

*На правах рукописи*

**БЕЛЯЕВА ЭВЕЛИНА РАШИТОВНА**

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

1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Уфа – 2022

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

Научный руководитель:	<b>Ишмуратов Гумер Юсупович</b> доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией биорегуляторов насекомых Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
Официальные оппоненты:	<b>Волчо Константин Петрович</b> доктор химических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук <b>Султанова Римма Марсельевна</b> доктор химических наук, профессор кафедры общей аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»
Ведущая организация:	<b>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Сыктывкар</b>

Защита диссертации состоится 07 декабря 2022 года в 11 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УфИХ УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347)2356066. E-mail: dissovetioh@gmail.com.

С диссертацией и авторефератом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ufaras.ru) по адресу:

[http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2022/09/2022\\_7\\_BelyaevaER\\_Dissertatsia.pdf](http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2022/09/2022_7_BelyaevaER_Dissertatsia.pdf)

Автореферат разослан \_\_\_ октября 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат химических наук

  
Цыпышева И.П.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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 ( $\text{Me}_2\text{S}$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{NaBH}_4$  и др.) или окислителей ( $\text{SeO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 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 *O*- и *N*-функционализированных соединений. Так, использование акцепторов пероксидного кислорода – пиридина или третичных аминов – позволяет в одну стадию получать *O*-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 научно-исследовательских работ Уфимского института химии УФИЦ РАН по теме № 8 «Хемо-, регио- и стереоселективные превращения терпеноидов, стероидов и липидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов» (№ государственной регистрации 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 озонлиза алкенов. Среди них в реакциях «озонлиза-восстановления» используют пиридин, тетрацианэтилен, аммиак, третичные амины, амино-*N*-оксиды, производные гидросиламина и гидразина. Такие соединения, как семикарбазид, тиосемикарбазид, фенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин и их гидрохлориды проявили себя как эффективные реагенты для превращения пероксидных продуктов озонлиза алкенов в гидразоны, а также карбонильные и карбоксильные производные.

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

**Цель работы:** разработка одnoreакторных озонолитических методов превращения нон-1-ена и природных терпенов в *O*- 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 озонлиза нон-1-ена и природных терпенов ((-)- $\alpha$ -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 MeOH и апротонных (ТГФ и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) растворителях и разработка одnoreакторного озонолитического метода получения ацилгидразонов.
2. Определение особенностей озонолитических превращений природных терпенов ((*S*)-(-)-лимонена, (*R*)-(-)-карвона и холестерина) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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, *o*-оксибензойной и *n*-оксибензойной) кислот применены в качестве восстановителей пероксидных продуктов озонлиза алкенов;
- активность гидразидов карбоновых кислот в процессах восстановления пероксидов из нон-1-ена, (-)- $\alpha$ -пинена, (+)-3-карена и последующего нуклеофильного присоединения к промежуточным карбонильным производным определяется нуклеофильностью незамещенного атома азота реагентов и

возрастает в ряду: *o*-гидроксibenзойная < *n*-гидроксibenзойная < бензойная < никотиновая < изоникотиновая < циклогексановая < каприновая;

- разработан однореакторный озонолитический метод получения ацилгидразонов из алкенов (нон-1-ена, (-)- $\alpha$ -пинена и (+)-3-карена) под действием гидразидов алифатических и ароматических карбоновых кислот;
- предложен эффективный вариант синтеза с количественными выходами мессагенина из бетулина и 3 $\beta$ ,28-диацетокси-20-оксо-29-норлупана из диацетата бетулина низкотемпературным (-70 °C) озонлизом 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 метиле 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 в процессах озонлиза-восстановления пероксидных продуктов и последующей конденсации промежуточных карбонильных соединений определяется нуклеофильностью незамещенного атома азота реагента.

Приведены вероятные механизмы протекания реакции озонлиза-восстановления 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 (3*S*)-4-метил-3-(3-оксобутил)пент-4-енала или (3*S*)-4-метил-3-(3-оксобутил)пент-4-еновой кислоты в зависимости от природы используемого растворителя: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или MeOH. Его исчерпывающий озонлиз как в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, так и в MeOH в присутствии Py приводит к (3*S*)-3-ацетил-6-оксогептановой кислоте, причем в MeOH эта кислота образуется в смеси с её метиловым эфиром.

Показано, что исчерпывающий озонлиз (*R*)-(-)-карвона в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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.

Озонлиз холестерина в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в присутствии пиридина протекает с образованием смеси 1,2,4-триоксоланового производного и продукта его расщепления – 3 $\beta$ -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, (-)- $\alpha$ -пинена и (+)-3-карена, бетулина, диацетата бетулина 5 проявили

цитотоксическую активность в отношении условно-нормальных и опухолевых клеточных линий (эмбриональной почки человека Нек23, гепатоцеллюлярной карциномы человека НерG2, рака толстой кишки человека НТС-116, лейкемии ТНР-1, карциномы молочной железы MCF-7, острого Т-клеточного лейкоза Jurkat и нейробластомы человека SH-SY5Y) в интервале  $IC_{50}$  от 11.38 до 88.45 мкМ *in vitro*.

Разработан эффективный вариант синтеза с количественными выходами мессагенина из бетулина и  $3\beta,28$ -диацетокси-20-оксо-29-норлупана из диацетата бетулина низкотемпературным ( $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) озонлизом 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 озонлитических превращениях алкеновых субстратов в *N*-ацилгидразоны с применением гидразидов ряда ароматических и алифатических кислот, а также озонлитических превращениях терпеновых субстратов в присутствии пиридина. Интерпретацию полученных результатов проводили с привлечением современных методов физико-химического анализа: ИК-спектроскопии, спектрометрии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , хроматомасс-спектрометрии, ГЖХ, ВЭЖХ, тонкослойной хроматографии и др.

**Положения, выносимые на защиту.** Алифатические и ароматические гидразиды карбоновых кислот в качестве восстановителей пероксидных продуктов озонлиза алкенов. Однореакторный озонлитический синтез *N*-ацилгидразонов из алкенов. Выявление особенностей взаимодействия пероксидных продуктов озонлиза алкенов (нон-1-ена, (-)- $\alpha$ -пинена и (+)-3-карена) с гидразидами каприновой, циклогексановой, бензойной, *o*- и *n*-гидроксибензойных, изоникотиновой и никотиновой кислот в протонодонорном (MeOH) и апротонных (ТГФ и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) растворителях. Синтез производных бетулина и диацетата бетулина, содержащих ацилгидразонный фрагмент в положении  $\text{C}^{20}$ . Превращения пероксидных продуктов озонлиза (*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, идентификация 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-летия образования Республики 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 г, 2019 г), V Международной молодежной научно-практической школе-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 био- и 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 научно-практической 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 и 6 таблиц.

*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.*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В литературном обзоре (глава 1) обобщены имеющиеся экспериментальные и теоретические данные о синтезе *N*-ацилгидразонов, проявляющих различные виды биологической активности. В главе 2 представлены результаты выполненного исследования. В третьей главе приведены методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений.

### 1. Превращения пероксидных продуктов озонлиза нон-1-ена под действием гидразидов карбоновых кислот

При изучении действия гидразидов карбоновых кислот на пероксидные продукты озонлиза модельного субстрата – нон-1-ена **1** опирались на известные факты о механизме протекания реакции озонлиза, а также ранее полученные результаты по превращениям пероксидов под действием азотсодержащих соединений. Применение азотсодержащих соединений (производных гидросиламина, семикарбазида и гидразина) в реакциях озонлиза–восстановления нон-1-ена **1** в зависимости от используемого растворителя приводит к соответствующим оксимамам и гидразонам, карбоновым кислотам или сложным эфирам. Гидразиды карбоновых кислот в качестве восстановителей промежуточно образующихся пероксидных продуктов озонлиза нон-1-ена **1** ранее не использовались.

