

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



САИТОВ КИРИЛЛ МИРОСЛАВОВИЧ

**СИНТЕЗ ЦИКЛИЧЕСКИХ И АЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
СО СЛОЖНОЭФИРНЫМИ, ГИДРАЗИДНЫМИ И ПИРАЗОЛЬНЫМИ
ФРАГМЕНТАМИ ИЗ ТРИГЛИЦЕРИДА РИЦИНОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ
И ПРИРОДНЫХ МОНОТЕРПЕНОВ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Назаров Иван Сергеевич

Уфа – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР Новая стратегия синтеза азотсодержащих макролидов на основе продуктов раскрытия 6-членных циклов доступного природного и нефтехимического сырья.....	12
1.1 Синтез макролактонов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами на основе тетрагидропирана	14
1.1.1. Синтез на основе последовательных реакций диспропорционирования по Тищенко и [1+1]-конденсации	14
1.1.2 Синтез макролидов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами на основе последовательных реакций [2+1]- и [1+1]-конденсации.....	22
1.2 Синтез макролидов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами на основе 4-метилтетрагидропирана	32
1.2.1 Синтез на основе последовательных реакций диспропорционирования по Тищенко и [1+1]-конденсации.....	32
1.2.2 Синтез на основе последовательных реакций [2+1]- и [1+1]-конденсации.....	33
1.3 Синтез макролидов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами на основе (+)- и (-)- α -пиненов	34
1.3.1 Синтез на основе последовательных реакций диспропорционирования по Тищенко и [1+1]-конденсации.....	34
1.3.2 Синтез на основе последовательных реакций [2+1]- и [1+1]-конденсации	35
1.4 Синтез макролидов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами на основе Δ^3 -карена	42
1.4.1 Синтез на основе последовательных реакций диспропорционирования по Тищенко и [1+1]-конденсации	42
1.4.2 Синтез на основе последовательных реакций [2+1]- и [1+1]-	

конденсации.....	43
1.5 Синтез макролидов с гидразидными фрагментами на основе лимонена...	50
1.6 Синтез макролидов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами на основе ментола	51
1.6.1 Синтез на основе последовательных реакций диспропорционирования по Тищенко и [1+1]-конденсации.....	51
1.6.2 Синтез на основе последовательных реакций [2+1]- и [1+1]-конденсации	52
Заключение по главе 1.....	60
ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	61
2.1 Синтез оптически активных макроциклических лактонов из триглицерида (<i>R</i>)-(+)-рицинолевой кислоты и дикарбоновых кислот ...	61
2.1.1 Синтез оптически активных макроциклических лактонов из триглицерида (<i>R</i>)-(+)-рицинолевой кислоты и себациновой кислоты и изучение их цитотоксичности.....	61
2.1.2 Синтез гибридных оптически активных макроциклических лактонов из триглицерида рицинолевой кислоты и 2,6-пиридиндикарбоновой, щавелевой, сернистой и себациновой кислот.....	67
2.2 Синтез пиразолов и пиразолинов со сложноэфирными и гидразидными фрагментами в боковой цепи на основе рицинолевой кислоты.....	71
2.3 Однореакторный озонолитический синтез тозил- и N-ацилгидразонов (<i>3R</i>)-гидроксинонаная из (<i>R,Z</i>)-(+)-12-гидрокси-9-октадеценовой кислоты.....	74
2.4 Превращения пероксидных продуктов озонлиза циклооктена под действием дигидразида себациновой кислоты	76
2.5 Превращения пероксидных продуктов озонлиза (<i>R</i>)-3-метил-параментена в присутствии дигидразида себациновой кислоты.....	79
2.6 Первый пример однореакторного озонолитического синтеза	

макроциклического диацилгидразона из (+)- α -пинена.....	82
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	83
3.1 Описание экспериментов к разделу 2.1.....	84
3.1.1 Описание экспериментов к разделу 2.1.1.....	84
3.1.2 Описание экспериментов к разделу 2.1.2.....	90
3.2 Описание экспериментов к разделу 2.2.....	96
3.3 Описание экспериментов к разделу 2.3.....	102
3.4 Описание экспериментов к разделу 2.4.....	104
3.5 Описание экспериментов к разделу 2.5.....	106
3.6 Описание экспериментов к разделу 2.6.....	107
3.7 Описание биологического эксперимента.....	108
ВЫВОДЫ.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Эффективный подход к синтезу оптически активных соединений базируется на превращениях доступных природных субстратов, содержащих асимметрические центры известной конфигурации. Это на сегодняшний день является одним из ведущих направлений создания препаратов для медицины и сельского хозяйства. В этом плане теоретический и значительный практический интерес представляет доступное оптически чистое природное касторовое масло из семян клещевины обыкновенной *Ricinus communis*, широко используемое в различных отраслях промышленности, в том числе косметической, а также в медицине и ветеринарии как слабительное средство и в качестве основы для ряда мазей и бальзамов (в том числе, мази Вишневского). Касторовое масло представляет собой смесь сложных эфиров глицерина с насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами (на 90-95% представленными 12*R*-гидрокси-9*Z*-октадеценовой (рицинолевой) кислотой, наличие гидроксильной и карбоксильной групп, двойных связей и длинноцепочечного углеводорода в которой открывают возможности для превращения ее в различные материалы). Имеющиеся в структуре касторового масла гидроксильные группы дают возможность вводить дополнительные сложноэфирные заместители, что может повышать и/или изменять имеющуюся биологическую активность. Несмотря на этот огромный потенциал, в последнее время очень мало изучалось использование касторового масла в качестве биоресурса при производстве функциональных материалов. Другими доступными природными субстратами, благодаря наличию нативной оптической активности, являются некоторые природные монотерпеноиды: *L*-ментол из эфирного масла мяты перечной *Mentha piperita*, а также Δ^3 -карен и (+)- α -пинен – преобладающие компоненты живиц хвойных *Pinus*. Наряду с доступностью, синтетическая ценность этих монотерпеноидов обуславливается их структурой. В частности, наличие двойной связи дает возможность применения широкого спектра окислительных методов, в том числе озонолитического расщепления.

При этом в последнее время широкое применение в превращениях пероксидных продуктов озонлиза (ППО) алкенов нашли гидразиды монокарбоновых кислот и тозилгидразид. Кроме того, активно развивается направление по созданию лекарственных средств на основе оптически активных макроциклических соединений, в том числе макролактонов. В медицинской химии пиразол, пиразолин и их производные занимают приоритетное положение из-за широкого спектра фармакологических свойств. Поэтому, актуальной и востребованной является разработка удобных и эффективных способов получения циклических и ациклических соединений со сложноэфирными, гидразидными, пиразольными и пиразолиновыми фрагментами из триглицерида рицинолевой кислоты (ТРК) и природных монотерпенов.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории биорегуляторов насекомых УФИХ УФИЦ РАН в соответствии с планом НИР УФИХ УФИЦ РАН по темам «Хемо-, регио- и стереоселективные превращения терпеноидов, стероидов и липидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов» (Рег. № АААА-А17-117011910023-2), «Направленный синтез низкомолекулярных биорегуляторов на основе селективных превращений липидов, терпеноидов и стероидов» (Рег. № FMRS-2022-0027) и «Разработка стратегии и методов целенаправленного синтеза практически важных веществ на основе фундаментальных исследований свойств природных соединений и продуктов органического синтеза» (Рег. № FMRS-2025-0066).

Физико-химические анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и регионального центра коллективного пользования «Агидель» 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. Ранее сообщалось [1, 2] об эффективном одностадийном синтезе четырех макроциклов с четырьмя сложноэфирными группами в кольце, основанном на [1+1]-конденсации ТРК с дихлорангидридами (ДХА) малоновой, янтарной, глутаровой и адипиновой кислот.

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

Цель работы. Разработка эффективных путей синтеза циклических и ациклических соединений со сложноэфирными, гидразидными, пиразольными и пиразолиновым фрагментами из ТРК и природных монотерпенов.

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

- разработка и подбор условий получения оптически активных моно- и биядерных макроциклических лактонов из ТРК, α,ω -дикарбоновых и сернистой кислот;
- синтез производных *R*-(+)-рицинолевой кислоты (РК) с пиразольным, пиразолиновым, гидразидным и сложноэфирным фрагментами;
- исследование превращений ППО РК под действием гидразидов монокарбоновых кислот и тозилгидразида;
- изучение превращений ППО циклооктена, (+)- α -пинена и 1*R*-3-метил-*пара*-мент-3-ена под действием гидразида дикарбоновой (себаценовой) кислоты в направленном синтезе макрогетероциклов с двумя диацилгидразонными фрагментами.

Научная новизна. Впервые успешно развиты работы по синтезу ряда моно- и биядерного (содержащего 12 сложноэфирных групп) макролактонов из доступного оптически чистого ТРК и природных и синтетически полученных α,ω -дикислот. Синтезированы 10 новых сложноэфирных макрогетероциклов.

Найдены условия селективных реакций конденсации (Et_3N , ДМАП, CCl_4 , высокое разбавление, Δ) ТРК и ДХА себаценовой кислоты до соответствующих [1+1]- (содержащего в боковой цепи остаток непрореагировавшей РК) и [1+2]- (с фрагментом РК, замещенным по гидроксильной группе на остаток себаценовой кислоты) моноядерных конъюгатов и взаимодействия последних с образованием биядерного макролактона, содержащего 12 сложноэфирных групп.

Предложен эффективный синтез оптически активных гибридных макроциклических полилактонов, основанный на последовательных реакциях [1+1]-конденсации ТРК с ДХА 2,6-пиридиндикарбоновой, щавелевой и сернистой кислот в CCl_4 в присутствии ДМФА и ДМАП, а затем полученных макроциклических спиртов с ДХА себаценовой кислоты в аналогичных условиях.

Разработан эффективный синтез ряда производных РК, содержащих пиразольный, пиразолиновый и гидразидный фрагменты из ТРК, базирующийся на первоначальном превращении в метил 12-оксооктадец-9*Z*-еноат, его изомеризации в соответствующий α,β -енон и взаимодействии последнего с гидразингидратом в различных растворителях и рядом гидразидов монокарбоновых кислот и тозилгидразидом.

Впервые выполнено прямое одnoreакторное озонолитическое превращение природного тризамещенного алкена – (+)- α -пинена – в оптически активный 20-членный макрогетероцикл с двумя ацигидразонными фрагментами.

Теоретическая значимость работы. Показано, что восстановление дигидразидом дикарбоновой (себаценовой) кислоты (ДГСК) ППО циклооктена в растворителях различной природы приводит к образованию 3 ациклических функционализированных производных циклооктена: в метаноле – к метиловому эфиру 11,20-диоксо-9,10,21,22-тетраазадокозан-8-еновой кислоты, в хлористом

метилена – к 11,20-диоксо-9,10,21,22-тетраазадокозан-8-еновой кислоте, в ТГФ – к пробковой кислоте.

Установлено, что превращение пероксидных продуктов озонлиза 1*R*-3-метил-*пара*-мент-3-ена под действием ДГСК проходит ступенчато с образованием (*R*)-4,8-диметилнонан-2,7-диона, который далее вступает в реакцию [2+1]-конденсации с реагентом по метилкетонному фрагменту с образованием диацилогидразонодиизопропилкетона.

Практическая значимость работы. Исходя из оптически чистой РК разработан практичный однореакторный синтез потенциально биологически и фармакологически активных *N*-ацил- и тозилгидразоновых производных (3*R*)-гидроксинонанала.

Установлено, что [1+1]-конъюгат ТРК с себациновой кислотой и его трифторацетильное производное умеренно токсичны по отношению к опухолевым линиям НТС-116 (колоректальная карцинома человека), А549 (карцинома легкого человека), НерG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека), а трифторацетильное производное – к опухолевой линии НТС-116 (колоректальная карцинома человека).

Методология и методы исследования. Стандартные методы тонкого органического синтеза. Очистку растворителей проводили методами фракционной перегонки, вакуумной перегонки и ректификации. Для очистки полученных веществ применяли методы экстракции, колоночной хроматографии, перекристаллизации и вакуумной перегонки. Интерпретацию полученных результатов проводили с привлечением методов физико-химического анализа, таких как ИК-спектроскопия, ¹Н и ¹³С ЯМР спектроскопия, хроматомасс-спектрометрия, ГЖХ, ВЭЖХ, тонкослойная хроматография и другие.

Положения, выносимые на защиту.

- синтез оптически активных моно- и биядерных макроциклических лактонов, в том числе гибридных, из ТРК, α,ω -дикарбоновых и сернистой кислот;

- синтез производных РК, содержащих пиразольный, пиразолиновый и гидразидный фрагменты, основанный на превращении касторового масла в ключевой метил 12-оксооктадец-10*E*-еноат и взаимодействии его с рядом гидразинов и гидразингидратом;
- взаимодействие ППО РК с гидразидами монокарбоновых кислот и тозилгидразидом;
- исследование превращений ППО циклооктена, (+)- α -пинена и 1*R*-3-метил-*para*-мент-3-ена под действием гидразида дикарбоновой (себаценовой) кислоты в направленном синтезе макрогетероциклов с двумя диацилгидразонными фрагментами.

Личный вклад автора состоит в поиске и изучении литературы по теме научного исследования; осуществлении синтетических экспериментов; разработке и оптимизации методик синтеза; подготовке образцов полученных соединений для дальнейших исследований методами физико-химического анализа; интерпретация данных анализов; подготовка результатов экспериментов к публикации в научных журналах; представление работы на научных конференциях. Все данные и результаты, представленные в научно-квалификационной работе, принадлежат автору и получены им лично.

Степень достоверности. Достоверность представленных результатов гарантируется высоким методическим уровнем выполнения работы и базируется на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с использованием современного аналитического оборудования, и квалифицированного анализа полученных результатов.

Апробация работы. Материалы работы представлены на III Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых» (Уфа, 2023), VIII Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2023), IX Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2025),

XVI, XIX Всероссийской научной ИНТЕРНЕТ-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2022, 2025), III Всероссийской школы-конференции по медицинской химии для молодых ученых с международным участием (Уфа, 2025), XI Международном симпозиуме «Дизайн и синтез супрамолекулярных архитектур» (Казань, 2026).

Публикации. По материалам работы опубликовано 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, тезисы 7 докладов на всероссийских конференциях.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 134 страницах и состоит из введения, литературного обзора на тему «Новая стратегия синтеза азотсодержащих макролидов на основе продуктов раскрытия 6-членных циклов доступного природного и нефтехимического сырья», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, заключения и списка литературы, включающего 131 источник, содержит 85 схем, 3 таблицы и 1 рисунок.

Автор выражает искреннюю благодарность д.х.н., проф. Ишмуратову Гумеру Юсуповичу, д.х.н., доц. Яковлевой Марине Петровне за важные наставления, поддержку в проведении эксперимента и ценный исследовательский опыт.

Глава 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Новая стратегия синтеза азотсодержащих макролидов на основе продуктов раскрытия 6-членных циклов доступного природного и нефтехимического сырья

Полифункциональные азот- и кислородсодержащие макрогетероциклы обладают широким спектром биологической активности и комплексообразующими свойствами, находят широкое применение в качестве катализаторов межфазного переноса, экстрагентов, аналитических реагентов и материалов при создании ион-селективных электродов, что обуславливает их широкое использование в органическом и нефтехимическом синтезе, аналитической химии (при выявлении и разделении металлов экстракцией, в сорбционных и хроматографических методах анализа, ионометрии) и медицине (при изучении механизмов действия и в создании кардио- и психотропных средств, разработке антимикробных, противопаразитных, противоопухолевых препаратов и т.д.). [3-7]. Такие замечательные свойства макрогетероциклов, в первую очередь, вызваны наличием в их составе сложноэфирных функций и окса-групп. Кроме того, имеются данные [8] о положительном влиянии азотсодержащих (азинного и гидразидного) фрагментов в молекулах на проявление противовоспалительной, анальгетической, противовирусной и антимикробной активности [3].

Поэтому разработка методов получения макролидов с азотсодержащими фрагментами остается актуальной на протяжении уже ряда десятилетий для развития современной химической науки, фармакологии и передовой техники [3].

Разработанная в лаборатории биорегуляторов насекомых УФИХ УФИЦ РАН [9-12] стратегия синтеза новых потенциально биологически и фармакологически активных ахиральных и оптически активных метил- и изопропилзамещенных макрогетероциклов, содержащих в своем составе одну

или две сложноэфирные группы, азинный (**B**) или гидразидные (**C**) фрагменты, основывается на реакции [1+1]-конденсации α,ω -дикетонов (**A**) с гидразингидратом или гидразидами ряда дикарбоновых кислот [11] (Схема 1.1).

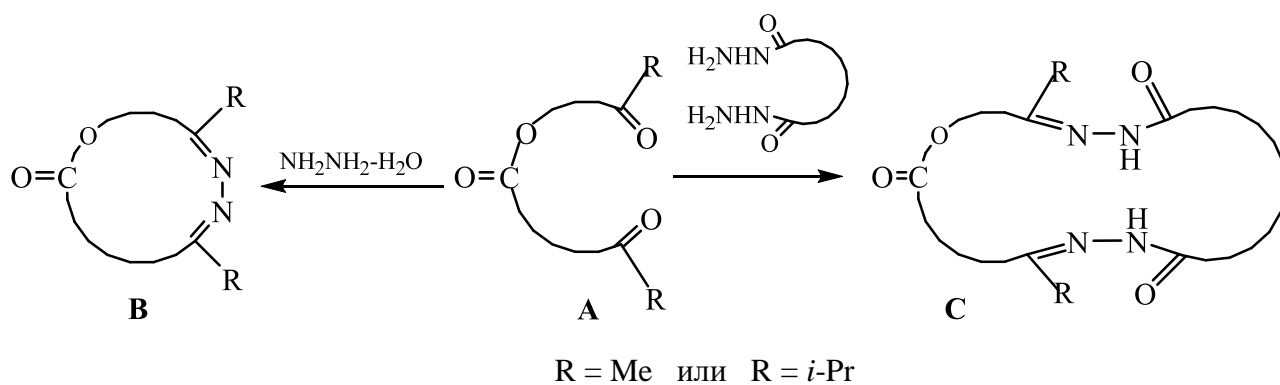


Схема 1.1

В свою очередь, синтезы α,ω -дикетонов (**A**) с одной сложноэфирной функцией основаны на реакции диспропорционирования по Тищенко кетоальдегидов, а α,ω -дикетонов (**A**) с двумя сложноэфирными функциями – на реакции [2+1]-конденсации гидроксикетонов с дихлорангидридами дикарбоновых кислот либо кетокислот с α,ω -диолами.

[1+1]-Конденсация полученных α,ω -дикетонов в диоксане или в его смеси с водой в условиях высокого разбавления при комнатной температуре [12, 13] с гидразингидратом или дигидразидами ряда дикарбоновых кислот приводили к макролактонам с азинным или гидразидным фрагментами соответственно.

С целью изучения влияния природы дигидразидов на протекание (выход и направление) реакции [1+1]-конденсации с α,ω -дикетонами в эту реакцию были вовлечены дигидразиды дикарбоновых кислот различного строения [13]: алифатических, ароматических и гидроксикислот.

В качестве исходных соединений для дикетонов (**A**) были выбраны доступные продукты нефтехимического синтеза – тетрагидропиран (**1**) и его 4-метилпроизводное (**2**), а также оптически активные монотерпены из возобновляемого растительного сырья [14-16]: из масла (живицы) хвойных игл и шишек *Pinus* – (+)- (**3**) (*ee* 50%) и (-)- (**4**) (*ee* 86%) α -пинены, Δ^3 -карен (**5**) (*ee*

100%) и S-лимонен (**6**) (*ee* 50%), из эфирного масла перечной мяты *Mentha piperita* – L-ментол (**7**) (*ee* 100%) (Рисунок 1.1).

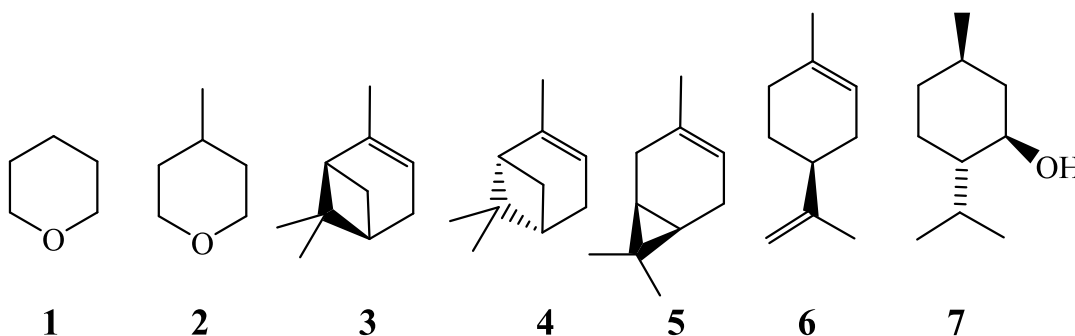


Рисунок 1.1 – Формулы исходных соединений

1.1 Синтез макролактонов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами на основе тетрагидропирана

1.1.1 Синтез на основе последовательных реакций диспропорционирования по Тищенко и [1+1]-конденсации

Для синтеза макролактонов с азинным или гидразидными фрагментами исходный тетрагидропиран (**1**) кислотным расщеплением, согласно [17], переведен в ацетоксибромид (**8**), несложные трансформации которого привели к соответствующему тетрагидропираниловому эфиру (**9**). Реакцией катализированного (CuI–2,2'-бипиридил) кросс-сочетания реагента Гриньяра из бромэфира (**9**) с хлористым металлиллом, согласно [18], последний превращен в алкен (**10**), озонолитическое расщепление кратной связи которого, последующее восстановление ППО на катализаторе Линдлара и кислый гидролиз приводили к гидроксикетону (**11**) (Схема 1.2).

Полученный 8-гидроксиоктан-2-он (**11**) нашел применение в разработанных [19-22] синтезах 9-оксо-2*E*-деценовой кислоты (**13**) – многофункционального феромона медоносной пчелы *Apis mellifera* L., играющего исключительную роль в регулировании их поведения и жизнедеятельности [24].

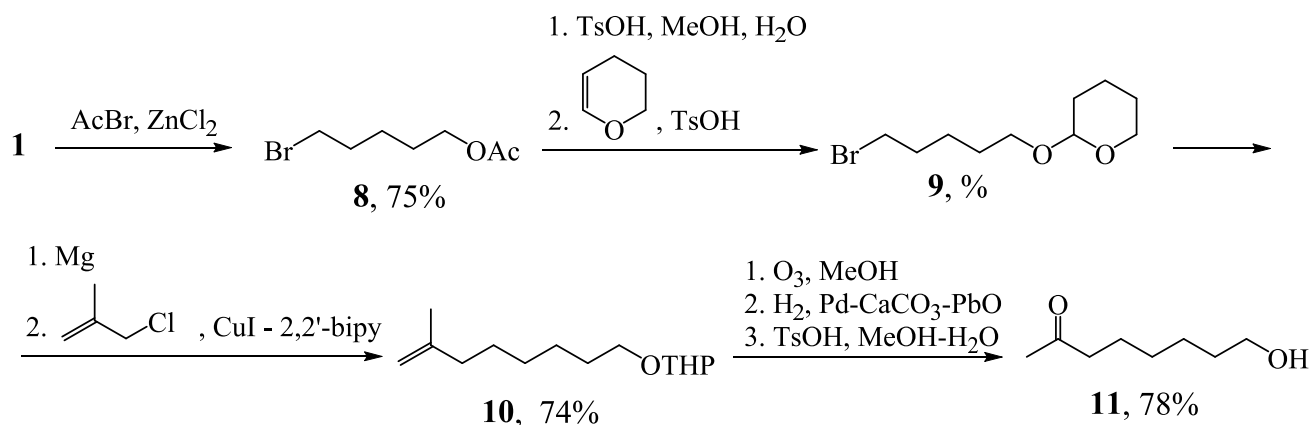


Схема 1.2

При использовании [25, 26] на стадии введения сопряженной карбоксильной группы кетокислоты (**13**) конденсации по Дебнеру доступного из кетоспирта (**11**) 7-оксооктанала (**12**) наряду с целевой *2E*-ненасыщенной кислотой (**13**) (выход 42%) наблюдалось образование (до 15%) 7-оксооктилового эфира 7-оксооктановой кислоты (**14**) – продукта диспропорционирования альдегида (**13**) по типу реакции Тищенко (Схема 1.3).

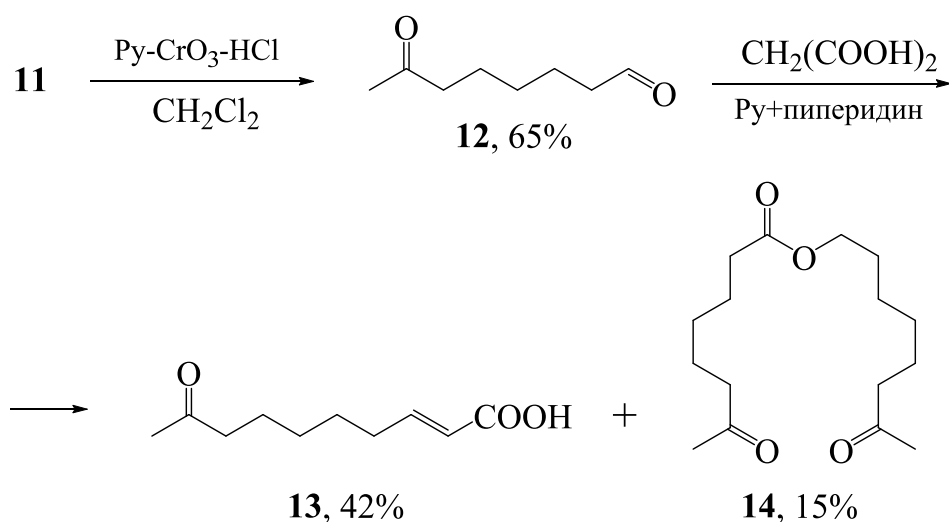


Схема 1.3

Выход дикетозэфира (**14**) был увеличен до 70% при осуществлении реакции Тищенко в классическом варианте [27, 28]: в присутствии каталитических количеств триизопрпилата алюминия (Схема 1.4).

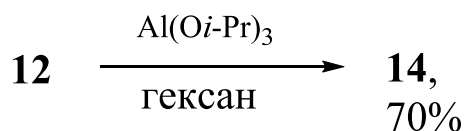


Схема 1.4

Циклизация дикетоэфира (**14**) была выполнена [1+1]-конденсацией [3] с гидразингидратом в диоксане при комнатной температуре в условиях высокого разбавления с получением макроциклического азина (**15**), содержащего одну сложноэфирную функцию [27, 28] (Схема 1.5).

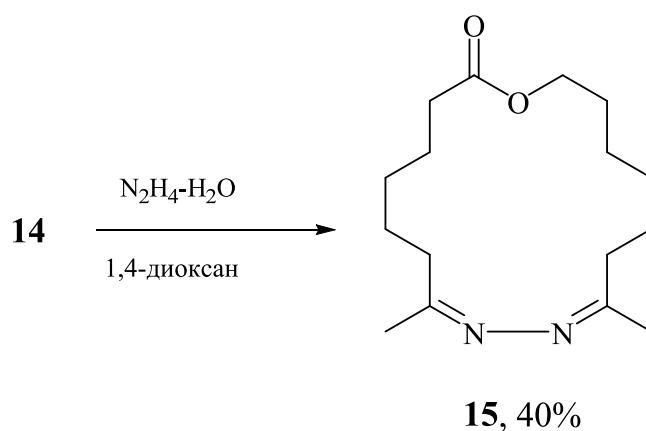
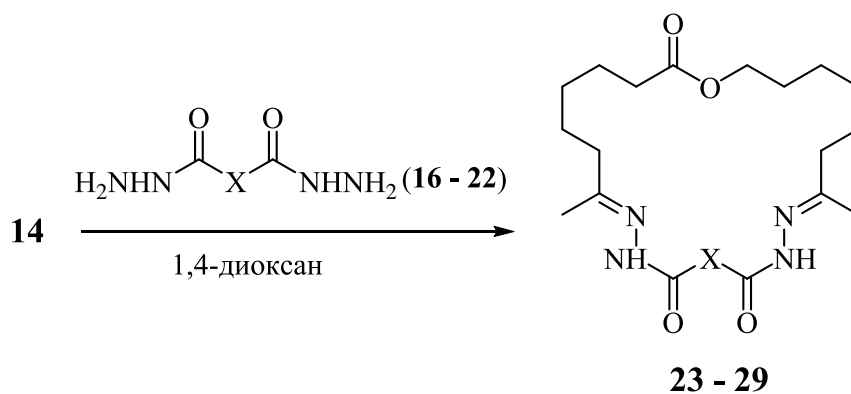


Схема 1.5

Реакции [1+1]-конденсации дикетоэфира (**14**) с дигидразидами малоновой (**16**), янтарной (**17**), глутаровой (**18**) и адипиновой (**19**) кислот [27, 28] протекали с образованием макроциклов (**23-26**), выходы которых составляли 42-47%. Несколько выше (52-57%) были выходы макролидов (**27, 28**) [29], образованных при взаимодействии с дигидразидами азелаиновой (**20**) и себациновой (**21**) кислот, а самый высокий выход макроцикла (**29**) – 64% – был достигнут с дигидразидом 7-оксабицикло[2.2.1]гептеновой кислоты (**22**) [13, 29] (Схема 1.6).

Для введения в макроцикл оптически активного фрагмента дигидразида *L*-(+)-винной кислоты (**30**) впервые осуществлена [30] его [1+1]-конденсация с вышеназванным α,ω -дикетоном (**14**). Поскольку дигидразид (**30**) плохо растворим в диоксане, на полное протекание гетерогенной реакции требовалось не менее 48 ч. [12, 13]



X = CH₂ (**16, 23**, 44%), (CH₂)₂ (**17, 24**, 46%), (CH₂)₃ (**18, 25**, 42%), (CH₂)₄ (**19, 26**, 47%),


(CH₂)₇ (**20, 27**, 52%), (CH₂)₈ (**21, 28**, 57%),  (**22, 29**, 64%).

Схема 1.6

Для повышения растворимости гидразида (**30**) в реакционную массу было добавлено эквимолярное (по отношению к диоксану) количество воды, в результате чего α,ω -дикетоэфир (**14**) был полностью израсходован в течение ~24 ч. Выход макрогетероцикла (**31**), содержащего дигидразидный и 1,2-диольный фрагменты, а также одну сложноэфирную группу, в результате [1+1]-конденсации в диоксане при мольном соотношении (дикетон-диоксан = 1:100) составил 66%, а в системе (диоксан-вода = 1:1) – 68% [13] (Схема 1.7).

