstegen-Haaksma, H.J. Swarts, B.J.M. Jansen // Ind. Crops Prod. – 1995. – V.
4. – P. 15-21.

177. Hu, X. Approaches to the synthesis of complex guaianolide sesquiterpenes from Apiaceae and Asteraceae / X. Hu, A.J. Musacchio, X. Shen. // J. Am. Chem. Soc. – 2019. – V. 141. – P.14904-14915.

178. Borade, B. R. Total synthesis of beshanzuenone D and its epimers and abiespiroside A / B. R. Borade, R, Dixit, R. Kontham // Org. Lett. – 2020. – V. 22 (21). – P.8561-8565.

179. Srikrishna, A. Enantiospecific synthesis of sesquiterpenes from (R)-carvone.
Synthesis of 3-thapsenol / A. Srikrishna, K. Anebouselvy // Indian J. Chem. – 2005 – V.
44B. – P.1029-1039.

180. Srikrishna, A. Enantiospecific total synthesis of both enantiomers of 2-thiocyanatoneopupukeanane from (*R*)-carvone / A. Srikrishna, S.J. Gharpure // J. Chem. Soc., Perkin Trans. -2000. - V. 1. - P. 3191-3193.

181. Paulsen, B. The first synthesis of (-)-agelasine F; an antimycobacterial natural product found in marine sponges in the Agelas genus / B. Paulsen, L.-L. Gundersen // Eur. J. Org. Chem. – 2020. – P.2244–2250.

182. Asymmetric total synthesis of (-)-pavidolide B via a thiyl-radical-mediated [3+2] annulation reaction / P. Zhang, Y. Li, Zh. Yan [et al.] // J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 84 (24). – P.15958-15971.

183. C–C bond cleavage approach to complex terpenoids: development of a unified total synthesis of the phomactin / P.R. Leger, Y. Kuroda, S. Chang [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 2020. – V. 142. – P. 15536-15547.

184. Total synthesis of (-)-daphenylline / B. Xu, B. Wang, W. Xun [et al.] // Angew.
Chem. Int. Ed. – 2019. – V. 58. – P. 5754-5757.

185. Total synthesis of (-)-daphnezomines A and B / G. Xu, J. Wu, L. Li [et al.] //J.
Am. Chem. Soc. - 2020. - V. 142. - P. 15240-15245.

186. Bryostatin: A novel asymmetric synthesis of the C27-C34 fragment starting from (R)-carvone as chiral template / J. De Brabander, B.A. Kulkarni, R. Garcia-Lopez [et al.] // Tetrahedron: Asymmetry – 1997. – V. 8. – P. 1721-1724.

187. Mori, K. Synthesis of the en-antiomers of a-phellandren-8-ol (p-mentha-1,5-dien-8-ol), a monoterpene from bark beetles / K. Mori, Y. Igarashi // Liebigs Ann. Chem. – 1988. –P.93-95. 188. Монотерпеновые кетоны в синтезе оптически активных феромонов насекомых / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Э.Ф. Валеева [и др.] // Химия раст. сырья. – 2011. – Т. 2. – С. 5-26.

189. Synthesis of a chiral steroid ring D precursor starting from carvone / S. Pogrebnoi, F.C.E. Sarabe`r, B.J.M. Jansena [et al.] // Tetrahedron. – 2006. – V. 62. – P.1743-1748.

190. Synthesis of 8,14-Secosteroids from (*S*)-(+)-Carvone / A.I. Kotyatkina, V.N. Zhabinskii, V.A. Khripach [et al.] // Collect. Czech. Chem. Commun. – 2000. – Vol. 65. – P. 1173-1182.

191. Efficient synthesis of (1R,4S,6R)-4-Isopropenyl-1,3,3-trimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one / N.K. Selezneva, F.A. Gimalova, R.F. Valeev [et al.] // Rus. J. Org. Chem. – 2011. – V. 47. – P.173-179.

192. The total synthesis of (+)-ryanodol. Part II. Model studies for rings B and C of (+)-anhydroryanodol. Preparation of a key pentacyclic intermediate // P. Deslongchamps, A. Belanger, D.J.F Berney [et al.] // Can. J. Chem. – 1990. – V. 68. – P.127-152.