В результате проведенных экспериментов были получены данные, приведенные в схеме 1 и таблице 1.

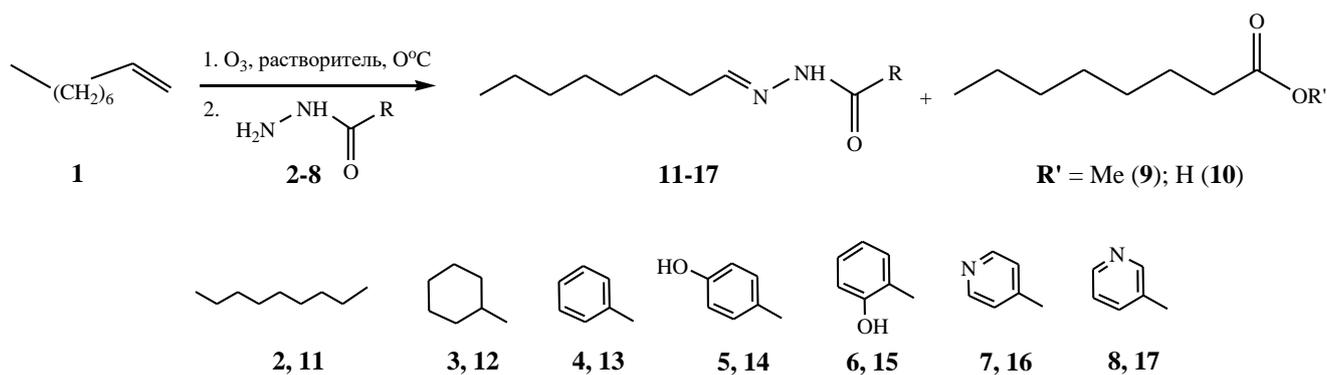


Схема 1

Установлено, что образование ацилгидразонов **11**, **12**, **14** под действием гидразидов каприновой **2**, циклогексановой **3**, *n*-гидроксibenзойной **4** кислот с наибольшими выходами протекает в тетрагидрофуране.

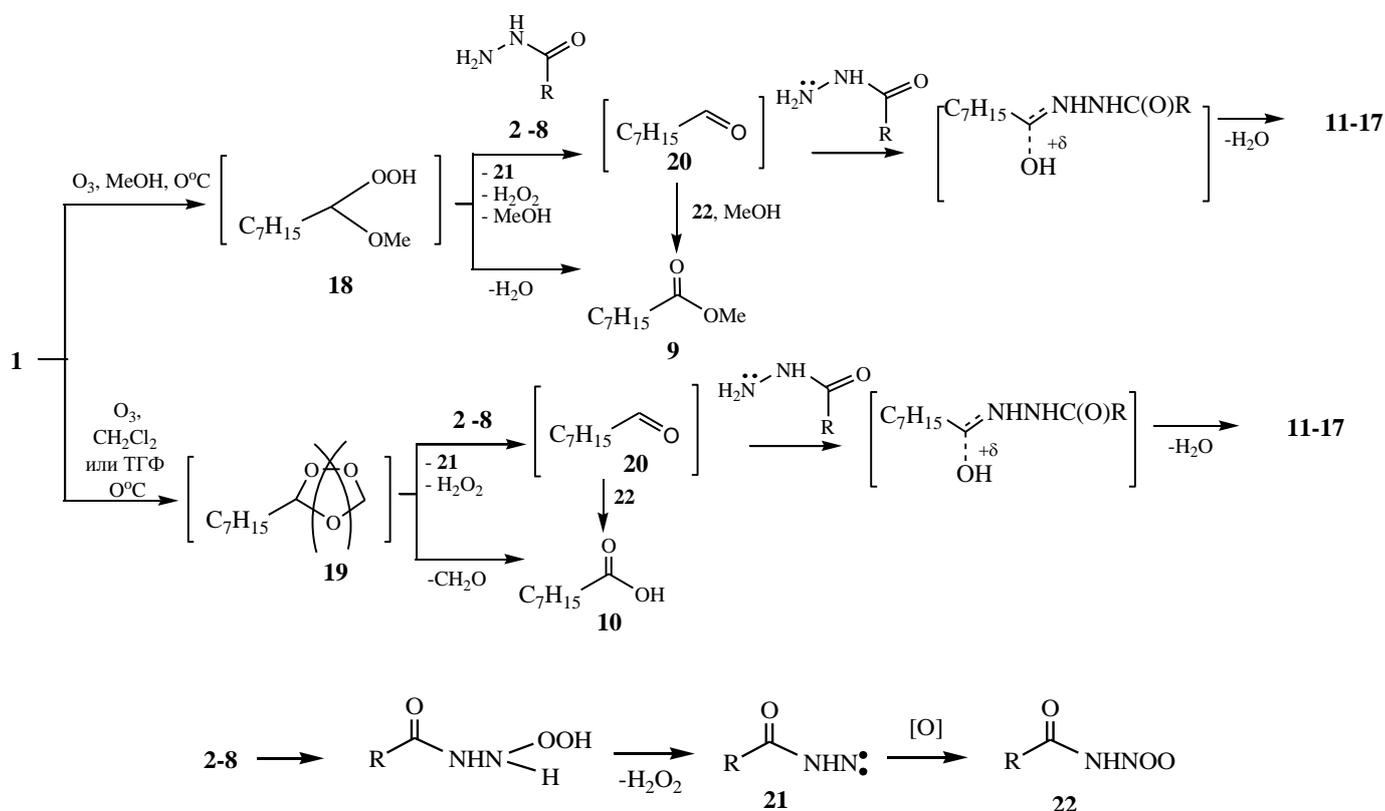
В случае применения гидразидов циклогексановой **3**, изоникотиновой **7** и никотиновой **8** кислот для получения целевых ацилгидразонов **12**, **16**, **17** реакцию следует проводить в MeOH.

Таблица 1 – Выходы продуктов реакции озонлиза-восстановления нон-1-ена **1**

Растворитель	MeOH	ТГФ	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
Гидразид	Продукт, выход	Продукт, выход	Продукт, выход
<b>2</b>	<b>11</b> (16 %); <b>9</b> (35 %)	<b>11</b> (80 %); <b>10</b> (3 %)	<b>11</b> (78 %); <b>10</b> (12 %)
<b>3</b>	<b>12</b> (60 %); <b>9</b> (21 %)	<b>12</b> (70 %); <b>10</b> (22 %)	<b>12</b> (37 %); <b>10</b> (47%)
<b>4</b>	<b>9</b> (73 %)	<b>13</b> (32 %); <b>10</b> (5 %)	<b>13</b> (12 %); <b>10</b> (30 %)
<b>5</b>	<b>9</b> (89 %)	<b>14</b> (67 %)	<b>14</b> (37 %); <b>10</b> (13 %)
<b>6</b>	<b>15</b> (24 %); <b>9</b> (41 %)	<b>15</b> (37 %); <b>10</b> (31 %)	<b>15</b> (36 %); <b>10</b> (24 %)
<b>7</b>	<b>16</b> (66 %); <b>9</b> (17 %)	<b>16</b> (22 %); <b>10</b> (40 %)	<b>16</b> (16 %); <b>10</b> (63 %)
<b>8</b>	<b>17</b> (78 %); <b>9</b> (8 %)	<b>17</b> (31 %); <b>10</b> (56 %)	<b>17</b> (24 %); <b>10</b> (64 %)

Гидразиды бензойной **4** и *o*-гидроксibenзойной **6** кислот оказались неэффективными для получения гидразонных производных, приводя с низкими выходами к смеси с октановой кислотой **10** и ее метилового эфира **9**.

Можно представить следующую вероятную схему этого процесса в зависимости от природы использованного растворителя. Из первоначально образующихся пероксидов **18** или **19** наряду с целевыми гидразонами **11-17** возможно получение метилоктаноата **9** в метаноле или октановой кислоты **10** в апротонных растворителях (схема 2).