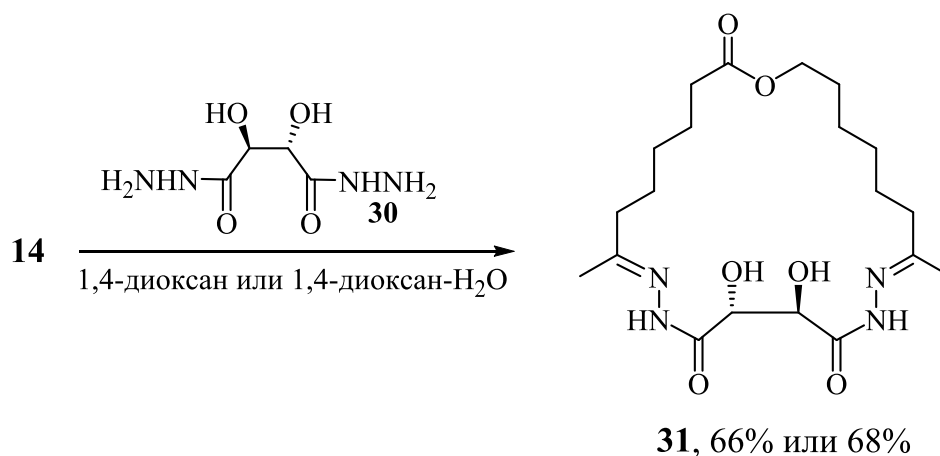


Схема 1.7

С целью введения пятичленного оптически чистого 1,3-диоксоланового цикла в боковой фрагмент макролида с гидразидными группами [12, 13] впервые

осуществлена [31] [1+1]-конденсация α,ω -дикетоэфира (**14**) с гидразидом ацетонидного производного *L*-винной кислоты (**32**), полученного из оптически чистого 1,2-диоксаланзащищенного *L*-диметилтартрата. Выход макрогетероцикла (**22**) в результате [1+1]-конденсации в диоксане при мольном соотношении (дикетон (**14**)-диоксан = 1:100) составил 73%, а в системе (диоксан-вода = 1:1) – 74% [13] (Схема 1.8).

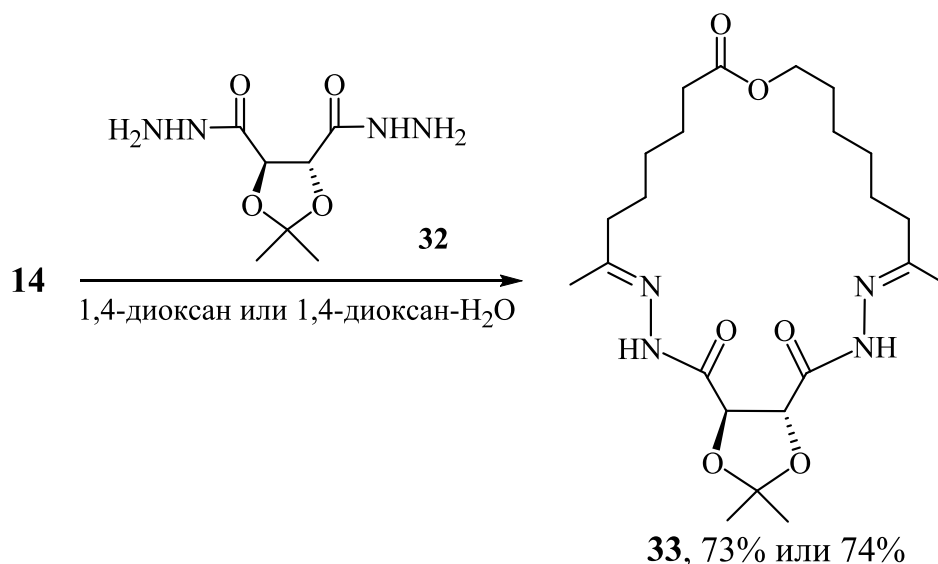


Схема 1.8

Как видно из приведенных данных, выходы макролида (**31**) (66% и 68%) с фрагментом дигидразида незащищенной винной кислоты и макролида (**33**) (73% и 74%) с фрагментом дигидразида защищенной винной кислоты не зависят от того, в чистом диоксане проводилась [1+1]-конденсация или в эквимольной системе (диоксан-вода), однако добавление последней сокращает время реакции ~ в 2 раза [13].

Также [32] осуществлена [1+1]-конденсация вышеназванного α,ω -дикетоэфира (**14**) с гидразидом 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты (**34**) в эквимольной системе диоксан-вода в условиях высокого разбавления при комнатной температуре. При конверсии ~40% исходного дикетона (**14**) был получен с выходом 37% потенциально полезный 23-членный макрогетероцикл (**35**), содержащий пиридиновый фрагмент, дигидразидные функции и одну сложноэфирную группу [13] (Схема 1.9).

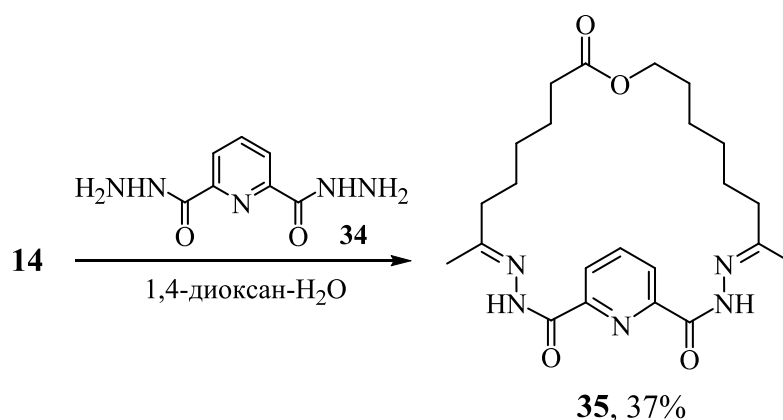


Схема 1.9

Невысокий (по сравнению с производными *L*-винной кислоты) выход макроциклического дигидразида (**35**) может быть объяснен пониженной реакционной способностью дигидразида 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты (**34**) за счет сопряжения неподеленных пар атомов азота с пиридиновым кольцом, снижающим основность и нуклеофильность NH_2 -групп [13].

Для введения ароматического фрагмента в макроциклическое кольцо планировалось применить дигидразид фталевой кислоты (**36**). К сожалению, реакция [1+1]-конденсации с α,ω -дикетозэфиром (**2**) при комнатной температуре в диоксане в условиях высокого разбавления не приводила хотя бы с малым выходом к макролиду (**37**) с дигидразидным фрагментом фталевой кислоты. То же самое наблюдается при применении в качестве растворителя эквимольной смеси диоксан-вода, однако в данном случае с высоким выходом образуется соответствующий азин (**15**) (74%), ранее полученный [1+1]-конденсацией вышеназванного субстрата (**14**) с гидразингидратом, но с более низким выходом (40%) [13, 33] (Схема 1.10).

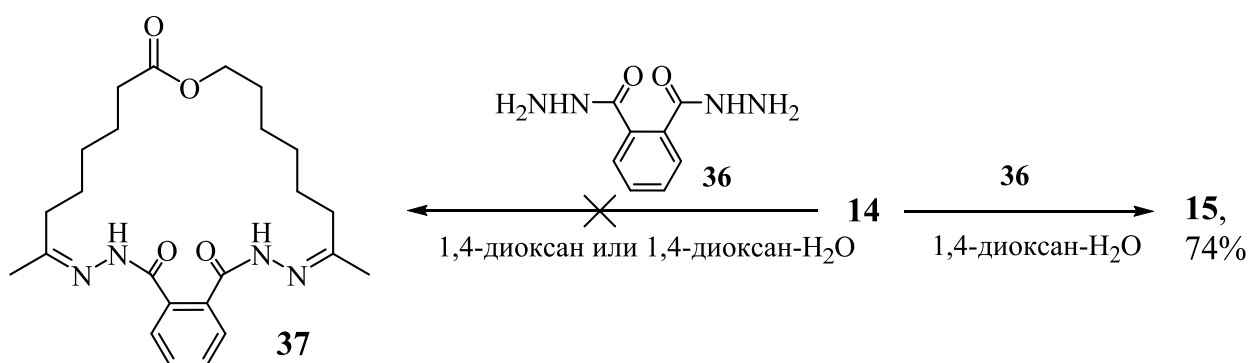


Схема 1.10

Безуспешной оказалась попытка конденсации дикетоэфира (**14**) с дигидразидом терефталевой кислоты (**38**) как при комнатной температуре, так и при кипячении в 1,4-диоксане: макроцикл (**39**) не образовался (Схема 1.11).

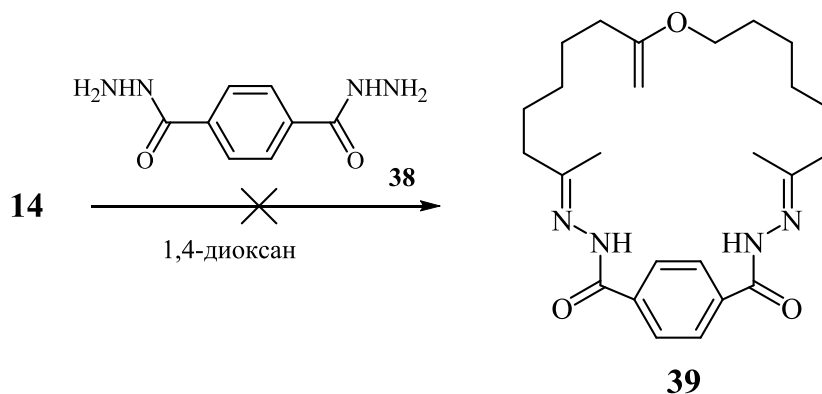


Схема 1.11

Очевидно, что пониженная реакционная способность дигидразидов (**36**) и (**38**) в этих реакциях обусловлена участием сопряженного ароматического фрагмента, снижающего основность NH_2 -групп в нем. Образование макролида (**15**) с азинным фрагментом, в свою очередь, можно объяснить возможностью выделения гидразина при разложении дигидразида фталевой кислоты (**36**) [33] и вовлечении его в [1+1]-конденсацию с дикетоном (**14**).

Превращения дикетоэфира (**14**), наблюдаемые при взаимодействии с дигидразидом фталевой кислоты (**36**), происходят также с участием дигидразида *эндо,эндо*-2,3-норборнандикарбоновой кислоты (**40**) и ее *5,6-эндо,экзо*- (**41**) и *эндо,эндо*- (**42**) -диольных производных [34].

В свою очередь, дигидразиды (**40-42**) получены из диметилового эфира 2,3-норборнандикарбоновой кислоты (**43**) обработкой избытком гидразингидрата при 25°C в этаноле соответственно самого диэфира (**43**) и продуктов его *транс*-дигидроксилирования по Прилежаеву (**44**) либо *цис*-дигидроксилирования по Вагнеру (**45**) [13] (Схема 1.12).

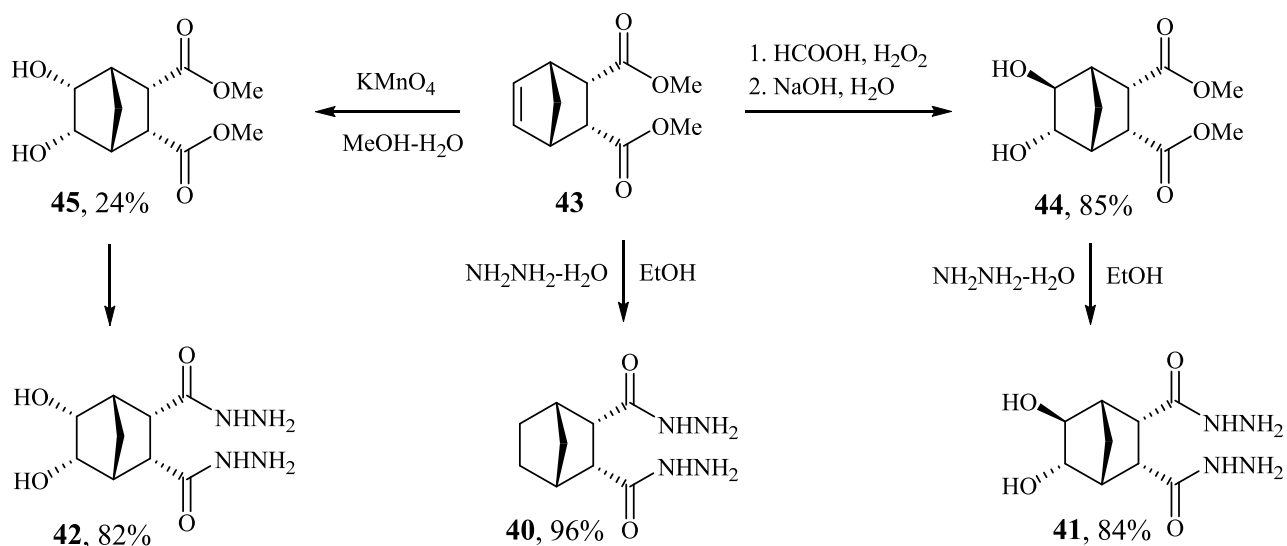


Схема 1.12

Установлено, что при [1+1]-конденсации α,ω -дикарбонильного производного (14) с 5,6-дизамещенными дигидразидами (41) и (42), вместо ожидаемых макролидов (46) с гидразидными фрагментами, образуется с высоким выходом азин (15) [13] (Схема 1.13).

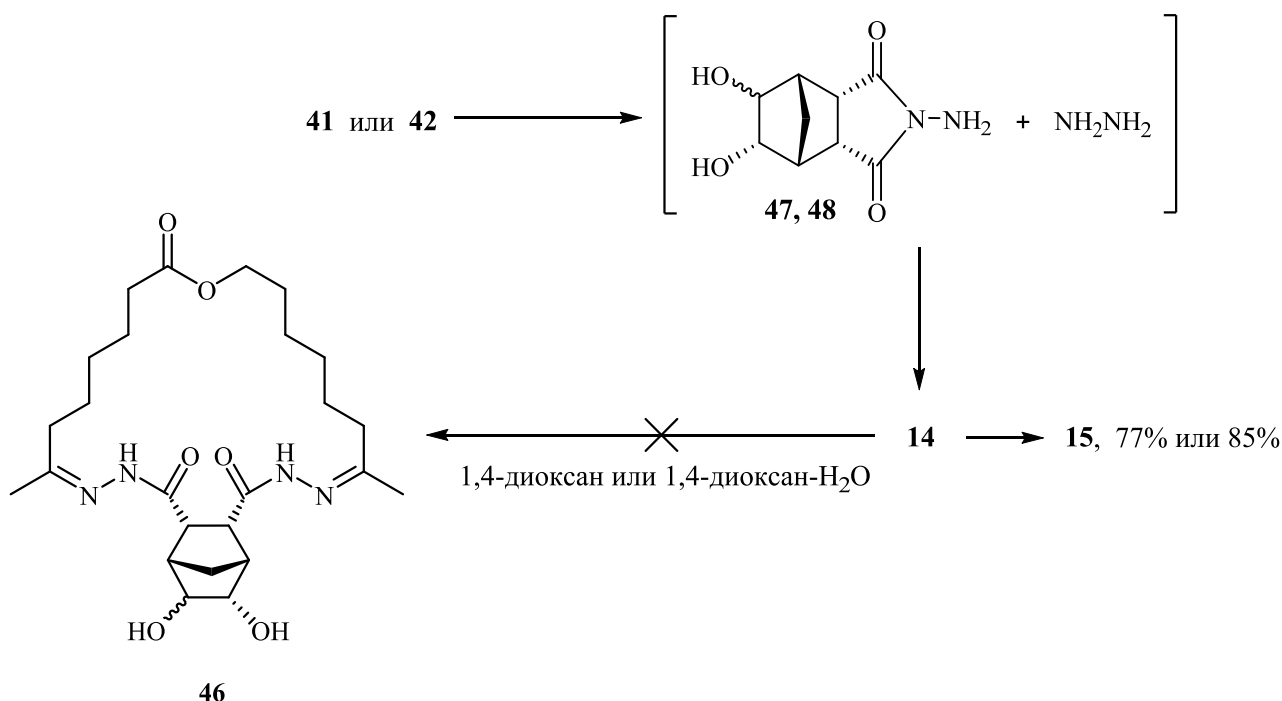


Схема 1.13

Образование последнего, очевидно, обусловлено способностью дигидразидных реагентов (41) и (42) к разложению, подобно описанному в [35],

с образованием N-аминоамидов (**47**, **48**) и выделением гидразина, вступающего далее в реакцию [1+1]-конденсации с исходным α,ω -дикетоном (**14**).

Такое же превращение исходного дигидразида (**40**) лежит в основе синтеза линейного продукта (**49**), однако в данном случае более реакционноспособной молекулой в реакции конденсации с карбонильными функциями, очевидно, является не гидразин, а другой продукт разложения – N-аминоимид (**50**) [13] (Схема 1.14).

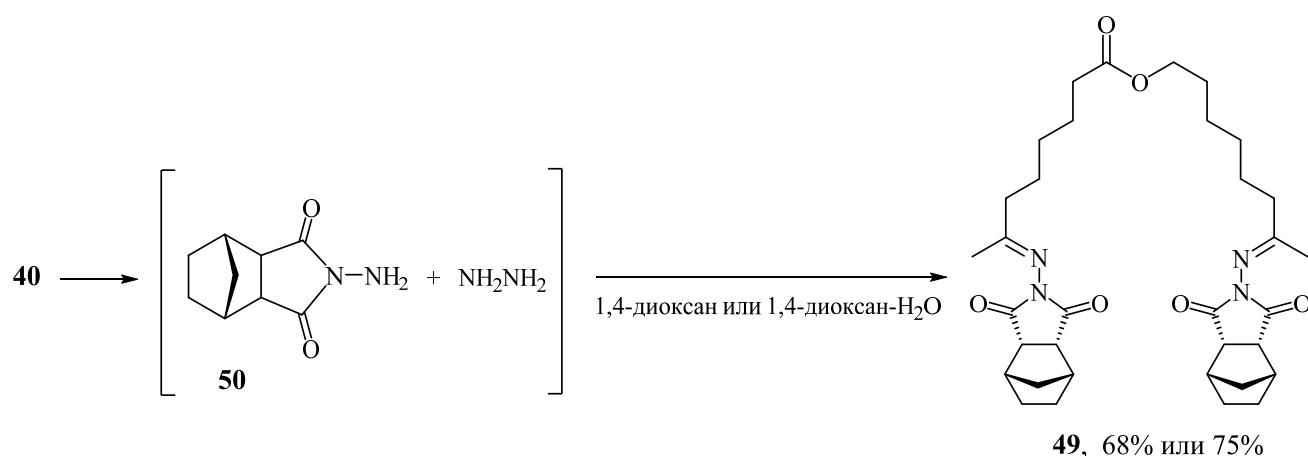


Схема 1.14

Отмечаем также положительное влияние воды как сорастворителя (увеличение выходов) при выполнении реакций конденсации α,ω -дикетона (**14**) с дигидразидными реагентами (**41**), (**42**) и бициклическим N-аминоимидом [13] (**50**).

1.1.2 Синтез макролидов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами на основе последовательных реакций [2+1]- и [1+1]-конденсации

Полученный из тетрагидропирана (**1**) 8-гидроксиоктан-2-он (**11**) реакцией [2+1]-конденсации с дихлорангидридами глутаровой (**51**), адипиновой (**52**) [36] и 2,6-пиридиндикарбоновой (**53**) [37] кислот переведены в бис-производные (**54-56**), в которых два углеродных остова кетоспирта (**11**) соединены диэфирными спейсерами [3, 10] (Схема 1.15).

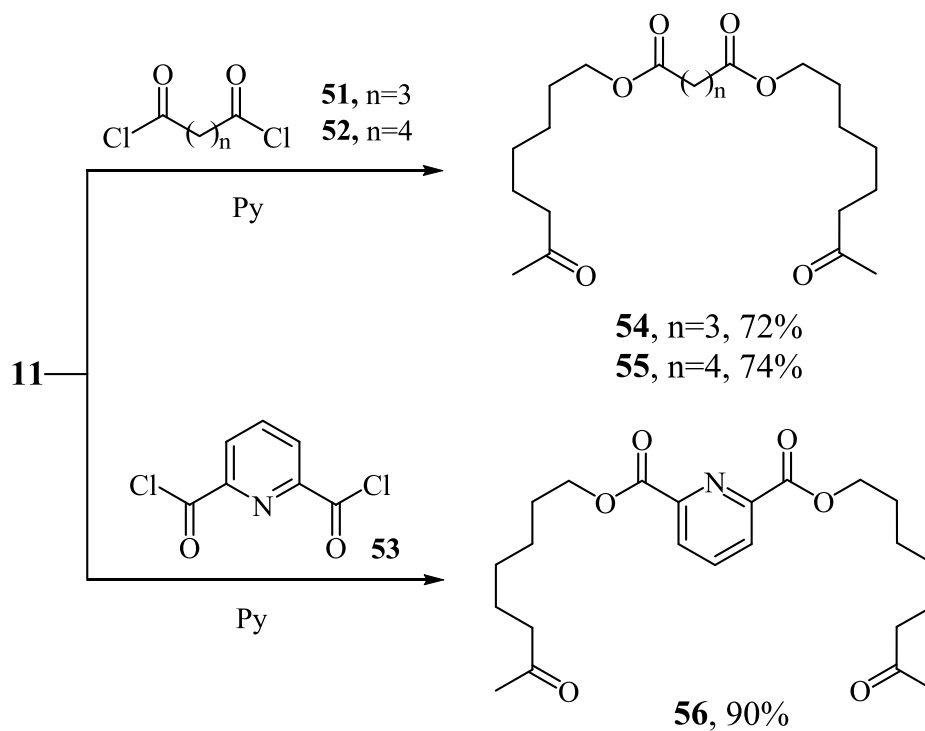


Схема 1.15

Циклизация дикетодиэфиров (**54**) и (**55**) выполнена [1+1]-конденсацией с гидразингидратом в диоксане при комнатной температуре в условиях высокого разбавления с получением макроциклических азинов (**57**) и (**58**), содержащих две сложноэфирные функции [3, 36, 38] (Схема 1.16).

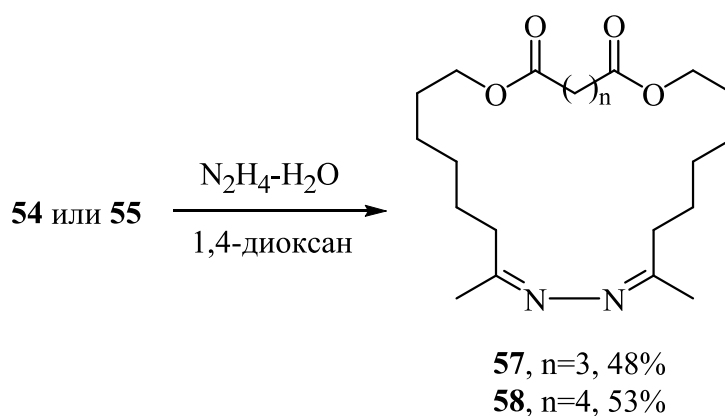


Схема 1.16

Синтез макроциклических дигидразидов (**59**) и (**60**), содержащих две сложноэфирные группы, проведен [1+1]-конденсацией диэфиров (**54**) и (**55**) с дигидразидом глутаровой кислоты (**18**) (Схема 1.17) [36, 39].

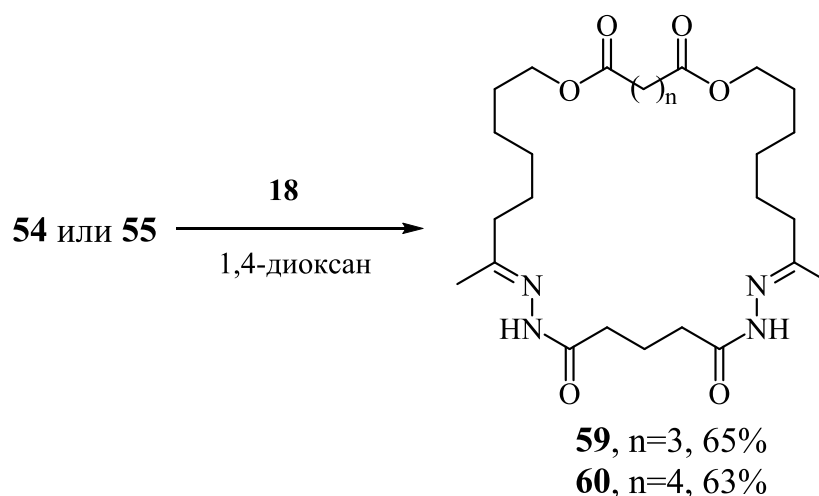


Схема 1.17

Альтернативная попытка синтеза макроцикла (**60**) [2+1]-конденсацией кетоспирта (**11**) с дигидразидом глутаровой кислоты (**18**) до ациклического симметричного дигидразидодиола (**61**) и последующим [1+1]-взаимодействием с дихлорангидридом адипиновой кислоты (**52**) в условиях высокого разбавления оказалась безуспешной на второй стадии. Вероятно, в присутствии ацилирующего агента первой в реакцию вступает гидразидная группа как более основная, согласно [40], что ведёт к разрушению ациклического соединения (**61**) [3] (Схема 1.18).

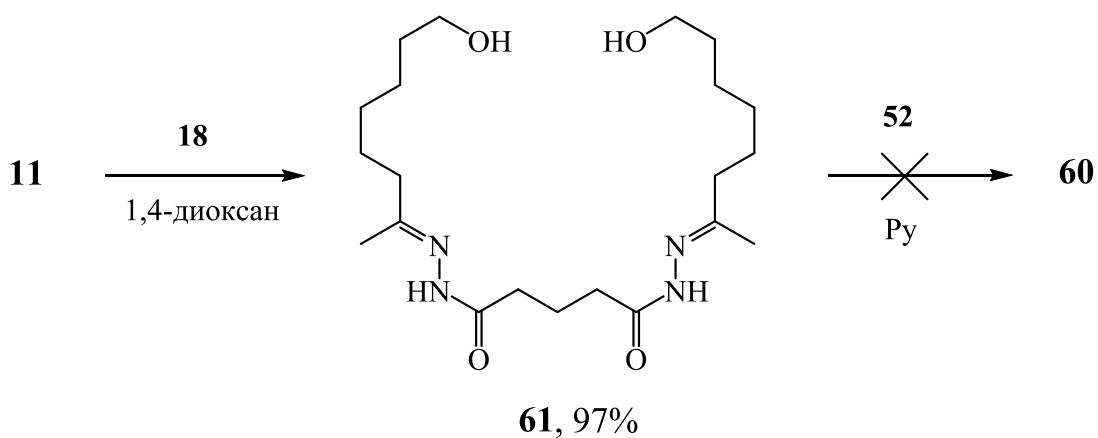


Схема 1.18

С целью дальнейшего изучения влияния природы дигидразидов на протекание (выход и направление) реакции [1+1]-конденсации с α,ω -дикетоном (**54**) в эту реакцию были вовлечены дигидразиды другого строения [41].

Для введения в структуру цикла оптически активного фрагмента дигидразида *L*-винной кислоты [30] осуществлена [1+1]-конденсация α,ω -дикетоэфира (**55**) с дигидразидом *L*-(+)-винной кислоты (**30**). Поскольку последний (**30**) плохо растворим в диоксане, на полное протекание гетерогенной реакции требовалось не менее 48 ч. Для повышения растворимости гидразида (**30**) в реакционную массу было добавлено эквимольное (по отношению к диоксану) количество воды, в результате чего α,ω -дикетон (**55**) были полностью израсходован в течение 24 ч. Выходы макрогетероцикла (**62**), в результате [1+1]-конденсации в диоксане при мольном соотношении (дикетон-диоксан = 1:100) составили 86%, в системе (диоксан-вода = 1:1) – 83% [13] (Схема 1.19).

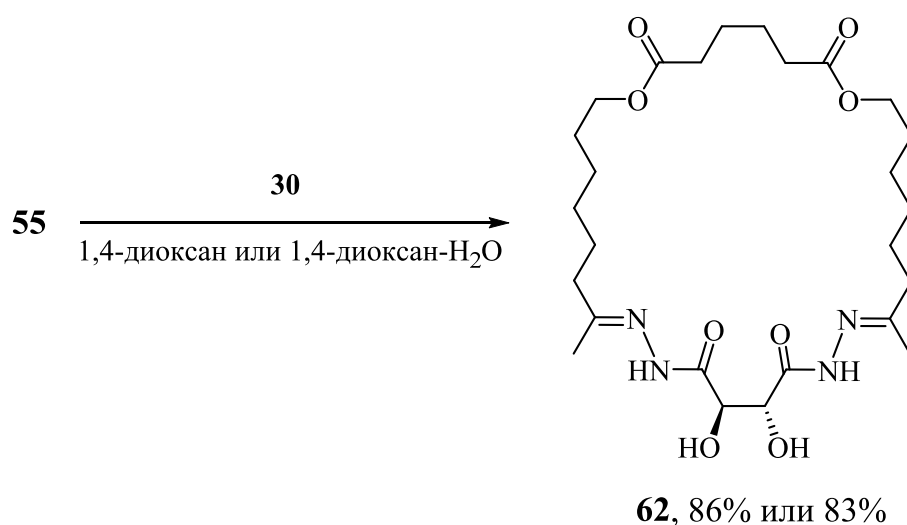


Схема 1.19

С целью введения пятичленного оптически активного диоксоланового цикла защищенной *L*-винной кислоты в боковой фрагмент макролида с гидразидными группами [31] осуществлена [1+1]-конденсация α,ω -дикетоэфира (**55**) с гидразидом ацетонидного производного *L*-винной кислоты (**17**). Выходы макрогетероцикла (**63**) в результате [1+1]-конденсации в диоксане при мольном

соотношении (дикетон (**55**) -диоксан = 1:100) составили 75%, в системе (диоксан-вода = 1:1) – 74% [13] (Схема 1.20).

Как видно из приведенных данных, выходы макролида (**62**) (86% и 83%) с фрагментом дигидразида незащищенной винной кислоты и макролида (**63**) (75% и 74%) с фрагментом дигидразида защищенной винной кислоты не зависят от того, в одном диоксане проводилась [1+1]-конденсация или в эквимольной системе (диоксан-вода), однако добавление последней сокращает время реакции ~ в 2 раза.