193. Schreiber, S.L. Fragmentation reactions of .alpha.-alkoxy hydroperoxides and application to the synthesis of the macrolide (.+-.)-recifeiolid / S.L. Schreiber // J. Am. Chem. Soc., 1980. – V. 102. – P.6163-6165.

194. Smaligo, A.J. Carvone-derived P-stereogenic phosphines: design, synthesis, and use in allene–imine [3 + 2] annulation / A.J. Smaligo, S. Vardhineedi, O. Kwon // ACS Catal. – 2018. – Vol. 8. – P.5188-5192.

195. Total synthesis and absolute configuration of malyngamide W / X.-L. Qi, J.-T. Zhang, J.-P. Feng [et al.] // Org. Biomol. Chem. – 2011. – V. 9. – P. 3817-3824.

196. Scalable procedure for the fragmentation of hydroperoxides mediated by copper and iron tetrafluoroborate salts / D. Huang, A.W. Schuppe, M.Z. Liang [et al.] // Org. Biomol. Chem. – 2016. – V. 14 – P. 6197-6200.

197. Strunz, G.M. Fittig bislactones in cyclopentenone synthesis: short synthesis of methylenomycin B / G.M.Strunz, G.S. Lal // Can. J. Chem. – 1982. – V. 60. – P.2528-2530.

198. Amarasekara, A.S. Acid catalyzed condensation of levulinic acid with glyoxylic acid: synthesis of 1-methyl-2,8-dioxabicyclo[3.3.0]oct-4-ene-3,7-dione / A.S. Amarasekara, U. Ha // Tetrahedron Lett. – 2016. – V. 57 – P.2598-2600.

199. Organocatalytic desymmetrisation of Fittig's lactones: deuterium as a reporter tag for hidden racemisation / P. Spránitz, P. Sőregi, B.B. Botlik [et al.] // Synthesis. – 2019.
– V. 51. – P. 1263-1272.

200. Ozonolysis of unsaturated carbonyl compounds and alcohols / T.I. Zvereva, O.S. Kukovinets, V.G. Kasradze [et al.] // Rus. J. Org. Chem. – 2010. – V. 46. – P.1431-1451.

201. Ozonolytic transformations of (S)-(-)-limonene / G.Yu. Ishmuratov, Yu.V. Legostaeva, L.P. Botsman [et al.] // Rus. J. Org. Chem. – 2012. – V. 48. – P.18-24.

202. Ozonolytic decyclization of (R)-4-menthen-3-one / R.Y. Kharisov, R.R. Gazetdinov, O.V. Botsman [et al.] // Rus. J. Org. Chem. – 2002. – V. 38. – P.1005-1008.

203. Regio and stereo directional oxidation of ecdysteroids and their 7,8dihydroanalogs with ozone in pyridine / R.G. Savchenko, Y.R. Urazaeva, R.V. Shafikov [et al.] // Rus. J. Org. Chem. -2009. - Vol. 45. - P.1149-1153.

204. Evidence for ozone formation in human atherosclerotic arteries / P. Wentworth, J. Nieva, C. Takeuchi [et al.] // Science. – 2003. – V. 302. – P. 1053-1056.

205. Formation of cholesterol ozonolysis products in vitro and in vivo through a myeloperoxidase-dependent pathway / Tomono S., Miyoshi N., Shiokawa H. [et al.] // J. Lipid Res. -2011. - V.52. - P. 87-97.

206. Wang, K. The ozonation of cholesterol: separation and identification of 2,4dinitrophenylhydmzine derivatization products of 3β -hydroxy-5-oxo-5,6-secocholestan-6-al / K.Wang, E. Bermtidez, W. A. Pryor // Steroids. – 1993. – V. 58. – P. 225-229.

207. Jaworski, K. Ozonization of cholesterol in nonparticipating solvents /
K. Jaworski, L.L. Smith // J. Org. Chem. – 1988. – Vol. 53. – P. 545-554.

208. Ozonation of cholesterol in the presence of ethanol: identification of a cytotoxic ethoxyhydroperoxide molecule / M. Tagiri-Endo, K. Nakagawa, T. Sugawara [et al.] // Lipids. – 2004. – V. 39. – P. 259-264.

209. Proatherogenic effects of the cholesterol ozonolysis products, atheronal-A and atheronal-B / C. Takeuchi, R. Galve´, J. Nieva [et al.] // Biochemistry. – 2006. – V. 45. – P. 7162-7170.