Исходя из полученных данных, активность гидразидов карбоновых кислот в процессах восстановления пероксидов из нон-1-ена и последующего

нуклеофильного присоединения к промежуточным карбонильным производным определяется нуклеофильностью незамещенного атома азота реагентов и возрастает в ряду: *n*-гидроксibenзойной **5** < бензойной **4** < *o*-гидроксibenзойной **6** < изоникотиновой **7** < никотиновой **8** < циклогексановой **3** < каприновой **2** кислот. Кроме того, не исключается доокисление альдегидной группы альдегида **20** до кислотной (либо сложноэфирной в метаноле) продуктом окисления гидразидной функции – нитрозооксидом **22** (схема 2).

## 2. Превращения пероксидных продуктов озонлиза (-)- $\alpha$ -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. Целью работы являлась разработка озонолитического синтеза конъюгатов с ацилгидразонным и монотерпеновым фрагментами исходя из (-)- $\alpha$ -пинена **23** и (+)-3-карена **24**.

Общая методика синтеза целевых соединений **29-34** и **35-40** заключалась в озонлизе монотерпенов **23** или **24** в протонодонорном (MeOH) или апротонных (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ТГФ) растворителях при 0 °С, последующей обработке образующихся пероксидных продуктов 3-кратным мольным 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 кетозэфиров **25, 26**.

На схеме 3 в общем виде приведены продукты реакции, а в таблице 2 представлены выходы полученных соединений в зависимости от используемого растворителя.

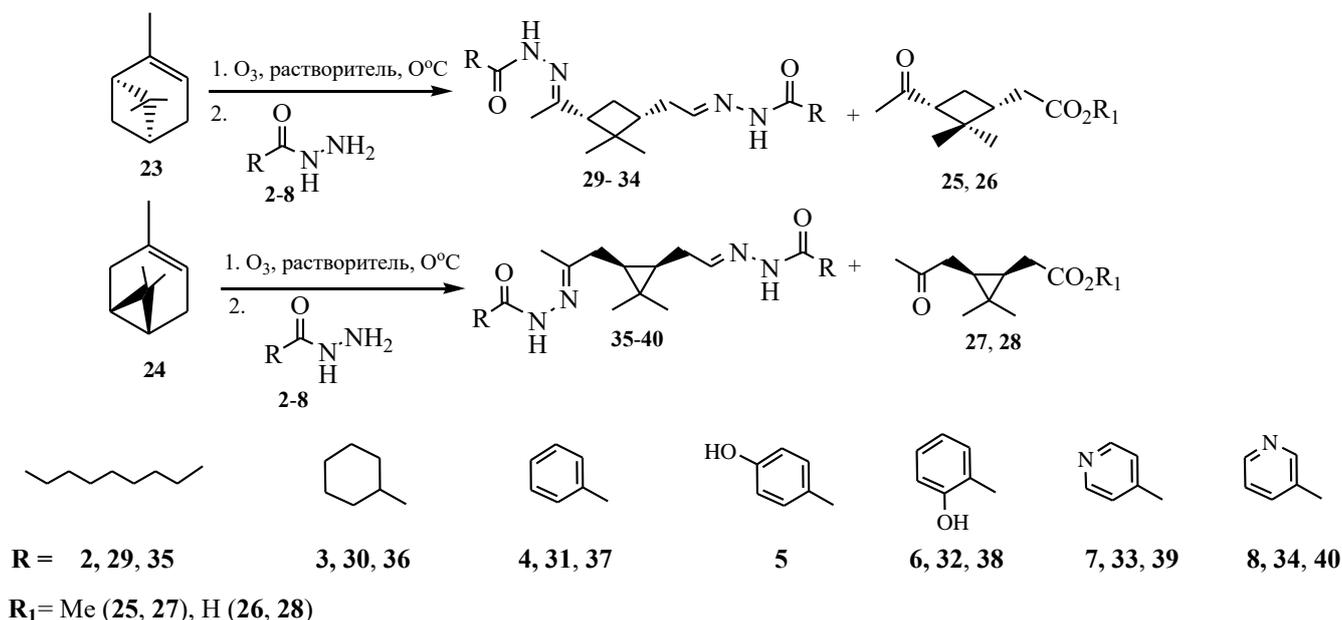


Схема 3

Таблица 2 – Выходы продуктов реакции озонлиза-восстановления (-)- $\alpha$ -пинена **23** и (+)-3-карена **24** в зависимости от используемого растворителя

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

Нами было установлено, что при обработке гидразидом каприновой кислоты **2** пероксидов, полученных озонлизом 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 метиле: 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 кетозфиры **25** и **27** присутствуют в реакционных смесях в незначительных количествах.

Ацилгидразон **37** селективно и с высоким выходом получается при действии гидразида бензойной кислоты **4** на пероксидные продукты озонлиза (+)-3-карена **24** в ТГФ, тогда как при проведении аналогичных превращений  $\alpha$ -пинена **23** дигидразон **31** образуется в смеси с кетокислотой **26**. При применении в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> гидразида бензойной кислоты **4** целевые гидразоны **31** и **37** образуются в смеси с кетокислотами **26** и **28**.

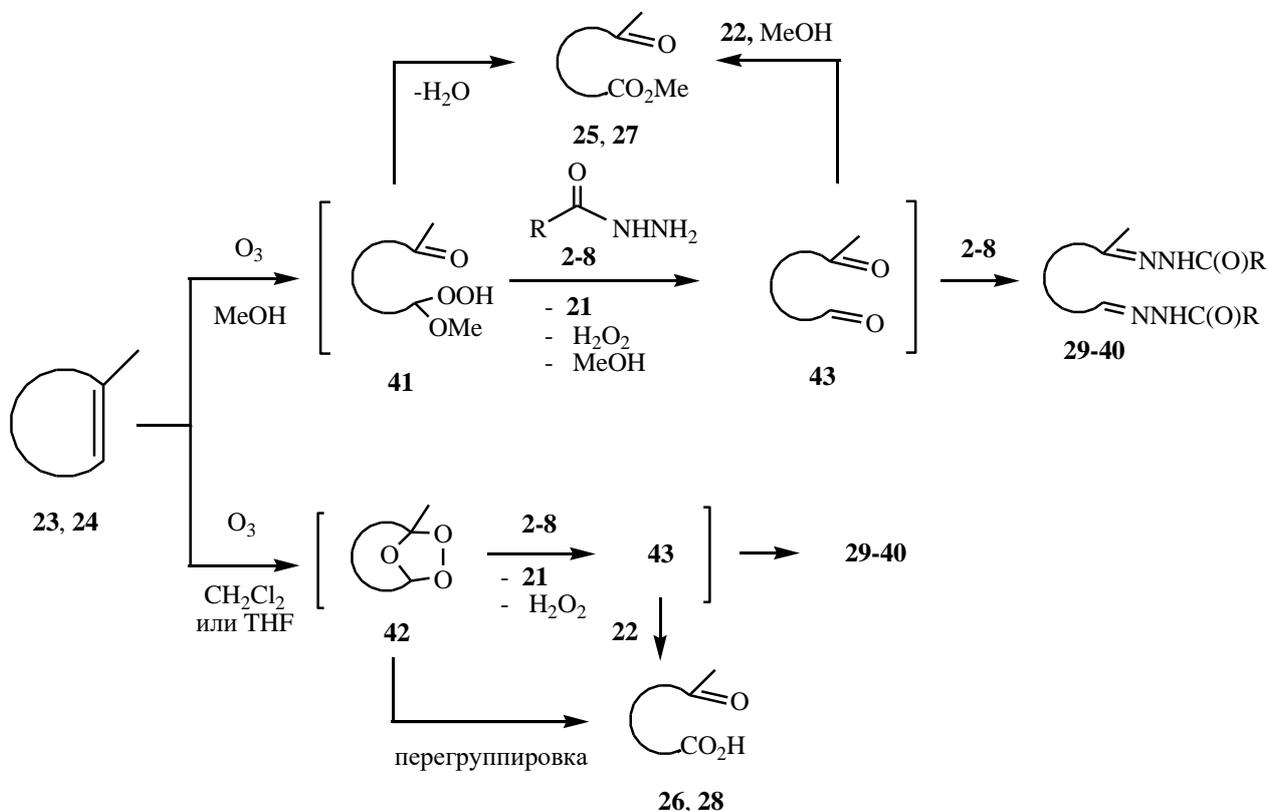
По сравнению с гидрамидами каприновой **2**, циклогексановой **3**, бензойной **4** кислот гидразид *n*-гидроксibenзойной кислоты является более слабым

восстановителем пероксидных продуктов озонлиза тризамещенных бициклических монотерпенов (-)- $\alpha$ -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 кетокарбоксыльным соединениям **25-28**.