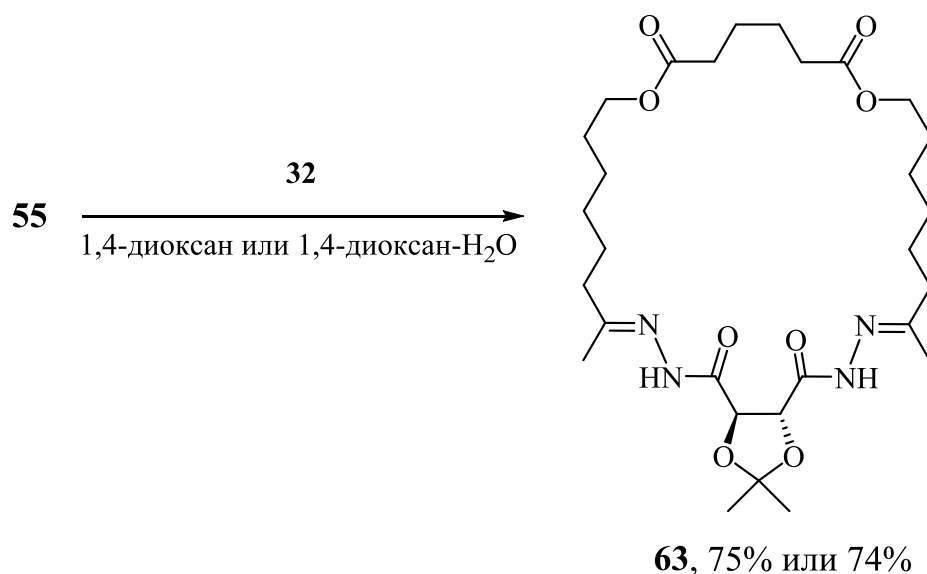


Схема 1.20

Также осуществлена [1+1]-конденсация вышеназванного α,ω -дикетоэфира (**55**) с дигидразидом 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты (**34**) в эквимольной системе диоксан-вода в условиях высокого разбавления при комнатной температуре. При конверсии ~ 40% субстрата (**55**) был получен с выходом 35% потенциально полезный 29-членный макрогетероцикл (**64**), содержащий пиридиновое кольцо, дигидразидные функции и две сложноэфирные группы [13, 32]. (Схема 1.21)

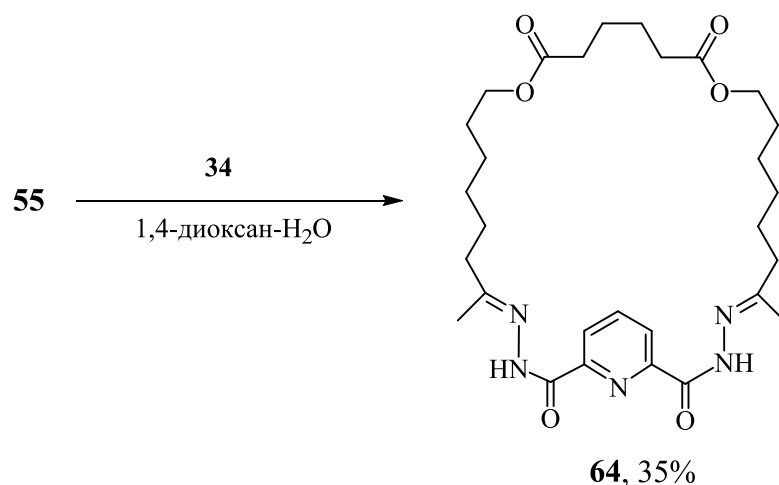


Схема 1.21

Для введения ароматического фрагмента в макроциклическое кольцо нами планировалось применить дигидразид фталевой кислоты (**36**). К сожалению, реакция [1+1]-конденсации с α,ω -дикетодиэфиром (**55**) при комнатной температуре в диоксане в условиях высокого разбавления не приводила хотя бы с малым выходом к макролиду (**65**) с дигидразидным фрагментом фталевой кислоты. То же самое наблюдается при применении в качестве растворителя эквимолярной смеси диоксан-вода, однако в данном случае с высоким (91%) выходом образуется соответствующий азин (**57**) [13, 33, 42] (Схема 1.22).

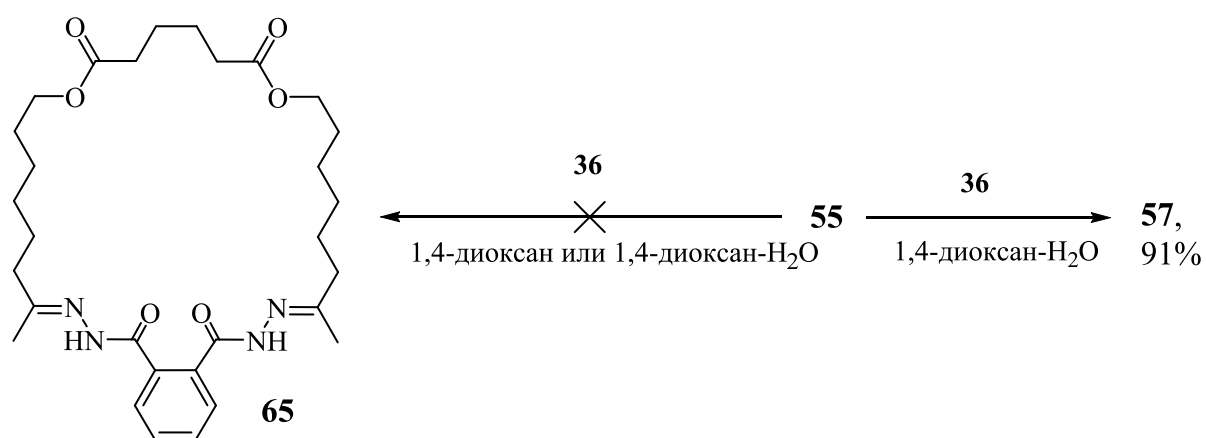


Схема 1.22

Реакция [1+1]-конденсации дикетона (**55**) с дигидразидом терефталевой кислоты (**38**) в 1,4-диоксане, проводимая как при комнатной температуре, так и при кипячении, была малоэффективна: выход макролида (**66**) не превышал 10% (Схема 1.23).

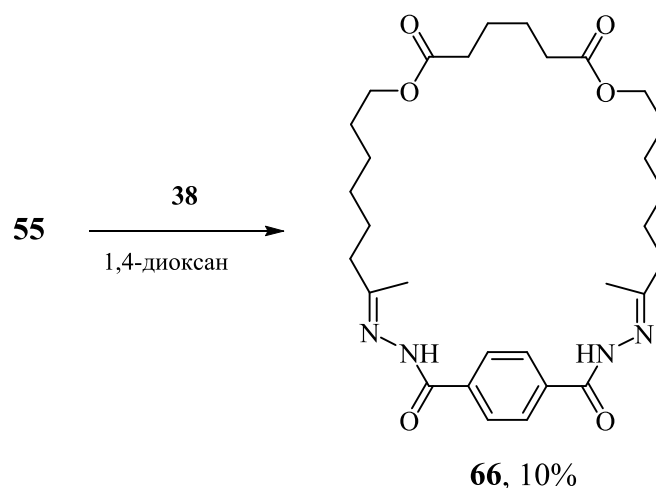


Схема 1.23

Превращения дикетодиэфира (**55**), наблюдаемые при взаимодействии с дигидразидом фталевой кислоты (**36**), происходят также с участием гидразида *эндо,эндо*-2,3-норборнандикарбоновой кислоты (**40**) [13] и ее 5,6-*эндо,экзо*- (**41**) и *эндо,эндо*- [13, 34]. (**42**) -диольных производных. Установлено, что при [1+1]-конденсации α,ω -дикарбонильного производного (**55**) с 5,6-дизамещенными дигидразидами (**41**) и (**42**), вместо ожидаемых макролидов (**67**) и (**68**) с гидразидными фрагментами, образуется с высоким выходом азин (**57**) [13] (Схема 1.24).

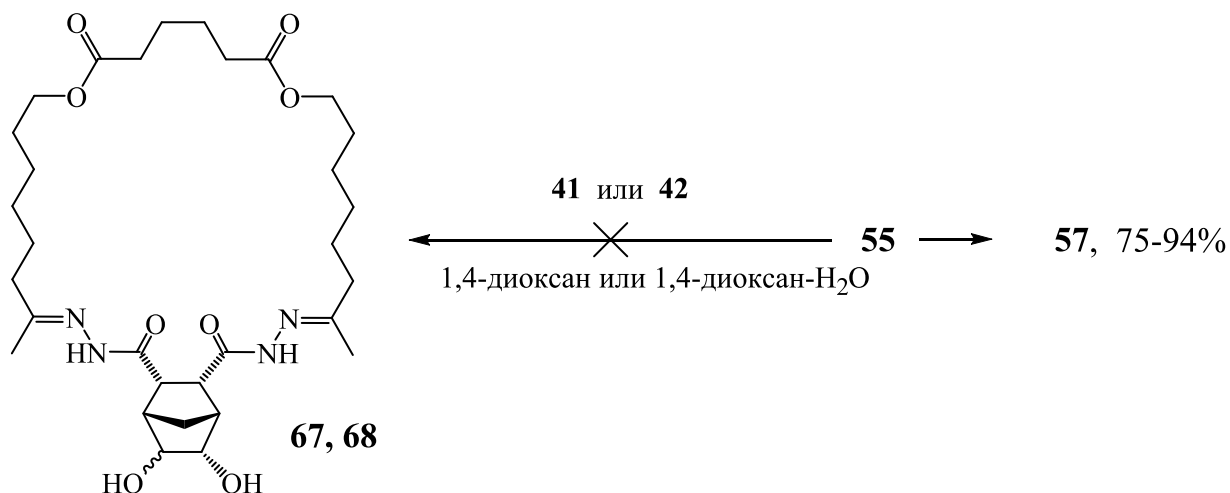


Схема 1.24

Разложение дигидразида (**40**) на N-аминоимид (**50**) и гидразин лежит в основе синтеза линейного продукта (**69**), т.к. в данном случае более реакционноспособной молекулой в реакции конденсации с карбонильными функциями, очевидно, является N-аминоимид (**50**) [13] (Схема 1.25).

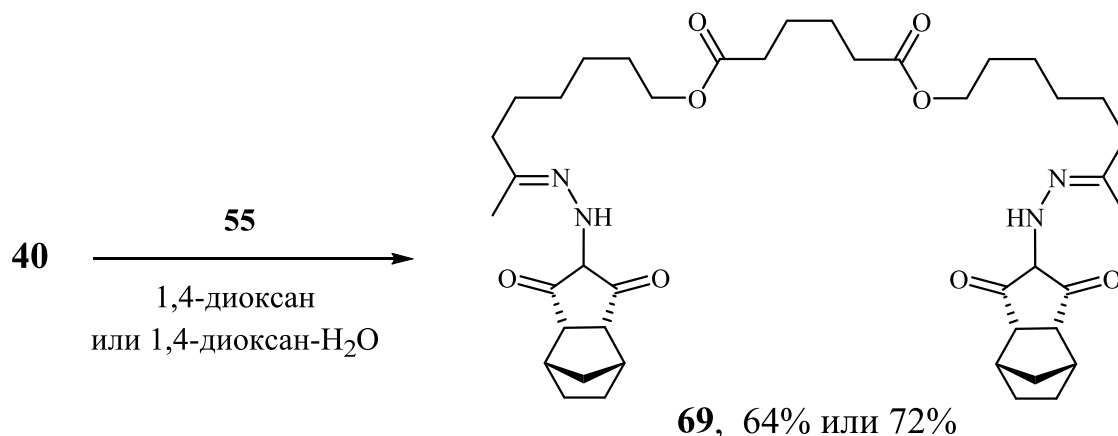


Схема 1.25

Среди синтезированных соединений макроцикл (**60**) проявил значительную антибактериальную *in vivo* и *in vitro* активность (на уровне известного антибактериального препарата группы макролидов – эритромицина) [43].

Также разработан [29] метод синтеза его аналога (**70**) с 7-оксабицикло[2.2.1]гептеновым фрагментом, базирующийся на [1+1]-конденсации ключевого предшественника (**55**) с линейным дигидразидом 7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты (**22**) [3] (Схема 1.26).

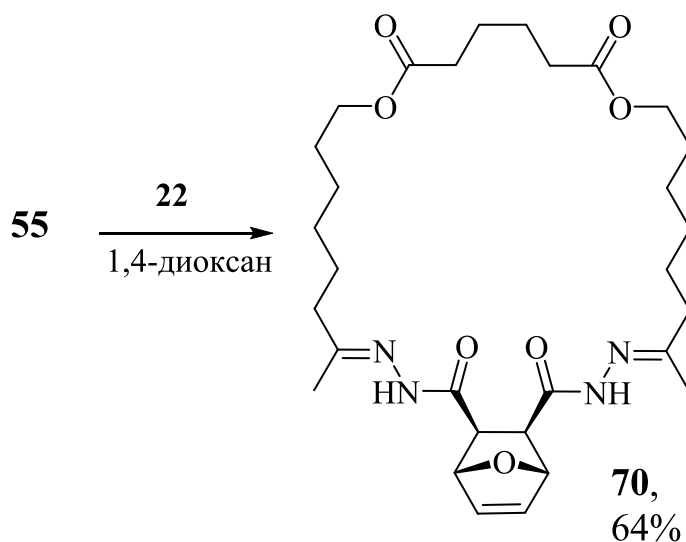


Схема 1.26

Реакции [1+1]-конденсации дикетодиэфира (**56**) с дигидразидами адипиновой (**19**) и 2,6-пиридиндикарбоновой (**34**) кислот протекали с

образованием макрогетероциклов (**71**) и (**72**) с хорошими (65 и 68%) выходами [37] (Схема 1.27).

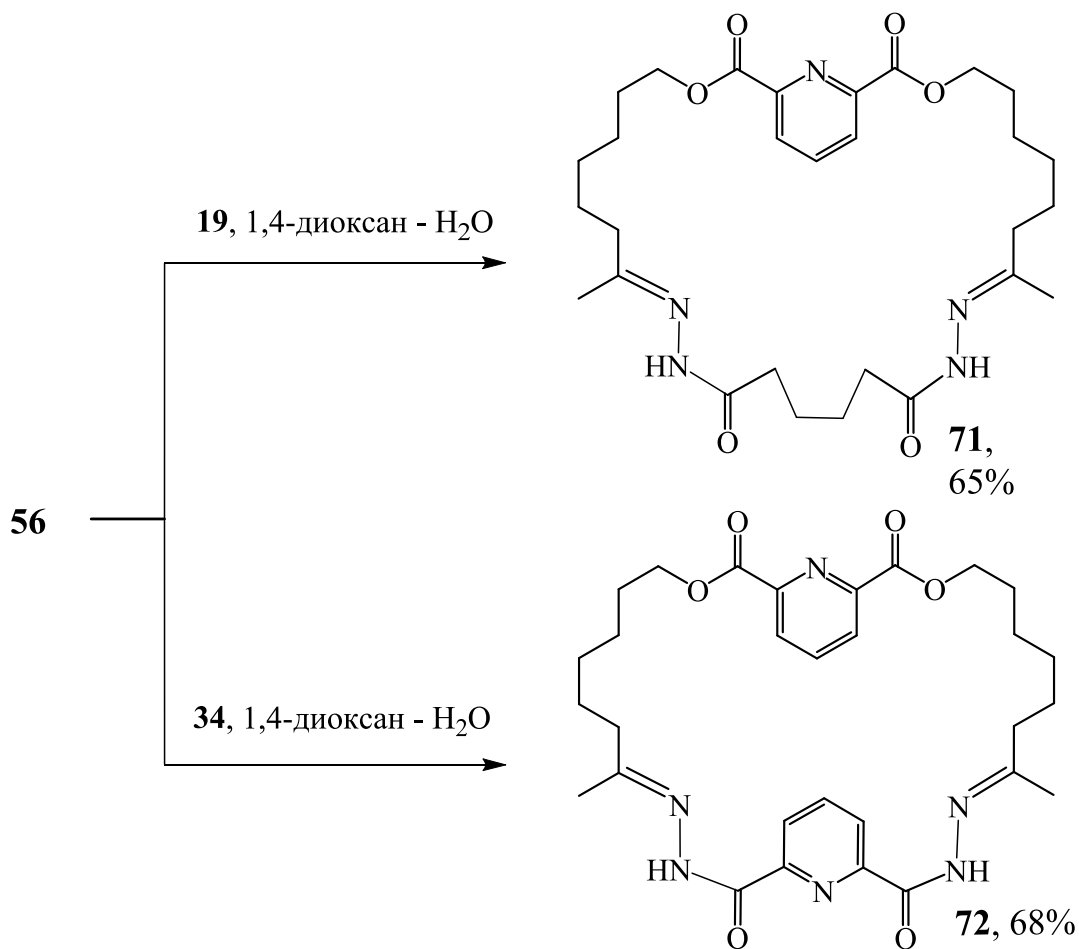


Схема 1.27

При изучении побочных продуктов, образующихся при реакции кетоальдегида (**12**) с малоновой кислотой по Дебнеру в синтезе 9-оксо-2*E*-деценовой кислоты (**13**), наряду с дикетоэфиром (**14**) была обнаружена также 8-оксооктановая кислота (**73**). Вовлечение ее в реакцию [2+1]-конденсации с дитозилатом диэтиленгликоля (**74**) привело к образованию α,ω -дикетона (**75**), содержащего наряду со сложноэфирными и простую эфирную функцию. Реакцией [1+1]-конденсации дикетодиэфира (**75**) с дигидразидами адипиновой (**19**) и *L*-(+)-винной (**30**) кислот синтезированы макрогетероциклы (**76**) и (**77**) [44] (Схема 1.28).

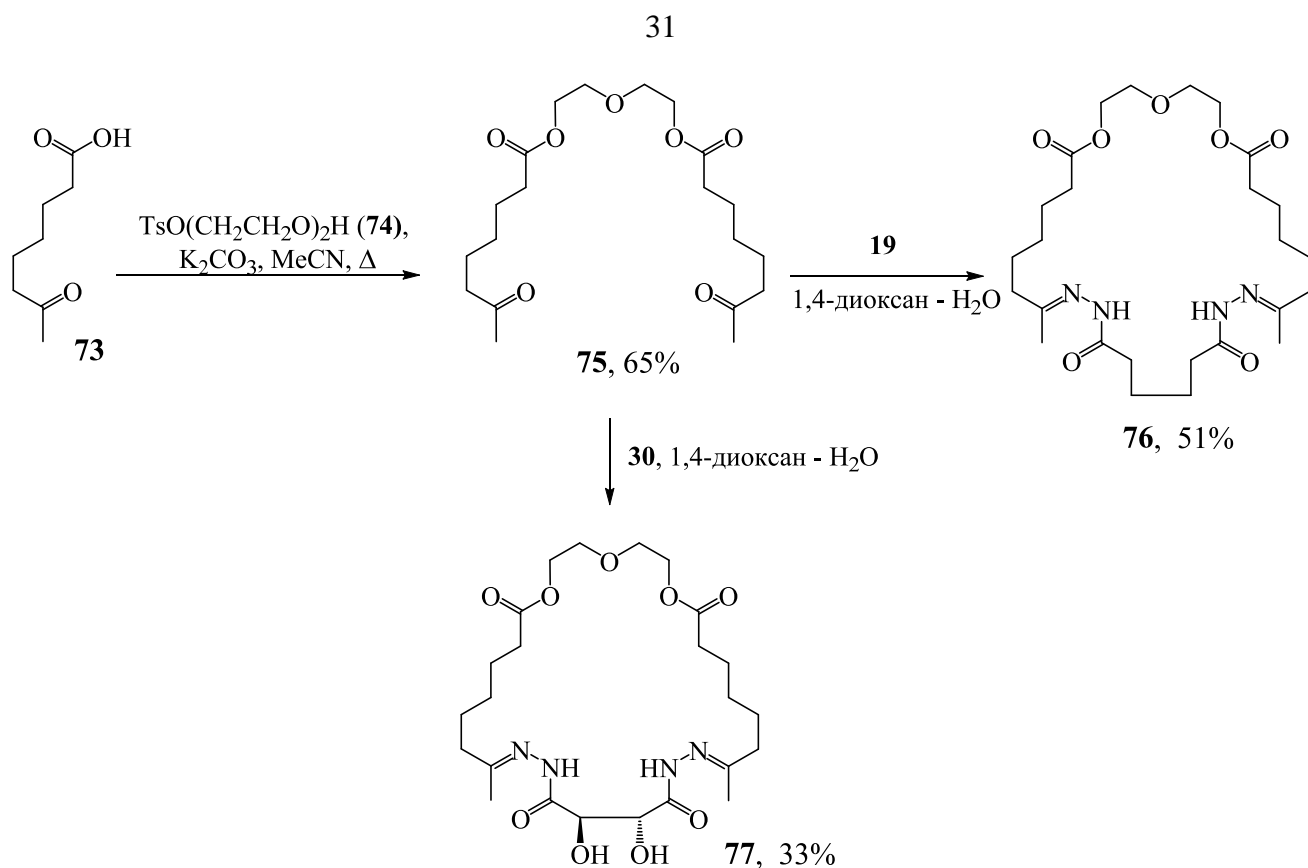


Схема 1.28

Для синтеза диенового α,ω -дикетона (**78**) со сложноэфирными и простой эфирной функцией в реакцию [2+1]-конденсации с диэтиленгликолем (**79**) вовлечена сама 9-оксо-2*E*-деценовая кислота (**13**) (после превращения в соответствующий хлорангидрид). Макроцикл (**80**) с сопряженными сложноэфирными группами синтезирован [1+1]-взаимодействием дикетодиэфира (**78**) с дигидразидом глутаровой кислоты (**18**) [3, 29] (Схема 1.29).

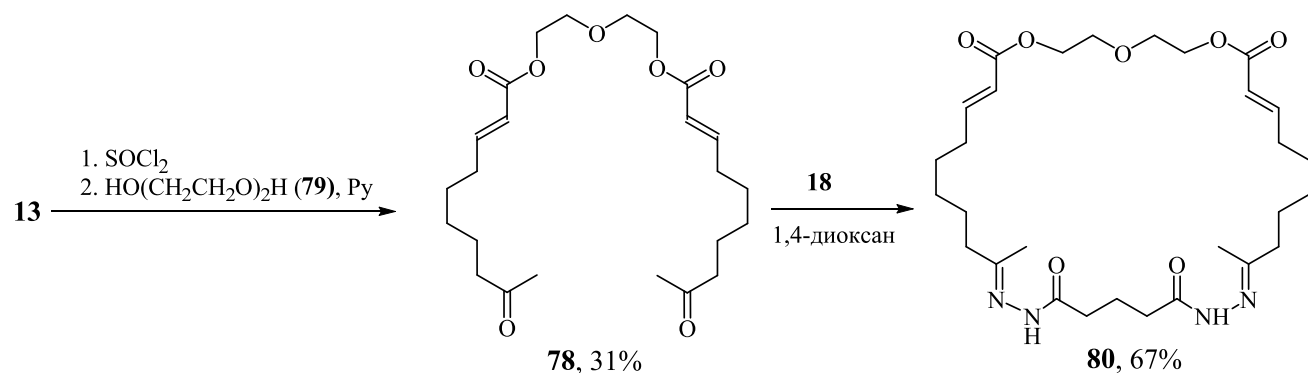


Схема 1.29

1.2 Синтез макролидов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами на основе 4-метилтетрагидропирана

1.2.1 Синтез на основе последовательных реакций диспропорционирования по Тищенко и [1+1]-конденсации

Синтез метилразветвленного α,ω -дикетона (**88**) с одной сложноэфирной функцией осуществлен из доступного нефтехимического сырья – 4-метилтетрагидропирана (**2**). Для этого последний кислотным расщеплением переведен в ацетоксибромид (**81**), и затем несложными трансформациями – в тетрагидропираниловый эфир (**82**) [45]. Реакцией катализированного (CuI – 2,2'-бипиридил) кросс-сочетания с бромистым аллилом последний превращен в спирт (**83**), а затем в ацетат (**84**). Последующие трансформации состояли в окислении [3] по двойной связи ацетата (**84**) по Уоккеру-Цудзи [46] в кетоацетат (**85**), гидролизе последнего и окислении промежуточного гидроксикетона (**86**) по Кори. Из полученного кетоальдегида (**87**) с помощью реакции Тищенко был синтезирован ключевой α,ω -дикетон (**88**) (Схема 1.30).

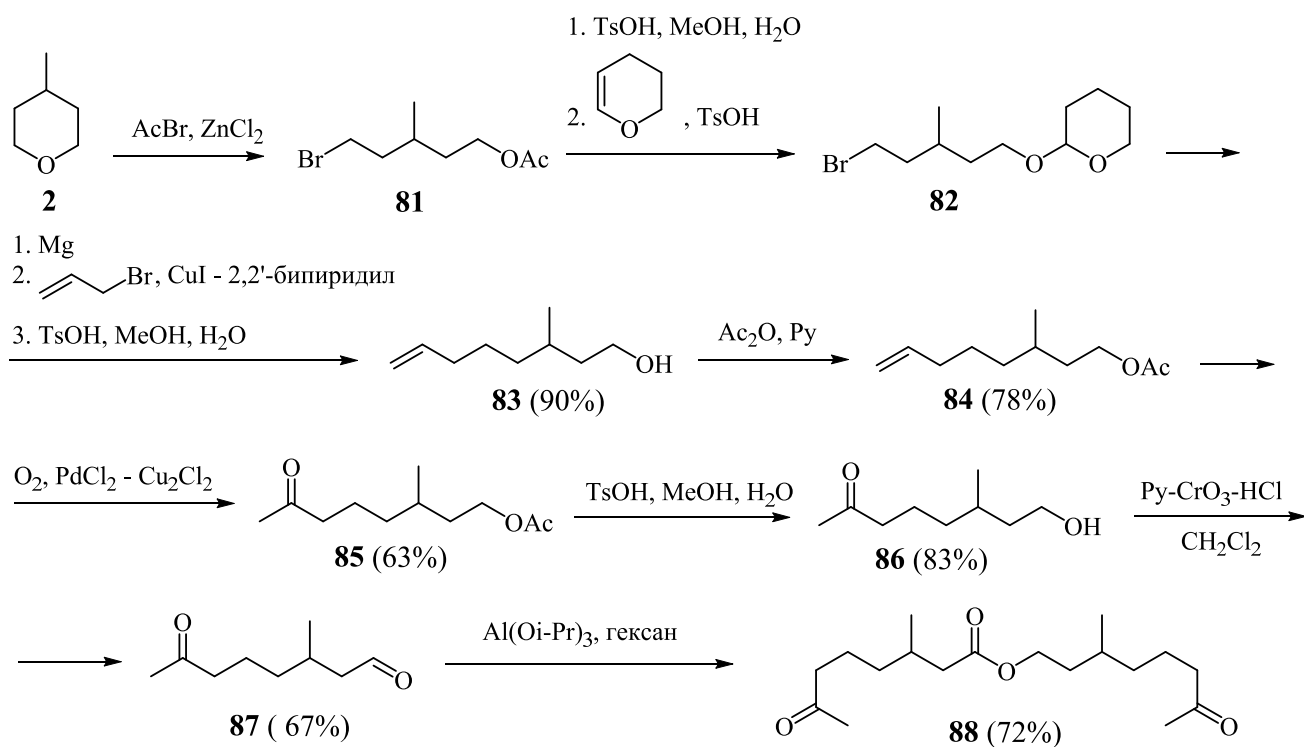


Схема 1.30

[1+1]-Конденсация дикетоэфира (**88**) с дигидразидом глутаровой кислоты (**18**) в диоксане при комнатной температуре в условиях высокого разбавления привела к тетраметилразветвленному макролиду (**89**) с гидразидными фрагментами [3, 10, 47] (Схема 1.31).

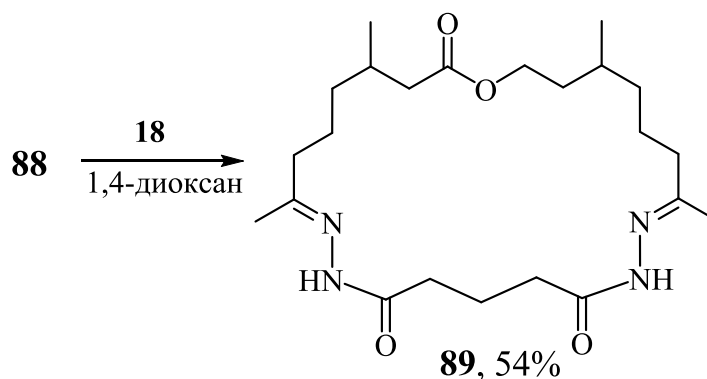


Схема 1.31

1.2.2 Синтез на основе последовательных реакций

[2+1]- и [1+1]-конденсации

Гидроксикетон (**86**) реакцией [2+1]-конденсации с дихлорангидридами глутаровой (**51**) и адипиновой (**52**) кислот переведен в *бис*-производные (**90**) и (**91**), в которых два углеродных остова кетоспирта (**86**) соединены диэфирными спейсерами [3, 10, 36, 39]. (Схема 1.32)

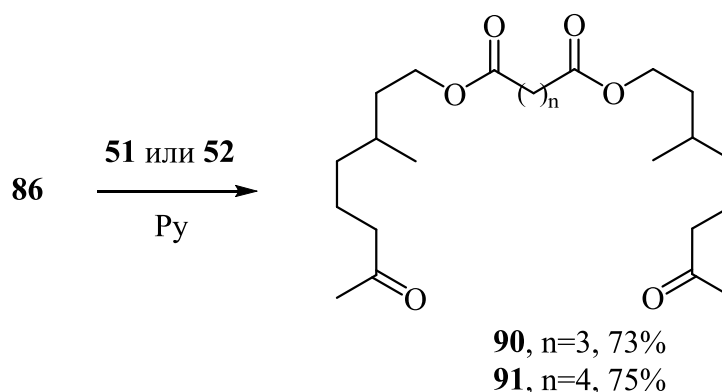


Схема 1.32

Циклизация дикетодиэфира (**91**) выполнена [1+1]-конденсацией с гидразингидратом в диоксане при комнатной температуре в условиях высокого

разбавления с получением макроциклического азина (**92**), содержащего две сложноэфирные функции [3, 36, 39] (Схема 1.33).

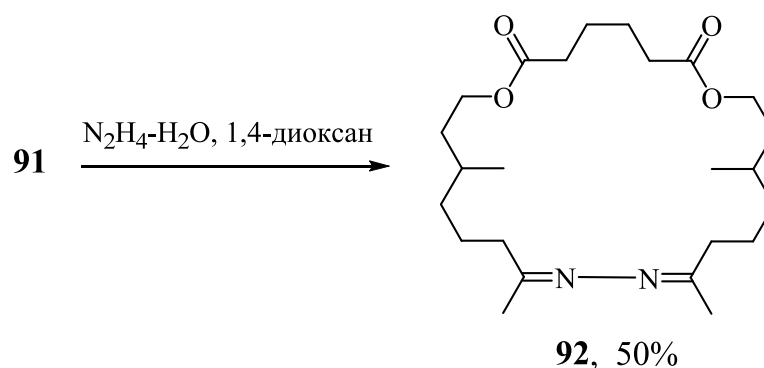


Схема 1.33

Синтез макроциклических дигидразидов (**93**) и (**94**), содержащих по две сложноэфирные группы, проведен [1+1]-конденсацией диэфиров (**90**) и (**91**) с дигидразидом глутаровой кислоты (**18**) [36, 39] (Схема 1.34).