210. Macias, F.A. Potential allelopathic lupane triterpenes from bioactive fractions of melilotus-messanensis / F.A. Macias, A.M. Simonet, M.D. Esteban // Phytochemistry. – 1994. – V. 36(6). – P. 1369-1379.

211. Получение диацетата бетулина из бересты коры березы и изучение его антиоксидантной активности / С.А. Кузнецова, Н.Ю. Васильева, Г.С. Калачева [и др.] // Журнал Сибирского федерального университета, Химия. – 2008. – Т. 1 (2). – С.151-165.

212. Исследование озонолитических превращений (S)-(-)-лимонена / Г.Ю. Ишмуратов, Ю.В. Легостаева, Л.П. Боцман [и др.] // Ж. орган. химии. – 2012. – Т.48. – С. 26-32.

213. Organocatalytic desymmetrisation of Fittig's lactones: deuterium as a reporter tag for hidden racemisation / P. Spránitz, P. Sőregi, B.B. Botlik [et al.] // Synthesis. – 2019.
– V. 51. – P.A-J.

214. Tadokoro, A. Anionic copolymerization of bicyclic bis(.gamma.-lactone)s with poly(glycidyl methacrylate) and volume change during the copolymerization / A. Tadokoro, T. Takata, T. Endo // Macromolecules. – 1993. – V. 26. – P. 4400-4406.

215. Engel, W. Detection of adulteration in cooked meat products by mid-infrared spectroscopy / W. Engel // J. Agric. Food Chem. – 2002. – V. 50. – P. 1325-1329.

Приложение А

(справочное)

Цитотоксическая активность N-ацилгидразонов in vitro по отношению к

клеточным линиям опухолевого происхождения

Утверждаю Директор ОСП – Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН проф. Хуснутдинова Э.К.

Цитотоксическая активность N-ацилгидразонов in vitro но отношению к клеточным линиям опухолевого происхождения*

№ соеди- нения	Выход -	IC ₅₀ , мкМ							
		Hek293	HepG2	SH-SY5Y	MCF-7	HTC-116	THP-1	Jurkat	
32	70%	51.43 ± 1.83	63.43 ± 0.85	27.96 ± 1.56	37.92 ± 1.88	33.18 ± 0.88	20.70 ± 1.82	64.53 ± 3.56	
56	42%	>100	>100	>100	>100	71.82 ± 2.12	>100	>100	
61	35%	50.76± 1.47	>100	>100	>100	43.50 ± 2.33	>100	88.45 ± 0.21	
63	44%	$\begin{array}{r} 47.80 \pm \\ 4.14 \end{array}$	>100	>100	>100	63.62 ± 4.59	>100	87.58 ± 5.89	
64	43%	25.86± 0.36	>100	>100	>100	11.38 ± 1.34	14.93 ± 1.63	39.96 ± 3.46	

Примечания.

Данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение (N=2).

* - Цитотоксические свойства соединений определяли *in vitro* на клетках линии эмбриональной почки человека Hek23, гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, нейробластомы человека SH-SY5Y, карциномы молочной железы MCF-7, рака толстой кишки человека HTC-116, лейкемии THP-1, острого Т-клеточного лейкоза Jurkat сотрудниками Института биохимии и генетики УФИЦ РАН.

Доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной фармакологии и иммунологии ОСП – Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Вахитова Юлия Венеровна, не возражаю против использования данных, приведенных в таблице в качестве Приложения к диссертационной работе Беляевой Э.Р., в связи с совместной работой и публикацией.

Ответственный исполнитель зав. лаб. молекулярной фармакологии и иммунологии ИБГ УФИЦ РАН

10. Barcuil -

д.б.н. Вахитова Ю.В.