Озолиз монотерпенов **23** или **24** в MeOH 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 соответствующих метиловых эфиров **25**, **27**. Аналогичное поведение отмечено для гидразида никотиновой кислоты **8**, ацилгидразоны **34**, **40** с выходами 82-84 % получены в MeOH.

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

Исходя из полученных экспериментальных данных предложена вероятная схема образования продуктов **25-40** в зависимости от использованного растворителя (схема 4). Первоначально образующиеся пероксиды **41** и **42** вступают в окислительно-восстановительное взаимодействие с гидразидом соответствующей кислоты, приводя к кетоальдегидам общей формулы **43**, карбоксильные группы которых реагируют с гидразидной, приводя к целевым диацилгидразонам **29-40**.



Образование кетоэфиров или кетокислот может происходить 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**.

Отмечаем, что полученные кетокислота **26** и кетоэфиры **25**, **27** являются ценными хиральными строительными блоками для получения различных биологически активных соединений (алкалоида конволутамина А, узкоспецифичных ювеноидов, феромона виноградного мучнистого червеца).

### 3. Синтез C<sup>20</sup>-ацилгидразонов из бетулина и диацетата бетулина

Бетулин **44** и его диацетат **45** – тритерпеноиды лупанового ряда, широко распространенные в различных растениях, обладающие широким спектром фармакологической активности. В связи с этим целью являлся синтез новых производных бетулина и диацетата бетулина, содержащих ацилгидразонный фрагмент в положении C<sup>20</sup>.

Первоначально нами были изучен озонлиз бетулина **44** и диацетата бетулина **45** в MeOH и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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, ТГФ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или смеси MeOH с CHCl<sub>3</sub>, 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, реакцию смесь нагревали (кипятили), выдерживая от 10 до 144 ч. При этом во всех случаях с хорошими выходами (69-85 %) были получены соответствующие кетоны **46**, **47**, гидразоны в данных условиях не образовывались (схема 5).

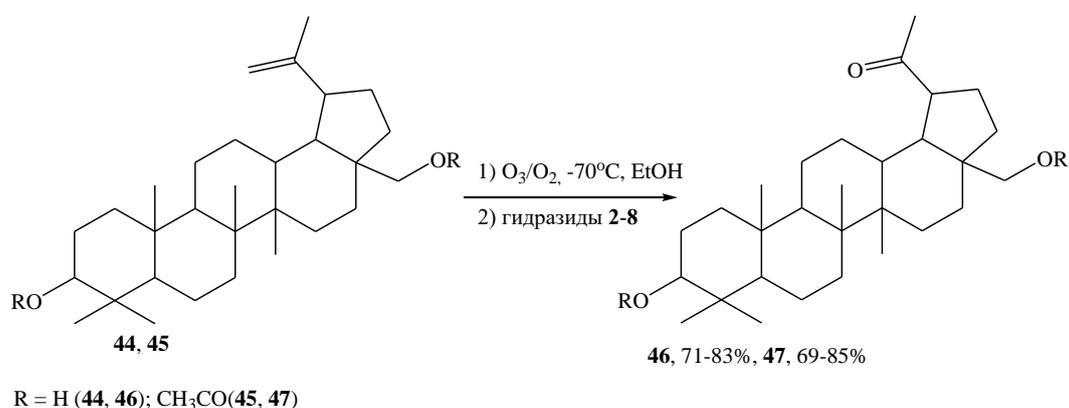


Схема 5

Традиционным способом получения гидразонов является конденсация карбонильных соединений с гидразином или его производными в спиртовых растворителях в присутствии катализаторов. В связи с этим вторым этапом нашей работы являлось создание эффективной методики синтеза кето-производных бетулина **47** и диацетата бетулина **48** –  $3\beta,28$ -дигидрокси-20-оксо-29-норлупана **49** и  $3\beta,3,28$ -диацетоксиски-20-оксо-29-норлупана **50**.

В результате разработан эффективный способ получения кетонов **49**, **50** заключающийся в низкотемпературном озонировании тритерпенов **47**, **48** в EtOH с последующей обработкой 15-кратным мольным избытком ледяной AcOH. В результате после хроматографирования хлороформом на силикагеле кетоны **49**, **50** были выделены с практически количественным выходом (97-98 %) (схема 6).

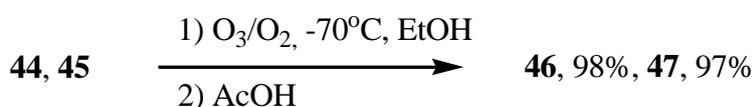


Схема 6

Для получения целевых ацилгидразонов к растворам гидразидов кислот **2-8** в EtOH добавляли каталитическое количество AcOH и при нагревании вносили спиртовые растворы кетонов **46**, **47**. После кипячения в течение 5 ч выделяли целевые продукты **48-61** с выходами от 35 до 53 % (таблица 3). Отмечено, что активность в реакции присоединения-дегидратации возрастает с увеличением нуклеофильности незамещенного атома азота гидразидов кислот в ряду: *o*-гидроксibenзойная **6** < *n*-гидроксibenзойная **5** < бензойная **4** < никотиновая **8** < изоникотиновая **7** < циклогексановая **3** < каприновая **2** (схема 7).