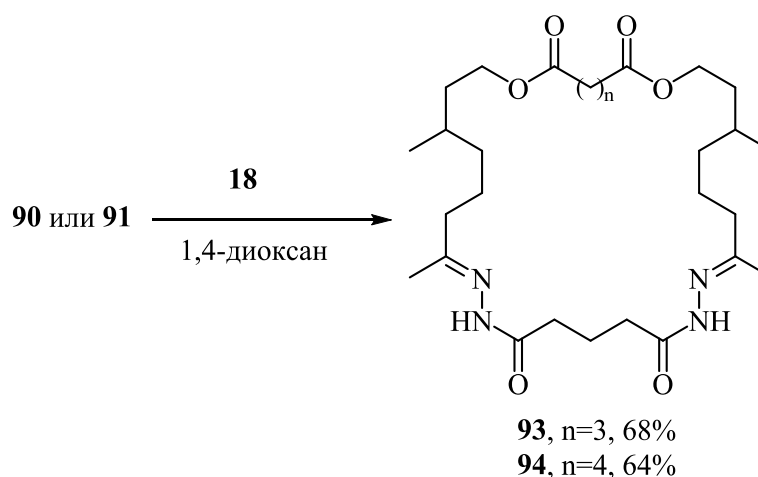


Схема 1.34

1.3 Синтез макролидов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами на основе (+)- и (-)- α -пиненов

1.3.1 Синтез на основе последовательных реакций диспропорционирования по Тищенко и [1+1]-конденсации

Синтез 2-((1*S*,3*S*)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил)ацетальдегида (**95**) осуществлен озонолитическим расщеплением кратной связи (+)-пинена (**3**) с последующей обработкой перексидных продуктов озонлиза

трифенилфосфином с выходом 67% согласно [48]. В реакцию Тищенко в ее классическом варианте (в присутствии каталитических количеств триизопропилата алюминия в гексане) [49] полученный альдегид (**95**) не вступал: в качестве основного обнаруживался лишь продукт его окисления – кетокислота (**96**) [13] (Схема 1.35).

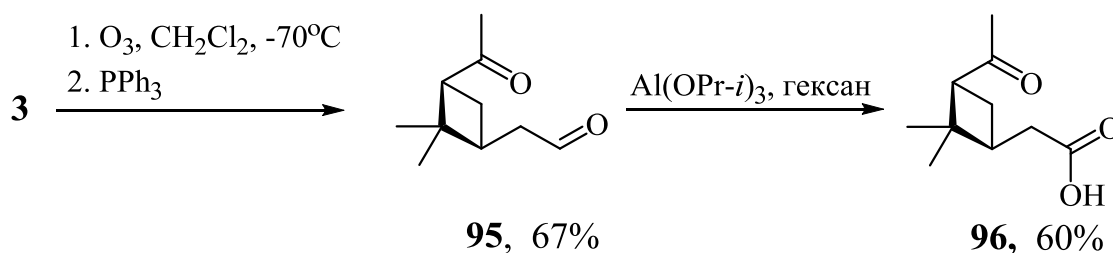


Схема 1.35

1.3.2 Синтез на основе последовательных реакций

[2+1]- и [1+1]-конденсации

Синтез 1-(1*S*,3*S*)-3-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилциклобутил)этан-1-она (**97**) осуществлен озонолитическим расщеплением кратной связи (+)- α -пинена (**3**) с последующим восстановлением ППО с помощью $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ [50-53] (Схема 1.36).

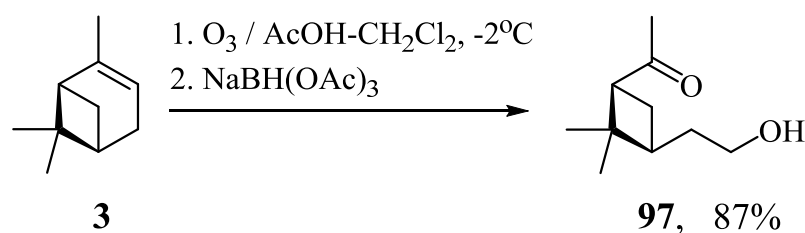


Схема 1.36

Реакции [2+1]-конденсации гидроксикетона (**97**) с дихлорангидридами глутаровой (**51**) и адипиновой (**52**) кислот были проведены в пиридине и привели к образованию соответствующих дикетодиэфиров (**98**) и (**99**) с хорошими выходами [36, 52, 53] (Схема 1.37).

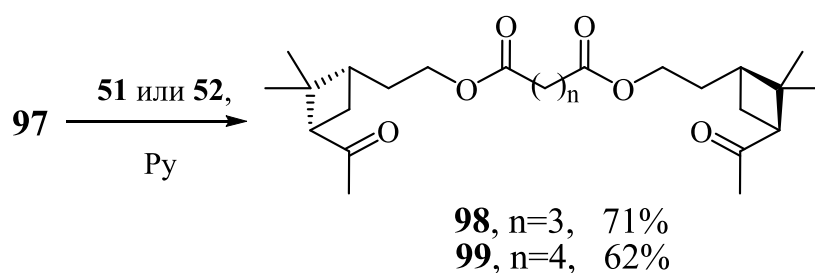


Схема 1.37

Вовлечение в реакцию [1+1]-конденсации с гидразингидратом метилразветвленных дикетодиэфиров (**98**, **99**) в диоксане при комнатной температуре и мольном соотношении субстрат-реагент-растворитель (1:1:100) приводило к образованию макролидных азинов (**100**) (27%) и (**101**) (30%) [11, 36, 52, 53] (Схема 1.38).

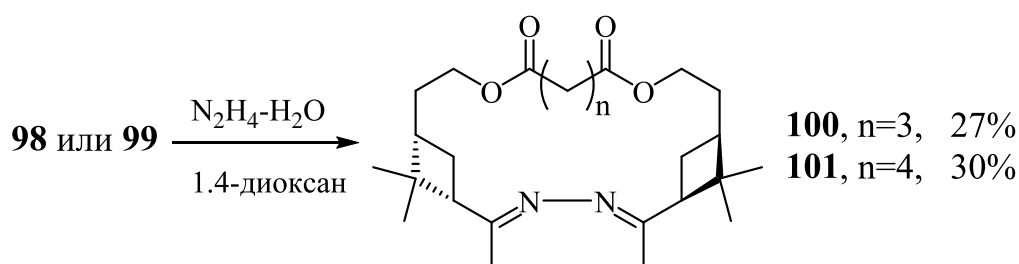


Схема 1.38

Введение в реакцию [1+1]-конденсации метилразветвленных дикетодиэфиров (**98**, **99**) с гидразидом глутаровой кислоты (**18**) в диоксане при комнатной температуре и мольном соотношении субстрат-реагент-растворитель (1:1:100) привело к образованию макролидных [11, 41]дигидразидов (**102**) (31%) и (**103**) (24%) [36, 53] (Схема 1.39).

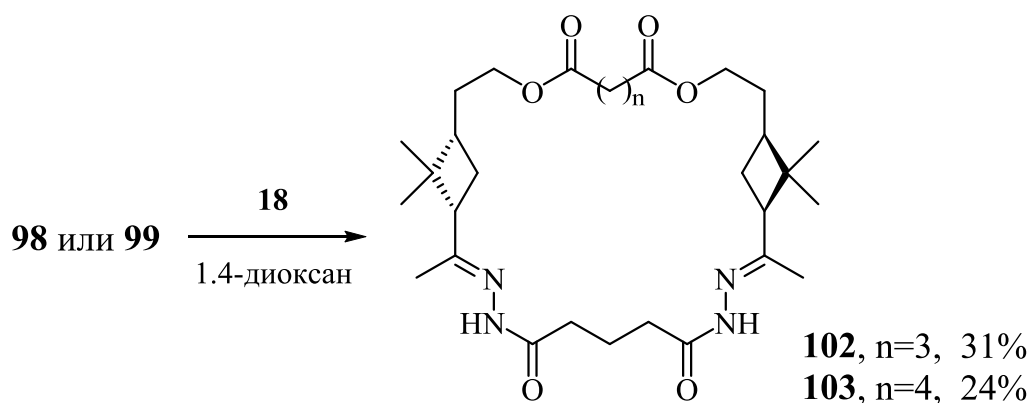


Схема 1.39

Реакция [1+1]-конденсации α,ω -дикетодиэфира (**99**) с бициклическим дигидразидом (**22**) при комнатной температуре в условиях высокого разбавления в диоксане не проходила. Добавление 1 экв. воды для увеличения растворимости кристаллического гидразида (**22**) при проведении реакции макроциклизации позволило осуществить синтез макролида (**104**) с выходом 25% [54, 55] (Схема 1.40).

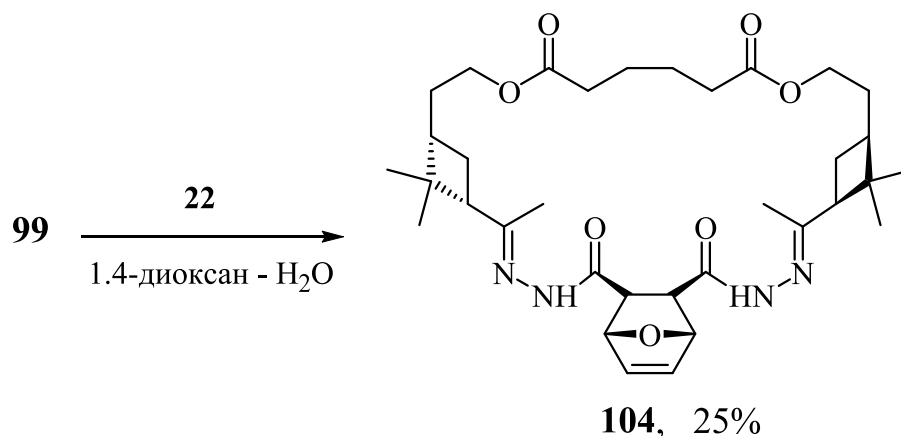


Схема 1.40

Синтез (1*R*,3*R*)-1-3-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилциклобутил)этан-1-она (**105**) осуществлен [56] озонолитическим расщеплением кратной связи (-)- α -пинена (**4**) с последующим гидридным восстановлением ППО до диола (**106**), хемоселективно окисленного по вторичной гидроксильной группе. Реакция [2+1]-конденсации полученного гидроксикетона (**105**) с дихлорангидридом 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты (**53**) была проведена в пиридине и привела к образованию дикетодиэфира (**107**) с хорошим выходом. Образовавшийся α,ω -дикетодиэфир (**107**) был вовлечен при комнатной температуре в [1+1]-взаимодействие с дигидразидом (**34**) той же кислоты в системе диоксан-вода в условиях высокого разбавления. К сожалению, образования целевого макрогетероцикла (**108**) не наблюдалось. Аналогичная [1+1]-конденсация того же α,ω -дикетона (**107**) с дигидразидом адипиновой кислоты [13] (**19**) была успешной: с выходом 70% был получен макроцикл (**109**) с остатками 2,6-пиридиндикарбоновой и адипиновой кислот (Схема 1.41).

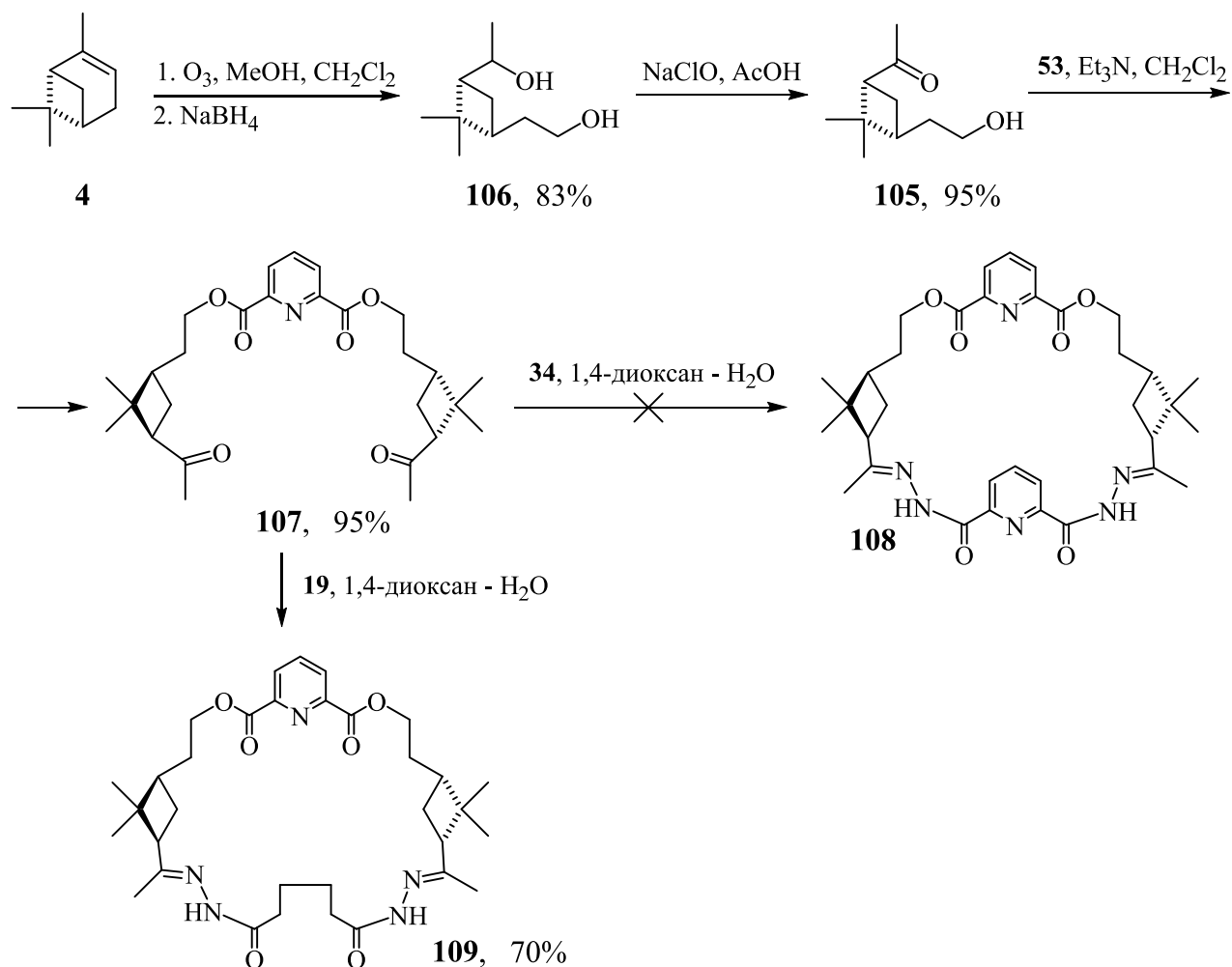


Схема 1.41

Синтез 2-((1*R*,3*R*)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил)уксусной кислоты (**110**) осуществлен озонолитическим расщеплением кратной связи (–)- α -пинена (**4**) с последующей обработкой ППО соответствующим реагентом (Схема 1.42, Таблица 1.1).

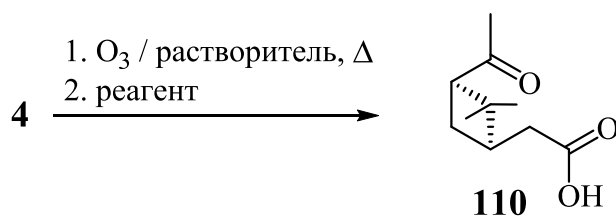
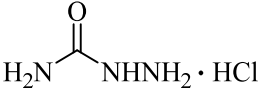
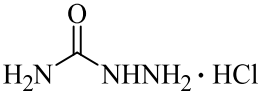
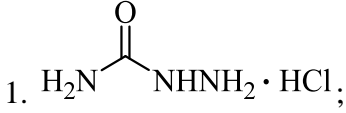
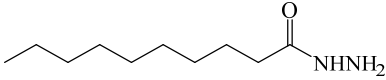
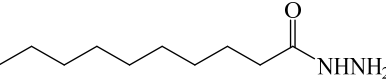
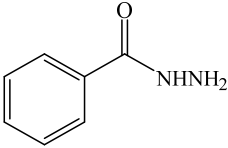
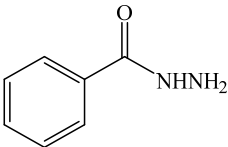
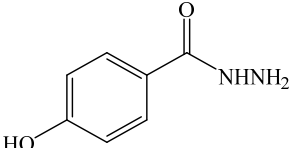
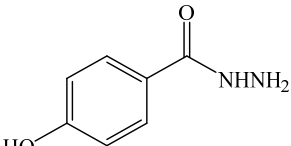
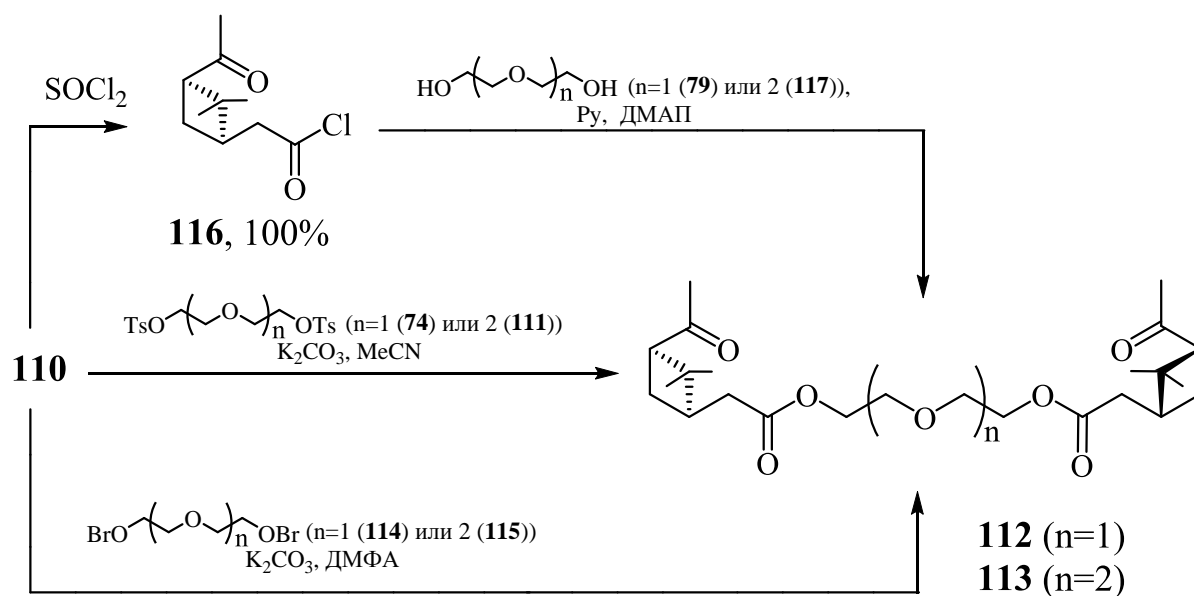


Схема 1.42

Таблица 1.1 – Условия и продукты реакции озонлиза-восстановления (-)- α -пинена

№	Растворитель	t, °C	Реагент	Выход, %	Литература
1	ТГФ	0°C	$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$	26	[57]
2	$\text{AcOH}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0°C	$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$	33	[58]
3	$\text{AcOH}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0°C	$\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$	84	[59]
4	<i>i</i> -PrOH	0°C	$\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$	20	[59]
5	$\text{AcOH}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0°C	$\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$	88	[59]
6	ТГФ	0°C		52	[57]
7	$\text{AcOH}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0°C		83	[58]
8	<i>i</i> -PrOH	0°C	1.  2. KOH, MeOH, H ₂ O	89	[60]
9	CH_2Cl_2	0°C		25	[61]
10	ТГФ	0°C		66	[61]
11	CH_2Cl_2	0°C		60	[61]
12	ТГФ	0°C		48	[61]
13	CH_2Cl_2	0°C		89	[62]
14	ТГФ	0°C		54	[62]
15	$\text{AcOH}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0°C	30%-ный H_2O_2 - SeO_2	68	[63]

Реакцию [2+1]-конденсации кетокислоты (**110**) с ди- или триэтиленгликолями проводили в трех вариантах, которые дали приблизительно одинаковые выходы. Первый основывался на взаимодействии ее с дитозилатами ди- (**74**) или три- (**111**) -этиленгликолей в присутствии поташа в ацетонитриле, при этом выходы α,ω -дикетонов (**112**), (**113**) составили 57 и 59% соответственно. Второй способ заключался во взаимодействии этой же кислоты с 1,5-дибром-3-оксапентаном (**114**) и 1,8-дибром-3,6-диоксоктаном (**115**) в присутствии поташа в ДМФА (выходы дикетонов (**112**), (**113**) – 58 и 56% соответственно). Третий способ – взаимодействие полученного из кетокислоты (**110**) хлорангирида (**116**) с ди- (**79**) или три- (**117**) -этиленгликолями в пиридине при катализе ДМАП, дикетоны (**112**), (**113**) получены с выходами 55 и 54% соответственно [60] (Схема 1.43).



[1+1]-Конденсация дикетона (**112**) с дигидразидами адипиновой (**19**) и 2,6-пиридиндикарбоновой (**34**) кислот приводит к соответствующим макроциклам (**118**) и (**119**) с выходами 65% и 45% соответственно. [1+1]-Конденсация дикетона (**113**) с дигидразидами малоновой (**16**), адипиновой (**19**), 2,6-пиридиндикарбоновой (**34**) и *L*-(+)-винной (**30**) кислот ведет к соответствующим макрогетероциклам (**120-124**) с выходами 62%, 67%, 47% и 43% соответственно (Схема 1.44).

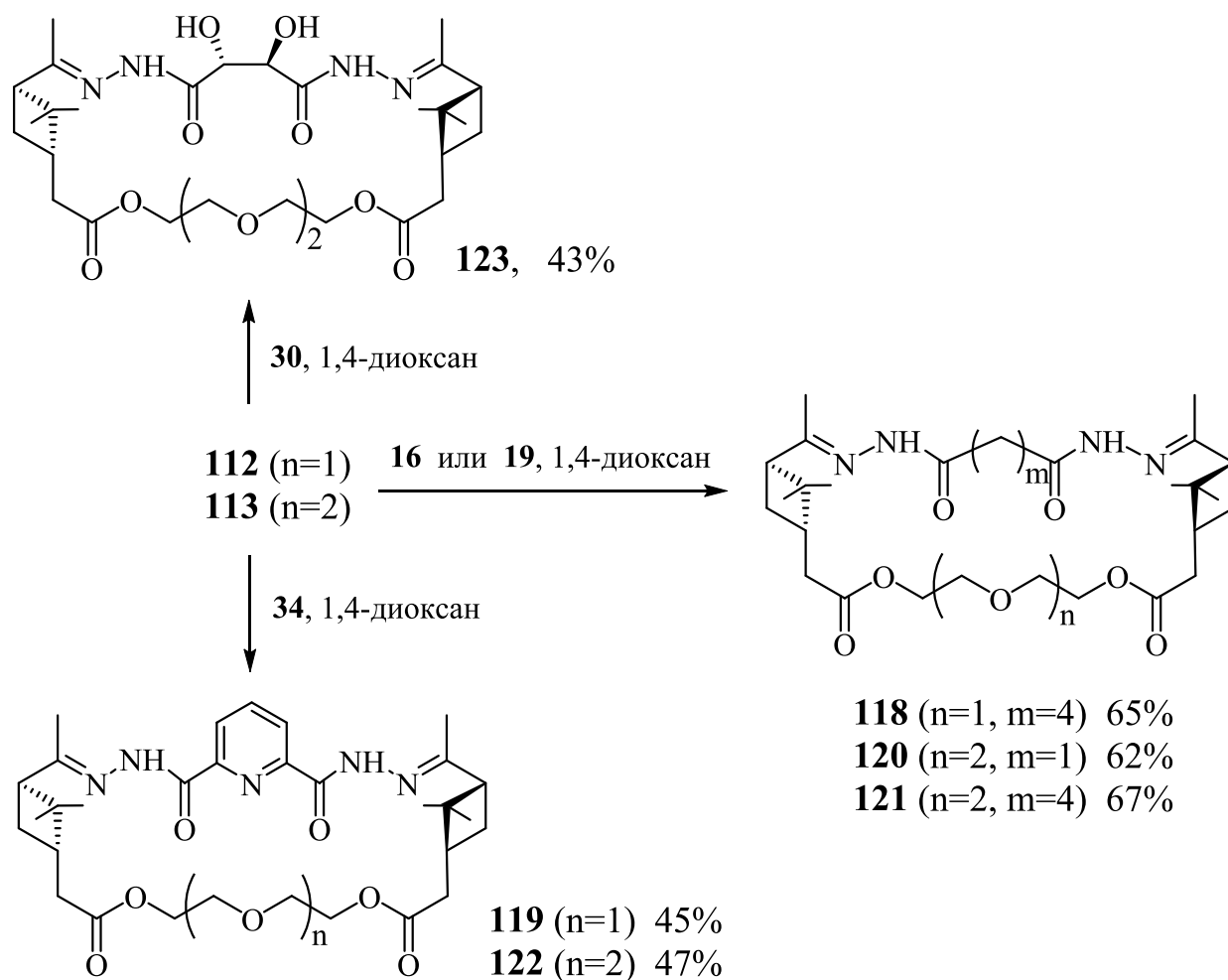


Схема 1.44

Уменьшение выходов макроциклов (**119**) и (**122**) с фрагментом 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты по сравнению с макроциклами (**118**) и (**121**) с адипиновым фрагментом может быть объяснено пониженной реакционной способностью дигидразида 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты (**34**). Для макроцикла (**120**) с малонатным фрагментом уменьшение выхода, вероятно, связано со стерическими факторами, возникающими в дигидразида малоновой кислоты (**16**) из-за сближенности функциональных групп, в случае макроцикла (**123**) с фрагментом винной кислоты – из-за отрицательного индукционного эффекта двух гидроксильных групп в дигидразида винной кислоты (**30**).

В спектрах ЯМР всех полученных макрогетероциклов (**118-123**) наблюдается удвоение сигналов протонов и атомов углерода в циклобутановом фрагменте, а также в α -положении к нему, что может быть объяснено методом получения кетокислоты (**110**). Восстановление ППО α -(-)-пинена (**4**) протекает с

образованием *цис*-циклобутанового производного, в котором кето-группа, расположенная в α -положении к четырехчленному кольцу, может частично енолизироваться, приводя к смеси (4:1) *цис/транс*-изомеров, которое наблюдается во всех производных α -(-)-пинена.

1.4 Синтез макролидов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами на основе Δ^3 -карена

1.4.1 Синтез на основе последовательных реакций диспропорционирования по Тищенко и [1+1]-конденсации

Синтез 2-((1*S*,3*R*)-2,2-диметил-3-(2-оксопропил)циклопропил)-ацетальдегида (**124**) осуществлен низкотемпературным озонолитическим расщеплением кратной связи карена (**5**) с последующей обработкой ППО диметилсульфидом [64] (Схема 1.45).

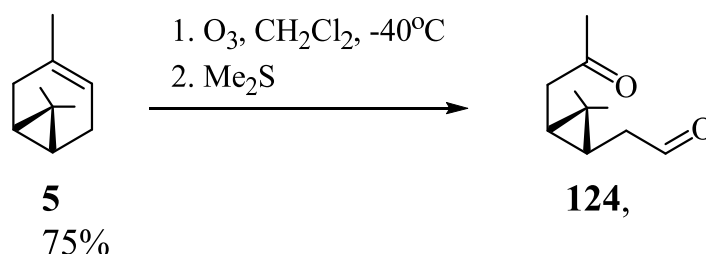


Схема 1.45

В условиях реакции Тищенко в её классическом варианте (в присутствии каталитических количеств триизопропилата алюминия в гексане) [49] кетоальдегид (**124**) оказался малоактивным: выход продукта диспропорционирования по Тищенко [13] (**125**) составил 18% (Схема 1.46).

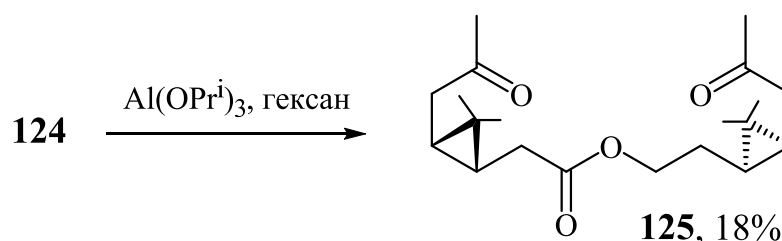


Схема 1.46

Реакцией [1+1]-конденсации дикетоэфира (**125**) с дигидразидом защищенной винной кислоты (**32**) получен макрогетероцикл (**126**), в то время как дигидразид винной кислоты (**30**) в эту реакцию не вступал [49] (Схема 1.47).

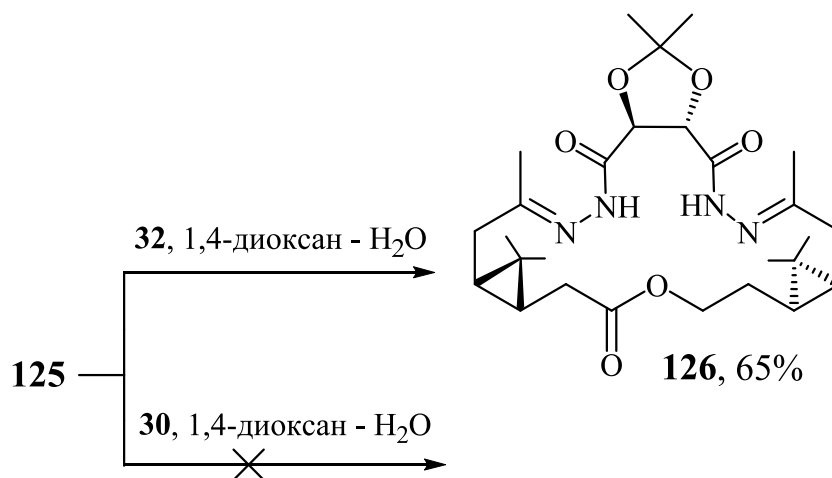


Схема 1.47

1.4.2 Синтез на основе последовательных реакций [2+1]- и [1+1]-конденсации

Синтез 1-(1*S*,3*R*)-3-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилциклопропил)пропан-2-она (**127**) осуществлен озонолитическим расщеплением кратной связи Δ^3 -карена (**5**) либо в смеси хлористого метилена и уксусной кислоты с последующим восстановлением ППО *трисацетоксиборгидридом* натрия или в метаноле [41, 50, 51, 65] при -40°C с последующим восстановлением ППО боргидридом натрия и хемоселективным окислением вторичной гидроксильной группы промежуточного диола [66] (Схема 1.48).