Приложение В

142

(справочное)

QSAR-анализ в онлайн версии экспертной системы "ОСНЕМ"

Расчёты количественной вероятности наличия противотуберкулезной активности (Consensus Anti-TB activity_Model_5 (qualitative)) соединений 6-8, 32-34 и 38-40

OCHEM predictor - resu Here you can browse the pred	ults 🕡 lictions for your compounds and export them in a variety of formats
Export results in a fi	le (Excel, CSV or SDF)
Advanced applicability	domain charts
Sorting none 1 - 1 of 1	✓ □ Ascending
6 molecule profile	Anti-TB activity (qualitative) (Consensus Anti-TB activity_Model_5 (qualitative) - 301333) = inactive (55.0% accuracy) CACHED OUT OF AD
1 - 1 of 1	
OCHEM predictor - res Here you can browse the pre	sults 🕕 edictions for your compounds and export them in a variety of formats
Export results in a	file (Excel, CSV or SDF)
Advanced applicabilit	y domain charts
Sorting nono	
1 - 1 of 1	
7 N N N N N N N	Anti-TB activity (qualitative) (Consensus Anti-TB activity_Model_5 (qualitative) - 301333) = active (54.0% accuracy) CACHED
1 - 1 of 1	
OCHEM predictor - resul lere you can browse the predic	ts 🕦 ctions for your compounds and export them in a variety of formats
Export results in a file	e (Excel, CSV or SDF)
Advanced applicability of	domain charts
Sorting none	
1 - 1 of 1	
N	



1 - 1 of 1

Anti-TB activity (qualitative) (Consensus Anti-TB activity_Model_5 (qualitative) - 301333) = active (55.0% accuracy) CACHED OUT OF AD

OCHEM predictor - results 🕕

Here you can browse the predictions for your compounds and export them in a variety of formats

Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

Advanced applicability domain charts

Sorting none

Ascending



Anti-TB activity (qualitative) (Consensus Anti-TB activity_Model_5 (qualitative) - 301333) = active (63.0% accuracy) CACHED

1 - 1 of 1

OCHEM predictor - results

Here you can browse the predictions for your compounds and export them in a variety of formats

Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

Advanced applicability domain charts

Sorting none

Ascending



OCHEM predictor - results

Here you can browse the predictions for your compounds and export them in a variety of formats

Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

Advanced applicability domain charts





Anti-TB activity (qualitative) (Consensus Anti-TB activity_Model_5 (qualitative) - 301333) = active (65.0% accuracy) CACHED

OCHEM predictor - results 🕕

Here you can browse the predictions for your compounds and export them in a variety of formats

Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

Advanced applicability domain charts









Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

Advanced applicability domain charts

Sorting none ✓ □ Ascending



OCHEM predictor - results

Here you can browse the predictions for your compounds and export them in a variety of formats

Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

Advanced applicability domain charts





Anti-TB activity (qualitative) (Consensus Anti-TB activity_Model_5 (qualitative) - 301333) = active (89.0% accuracy) CACHED

1 - 1 of 1
Расчёт вероятной минимальной ингибирующей концентрации (M3_T2_Consensus Anti-TB activity MIC, 271938) соединений 6-8, 32-34 и 38-40



OCHEM predictor - results

predictions for your compounds and export them in a variety of formats

Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

Advanced applicability domain charts

Sorting none ✓ □ Ascending

1 - 1 of 1



OCHEM predictor - results Here you can browse the predictions for your compounds and export them in a variety of formats

Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

Advanced applicability domain charts

Sorting none ✓ □ Ascending



1 - 1 of 1

OCHEM predictor - results

Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

Advanced applicability domain charts

Sorting none ✓ □ Ascending

1 - 1 of 1



Anti-TB activity MIC (M3_T2_Consensus Anti-TB activity MIC, 271938) = 5.7 -log(M) ± 1.04 (CONSENSUS-STD = 1.56, estimated RMSE = 0.53) CACHED Anti-TB activity MIC {predicted by ochem.eu/model/680 in mg/kg} 0,8709

1 - 1 of 1

OCHEM predictor - results Here you can browse the predictions for your compounds and export them in a variety of formats

Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

Advanced applicability domain charts

Sorting none ✓ □ Ascending



1 - 1 of 1

OCHEM predictor - results Here you can browse the predictions for your compounds and export them in a variety of formats

國 Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

Advanced applicability domain charts

Sorting none 1 - 1 of 1 ✓ □ Ascending



1 - 1 of 1

Расчёты вероятной острой токсичности при пероральном введении мышам (LD50 mouse oral_ASNN) соединений 6-8, 32-34 и 38-40