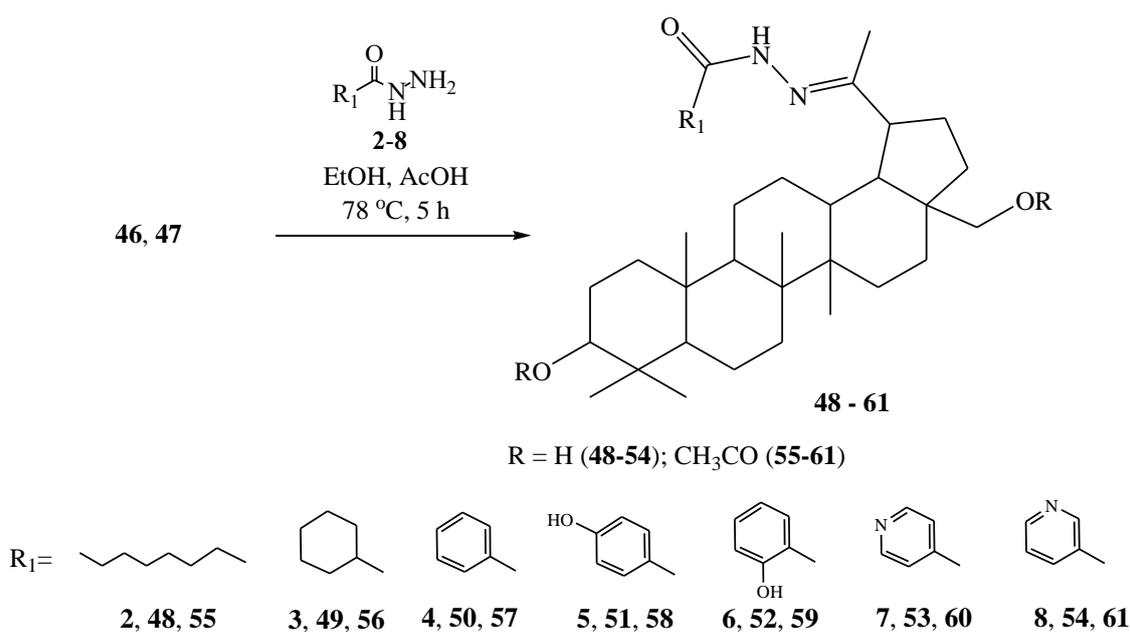


Схема 7

Таблица 3 – Выходы ацилгидразонов **48-61**

Кетон	Гидразид	Продукт, выход	Кетон	Гидразид	Продукт, выход
<b>46</b>	<b>2</b>	<b>48 (48 %)</b>	<b>47</b>	<b>2</b>	<b>55 (52 %)</b>
<b>46</b>	<b>3</b>	<b>49 (49 %)</b>	<b>47</b>	<b>3</b>	<b>56 (53 %)</b>
<b>46</b>	<b>4</b>	<b>50 (46 %)</b>	<b>47</b>	<b>4</b>	<b>57 (45 %)</b>
<b>46</b>	<b>5</b>	<b>51 (39 %)</b>	<b>47</b>	<b>5</b>	<b>58 (35 %)</b>
<b>46</b>	<b>6</b>	<b>52 (41 %)</b>	<b>47</b>	<b>6</b>	<b>59 (39 %)</b>
<b>46</b>	<b>7</b>	<b>53 (42 %)</b>	<b>47</b>	<b>7</b>	<b>60 (44 %)</b>
<b>46</b>	<b>8</b>	<b>54 (41 %)</b>	<b>47</b>	<b>8</b>	<b>61 (43 %)</b>

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-кратных избытков исходных гидразидов, использование в качестве растворителя EtOH, MeOH или смеси MeOH с CHCl<sub>3</sub>, а также применение различных количеств AcOH (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<sup>20</sup>-ацилгидразонов. Для них оказалось невозможным применение метода колоночной хроматографии при очистке на силикагеле, так как это приводило к разложению ацилгидразонов до исходных кетонов. Исходные кетоны **46**, **47** и гидразиды карбоновых кислот удаляли из реакционной смеси низкотемпературной кристаллизацией в этаноле, получая чистые гидразоны **48-61** в виде фильтратов. После их упаривания получали белые порошки с температурами плавления от 178 до 243 °С.

#### 4. Исследование биологической активности полученных *N*-ацилгидразонов

Сотрудниками лаборатории молекулярной фармакологии и иммунологии Института биохимии и генетики РАН под руководством чл.-корр. РАН, проф. Вахитовой Ю.В. исследовано цитотоксическое действие синтезированных соединений в отношении ряда клеточных линий *in vitro*.

Результаты проведенных исследований показали умеренную цитотоксичность соединения **30** в отношении клеточных линий эмбриональной почки человека Нек23, гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, рака толстой кишки человека НТС-116, лейкемии ТНР-1, карциномы молочной железы MCF-7, острого Т-клеточного лейкоза Jurkat и нейробластомы человека SH-SY5Y. Также наиболее выраженное действие в отношении опухолевого происхождения обнаруживают производные **58**, **60**, **61**. Они проявили умеренную активность против условно-нормальных и опухолевых клеточных линий эмбриональной почки человека

Нек293, рака толстой кишки человека НТС-116, лейкемии ТНР-1, острого Т-клеточного лейкоза Jurkat. Наибольшей активностью среди изученных соединений обладало производное **58** со значениями  $IC_{50}$  в диапазоне 11-40 мкМ в зависимости от клеточной линии. Соединения **51**, **52**, **54**, **59** не подавляли жизнеспособность данных клеточных линий.

## 5. Озонолитические трансформации (*S*)-(-)-лимонена в присутствии пиридина

Практический интерес для получения карбонильных соединений в одну стадию представляет озонлиз, осуществляемый в присутствии соединений – акцепторов пероксидного кислорода. Одним из наиболее популярных в современном органическом синтезе вариантов является озонлиз в присутствии пиридина.

(*S*)-(-)-Лимонен **62**, выделяемый из масла хвойных игл и шишек, представляет интерес в качестве субстрата для химических трансформаций благодаря наличию двух олефиновых фрагментов – *экзо*- и *эндо*-циклических, что является важным для синтеза соединений с практически ценными свойствами. Так как в (*S*)-лимонене **62** возможно озонирование как по одной, так и по обоим двойным связям, выполнены реакции контролируемого и исчерпывающего озонлиза с целью выделения продуктов моно- и ди-окисления.

При озонировании диена **62** в реакцию с озоном в первую очередь вступает наиболее электрононасыщенная тризамещенная двойная связь. Так, окисление субстрата **62** одним эквивалентом озона приводит к расщеплению *эндо*-циклической двойной связи с образованием ненасыщенных кетоальдегида **63** или кетокислоты **64** в зависимости от используемого растворителя (схема 8). Отмечаем, что озонлиз диена **62** в присутствии 2 эквивалентов MeOH проводили в растворе циклогексана, способствующего более селективному протеканию озонлиза по *эндо*-циклической двойной связи.

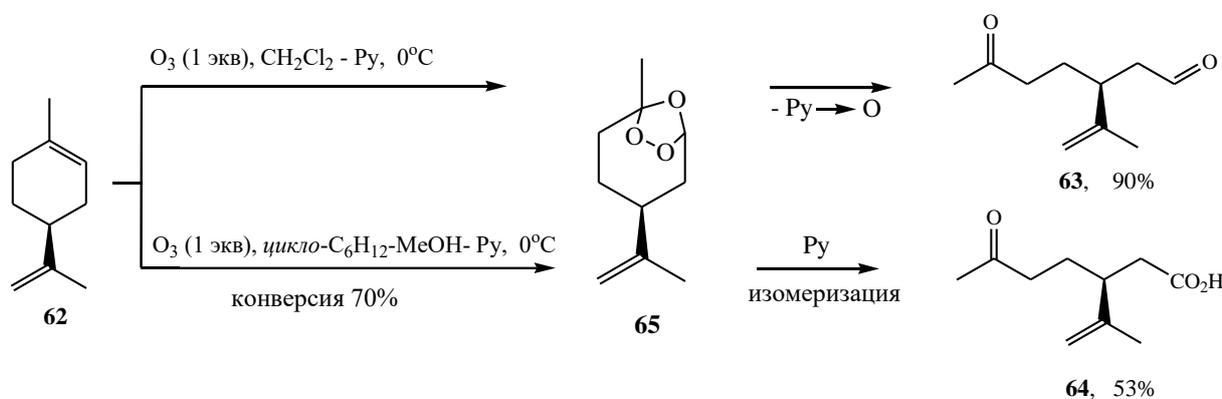


Схема 8

Очевидно, что при проведении реакции в хлористом метиле пиридин выступает в качестве акцептора кислорода, восстанавливая промежуточный озонид

**65** до кетоальдегида **63**, в метаноле его действие сводится к роли катализатора изомеризации озонида **65** до кетокислоты **64**.

Исчерпывающий озонлиз диена **62** как в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , так и в  $\text{MeOH}$  в присутствии  $\text{Py}$  приводит к дикетокислоте **66**. Однако при проведении реакции в  $\text{MeOH}$  кислота **66** образуется в смеси с дикетоэфиром **67** (схема 9).