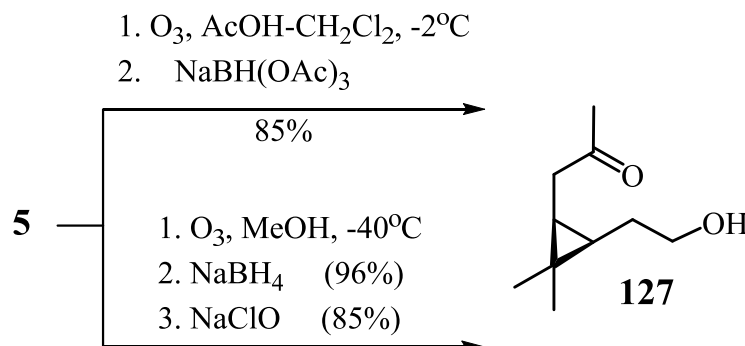


Схема 1.48

Реакции [2+1]-конденсации гидроксикетона (**127**) с дихлорангидридами глутаровой (**51**), адипиновой (**52**) и 2,6-пиридиндикарбоновой (**53**) кислот были проведены в пиридине при катализе ДМАП и привели к образованию соответствующих дикетодиэфиров (**128-130**) с хорошими выходами [36, 65-67] (Схема 1.49).

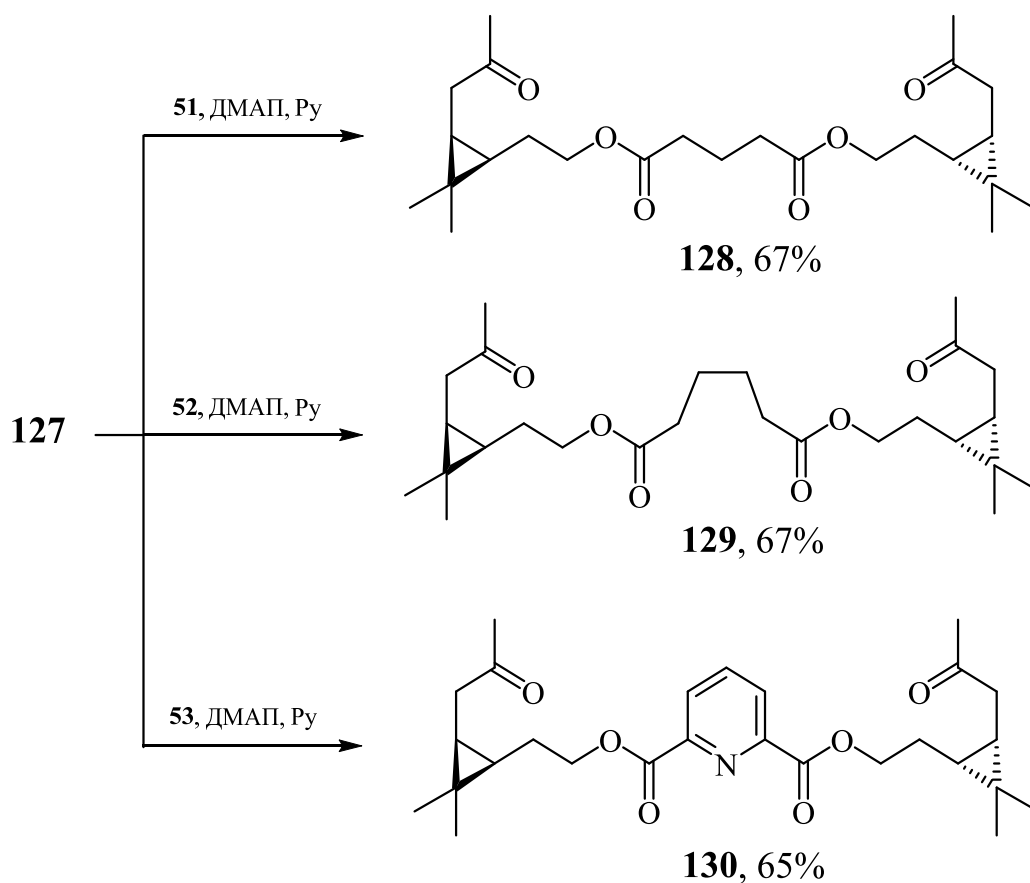


Схема 1.49

Вовлечение в реакцию [1+1]-конденсации с гидразингидратом метилразветвленных дикетодиэфиров (**128**, **129**) в диоксане при комнатной температуре и мольном соотношении субстрат-реагент-растворитель (1:1:100) приводило к образованию макролидных азинов (**131**) (57%) и (**132**) (51%) [11, 36, 65-67] (Схема 1.50).

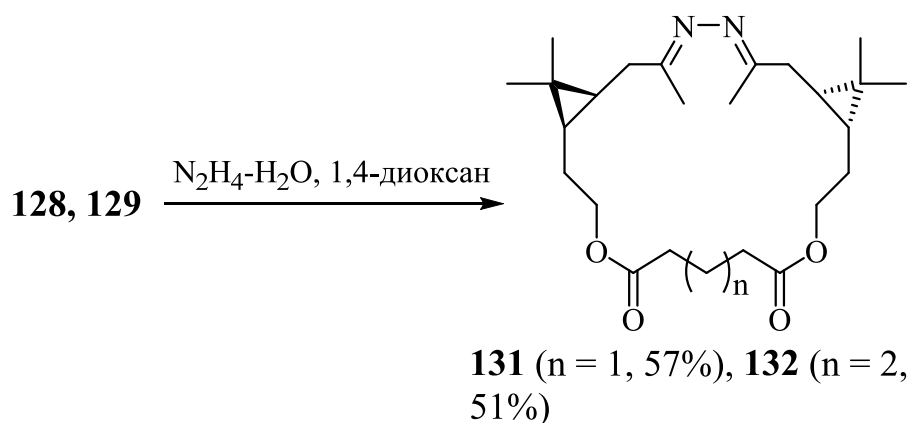


Схема 1.50

Введение дикетодиэфира (**128**) в реакцию [1+1]-конденсации с гидразидом глутаровой кислоты (**18**) в диоксане при комнатной температуре и мольном соотношении субстрат-реагент-растворитель (1:1:100) привело к образованию макролидного дигидразида (**133**) (64%) [36, 67] (Схема 1.51).

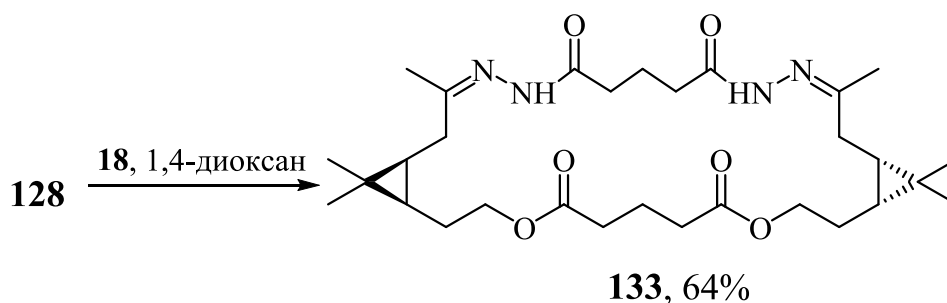


Схема 1.51

Реакции [1+1]-конденсации дикетодиэфира (**129**) с дигидразидами глутаровой (**18**) и адипиновой (**19**) кислот в диоксане [36, 67] при комнатной температуре и мольном соотношении субстрат-реагент-растворитель (1:1:100) протекают с образованием макроциклов (**134**) и (**135**) с выходами 64 и 68% и, следовательно, реакционная способность и склонность к образованию макрогетероциклов практически не зависит от длины углеродной цепи алифатического дигидразида. При взаимодействии дикетодиэфира (**129**) с дигидразидом 2,6-пиридиндикарбоной кислоты (**34**) выход макрогетероцикла (**136**) составил лишь 43% [66] (Схема 1.52).

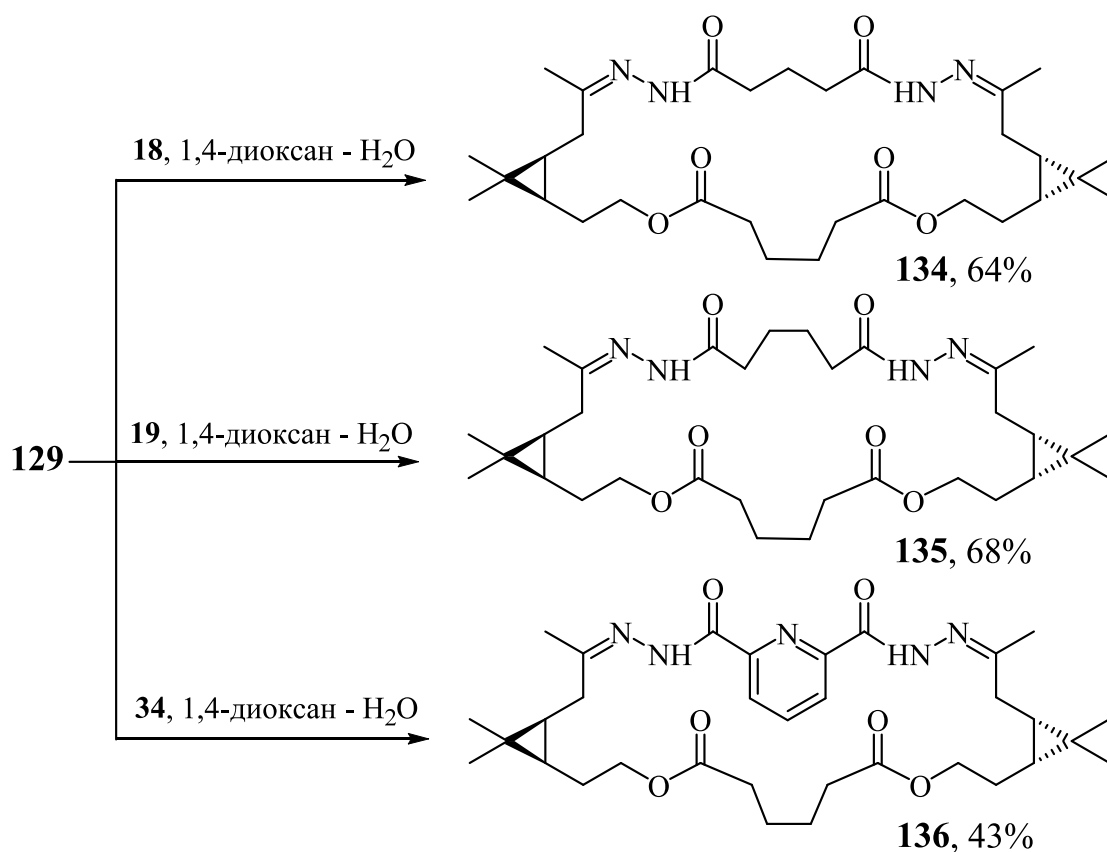


Схема 1.52

Это может быть объяснено тем, что дигидразид (**34**) обладает пониженной активностью, по сравнению с дигидразидами глутаровой (**18**) и адипиновой (**19**) кислот. Еще одна причина пониженного выхода макрогетероцикла (**136**) может быть связана с образованием бóльшего количества линейных продуктов конденсации по сравнению с макроциклическими. Та же самая тенденция наблюдается и при [1+1]-конденсации α,ω -дикетодиэфира (**130**) с дигидразидами адипиновой (**19**) либо 2,6-пиридиндикарбоновой (**34**) кислот. Выход макрогетероцикла (**137**) составляет 60%, что несколько ниже выхода макрогетероцикла (**135**) (68%), что, вероятно, связано с влиянием сложноэфирного фрагмента 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты, либо снижающего активность α,ω -дикетодиэфира (**130**) либо увеличивающего склонность к образованию линейных продуктов конденсации. Самый низкий выход (31%) зарегистрирован для макрогетероцикла (**138**), где сказывается влияние как сложноэфирного, так и дигидразидного фрагментов 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты [66] (Схема 1.53).

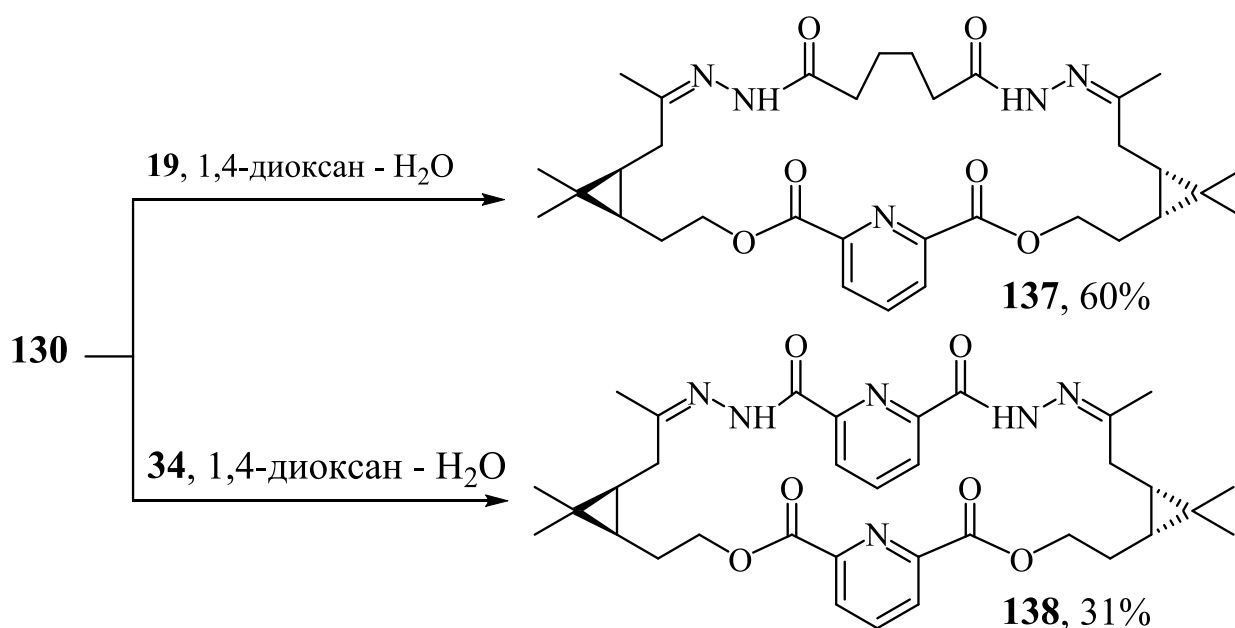


Схема 1.53

Реакция [1+1]-конденсации α,ω -дикетодиэфира (**129**) с более объемным нуклеофилом – бициклическим дигидразидом 7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты [11] (**22**) – при комнатной температуре в условиях высокого разбавления в диоксане не проходила. Добавление 1 экв. воды для увеличения растворимости кристаллического гидразида (**22**) при проведении реакции макроциклизации позволило осуществить синтез макролида (**139**) с выходом 37% [54, 55] (Схема 1.54).

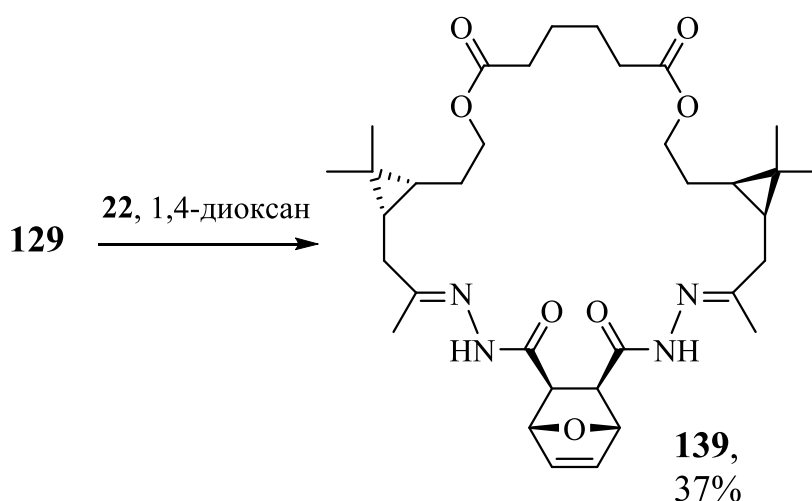


Схема 1.54

2-((1*S*,3*R*)-2,2-Диметил-3-(2-оксопропил)уксусная кислота (**140**) была получена реакцией озонлиза Δ^3 -карена (**5**) с последующей обработкой ППО соответствующим реагентом (Схема 1.55, Таблица 1.2).

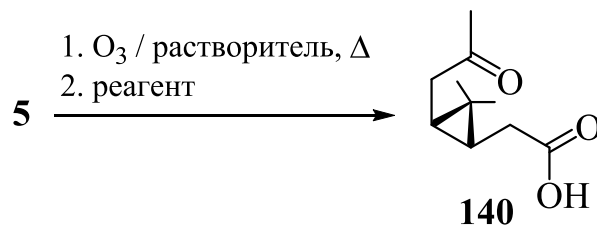


Схема 1.55

Таблица 1.2 – Условия и продукты реакции озонлиза-восстановления Δ^3 -карена

№	Растворитель	t, °C	Реагент	Выход, %	Лит-ра
1	ТГФ	0°C	NH ₂ OH·HCl	22	[57]
2	AcOH-CH ₂ Cl ₂	0°C	NH ₂ OH·HCl	27	[58]
3	ТГФ	0°C		48	[57]
4	AcOH-CH ₂ Cl ₂	0°C		44	[58]
5	ТГФ	0°C		30	[61]
6	CH ₂ Cl ₂	0°C		23	[61]
7	ТГФ	0°C		78	[62]
8	CH ₂ Cl ₂	0°C		76	[62]
9	AcOH-CH ₂ Cl ₂	-15°C	30%-ный H ₂ O ₂ -SeO ₂	71	[63]
10	CH ₂ Cl ₂	-40°C	1. Me ₂ S 2. CrO ₃ , H ₂ SO ₄ , H ₂ O, ацетон	1. 75% 2. 88%	[64]

Реакцию [2+1]-конденсации кетокислоты (**140**) проводили с дитозилатами ди- (**74**) и три- (**111**) -этиленгликолей в присутствии поташа в ацетонитриле, при этом выходы α,ω -дикетонов (**141**) и (**142**) составили 78 и 81% соответственно [64] (Схема 1.56).

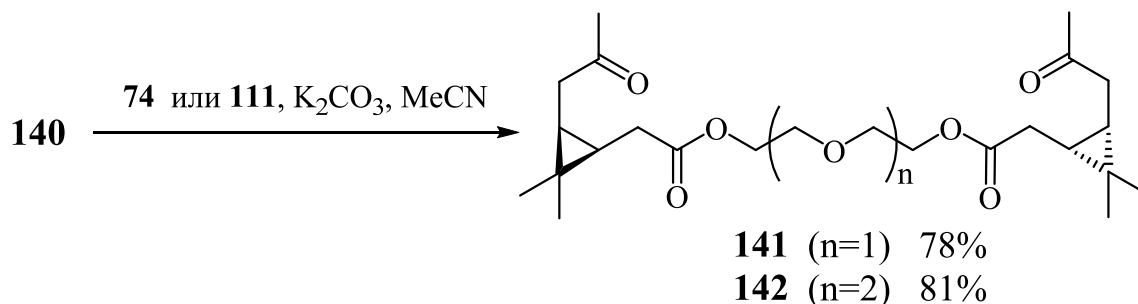


Схема 1.56

[1+1]-Конденсация дикетодиэфира (**141**) с дигидразидами адипиновой (**19**), *L*(-)-винной (**30**) и 2,6-пиридиндикарбоновой (**34**) кислот приводит к соответствующим макроциклам (**143-145**) с выходами 66%, 49% и 53% соответственно. [1+1]-Конденсация дикетодиэфира (**142**) с дигидразидами этих же дикарбоновых кислот ведет к соответствующим макрогетероциклам (**146-148**) с выходами 69%, 51% и 58% соответственно [64] (Схема 1.57).

Пониженные выходы макроциклов (**145**) и (**148**) с фрагментом 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты по сравнению с таковыми для макроциклов (**143**) и (**146**) с адипиновым фрагментом могут быть объяснены пониженной реакционной способностью дигидразида 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты (**34**). Уменьшение выходов макроциклов (**144**) и (**147**) с фрагментом винной кислоты связано, очевидно, с отрицательным индуктивным эффектом двух гидроксильных групп в дигидразиде *L*(-)-винной кислоты (**30**), оттягивающих электронную плотность с атомов азота и тем самым затрудняющих атаку нуклеофила.

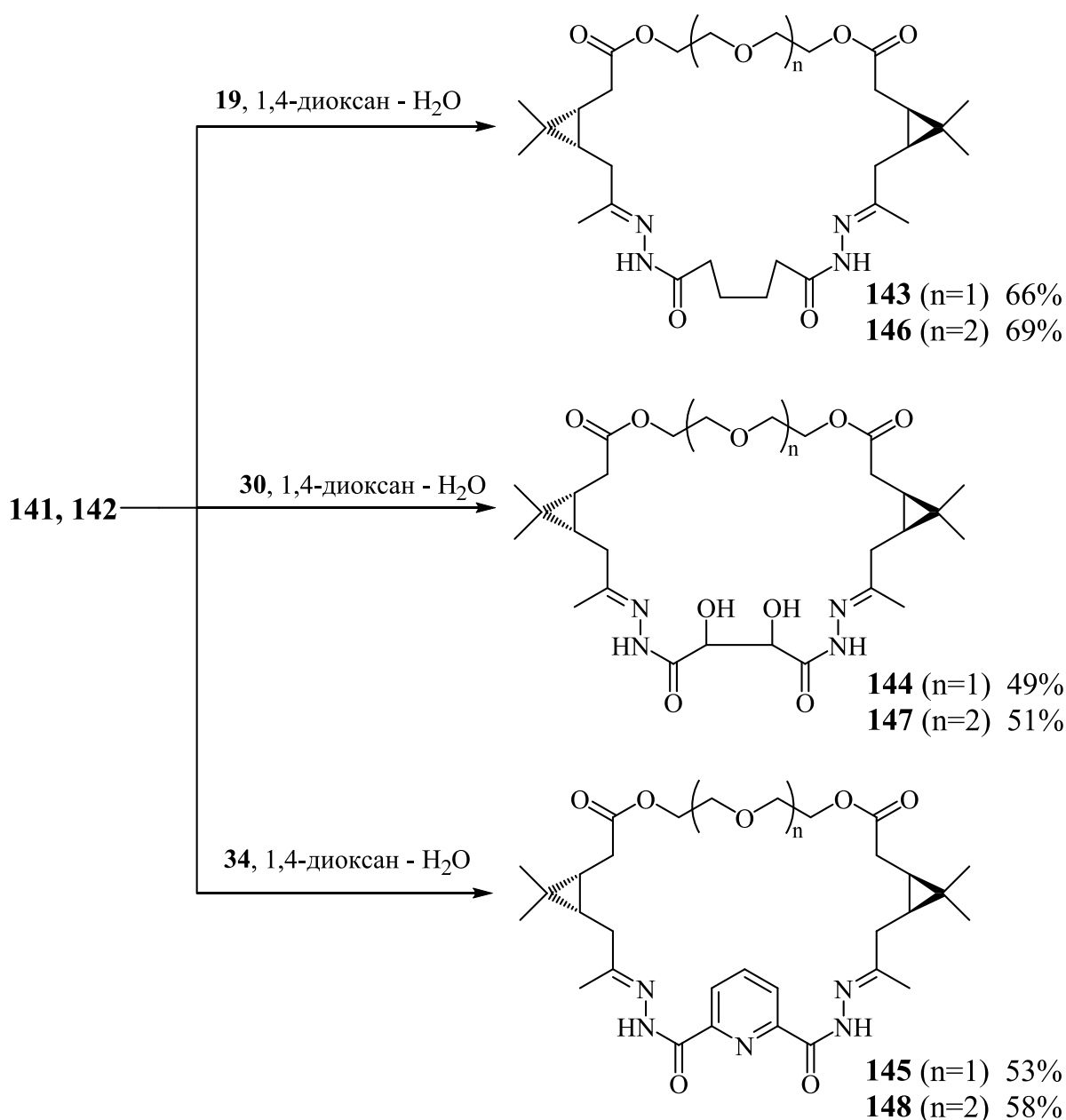
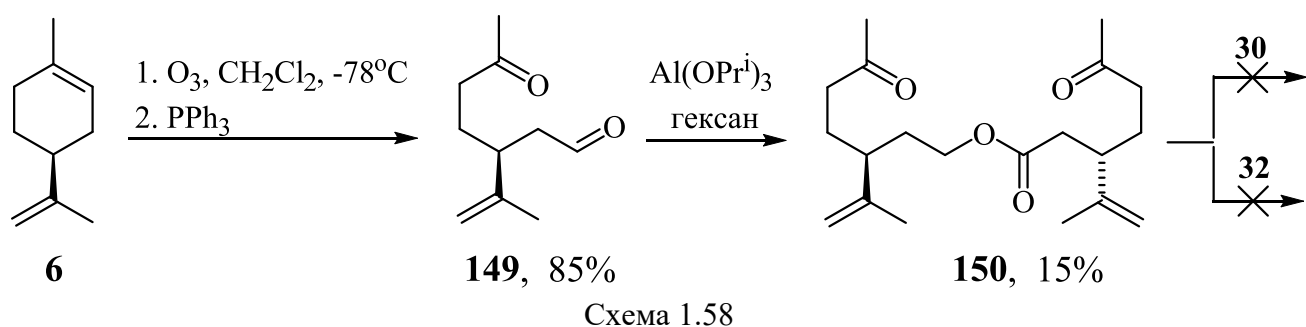


Схема 1.57

1.5 Синтез макролидов с гидразидными фрагментами на основе лимонена

Озонолитическим расщеплением *эндо*-двойной связи *S*-(-)-лимонен (**6**) (*ee* 50%) превращен в соответствующий кетоальдегид: (*S*)-6-оксо-3-(проп-1-ен-2-ил)гептаналь (**149**), вовлеченный в реакцию Тищенко в ее классическом варианте (в присутствии каталитических количеств триизопропилата алюминия в гексане) [49]. В результате отмечена его пониженная реакционная способность в этой реакции: выход продукта диспропорционирования по Тищенко [13] (**150**) был

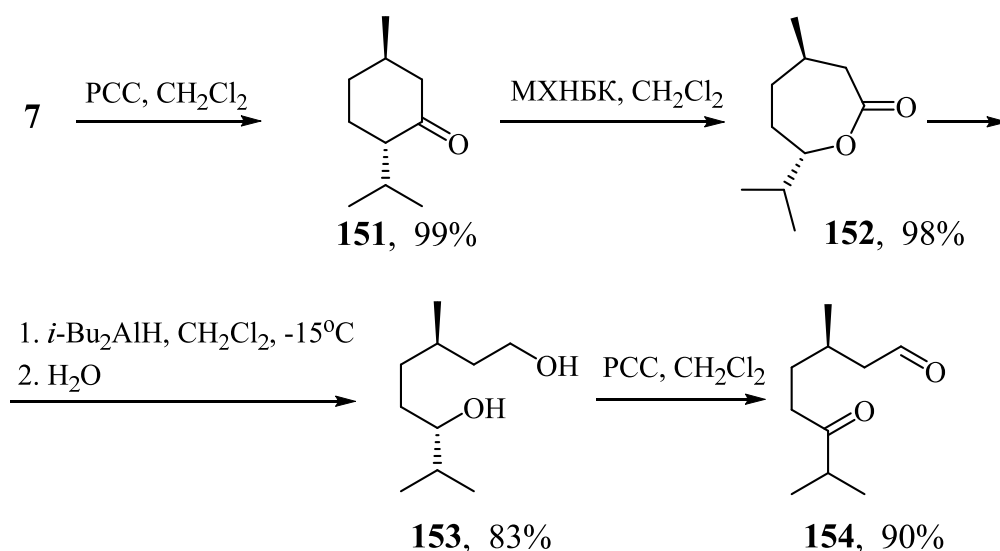
15%. К сожалению, полученный дикетоэфир (**150**) не вступал в реакцию с дигидрамидами незащищенной (**30**) и защищенной (**32**) винных кислот (Схема 1.58).



1.6 Синтез макролидов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами на основе ментола

1.6.1 Синтез на основе последовательных реакций диспропорционирования по Тищенко и [1+1]-конденсации

Синтез (*R*)-3,7-диметил-6-оксооктаноля (**154**) осуществлен последовательным окислением *L*-ментола (**7**) по Кори до (-)-ментона (**151**), а затем по Байеру-Виллигеру до (-)-ментолактона (**152**), низкотемпературное восстановление которого ДИБАГ в хлористом метиле до диола (**153**) [68, 69] и окисление по Кори [70] завершают процесс (Схема 1.59).



Синтез α,ω -дикетона (**155**) с одной сложноэфирной группой – продукта диспропорционирования по реакции Тищенко [28, 70] альдегида (**154**) – осуществлен в его классическом варианте (в присутствии каталитических количеств триизопропилата алюминия в гексане). Реакцией [1+1]-конденсации α,ω -дикетоэфира (**155**) с гидразингидратом или гидразидом малоновой кислоты (**18**) получены азиноэфир (**156**) и гидразидоэфир (**157**) с выходами 40 и 46% соответственно [70] (Схема 1.60).