OCHEM predictor - results for your compounds and export them in a variety of formats the pr Export results in a file (Excel, CSV or SDF) Sorting none 1 - 1 of 1 ✓ □ Ascending Ld50 mouse oral (Ld50 mouse oral_ASNN_[ALogPS, StructuralAlerts, EState, Frag... - 309800) = 3.2 log(umol/kg) ± 1.06 (ASNN-STDEV = 0.22, estimated RMSE = 0.54) [CACHED Ld50 mouse oral {predicted by ochem.eu/model/752 in mg/kg} 6 molecule profile 1 - 1 of 1 OCHEM predictor - results for your compounds and export them in a variety of formats Export results in a file (Excel, CSV or SDF) Sorting none 1 - 1 of 1 ✓ □ Ascending Ld50 mouse oral (Ld50 mouse oral_ASNN_[ALogPS, StructuralAlerts, EState, Frag... - 309800) = 3.6 log(umol/kg) ± 1.06 (ASNN-STDEV = 0.14, estimated RMSE = 0.54) Ld50 mouse oral (predicted by ochem.eu/model/752 in mg/kg) 586.4 ule profil 1 - 1 of 1 OCHEM predictor - results Larea voir can browse the predictions for your compounds and export them in a variety of formats Export results in a file (Excel, CSV or SDF)



OCHEM predictor - result Here you can browse the predict	S S Image: solution of the state of the
Export results in a file	(Excel, CSV or SDF)
Sorting none 1 - 1 of 1	✓ □ Ascending
→→→→→ →→→→ 32 molecule profile	Ld50 mouse oral (Ld50 mouse oral_ASNN_[ALogPS, StructuralAlerts, EState, Frag 309800) = 3.3 log(umol/kg) ± 1.06 (ASNN-STDEV = 0.32, estimated RMSE = 0.54) [ACCHED]
1 - 1 of 1	
OCHEM predictor - result	S 🗊

Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

Sorting none	✓ □ Ascending
1 - 1 of 1	
33 molecule profile	Ld50 mouse oral (Ld50 mouse oral_ASNN_[ALogPS, StructuralAlerts, EState, Frag 309800) = 3.4 log(umol/kg) ± 1.06 (ASNN-STDEV = 0.27, estimated RMSE = 0.54) CACHED Ld50 mouse oral [predicted by ochem.eu/model/752 in mg/kg] 1059
1 - 1 of 1	

Sorting none 1 - 1 of 1

 \bigcirc

Sorting none 1 - 1 of 1

Sorting none 1 - 1 of 1

Sorting none 1 - 1 of 1

XL.

40 molecule profile 1 - 1 of 1

C

Ó

0

Prixing

38 ecule profile 1 - 1 of 1

0

Ld50 m

B Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

C

Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

39 molecule profile 1 - 1 of 1

OCHEM predictor - results Here you can browse the predictions for your compounds and export them in a variety of formats

✓ □ Ascending

Ld50 mouse or

OCHEM predictor - results

✓ □ Ascending

OCHEM predictor - results Here you can browse the predictions for your compounds and export them in a variety of formats

✓ □ Ascending

Ld50 mouse oral {p

OCHEM predictor - results

✓ □ Ascending

Ld50 mouse oral {predicted by ochem.eu/model/752 in mg/kg} 746,5

ed by ochem.eu/model/752 in mg/kg} 966.1

ted by ochem.eu/model/752 in mg/kg} 1021

dicted by ochem.eu/model/752 in mg/kg}

-X-(-X-)

B Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

34 cule pro 1 - 1 of 1

Export results in a file (Excel, CSV or SDF)

149

Ld50 mouse oral (Ld50 mouse oral_ASNN_[ALogPS, StructuralAlerts, EState, Frag... - 309800) = 3.4 log(umol/kg) ± 1.06 (ASNN-STDEV = 0.26, estimated RMSE = 0.54) [ACHED

Ld50 mouse oral (Ld50 mouse oral_ASNN_[ALogPS, StructuralAlerts, EState, Frag... - 309800) = 3.4 log(umol/kg) ± 1.06 (ASNN-STDEV = 0.41, estimated RMSE = 0.54) CACHED

Ld50 mouse oral (Ld50 mouse oral_ASNN_[ALogPS, StructuralAlerts, EState, Frag... - 309800) = 3.3 log(umol/kg) ± 1.06 (ASNN-STDEV = 0.37, estimated RMSE = 0.54) CACHED

Ld50 mouse oral (Ld50 mouse oral_ASNN_[ALogPS, StructuralAlerts, EState, Frag... - 309800) = 3.3 log(umol/kg) ± 1.06 (ASNN-STDEV = 0.37, estimated RMSE = 0.54) CASHED