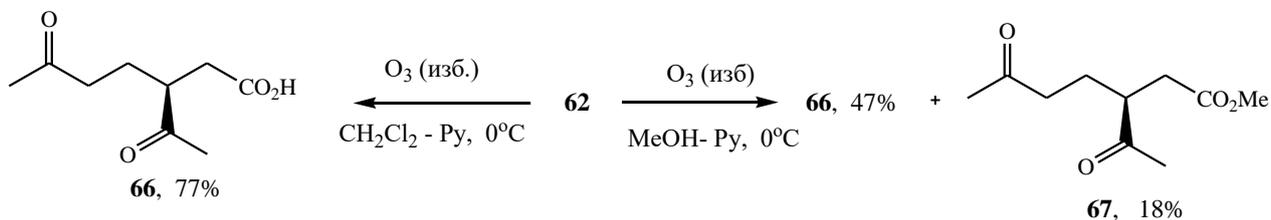


Схема 9

Формирование в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  кислотной группы в данных условиях связано, вероятно, с тем, что при избытке озона образуется его комплекс с  $\text{Py}$ , являющийся известным окислителем альдегидов в соответствующие кислоты. Дикетокислота **66** является ожидаемым продуктом изомеризации озонида **68**. Образование метилового эфира **67** в присутствии  $\text{Py}$  возможно, по-видимому, в результате метилирования первоначально образующейся кислоты **66**, кислая среда для которого обеспечивается в результате формирования буферной смеси самой кислоты **67** с пиридином (схема 10).

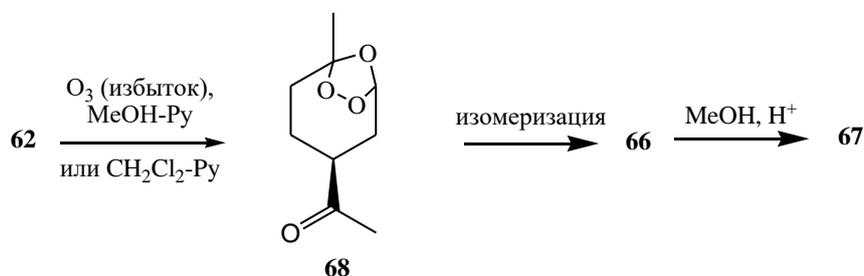


Схема 10

## 6. Озонолитические трансформации (*R*)-(-)-карвона в присутствии пиридина

Карвон **69** – монотерпеноид ментанового ряда, компонент эфирных масел тмина и укропа, известен своими различными биологическими свойствами. Несмотря на наличие в молекуле карвона двух двойных связей, в литературе представлено лишь несколько примеров озонирования его дигидро- или эпокси- производных.

Так как в диене **69** возможно озонирование как по одной, так и по обеим двойным связям, нами выполнены реакции контролируемого и исчерпывающего озонлиза с целью выделения продуктов моно- и диокисления.

При окислении диенена **69** в смеси  $\text{MeOH-Py}$  одним экв.  $\text{O}_3$ , во-первых, отмечена низкая конверсия (46%) исходного диена, а во-вторых, установлено, что продуктами реакции являются эфирокислота **70** и эфиральдегид **71** (схема 11).

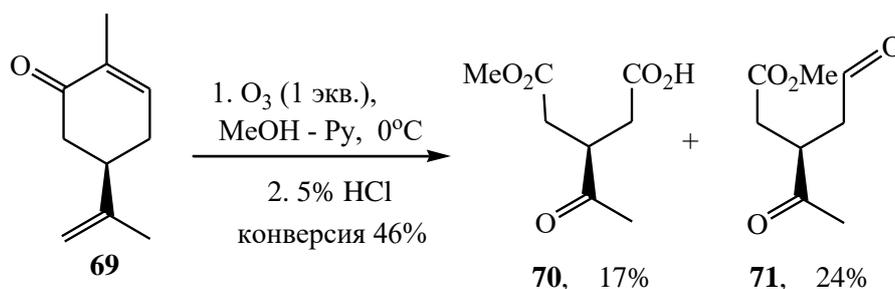


Схема 11

Исчерпывающий озонлиз карвона **69** в смеси MeOH-Py привел к смеси продуктов, из которой дробной перекристаллизацией были выделены эфирыкислота **70** и бис-лактон **72** (схема 12).

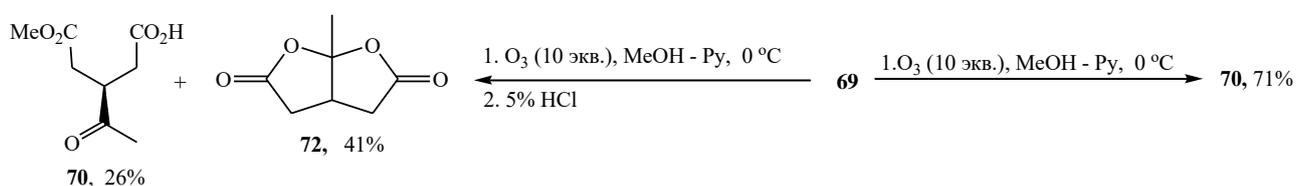


Схема 12

Присутствие в спектрах ЯМР C<sup>13</sup> соединения **70** сигналов в области 208.92, 176.86, 171.90 м.д. свидетельствует о наличии в молекуле карбонильной, карбоксильной и сложноэфирной групп соответственно. На образование циклического продукта **72** указывает наличие в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C слабopольных синглетных сигналов четвертичных атомов при 113.03 м.д. и 172.25 м.д.

Наличие в реакционной смеси продукта **70** и отсутствие соединения **72** (по данным ЯМР C<sup>13</sup> и H<sup>1</sup>), очевидно, говорит о том, что лактон **73** является продуктом циклизации кетокрбоксильного производного **70**. По нашему мнению, данное превращение может проходить по маршруту, представленному на схеме 13. Для подтверждения этого предположения нами выполнено превращение соединения **70** в бис-лактон **72** обработкой 5% раствором соляной кислоты. Кроме того, при озонлизе карвона **69** в пиридине без дальнейшей кислотной обработки образуется лишь эфирыкислота **70** (схема 12).

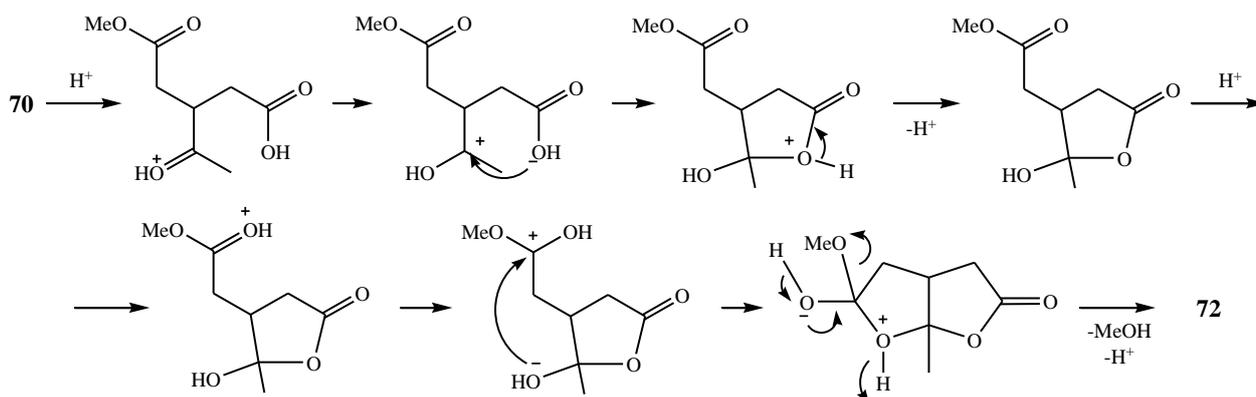


Схема 13

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 озонлиз карвона **69** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Сопряжённые карбонильные соединения обладают значительно меньшей реакционной способностью по отношению к озону в сравнении с нефункционализированными олефинами. Окисление карвона **69** при  $0^\circ\text{C}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии пиридина подтвердило пониженную реакционную способность электронодефицитной *эндо*-циклической двойной связи по сравнению с винилиденовой и привело к ненасыщенному дикетону **73** с выходом 95 % при неполной конверсии субстрата **69**. При проведении исчерпывающего озонлиза диенона **69** в системе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Py была получена кетодикислота **74**, помимо которой в реакционной смеси присутствовал соответствующий кетоангидрид **75**. Разделить продукты не удалось, при хроматографировании на силикагеле ангидрид **75** перешел в кислоту **74** (схема 14).