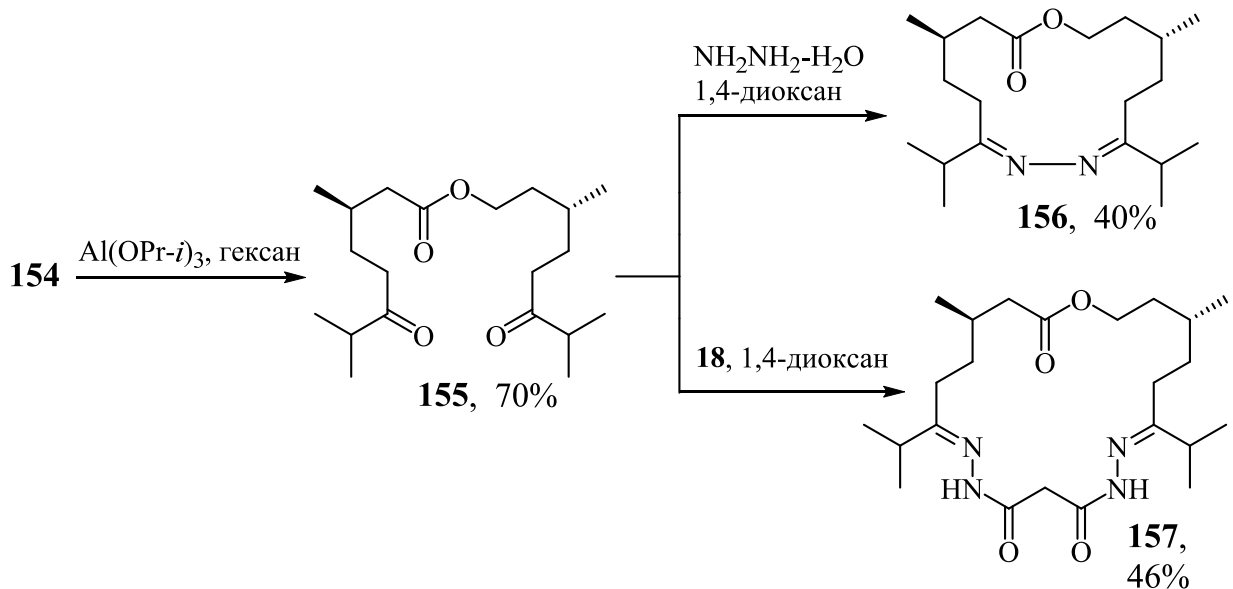


Схема 1.60

1.6.2 Синтез на основе последовательных реакций [2+1]- и [1+1]-конденсации

Синтез 8-гидрокси-2,6*R*-диметилоктан-3-она (**159**) осуществлен [50, 51, 68] озонолитическим расщеплением кратной связи *R*-3-*para*-ментена (**158**), полученного из *L*-ментола (**7**) согласно [71], с последующим хемоселективным восстановлением ППО триацетоксиборгидридом натрия (Схема 1.61).

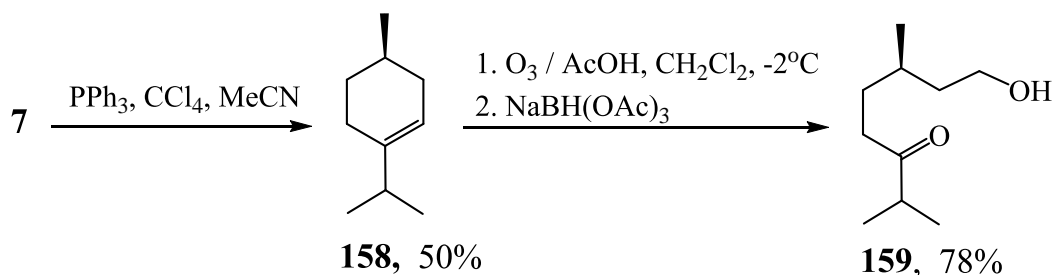


Схема 1.61

Реакции [2+1]-конденсации гидроксикетона (**159**) с дихлорангидридами глутаровой (**51**), адипиновой (**52**) [36, 72] и 2,6-пиридиндикарбоновой (**53**) [73] кислот были проведены в пиридине при катализе ДМАП и привели к образованию соответствующих дикетодиэфиров (**160-162**) с хорошими выходами (схема 1.62).

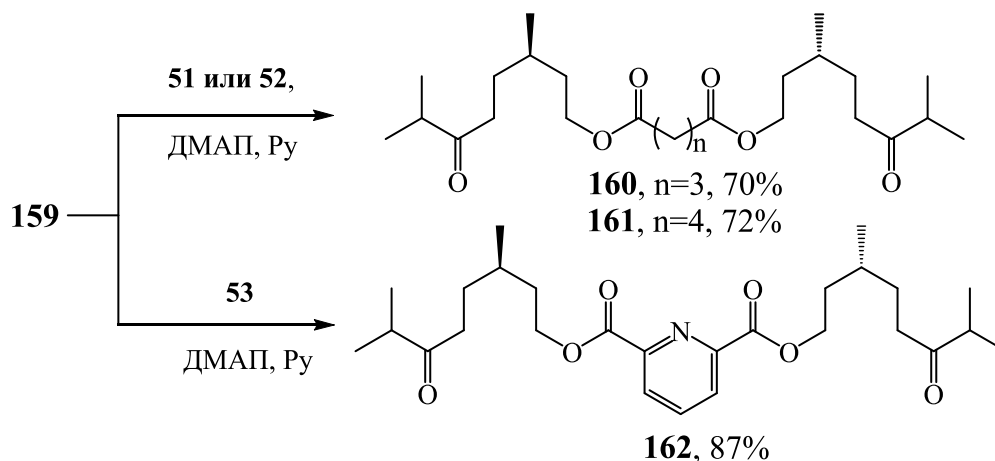


Схема 1.62

Вовлечение в реакцию [1+1]-конденсации с гидразингидратом или гидразидом глутаровой кислоты (**18**) [72] бис-изопропилкетонов (**160**) и (**161**) в диоксане при комнатной температуре в условиях высокого разбавления при мольном соотношении субстрат-реагент-растворитель (1:1:100) приводило к образованию азино- (**163**) и (**164**) и дигидразидо- (**165**) и (**166**) -диэфиров со значительно меньшими выходами, чем для соответствующих производных [11] тетрагидропирана (**57-60**) (Схема 1.63).

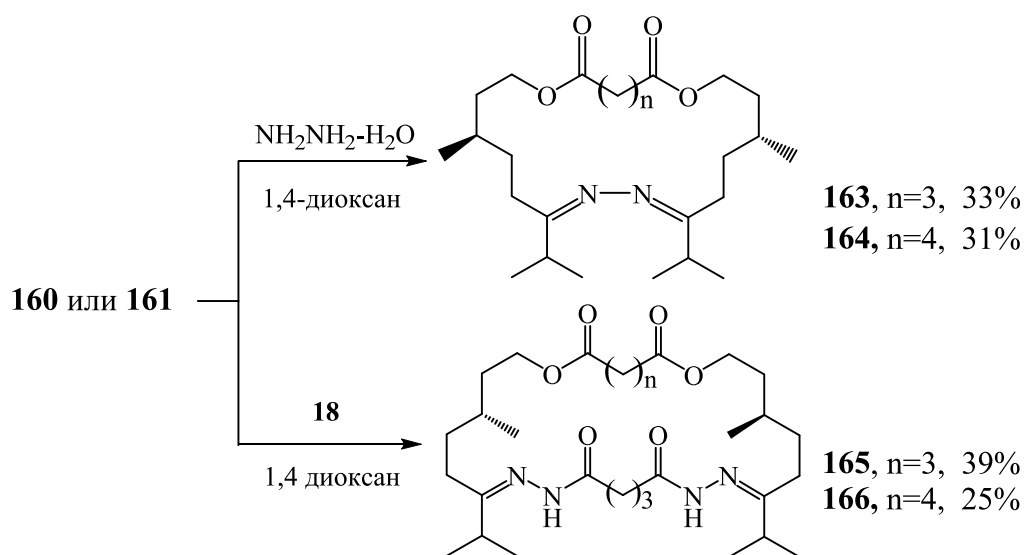


Схема 1.63

Реакция [1+1]-конденсации α,ω -дикетодиэфира (**161**) с бициклическим дигидразидом (**22**) при комнатной температуре в условиях высокого разбавления в диоксане не проходила. Добавление 1 экв. воды для увеличения растворимости кристаллического гидразида (**22**) при проведении реакции макроциклизации позволило осуществить синтез макролида (**167**) с выходом 16% [54, 55] (Схема 1.64).

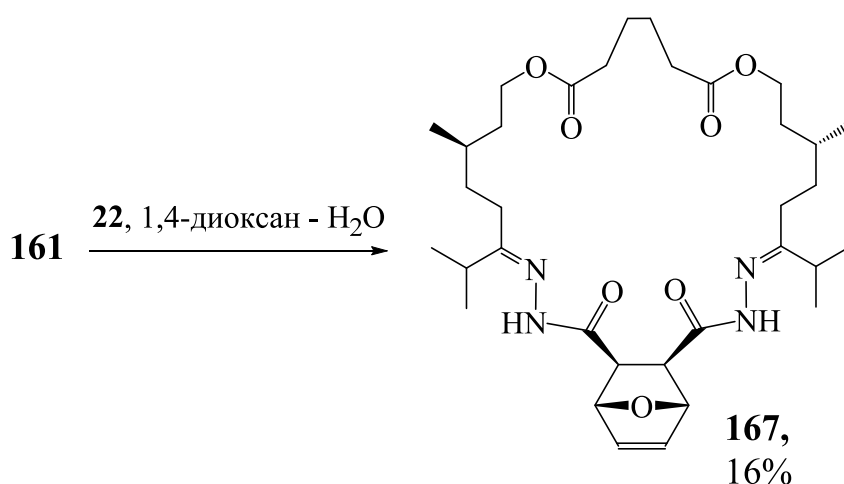


Схема 1.64

Вовлечение дикетодиэфира (**162**) в реакцию [1+1]-конденсации с дигидразидами адипиновой (**19**) и 2,6-пиридиндикарбоновой (**34**) кислот получены соответствующие макрогетероциклы (**168**) и (**169**) с выходами 40% и 35% соответственно [73]. Относительно невысокие [74] их выходы могут быть объяснены как стерическими, так и электронными факторами. С одной стороны, объемная изопропильная группа затрудняет подход молекул нуклеофила (гидразидов дикарбоновых кислот) к оксо-группам ациклического предшественника (**162**), с другой, наличие обладающего достаточно большим положительным индуктивным эффектом изопропильного заместителя приводит к компенсации частичного положительного заряда на карбонильном атоме углерода и затрудняет атаку нуклеофилом [54]. Кроме того, дигидразид 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты (**34**) обладает пониженной реакционной способностью (Схема 1.65).

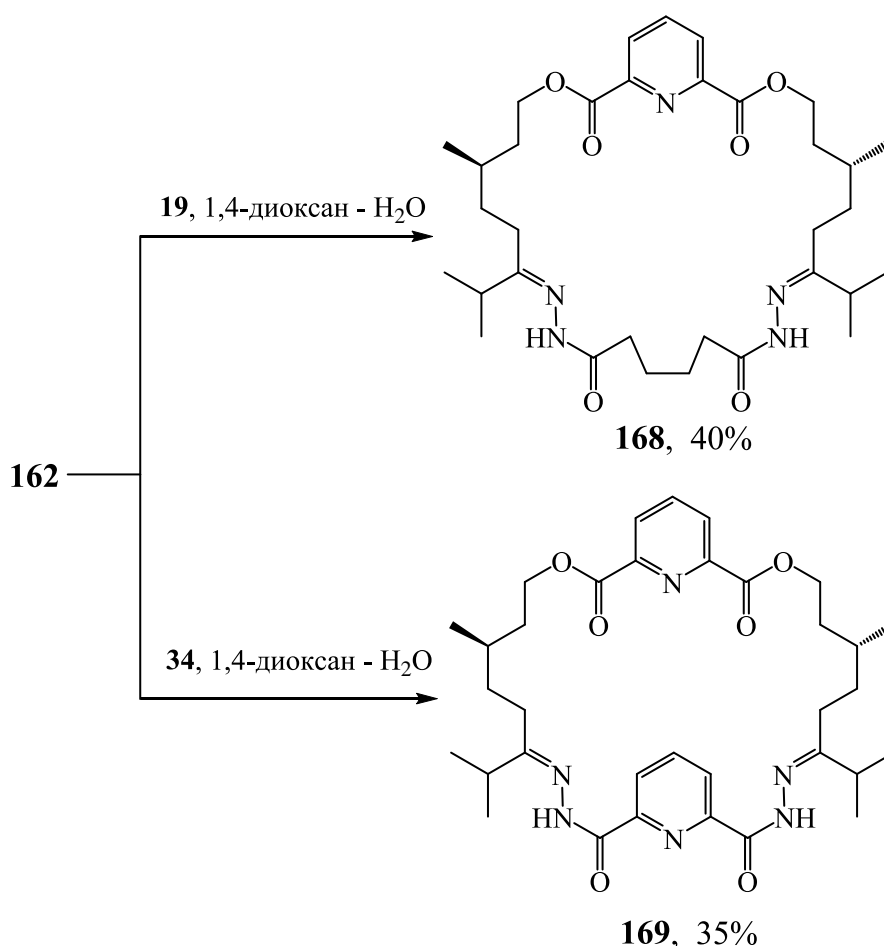


Схема 1.65

(*R*)-3,7-Диметил-6-оксооктановая кислота (**170**) была синтезирована озонлизом 3-метилментена (**158**) в смеси CH₂Cl₂-AcOH при 0°C с последующим окислением ППО системой 30%-ный раствор H₂O₂-SeO₂ (катализатор) [63] (Схема 1.66).

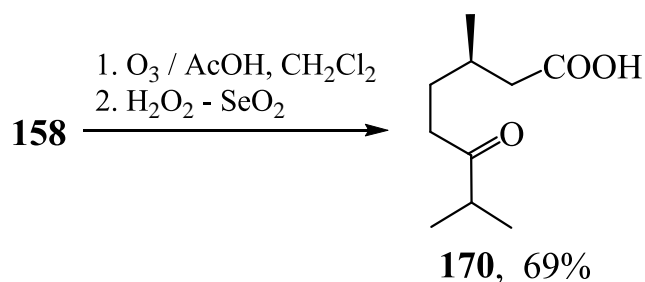


Схема 1.66

[2+1]-Конденсацию 3*R*,7-диметил-6-оксооктановой кислоты (**170**) с диэтиленгликолем проводили в трех вариантах [75]. Первый основывался на ее взаимодействии с дитозилатом диэтиленгликоля (**74**) в присутствии поташа в ацетонитриле, при этом выход целевого α,ω -дикетона (**171**) составил 58%.

Второй способ заключался во взаимодействии этой же кислоты с 1,5-дибром-3-оксапентаном (**114**) в присутствии поташа в ДМФА (выход дикетона (**171**) не превышал 55%). Наибольший выход (71%) получен при взаимодействии хлорангидрида кетокислоты (**172**) с диэтиленгликолем (**79**) в пиридине [76] (Схема 1.67).

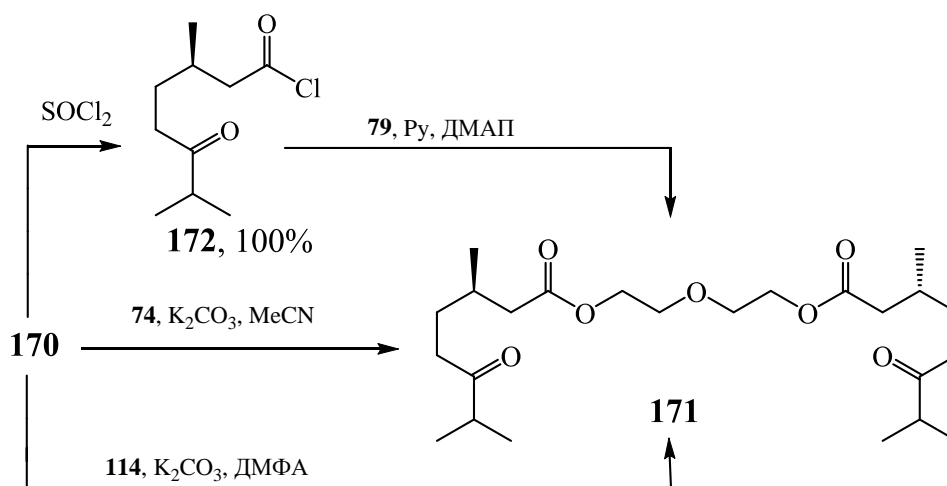


Схема 1.67

[1+1]-Конденсация дикетодиэфира (**171**) с гидразин гидратом, дигидразидами глутаровой (**18**) и адипиновой (**19**) кислот приводит к соответствующим макроциклам – азину (**173**) с высоким выходом (84%) и дигидразидам (**174**, **175**) – с небольшими выходами (10-13%) [75] (Схема 1.68).

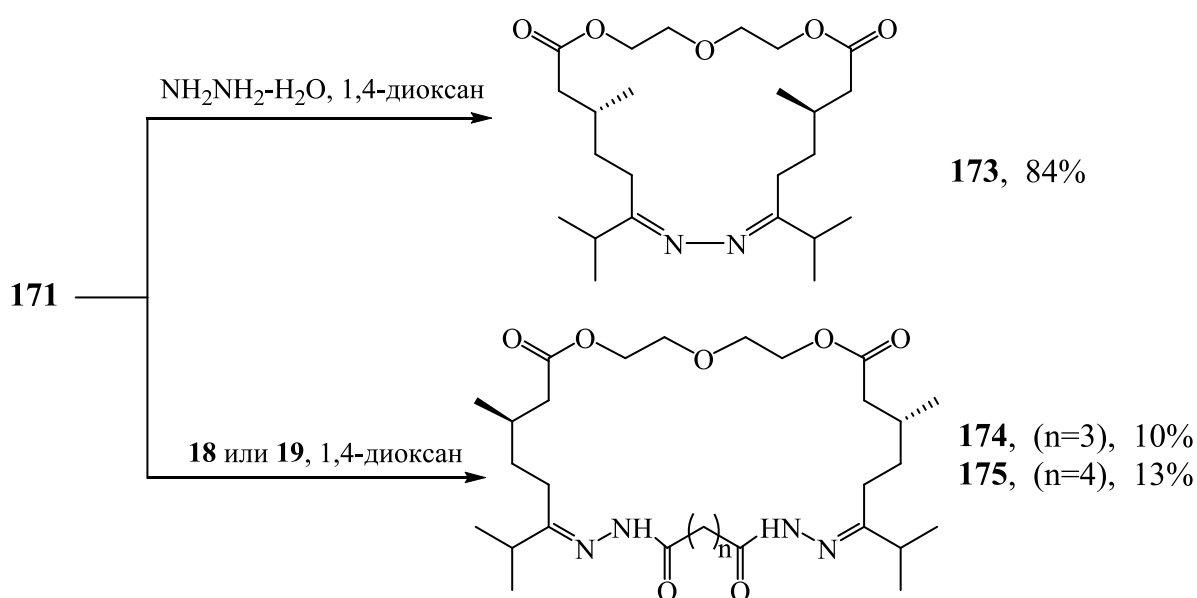


Схема 1.68

Из *L*-ментола (**3**) был получен также другой ключевой продукт – метиловый эфир (3*R*,6*S*)-6-гидрокси-3,7-диметилоктановой кислоты (**176**) [77]: перэтерификацией (–)-ментолактона (**152**) метанолом в присутствии H₂SO₄. Полученный метиловый эфир гидроксикислоты (**176**) вовлечен в реакцию [2+1]-конденсации с дихлорангидридом глутаровой кислоты (**51**) с образованием тетраэфира (**177**), вовлеченного в реакцию [1+1]-конденсации с гидразингидратом с получением макрогетероцикла (**178**) с диацилгидразинной и сложноэфирными группами.

Альтернативная попытка синтеза макроцикла (**178**) реакциями [2+1]-конденсации сложного эфира (**176**) с гидразин гидратом и последующей [1+1]-конденсации полученного диола (**179**) с хлорангидридом глутаровой кислоты (**51**) в присутствии пиридина оказалась безуспешной на второй стадии даже при смене растворителя (1,4-диоксан на CCl₄) и добавке катализатора CoCl₂, ранее использованного в работе [78] для получения макроцикла с таким же гидразидным фрагментом из изостевиола [13] (Схема 1.69).

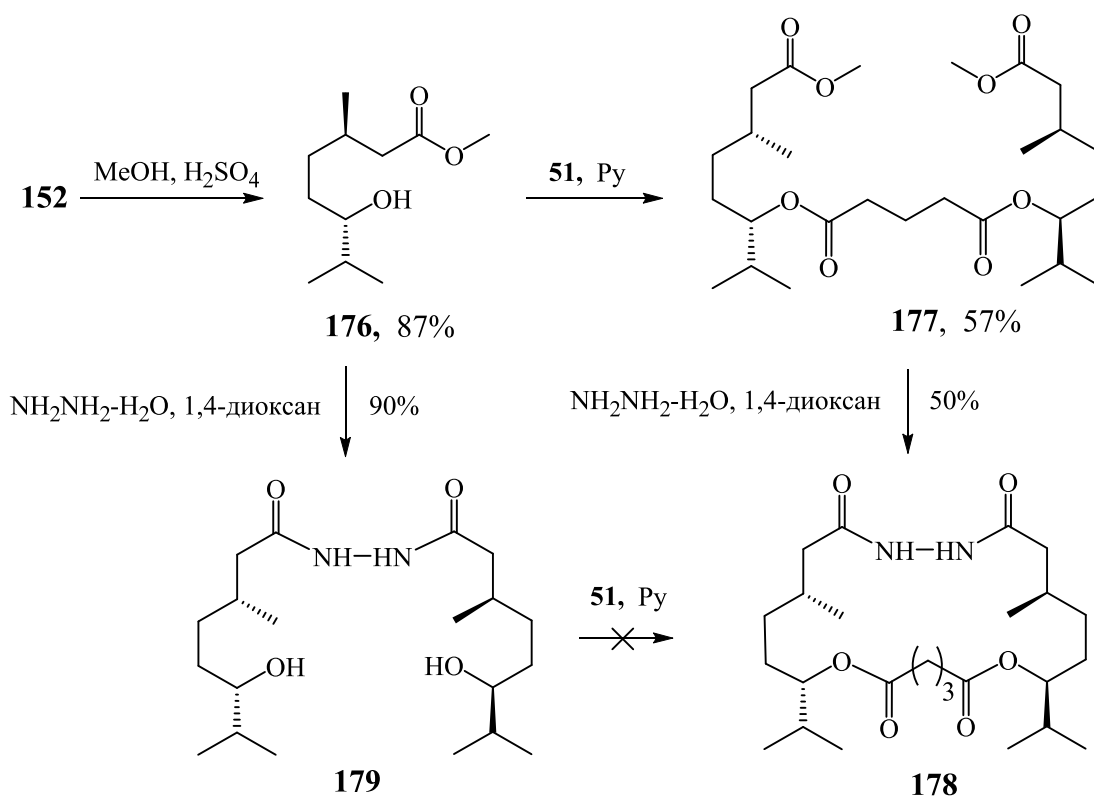


Схема 1.69

Для синтеза гибридных структур (**180**), содержащих хиральные центры и фрагменты краун-эфиров дихлорангидриды ряда кислот вовлекались в последовательные реакции [2+1]-конденсации с 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислотой (**182**) и [1+1]-конденсации промежуточной диэфиродикислоты (**181**) с полиэтиленгликолями [54, 79] (Схема 1.70).

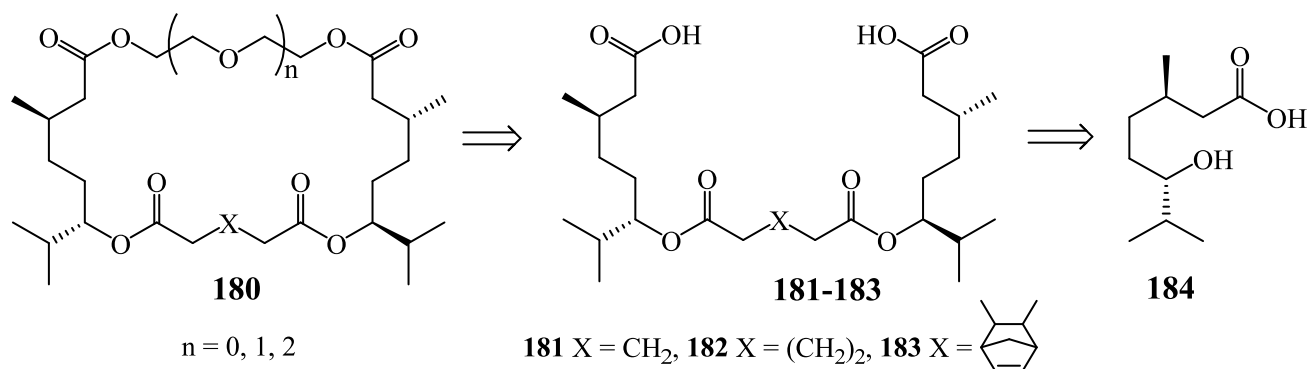


Схема 1.70

Попытки вовлечь в реакцию [2+1]-конденсации с дихлорангидридами ряда двухосновных – глутаровой (**51**), адипиновой (**52**) и бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой (**185**) кислот – гидроксикислоту (**184**) в условиях, описанных для изостевиола [80] в недостатке пиридина в присутствии катализатора ДМАП, не увенчались успехом: ожидаемые дикислоты (**181-183**), содержащие по две сложноэфирных группы, не образовались. Во всех примерах получалась (по спектральным данным) одинаковая смесь продуктов [54]. Гидроксикислота (**184**) в пиридине в присутствии полных хлорангидридов дикарбоновых кислот и ДМАП образовывала смесь 7-членного (–)-ментолактона (**152**), 14-членного дилактона (**186**), 21-членного трилактона (**187**), 28-членного тетралактона (**188**) и 35-членного пенталактона (**189**), разделить которую не представилось возможным (Схема 1.71). К тому же, в условиях ГЖХ другие продукты не обнаруживаются, вероятно, из-за их нестабильности в условиях анализа. Образование смеси лактонов (**152, 186-189**), возможно, произошло при катализе гидрохлоридом N,N-диметиламинопиридина либо по реакции подобной этерификации по Ямагучи [81] через образование смешанных ангидридов из

гидроксикислоты (**184**) и дихлорангидридов дикарбоновых кислот. В пользу этого говорит эксперимент в отсутствие дихлорангидридов кислот, когда образования лактонов не наблюдается. В избытке пиридина образуется только монолактон (**152**) о чем свидетельствует масс-спектр ХИАД [54].

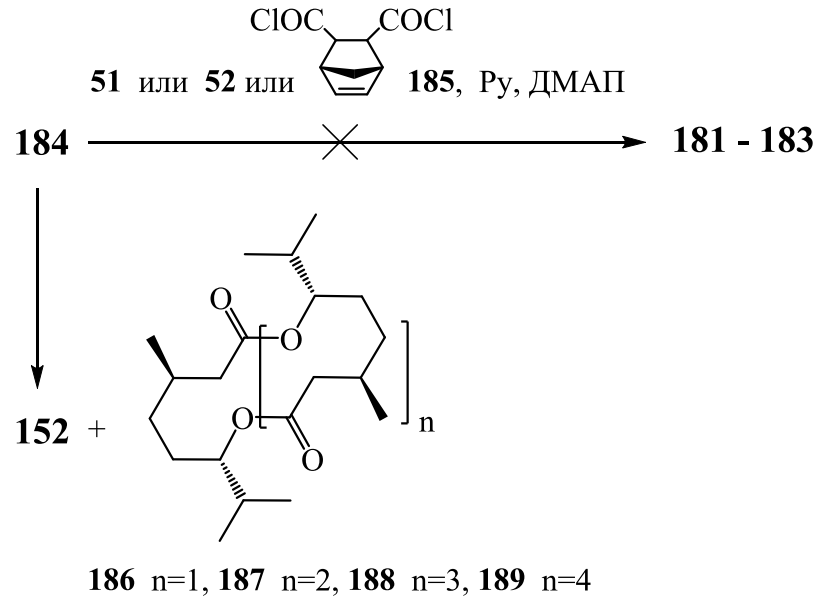


Схема 1.71

Заключение по главе 1

Таким образом, исходя из доступных соединений природного и синтетического происхождения, содержащих в своих структурах 6-членные циклы различной природы, разработана новая стратегия синтеза ряда потенциально полезных макрогетероциклов, в том числе оптически активных, содержащих в своем составе одну или две сложноэфирные группы, азинный или дигидразидные фрагменты, основанная на реакции [1+1]-конденсации соответствующих α,ω -дикетонов с гидразингидратом или гидразидами ряда α,ω -дикарбоновых кислот. Однако все эти превращения осуществлены на монотерпеновых соединениях и очень малое внимание в литературе уделено доступному природному соединению – касторовому маслу из семян клещевины обыкновенной *Ricinus communis*.

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Синтез оптически активных макроциклических лактонов из триглицерида (*R*)-(+)-рицинолевой кислоты и дикарбоновых кислот

Один из эффективных методов синтеза оптически активных соединений базируется на превращениях доступных природных субстратов, содержащих асимметрические центры известной конфигурации. В качестве исходного соединения для синтеза макрогетероциклов нами использован триглицерид 12*R*-гидрокси-9*Z*-октадеценовой (рицинолевой) кислоты (ТРК) (**1**), присутствующий в касторовом масле на 90-95% [54, 82].

2.1.1 Синтез оптически активных макроциклических лактонов из триглицерида (*R*)-(+)-рицинолевой кислоты и себациновой кислоты и изучение их цитотоксичности

Ранее сообщалось об эффективном одностадийном синтезе четырех макроциклов с четырьмя сложноэфирными группами в кольце, основанном на [1+1]-конденсации ТРК (**1**) с дихлорангидридами (ДХА) малоновой [2], янтарной, глутаровой и адипиновой кислот [1]. В продолжение этих исследований осуществлена [83-87] конденсация ТРК (**1**) с ДХА себациновой кислоты (**2**) кипячением в сухом CCl_4 в присутствии Et_3N и катализатора ДМАП.

Себациновая кислота используется в медицине для конструирования трехмерных каркасов, применяемых в качестве раневого перевязочного материала [88] и для получения биоразлагаемых эластомерных мембран при пересадке сетчатки глаза [89]. Также известно, что пероральное введение себациновой кислоты улучшает гликемический контроль при диабете II типа [90], а биоразлагаемые полиангидриды на основе дисукцината бетулина и себациновой кислоты проявили значительную противоопухолевую активность в отношении клеточных линий HeLa, A-549, U-87MG, KB, HepG2 [91].

Установлено, что при [1+1]-конденсации ТРК (**1**) с ДХА себаценовой кислоты (**2**) с высоким (78%) выходом образуется макроциклический тетраэфир (**3**), содержащий в боковой цепи остаток непрореагировавшей рицинолевой кислоты (РК) (Схема 2.1). Доказательством его образования служат следующие факты. В спектре ЯМР ^1H тетраэфира (**3**), наряду с мультиплетом в области 3.58–3.63 м.д. с интенсивностью 1H, соответствующему фрагменту $>\text{CH}-\text{OH}$, присутствует мультиплет в области 4.84–4.89 м.д. с интенсивностью 2H, соответствующий двум фрагментам $>\text{CH}-\text{OC}(\text{O})-$. В спектре ЯМР ^{13}C , наряду с сигналами 125.28 и 132.48 м.д., соответствующими атомам углерода двойной связи С-11' и С-12', появляются сигналы 123.35 и 133.29 м.д. атомов углерода двойных связей С-10, С-11 и С-28, С-29. Кроме того, дополнительно к сигналам 172.84 и 173.26 м.д. сложноэфирных групп рицинолевой кислоты добавляется сигнал 173.57 м.д. образовавшихся сложноэфирных групп.