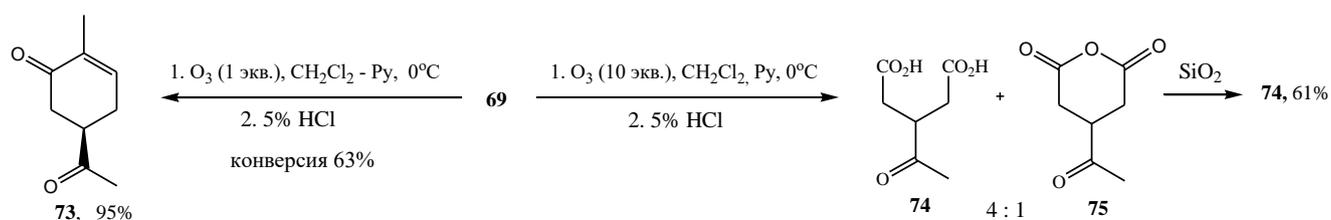


Схема 14

На схеме показан вероятный механизм образования соединений **70** и **74**. Известно, что традиционными пероксидными продуктами озонлиза в апротонных растворителях являются 1,2,4-триоксолановые производные, а в спиртах – соответствующие  $\alpha$ -алкоксигидропероксиды. Несмотря на то, что в MeOH более вероятно формирование метоксигидропероксида, в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  реакционной смеси были зафиксированы сигналы, которые позволили нам предположить в качестве промежуточного пероксида озонид **76**. Таким образом, вероятно,  $\alpha$ -кетотриоксолан **76** под действием пиридина перегруппировывается по типу реакции Байера-Виллигера, приводя к смешанному ангидриду **77**. Последний, в зависимости от типа используемого растворителя, превращается в кетоальдегидоэфир **72** или в кетоальдегидокислоту **78**, доокисление альдегидной группы в которых комплексом пиридина с озоном, являющимся хорошим окислителем, приводит к продуктам **70** и **74**. Также не исключается вариант образования кетодикислоты **74** в результате гидролиза ангидрида **75**, образующегося в результате отщепления  $\text{AcOH}$  в молекуле **79** – продукта окисления альдегидной функции ангидрида **77** (схема 15).

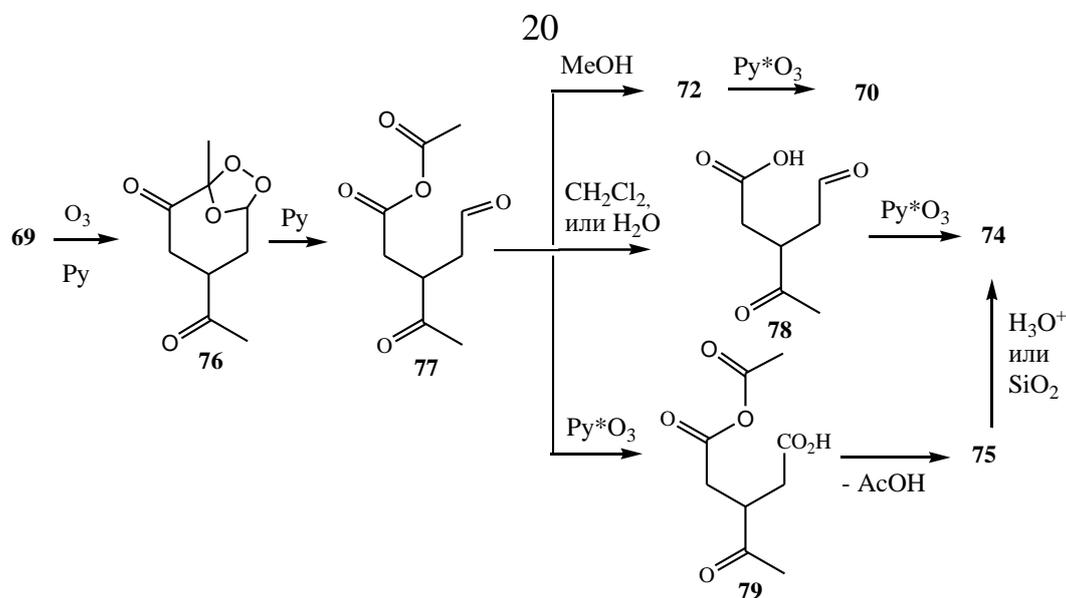


Схема 15

Для выявления роли пиридина нами был проведен исчерпывающий озонлиз **69** как в метаноле, так и в хлористом метиле без добавления пиридина. При последующей обработке пиридином в тех же соотношениях в MeOH образующиеся пероксиды не исчезают в течение длительного времени, в  $CH_2Cl_2$  пероксиды исчезли в течение 2 недель, при этом происходило осмоление реакционной смеси и образование неидентифицируемой смеси продуктов (схема 16).

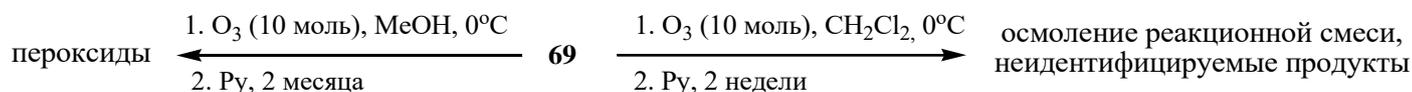


Схема 16

## 7. Озонолитические трансформации холестерина в присутствии пиридина

Холестерин **80** – природный полициклический липофильный вторичный одноатомный спирт, входящий в состав липидной структуры клеточных мембран и обеспечивающий их стабильность. Интерес к озонолитическому окислению холестерина **67** возрос в 2000-х годах, так как продукты его озонирования стали рассматриваться как возможные биомаркеры некоторых заболеваний.

При озонировании холестерина **80** в  $CH_2Cl_2$  в присутствии 3.5 мольных экв. пиридина при  $0^\circ C$  нами была получена смесь (1:1) озонида **81** и продукта его изомеризации – кетокислоты **82** (схема 17), что было установлено данными спектроскопии ЯМР.