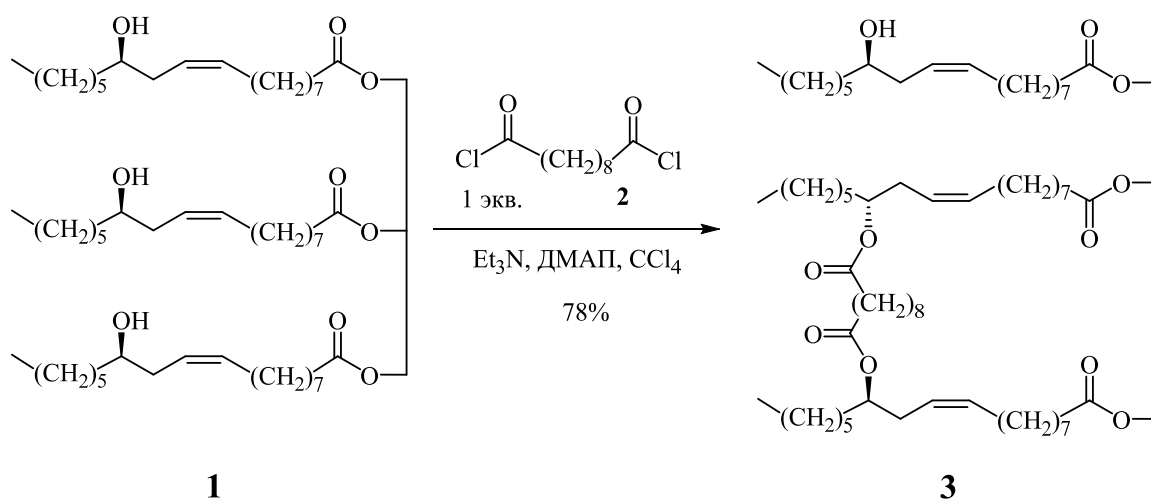


Схема 2.1

При использовании двух эквивалентов ДХА себаценовой кислоты (**2**) получен с высоким (82%) выходом макроциклический лактон (**4**), содержащий в боковой цепи остаток РК, в которой гидроксильная группа замещена на остаток себаценовой кислоты (Схема 2.2).

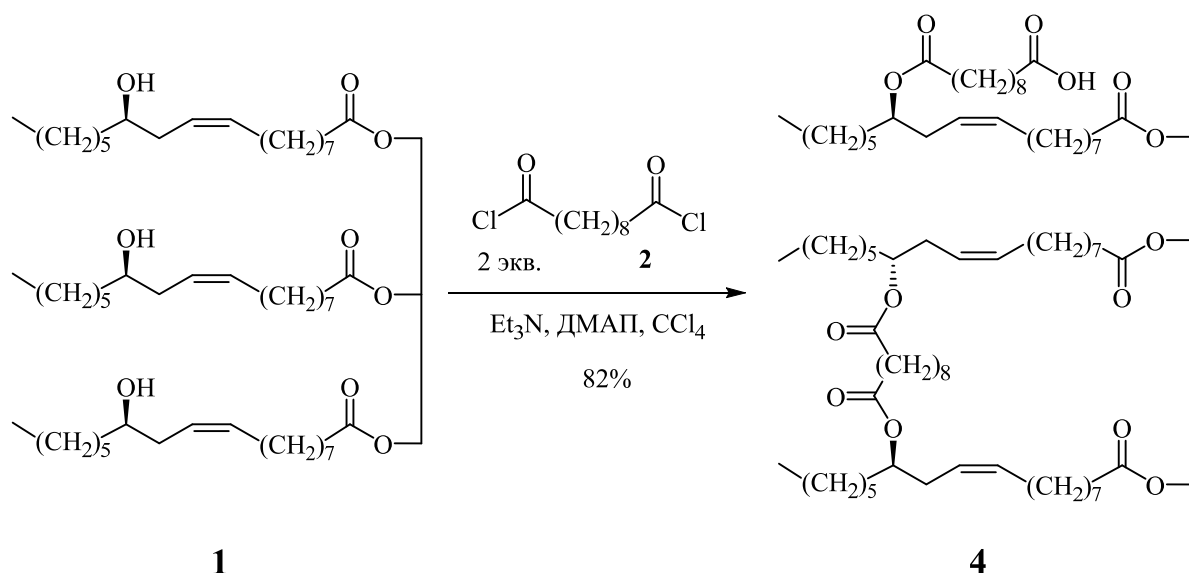


Схема 2.2

Это же соединение (4) с выходом 88% было получено конденсацией макроциклического спирта (3) с ДХА себациновой кислоты (2) при мольном соотношении (3):(2):CCl₄:Et₃N, равном 1:1:200:2. Полученный результат дал возможность осуществить прямой синтез макроциклической кислоты (4) из ТРК (1) последовательным добавлением по 1 эквиваленту реагента (2) с интервалом в 48 ч без выделения промежуточно образующегося макролидного спирта (3). В результате выход целевой кислоты (4) без выделения промежуточного спирта (3) составил 86% (Схема 2.3).

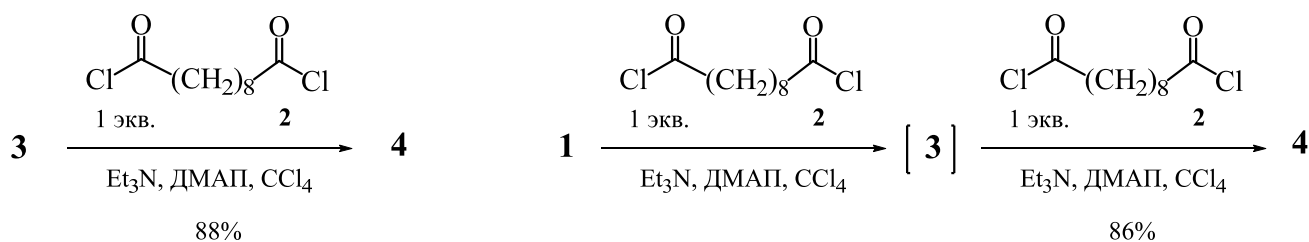


Схема 2.3

Доказательством образования макроциклической кислоты (4) служат следующие факты. В спектре ЯМР ¹N присутствует только мультиплет в области 4.84–4.89 м.д. с интенсивностью 3Н, соответствующий трем фрагментам >СН–ОС(О)-, а в спектре ЯМР ¹³С только сигналы 124.34 и 132.46 м.д. атомов

углерода двойных связей С-10, С-11, С-11', С-12' и С-28, С-29, а также присутствует сигнал 179.17 м.д., соответствующий свободной карбоксильной группе. Заключительная [1+1]-конденсация оптически чистых макроциклических спирта (3) и кислоты (4) через стадию образования хлорангидрида (5) ведет с высоким (77%) выходом к формированию биядерного полилактона (6) с изолированными макроциклами, который содержит двенадцать сложноэфирных групп (Схема 2.4).

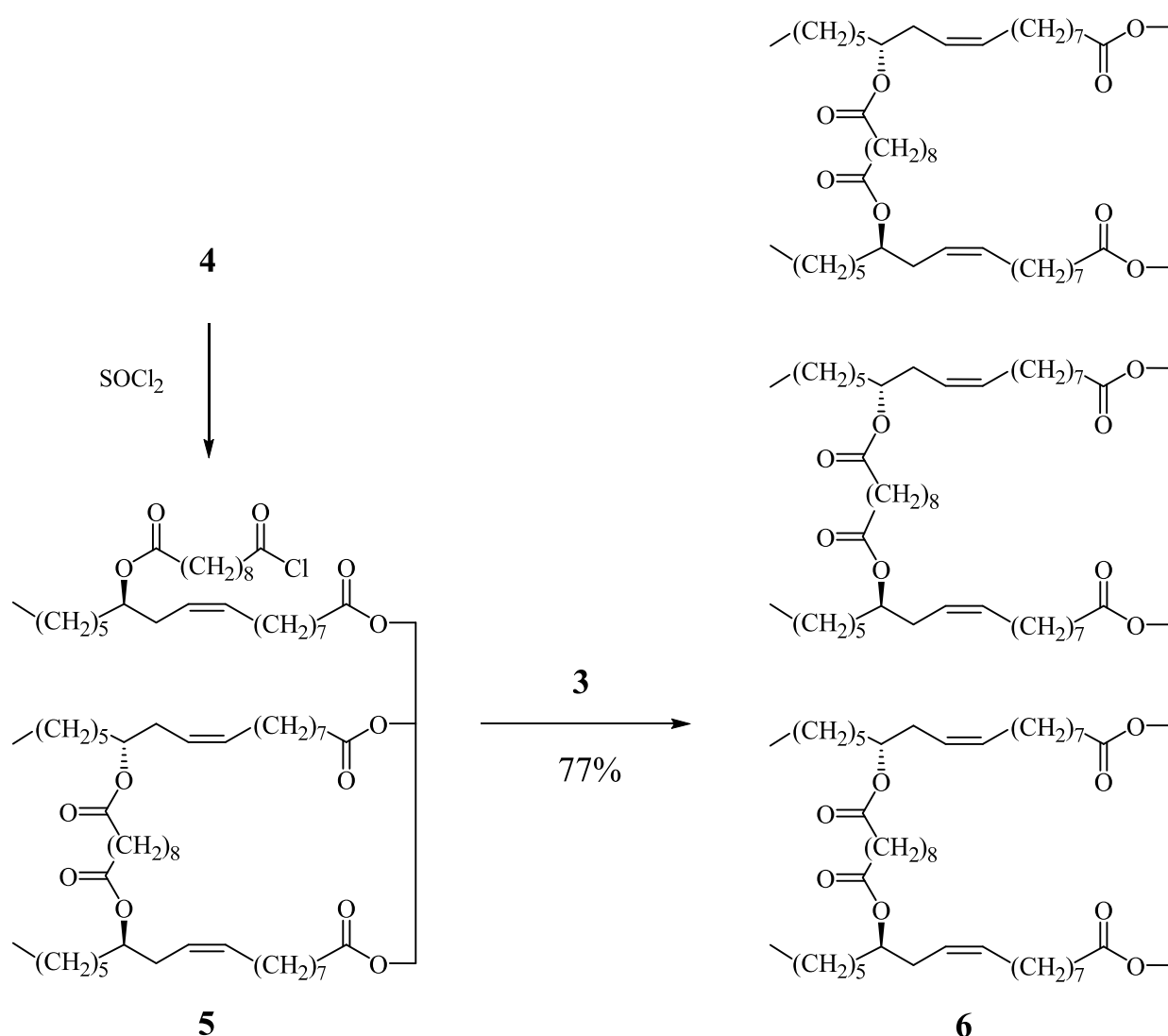


Схема 2.4

Доказательством образования полилактона (6) служат присутствие в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C сигналов только сложноэфирных групп и отсутствие сигналов, соответствующих гидроксильной и карбоксильной группам.

На схемах 2.1–2.4 приведены продукты 1,2-взаимодействия (**3–6**), при этом не исключается и образование продуктов 1,3-взаимодействия.

Нами была предпринята попытка определить соотношение региоизомерных макролидов. Для этого были получены трифторацетильные производные (**7**) и (**8**) как самого ТРК (**1**), так и макроцикла (**3**) взаимодействием с трифторуксусным ангидридом в пиридине (Схема 2.5).

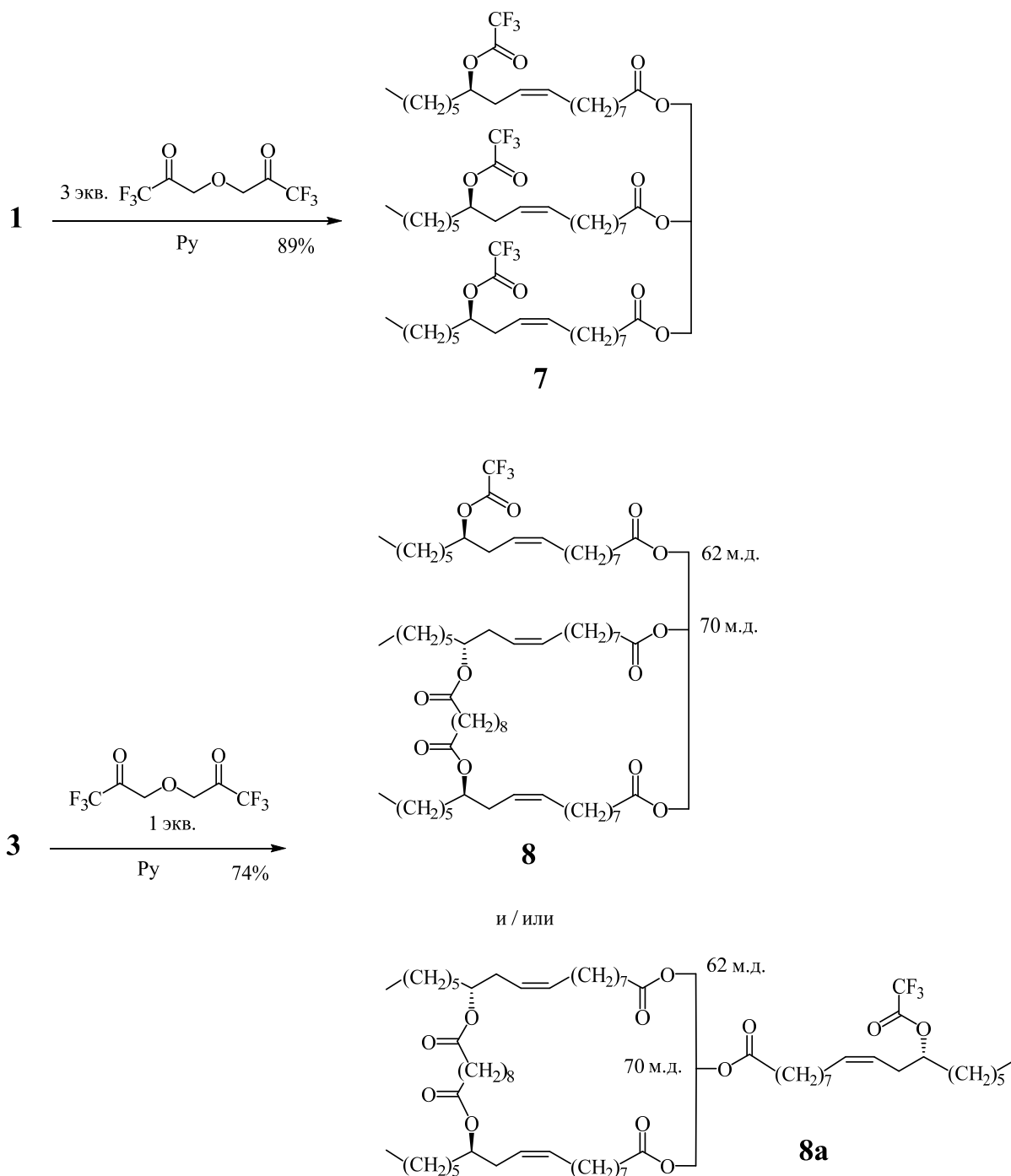
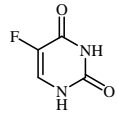


Схема 2.5

Предполагалось, что введение сильной электроноакцепторной $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})$ -группы повлияет на положение в спектрах химических сдвигов сигналов атомов углерода и водорода глицеринового фрагмента, а также сложноэфирных групп при нем. К сожалению, введение $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})$ -группы не сказалось существенно на значениях данных химических сдвигов.

Исследование цитотоксических свойств ТРК (**1**) и полученных из него соединений (**3**, **4**, **7**, **8**) проведены на материально-технической базе Института биохимии и генетики УФИЦ РАН в лаборатории молекулярной фармакологии и иммунологии в отношении условно-нормальных клеток (эмбриональные клетки почки человека, НЕК 293) и клеточных линий опухолевого происхождения (карцинома легкого, А-549; аденокарцинома протоков молочной железы, МСF-7; рак толстой кишки человека, НТС-116; гепатоцеллюлярная карцинома [92] человека НерG2). Результаты опытов представлены в таблице (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Цитотоксическая активность веществ (**1**, **3**, **4**, **7**, **8**)

Соединение	Растворимость (100% DMSO)	IC50, мкМ				
		Нек293	МСF-7	НТС-116	А549	НерG2
1	t=60°C, 60 min	>100	>100	>100	>100	>100
3	t=60°C, 60 min	15.57 ± 2.75	8.52 ± 2.83	8.86 ± 1.62	26.32 ± 1.88	64.39 ± 7.29
4	t=60°C, 60 min	>100	>100	>100	>100	>100
7	t=60°C, 60 min	>100	>100	>100	>100	>100
8	t=60°C, 60 min	31.65 ± 3.60	>100	23.94 ± 5.93	>100	>100
	t=60°C, 60 min	6.32 ± 0.71	1.00 ± 0.04*	1.91 ± 0.95*	0.98 ± 0.13*	3.86 ± 0.70*

Эксперименты проводились в одной биологической повторности. Данные в таблице представлены в виде среднего арифметического \pm SD.

Установлено, что соединение (6) токсично *in vitro* по отношению ко всем исследованным клеточным линиям. При этом наиболее чувствительными к данному соединению оказались линии MCF-7 и HTC-116. Соединение (8) проявило *in vitro* цитотоксичность к опухолевой линии HTC-116, при этом другие исследованные опухолевые линии не чувствительны к данному соединению. Следует отметить, что цитотоксичность этих соединений ниже по сравнению с 5-фторурацилом (контроль). Таким образом, синтезированные соединения представляют большой интерес для дальнейшего исследования в качестве потенциальных лекарственных препаратов.

2.1.2 Синтез гибридных оптически активных макроциклических лактонов из триглицерида рицинолевой кислоты и 2,6-пиридиндикарбоновой, щавелевой, сернистой и себациновой кислот

Получив положительные результаты по синтезу конъюгатов ТРК (1) с себациновой кислотой, мы запланировали осуществить синтезы аналогичных соединений с 2,6-пиридиндикарбоновой, щавелевой и сернистой кислотами. Эти кислоты были выбраны не случайно. Известно, что сложноэфирные производные 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты, в том числе макроциклические, обладают широким спектром фармакологической активности (антибактериальной, противовоспалительной, антикоагулянтной и противоопухолевой) и широко используются в химии комплексообразования [13, 66]. Ряд сложных эфиров щавелевой кислоты и замещённых фенолов используются в качестве хемосенсибилизаторов в комбинированной противоопухолевой терапии с цитостатиками при лечении лейкозов и лекарственно-устойчивых лейкозов [93]. Производные сернистой кислоты (органические сульфиты или сульфоксиды) применяются в качестве инсектицидов и биоцидов, для экстракции редких и флотации цветных металлов, в медицине, в производстве аминокластиков и других. [94]. Поэтому

введение остатков 2,6-пиридиндикарбоновой, щавелевой и сернистой кислот в молекулу касторового масла могло привести к получению потенциально полезных материалов для медицины и различных отраслей промышленности.

Установлено, что при [1+1]-конденсации ТРК (**1**) с 1 экв. ДХА 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты, оксалил- или тионилхлоридами в сухом CCl_4 при комнатной температуре в присутствии ДМФА и катализатора ДМАП образуются с высокими выходами макроциклические тетраэфиры (**9–11**), содержащие в боковой цепи остаток непрореагировавшей РК (Схема 2.6). Использование в реакции вместо ДМФА, который в отличие от аминов является относительно слабым основанием, добавок более основных пиридина (рК 5.23) [95] (как в опытах с дихлорангидридом малоновой кислоты) [2] и Et_3N (рК 9.80) (в случае янтарной, глутаровой, адипиновой [1] и себаценовой [83, 84] кислот) в данном случае неприемлемо, т.к. ведет к полному осмолению реакционной массы. Это, скорее всего, связано с тем, что 2,6-пиридиндикарбоновая (рК₁ 2.21), щавелевая (рК₁ 1.25) и сернистая (рК₁ 1.76) кислоты являются более сильными, чем малоновая (рК₁ 2.85), янтарная (рК₁ 4.19), глутаровая (рК₁ 4.34), адипиновая (рК 4.43) и себаценовая (рК₁ 4.55) и поэтому вызывают быструю поликонденсацию субстратов.

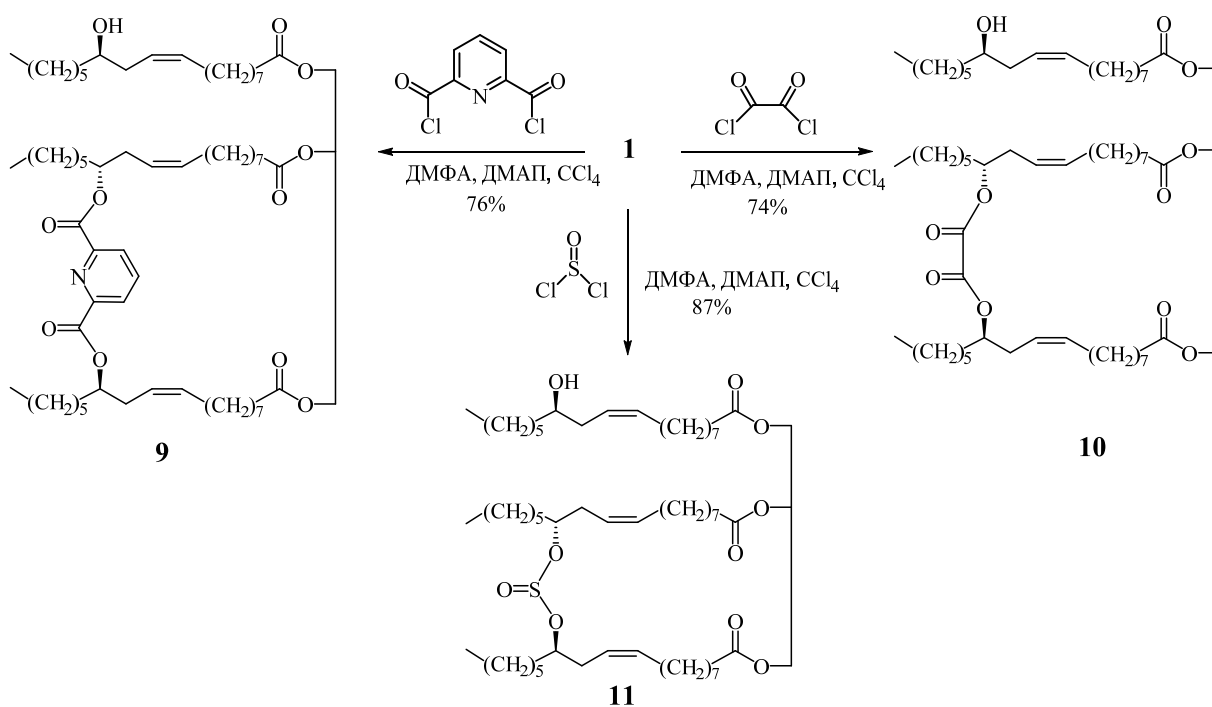


Схема 2.6

Доказательством образования тетраэфиров (**9-11**) служат следующие факты. В спектрах ЯМР ^1H наряду с мультиплетами с интенсивностью 1H, соответствующих фрагменту $>\text{CH}-\text{OH}$ [в областях 3.62–3.64 м.д. (для соединения **9**), 3.84–3.90 м.д. (для соединения **10**) и 3.56–3.62 м.д. (для соединения **11**)], присутствуют мультиплеты с интенсивностью 2H, соответствующие двум фрагментам $>\text{CH}-\text{OC}(\text{O})-$ [в областях 4.01–4.55 м.д. (для соединения **9**), 4.87–4.99 м.д. (для соединения **10**) и 4.21–4.54 м.д. (для соединения **11**)]. В спектрах ЯМР ^{13}C наряду с сигналами, соответствующими атомам углерода двойной связи C-11' и C-12' [127.83 и 130.14 м.д. (для соединения **9**), 127.93 и 130.03 м.д. (для соединения **10**), 128.04 и 129.96 м.д. (для соединения **11**)], появляются сигналы атомов углерода двойных связей в гомоаллильном положении к сложноэфирной группе [123.95 и 133.78 м.д. (для соединения **9**), 123.56 и 133.30 м.д. (для соединения **10**), 125.33 и 133.09 м.д. (для соединения **11**)]. Кроме того, дополнительно к сигналам сложноэфирных групп рицинолевой кислоты [172.73 и 173.14 м.д. (для соединения **9**), 172.82 и 173.22 м.д. (для соединения **10**)] добавляются сигналы образовавшихся сложноэфирных групп [163.96 м.д. (для соединения **9**), 157.94 м.д. (для соединения **10**)].

Попытка получить продукт [1+2]-конденсации ТРК (**1**) как с дихлорангидридом 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты, так и оксалил- и тионилхлоридами в присутствии пиридина, триэтиламина или ДМФА также закончилась полным осмолением реакционных масс. Использование же в реакции [1+1]-конденсации макроциклических спиртов (**9-11**) дихлорангидрида себаценовой кислоты в присутствии ДМФА приводило к образованию соответствующих макроциклических лактонов (**12-14**), содержащих в боковой цепи остаток рицинолевой кислоты, в которой гидроксильная группа замещена на остаток себаценовой кислоты (Схема 2.7).

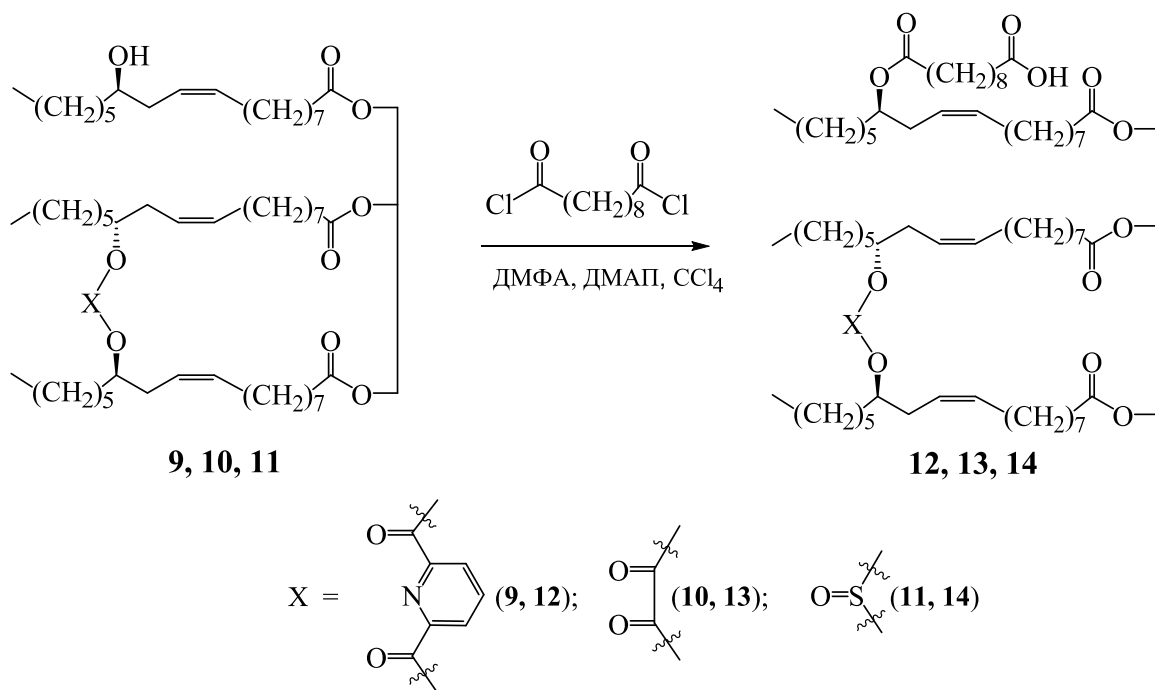


Схема 2.7

Доказательством образования лактонов (**12-14**) служат следующие факты. В спектрах ЯМР ^1H присутствует только мультиплеты с интенсивностью 3H, соответствующие трем фрагментам $>\text{CH}-\text{OC}(\text{O})-$ [в областях 4.04-4.55 м.д. (для соединения **12**), 4.85-4.98 м.д. (для соединения **13**), 4.68-4.85 м.д. (для соединения **14**)], а в спектрах ЯМР ^{13}C только сигналы атомов углерода двойных связей в гомоаллильном положении к сложноэфирной группе [123.95 и 133.78 м.д. (для соединения **12**), 123.56 и 133.30 м.д. (для соединения **13**), 125.33 и 133.09 м.д. (для соединения **14**)], а также присутствуют сигналы, соответствующие свободной карбоксильной группе [176.95 м.д. (для соединений **12** и **13**), 176.46 м.д. (для соединения **14**)].

Таким образом, разработаны методы синтеза с высокими выходами 6 макроциклических полилактонов, базирующиеся на последовательных реакциях [1+1]-конденсации ТРК с дихлорангидами 2,6-пиридиндикарбоновой, щавелевой и сернистой кислот, а затем с дихлорангидридом себаценовой кислоты [41] в четыреххлористом углероде в присутствии диметидформамида и N,N-диметиламинопиридина.

2.2 Синтез пиразолов и пиразолинов со сложноэфирными и гидразидными фрагментами в боковой цепи на основе рицинолевой кислоты

Известно [96-99], что пиразол и его производные в медицинской химии занимают приоритетное положение из-за широкого спектра фармакологических свойств: противогрибкового, противосудорожного, противомикробного, противотуберкулезного, противовирусного, противоопухолевого и противовоспалительного действия. Большое число производных пиразола используются в медицине как нестероидные противовоспалительные препараты, например, антипирин, метамизол, аминафеназон, фенилбутазон. Соединения с пиразольным или пиразолиновым фрагментами применяются как ингибиторы протеинкиназ [100], для предупреждения или лечения ряда болезней, предраковых или неопластических процессов, опухолевого ангиогенеза, кахексии и процессов, связанных с фактором некроза опухолей в лечении онкологических заболеваний. В ряду пиразолсодержащих соединений обнаружены также селективные экстрагенты палладия (II) [101].

В природе пиразольные производные практически не встречаются, обычно их получают синтетическим путем. В синтезе пиразолов широко применяются реакции конденсации производных гидразина с α,β -ненасыщенными кетонами [96], в том числе с гидразидами карбоновых кислот. Хотя последние известны более 100 лет, благодаря работам Курциуса и Штоле, тем не менее, интерес к ним возрос только в середине прошлого века, когда среди них были обнаружены соединения с различной биологической активностью, главным образом, противотуберкулезной. Тогда же появились многочисленные публикации по комплексообразованию гидразидов с ионами металлов [102].

Мы предположили [103], что природное касторовое масло, представляющее собой смесь триглицеридов линолевой, олеиновой и преобладающей (>80%) оптически чистой (9Z,12R)-12-гидроксиоктадец-9-еновой (рицинолевой) кислот,

может быть после несложных превращений переведено в ряд пиразольных производных.