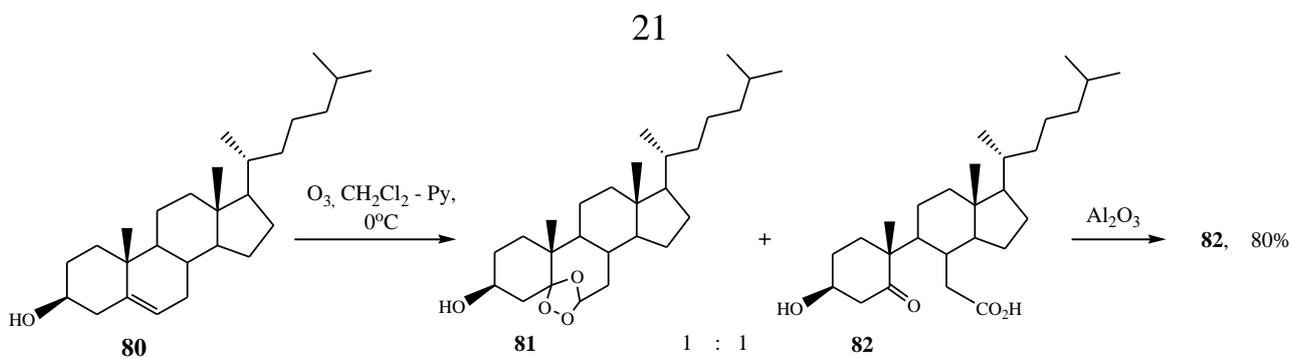


Схема 17

Соотношение соединений **81** и **82** в реакционной смеси определяли сопоставлением интегральной интенсивности протонов  $CHO_2$  и  $CO_2H$  в спектрах ЯМР  $^1H$ . Попытка разделения этой смеси колоночной хроматографией на  $Al_2O_3$  привела к разложению озонида **81**: в индивидуальном виде была выделена  $3\beta$ -гидрокси-5-оксо-секохолестан-6-овая кислота **82**.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках диссертационной работы получены следующие наиболее важные результаты: разработаны одnoreакторные озонолитические методы превращения нон-1-ена и природных терпенов в *O*- и *N*-функционализированные соединения с использованием гидразидов карбоновых кислот и пиридина и предложены вероятные механизмы их образования. Выявлены закономерности взаимодействия пероксидных продуктов озонлиза нон-1-ена, (-)- $\alpha$ -пинена и (+)-3-карена с гидрамидами ряда алифатических и ароматических карбоновых кислот в MeOH и апротонных ( $CH_2Cl_2$ , ТГФ) растворителях. Предложен эффективный вариант озонолитического 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 ( $CH_2Cl_2$ ) и протондонорном (MeOH) растворителях, продемонстрирована решающая роль пиридина в этих превращениях. Предложенные в работе методики прямого озонолитического превращения алкенов в *O*- и *N*-функционализированные соединения могут найти применение в синтетической органической химии.

**ВЫВОДЫ**

1. Впервые выявлены особенности взаимодействия пероксидных продуктов озонлиза моно- и тризамещенных алкенов с гидразидами ряда алифатических и ароматических кислот в MeOH и апротонных (ТГФ и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) растворителях.
2. Разработан одnoreакторный озонолитический метод получения ацилгидразонов из нон-1-ена и природных терпенов ((-)- $\alpha$ -пинена и (+)-3-карена) под действием гидразидов алифатических (каприновой, циклогексановой) и ароматических (бензойной, *n*- и *o*-гидроксибензойных, изоникотиновой, никотиновой) карбоновых кислот.
3. Разработан эффективный вариант синтеза с количественными выходами 3 $\beta$ ,28-дигидрокси-20-оксо-29-норлупана (мессагенина) из бетулина и 3 $\beta$ ,28-диацетокси-20-оксо-29-норлупана из диацетата бетулина низкотемпературным (-70 °C) озонлизом в EtOH с последующей обработкой пероксидов избытком ледяной уксусной кислоты, на их основе синтезирован ряд ранее не описанных *N*-ацилгидразонов конденсацией с гидразидами алифатических и ароматических карбоновых кислот.
4. Показано, что окисление (*S*)-(-)-лимонена одним мольным эквивалентом озона в присутствии пиридина приводит к селективному расщеплению *эндо*-циклической двойной связи с образованием ненасыщенных (3*S*)-4-метил-3-(3-оксобутил)пент-4-енала или (3*S*)-4-метил-3-(3-оксобутил)пент-4-еновой кислоты в зависимости от природы используемого растворителя: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или MeOH. Его исчерпывающий озонлиз как в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, так и в MeOH в присутствии Ru приводит к (3*S*)-3-ацетил-6-оксогептановой кислоте, причем в MeOH эта кислота образуется в смеси с её метиловым эфиром.
5. Установлено, что исчерпывающий озонлиз *R*-(-)-карвона в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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.
6. Озонлиз холестерина в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в присутствии пиридина протекает с образованием смеси 1,2,4-триоксоланового производного и продукта его расщепления – 3 $\beta$ -гидрокси-5-оксо-секохолестан-6-овой кислоты.
7. Среди синтезированных *N*-ацилгидразонов (производных (-)- $\alpha$ -пинена, (+)-3-карена, бетулина, диацетата бетулина) найдены 5, проявляющих цитотоксическую активность в отношении условно-нормальных и опухолевых клеточных линий эмбриональной почки человека Нек23, гепатоцеллюлярной карциномы человека НерG2, рака толстой кишки человека НТС-116, лейкемии ТНР-1, карциномы молочной железы МСF-7, острого Т-клеточного лейкоза Jurkat и нейробластомы человека SH-SY5Y в интервале IC<sub>50</sub> от 11.38 до 88.45 мкМ.

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

1. Ozonolytic transformations of (R)-(-)-carvone in the presence of pyridine / Myasoedova Y.V., Garifullina L.R., **Belyaeva E.R.**, Ishmuratov G.Y. // J. Chin. Chem. Soc. – 2022. – Vol. 69 (4). – P. 744-749.
2. Синтез производных изоникотиновой и салициловой кислот из (-)- $\alpha$ -пинена и (+)- $\Delta^3$ -карена / Мясоедова Ю.В., **Нуриева (Беляева) Э.Р.**, Гарифуллина Л.Р., Ишмуратов Г.Ю. // Журнал общей химии. – 2020. – Т. 90. – № 11. – С. 1654–1660.
3. Гидразиды органических кислот в превращениях пероксидных продуктов озонлиза нон-1-ена / Мясоедова Ю.В., Гарифуллина Л.Р., **Нуриева (Беляева) Э.Р.**, Ишмуратов Г.Ю. // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 11. – С. 1746–1750.
4. Превращения пероксидных продуктов озонлиза (-)- $\alpha$ -пинена и (+)-3-карена под действием гидразида *n*-гидроксibenзойной кислоты / Мясоедова Ю.В., **Нуриева (Беляева) Э.Р.**, Гарифуллина Л.Р., Ишмуратов Г.Ю. // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – № 9. – С. 1471–1475.
5. Превращения пероксидных продуктов озонлиза нон-1-ена под действием гидразидов карбоновых кислот / Мясоедова Ю.В., **Нуриева (Беляева) Э.Р.**, Гарифуллина Л.Р., Ишмуратов Г.Ю., Ишмуратова Н.М. // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 57. – №1. – С. 109–114.
6. Первый синтез C<sup>20</sup>-ацилгидразонов из бетулина / Мясоедова Ю.В., **Беляева Э.Р.**, Гарифуллина Л.Р., Просвирнина Д.А., Ишмуратов Г.Ю. // Журнал органической химии. – 2022. – Т. 58. – № 1. – С. 96–101.
7. Озонолитические трансформации (S)-(-)-лимонена и абиетиновой кислоты в присутствии пиридина / Мясоедова Ю.В., Гарифуллина Л.Р., **Нуриева (Беляева) Э.Р.**, Кравченко А.А., Ишмуратов Г.Ю. // Химия природных соединений. – 2019. – Вып. 3. – С. 406-408.
8. Превращения пероксидных продуктов озонлиза (-)- $\alpha$ -пинена и (+)-3-карена под действием гидразидов каприновой и бензойной кислот / Мясоедова Ю.В., Гарифуллина Л.Р., **Нуриева (Беляева) Э.Р.**, Ишмуратова Н.М., Ишмуратов Г.Ю. // Химия природных соединений. – 2020. – № 2. – С. 217-220.
9. Гидразиды кислот в превращениях пероксидных продуктов озонлиза монотерпенов / Мясоедова Ю.В., Гарифуллина Л.Р., **Нуриева (Беляева) Э.Р.**, Ишмуратов Г.Ю. // Известия Уфимского научного центра РАН. – 2020. – №1. – С. 24-31.
10. Озонолиз холестерина в присутствии пиридина / Легостаева Ю.В., Гарифуллина Л.Р., **Нуриева (Беляева) Э.Р.**, Ишмуратова Н.М. // Вестник Башкирского университета. – 2018. – Т. 23, – № 4. – С. 1052-1055.
11. Превращения пероксидных продуктов озонлиза природных монотерпенов под действием гидразида циклогексанкарбоновой кислоты / **Нуриева (Беляева) Э.Р.**, Мясоедова Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Дунаева, Н.В. Ишмуратова Н.М. // Вестник Башкирского университета. – 2021. – Т. 26. – №2. – С. 350-354.