С этой целью касторовое масло переэтерификацией в метаноле согласно [104] в присутствии TsOH было превращено в смесь метиловых эфиров вышеназванных кислот с содержанием основного метил-(9*Z*,12*R*)-12-гидроксиоктадец-9-еноата (**15**) 91%, содержание которого в смеси удалось увеличить вакуумной отгонкой легких фракций (смеси олеиновой, линолевой и других несодержащих гидроксильные группы кислот) до 96%.

Широко известно, что одним из наиболее часто применяемых в настоящее время методов синтеза пиразолинов и пиразолов на их основе является реакция циклоконденсации α,β -ненасыщенных виниловых кетонов с гидразином и его производными [96].

Для получения ключевого α,β -ненасыщенного кетона (**4**) метил рицинолеат (**2**), содержащий в своей структуре гомоаллильный спиртовый фрагмент, был окислен ранее описанным способом [105] в β,γ -ненасыщенный кетон (**3**), переведенный кипячением в CH₂Cl₂ в присутствии TsOH с высоким (95%) выходом в исключительно *E*-изомер сопряженного кетона (**17**) – реакционноспособный в реакции пиразолообразования винилкетон. Ранее α,β -ненасыщенный енон (**17**) получали из кетона (**16**) с умеренными выходами в присутствии эфирата трехфтористого бора либо последнего в смеси с пероксидом водорода [106].

Образовавшийся в результате единственный *E*-стереоизомерный α,β -ненасыщенный кетон (**17**) далее на воздухе при комнатной температуре в ледяной AcOH вовлекался в реакцию циклоконденсации со взятыми с большим избытком производными гидразина (**18-22**) различной природы и строения с образованием ряда пиразольных производных (**23-27**) с выходами 54-75% вместо ожидаемых производных пиразолинов. Это, по-видимому, объясняется легкостью окисления последних на воздухе в присутствии ледяной AcOH как катализатора, подобно тому, что наблюдалось в литературе [107].

Обнаружено влияние природы растворителя на степень гидрогенизации образующегося гетероцикла. Реакция α,β -енона (**17**) с гидразингидратом в ледяной уксусной кислоте протекает с образованием промежуточного пиразолоэфира (**29**), дальнейшая обработка которого избытком гидразингидрата в этаноле приводит к гидразидопиразольному производному (**30**). Взаимодействие эфира (**17**) с гидразингидратом в этаноле привело к образованию пиразолинового производного (**28**), содержащего гидразидный фрагмент (Схема 2.8).

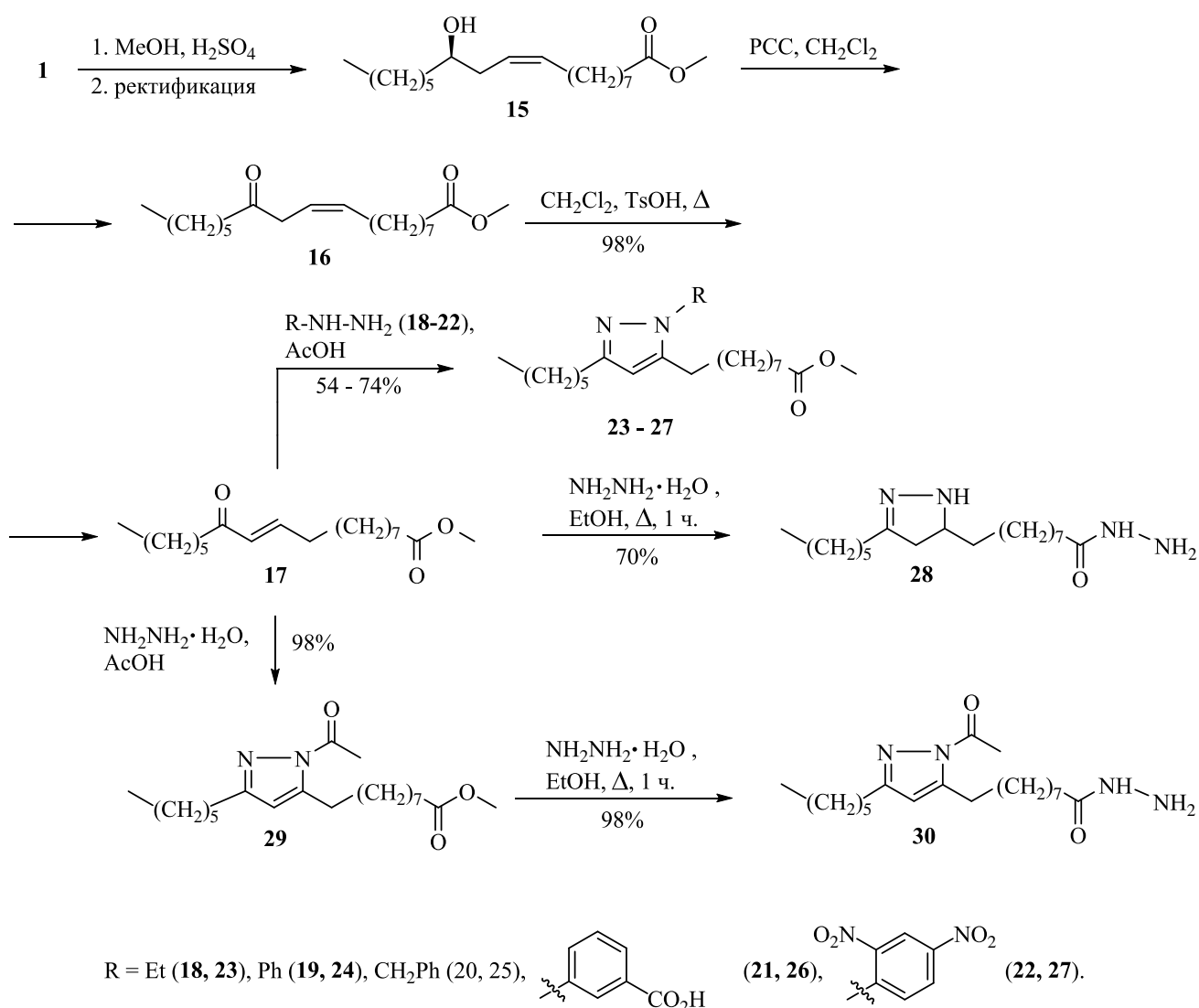


Схема 2.8

2.3 Однореакторный озонолитический синтез тозил- и N-ацилгидразонов (3R)-гидроксинонаноя из (R,Z)-(+)-12-гидрокси-9-октадеценовой кислоты

Из метилового эфира рицинолевой кислоты (**15**) 96%-ной химической чистоты щелочным гидролизом может быть легко получена РК (**31**), которая из-за наличия оптически чистого C-12 асимметрического центра, двух реакционноспособных функциональных групп (гидроксильной и карбоксильной) и кратной связи, несомненно, имеет значительный синтетический потенциал. К тому же, рицинолевая кислота (**31**) обладает антибактериальным, противовоспалительным, фунгицидным и противовирусным действием [108]. Ее используют для получения ундециленовой и себаценовой кислот, поверхностно-активных веществ, душистых, диспергирующих веществ, эмульгаторов и смачивающих средств, которые широко применяют в фармацевтической, химической, парфюмерно-косметической, текстильной и других отраслях промышленности. Соли, образованные цинком с остатком данной кислоты, используются в средствах личной гигиены, например, в дезодорантах. Рицинолевая кислота оказывает анальгезирующее действие [109], активирует рецептор EP₃ простагландина E₂ [110] и выступает в качестве специфического альгицида для контроля развития сине-зеленых водорослей [111].

Данных по озонолитическим превращениям (R)-(+)-рицинолевой кислоты нет, однако имеются примеры озонлиза ее производных. Так описано окисление озоном касторового масла с последующим восстановлением пероксидных продуктов озонлиза (ППО) NaBH₄ [105], Me₂S [113] или NH₂OH·HCl и NH₂NHC(O)NH₂·HCl [114], триацетильного производного касторового масла с восстановлением ППО NaBH₄ и NaBH(OAc)₃ или NH₂OH·HCl и NH₂NHC(O)NH₂·HCl [114], а также метилового эфира рицинолевой кислоты с последующим с восстановлением ППО NaBH₄ [115] или электрохимически на Pb-электроре [115, 116].

Настоящая работа посвящена разработке одnoreакторного озонолитического синтеза ряда тозил- и N-ацил гидразонов из дизамещенного природного алкена – (*R*)-(+)-рицинолевой кислоты (**31**).

В последнее время интерес к N-ацилгидразонам резко возрос из-за выявленных разнообразных и существенных биологических свойств, включая противогрибковую, антибактериальную, противовоспалительную, противотуберкулезную, противоопухолевую и пестицидную активность. [13, 117, 118]. Тозилгидразоны как синтетические аналоги алифатических соединений применяют для генерирования карбенов *in situ* в мягких условиях через стадию образования азинов. Исходя из тозилгидразонов описано получение стерически затрудненных эфиров [119]. К тому же эти соединения используют для алкилирования азолов [120].

Общая схема синтеза [121] включает в себя озонлиз субстрата (**31**) при 0°C [74] в CH₂Cl₂ и обработку образующихся промежуточных пероксидов 3.5 экв. гидразидов изоникотиновой (**32**), никотиновой (**33**) и салициловой (**34**) кислот либо тозилгидразидом (**35**) (Схема 2.9).

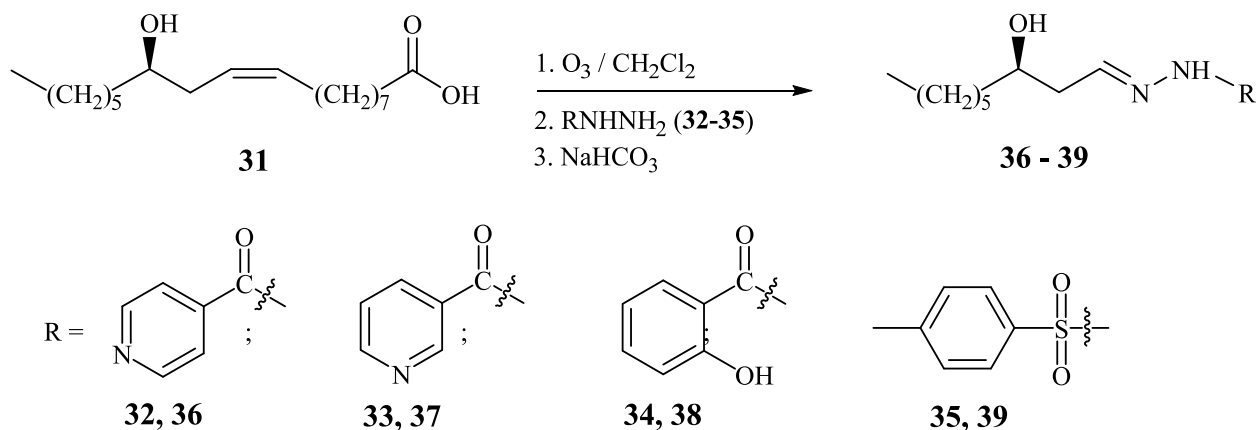


Схема 2.9

Установлено, что после исчезновения пероксидов и последующего выдерживания реакции в течение 3 суток при комнатной температуре, промывания реакционной смеси водным раствором NaHCO₃ (для удаления побочных ахиральных карбоксилсодержащих соединений) образуются с

хорошими выходами целевые соединения – гидроксилсодержащие тозил- (39) и N-ацилгидразоны (36-38) в виде единственных C=N- стереоизомеров, наиболее вероятно, *анти*-конфигурации.

Таким образом, исходя из доступной оптически чистой (R,Z)-(+)-12-гидрокси-9-октадеценовой кислоты, разработан практичный одnoreакторный озонолитический синтез потенциально биологически и фармакологически активных тозил- N-ацилгидразоновых производных (3R)-гидроксинонаняля.

2.4 Превращения пероксидных продуктов озонлиза циклооктена под действием дигидразида себаценовой кислоты

В литературе на большом количестве примеров показано, что ацилгидразонные фрагменты присутствуют во многих биологически активных молекулах и отвечают за разнообразные виды фармакологической активности: антибактериальной, противотуберкулезной, противогрибковой, противоопухолевой, противовоспалительной, противосудорожной, противовирусной и антипротозойной [122]. В связи с этим нами ведутся исследования по получению новых ацилгидразонов, в том числе макроциклических, с целью поиска соединений-лидеров с различными биологическими свойствами.

Ранее в лаборатории биорегуляторов насекомых УФИХ УФИЦ РАН [9-12] разработан новый метод синтеза потенциально биологически активных макролидов (А), в том числе хиральных, с дигидразидными фрагментами. Этот метод (Схема 2.10) основан на [1+1]-конденсации ахиральных (доступных из тетрагидропирана и его 4-метилразветвленного аналога) и оптически активных (из *L*-ментола, Δ^3 -карена и (+)- и (-)- α -пиненов) α,ω -дикетоннов (В), содержащих одну или 2 сложноэфирные группы, с гидразидами ряда дикарбоновых кислот. При этом оптимальными условиями для осуществления реакции [1+1]-конденсации являлись комнатная температура, и сильное разбавление реакционной смеси в диоксане при мольном соотношении субстрат–реагент–растворитель 1 : 1 : 100 (Схема 2.10).

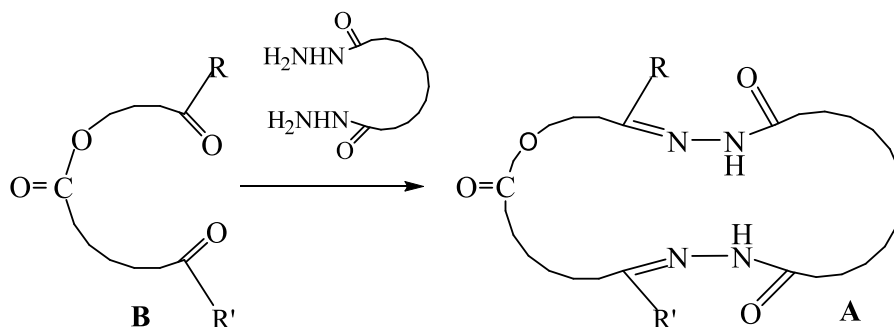


Схема 2.10

Цель работы заключалась в изучении превращений пероксидных продуктов озонлиза циклооктена (**40**) под действием дигидразида себациновой кислоты (**41**) [123]. Мы попытались распространить метод [1+1]-конденсации на октандиаль (**42**) в реакции с дигидразидом (**41**). Диальдегид (**42**) в свою очередь был получен восстановлением пероксидных продуктов озонлиза циклооктена (**40**) водородом над катализатором Линдлара. В результате происходило лишь осмоление, образования продуктов не наблюдали (Схема 2.11).

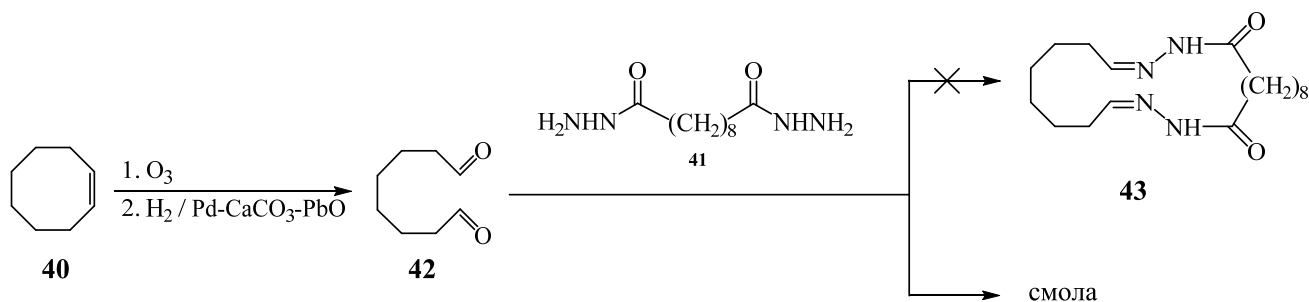


Схема 2.11

В продолжение исследований по разработке одnoreакторного метода синтеза макроцикла (**43**), содержащего 2 ацилгидразонных фрагмента, нами было осуществлено окисление озонем циклооктена (**40**) при 0°C в 3 растворителях различной природы (MeOH, CH₂Cl₂, ТГФ) с последующей обработкой промежуточно образующихся пероксидов двухмольным количеством дигидразида (**41**) с сохранением условия сильного разбавления реакционной смеси в соотношении субстрат-реагент-растворитель 1:2:100.

Предполагалось получение целевого диацилгидразонного макроцикла (**43**) хотя бы с умеренным выходом. Однако в итоге было установлено, что во всех 3 растворителях образуются с хорошими выходами только ациклические продукты: в метаноле – гидразидоэфир (**44**), в хлористом метиле – гидразидокислота (**45**), в ТГФ – биологически активная пробковая кислота (**46**).

Предполагаемая схема синтеза соединений (**44-46**) (Схема 2.12) включает начальную стадию, когда дигидразид (**41**) выступает в качестве дегидратирующего агента для α -метоксигидропероксида (**47**) или катализатора изомеризации озонида (**48**) и димерного пероксида (**49**) [124], причем в последнем случае исключительно до кислоты (**46**). На следующей стадии дигидразид (**41**) выступает в качестве реагента в реакции конденсации промежуточно образующихся производных альдегидов (**49**) и (**50**) до диацилгидразонов (**43**) и (**44**).

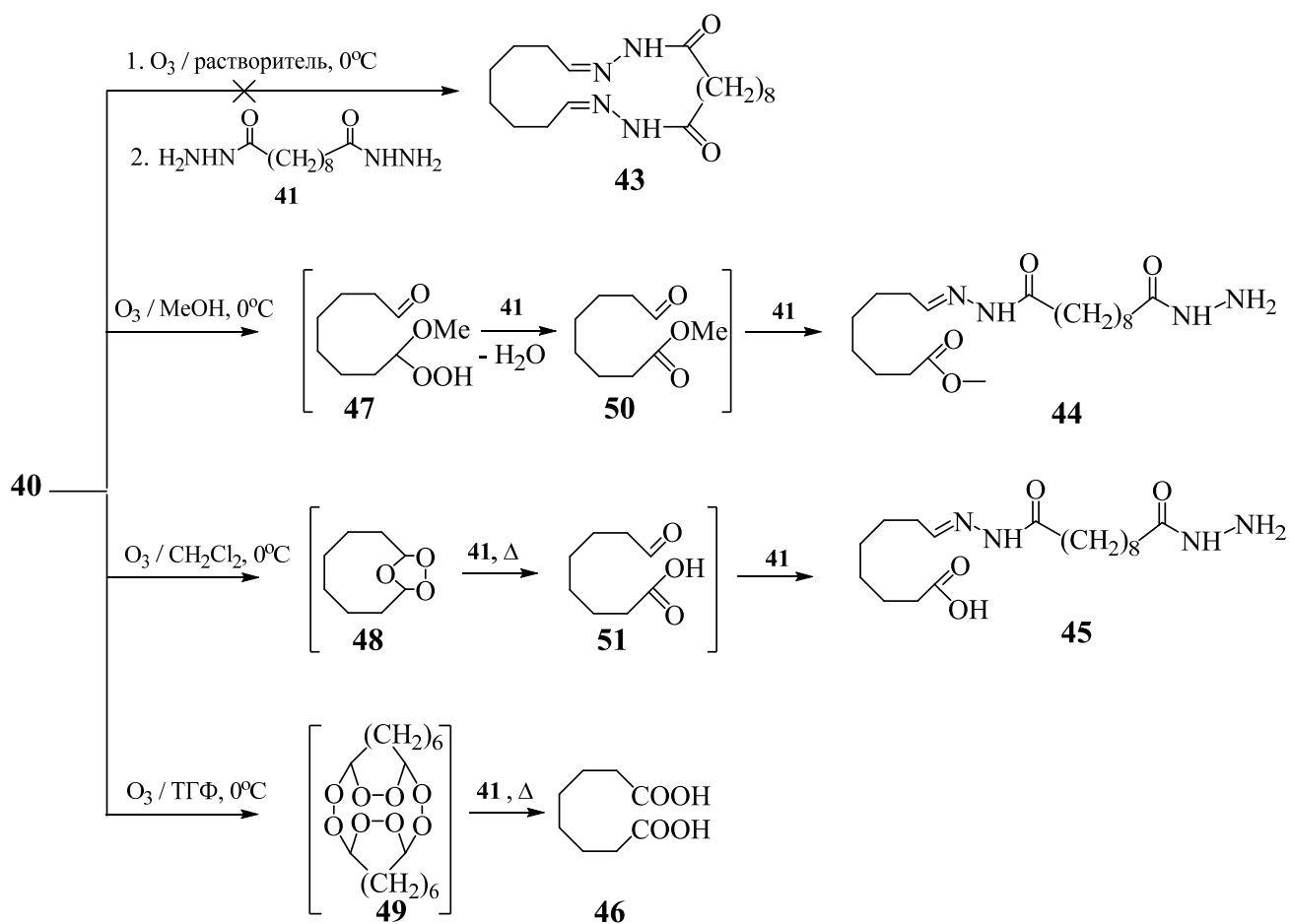


Схема 2.12

Из литературы [125] известно, что для ацилгидразонов карбонильных соединений возможны 4 пространственных изомера, отличающихся друг от друга расположением заместителей относительно связи C=N (геометрическая (*E/Z*)-изомерия) и связи C–N амидного фрагмента (конформационная (*E/Z*)-изомерия). В наших экспериментах получена эквимольная смесь *E*- и *Z*-изомеров диметилового эфира (**44**), что определено на основании соотношения интегральных интенсивностей триплетов при 7.15 м.д. (2H) и 2 триплетов при 7.26 м.д. (1H) и 7.37 м.д. (1H), соответствующих *Z*-и *E*-изомерам. Подобная картина наблюдалась и для кислоты (**45**): равные интегральные интенсивности триплетов при 7.19 м.д. (2H) и 2 триплетов при 7.25 м.д. (1H) и 7.44 м.д. (1H), соответствующих *Z*-и *E*-изомерам.

Таким образом, варьируя только природой растворителя, при использовании одних и тех же субстрата (циклооктен) (**40**) и реагента (дигидразид себаценовой кислоты) получены три разнофункционализированных производных циклооктена (**44-46**).

2.5 Превращения пероксидных продуктов озонлиза (*R*)-3-метил-*пара*-ментена в присутствии дигидразида себаценовой кислоты

Известно, что *N*-ацилгидразоны из-за присутствия в молекулах взаимно связанных карбонильной и азометиновой (-NH–N=CH-) групп являются перспективными биоактивными соединениями [122], причем основным методом их синтеза является конденсация с карбонильными производными (альдегидами или кетонами) гидразидов карбоновых кислот в органических растворителях, преимущественно спиртового типа [41].

В данной работе была поставлена цель изучить превращения пероксидных продуктов озонлиза доступного из природного *L*-ментола (**52**) (*ee* 100 %) тетразамещенного алкена – (*R*)-3-метил-*пара*-ментена (**53**) [126] – под действием дигидразида себаценовой кислоты (**41**) в растворителях различной природы. При

этом предполагалось, что гидразидный реагент, как гидридный восстановитель, вначале восстанавливает промежуточно образующиеся пероксиды в α,ω -метилизопропилкетон (**54**), который, в свою очередь, может вовлекаться в реакции конденсации по той или иной или даже обоим карбонильным группам с реагентом. Наиболее интересным, с нашей точки зрения, являлось образование продукта [1+1]-конденсации – 20-членного диацилгидразонного макрогетероцикла (**55**), что позволяло создать его одnoreакторный синтез. Полифункциональные азот- и кислородсодержащие макрогетероциклы, в свою очередь, обладают широким спектром биологической активности и комплексообразующими свойствами [4].

Нами установлено [127], что обработка пероксидных продуктов озонлиза тетразамещенного алкена (**53**) в апротонных растворителях (смеси диоксана-диэтиловый эфир, 1:1) приводит после выделения к образованию смеси (4*R*)-4,8-диметилнонан-2,7-диона (**54**) и продукта его [2+1]-конденсации с реагентом (**41**) – (6*R*,25*R*)-2,6,8,23,25,29-гексаметил-3,11,20,28-тетраоксо-9,10,21,22-тетрааза-триаконта-8*E*,22*E*-диена (**56**), разделенной методом декантации при обработке диэтиловым эфиром. В декантате идентифицирован дикетон (**54**) (выход 40%), а в осадке – диацилгидразон (**56**) (выход 15%). Для повышения растворимости дигидразида себациновой кислоты (**41**) в реакционную смесь дополнительно добавляли 1 экв. воды, а для ускорения процесса гидразонообразования – в каталитических количествах $ZnCl_2$ (Схема 2.13).

Продукт [1+2]-конденсации дигидразида (**41**) по метилкетонному фрагменту соединения (**56**) был получен с более высоким (53%) выходом взаимодействием последнего в смеси 4:1 диоксан-метанол в условиях высокого разбавления при участии хлорида цинка как катализатора. Наблюдаемая в работе в реакциях гидразонообразования инертность изопропилкетонного фрагмента в сравнении с метилкетонным в дикетоне (**54**) объясняется, очевидно, стереоэлектронными факторами. С одной стороны, более объемная (по сравнению с метильной) изопропильная группа затрудняет подход нуклеофила (дигидразида себациновой кислоты) к оксо-группе соединения (**54**). С другой,

наличие обладающего более положительным индуктивным эффектом изопропильного заместителя приводит к большей компенсации частичного положительного заряда на карбонильном атоме углерода и затрудняет атаку нуклеофилом [11].

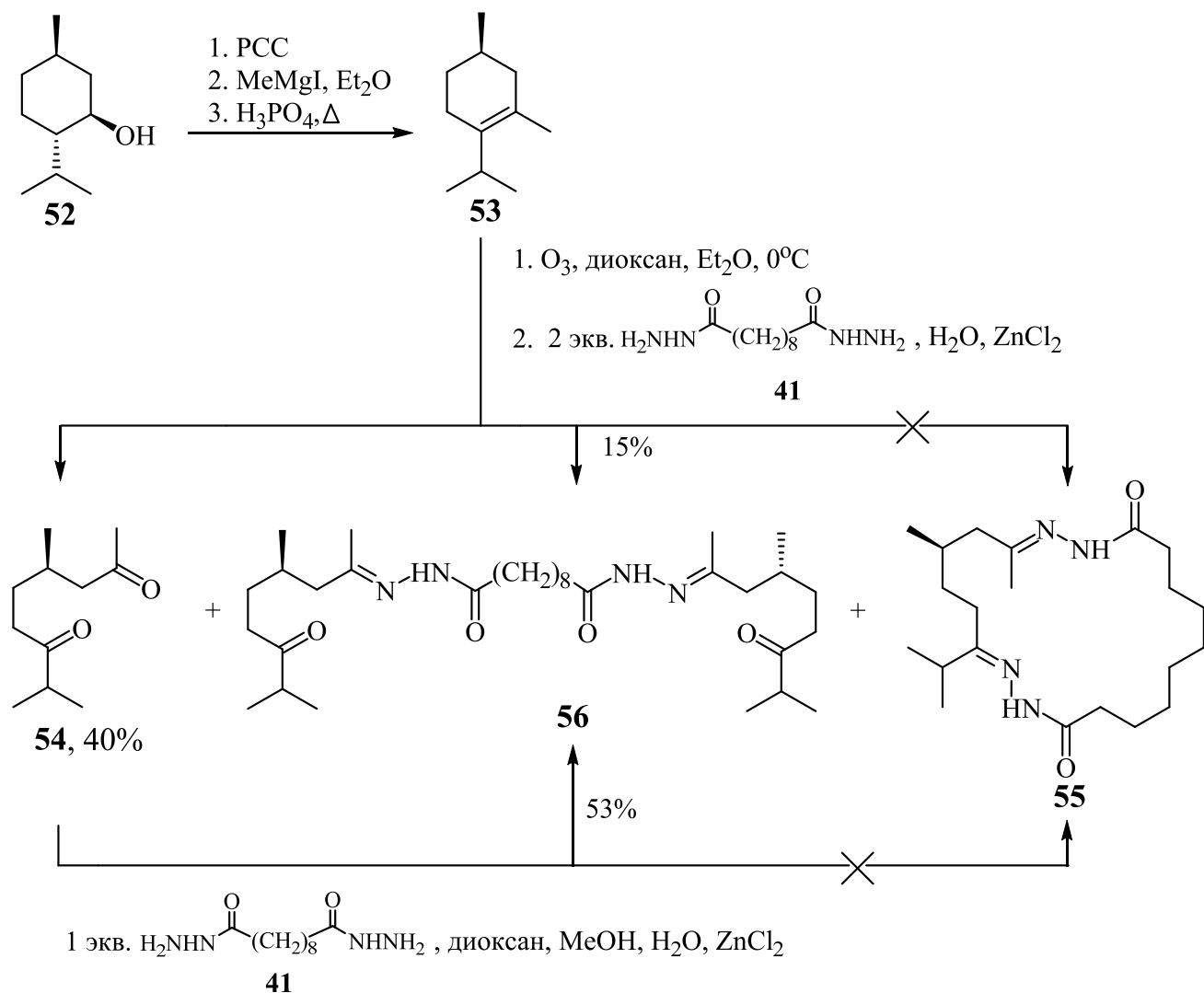


Схема 2.13

Таким образом, исследование превращений пероксидных продуктов озонлиза (*R*)-3-метил-*para*-ментена под действием дигидразида себациновой кислоты в смеси диоксан-диэтиловый эфир показало, что они протекают ступенчато: вначале образуется в 4,8-диметилнонан-2,7-дион, который далее вступая в реакцию. [2+1]-конденсации по метилкетонному фрагменту, превращается в соответствующий диацилогидразонодиизопропилкетон.

2.6 Первый пример одnoreакторного озонолитического синтеза макроциклического диацилгидразона из (+)- α -пинена

В продолжение исследований для разработки одnoreакторного синтеза макрогетероцикла с двумя ацилгидразонными фрагментами (**58**) нами было выполнено окисление эквимолярным количеством озона (+)- α -пинена (**57**) при 0°C в MeOH с последующей обработкой промежуточно образующихся пероксидов двухмольным количеством дигидразида себаценовой кислоты (**41**). Выдерживание реакционной смеси при комнатной температуре сопровождалось исчезновением пероксидов (через 48 ч) и образованием на 7 сутки сильнополярных продуктов (R_f 0.1 МТБЭ:ПЭ, 3:1).

Обработка CH_2Cl_2 остатка реакционной смеси после удаления метанола и последующая фильтрация приводила после упаривания фильтрата с выходом 43% к целевому 20-членному макрогетероциклу (**58**) с двумя ацилгидразонными фрагментами в виде эквимолярной смеси *син/анти*-изомеров. Умеренный выход целевого макрогетероцикла (**58**) объясняется, по видимому, побочно образующимися линейными продуктами конденсации промежуточно образующегося кетоальдегида (**59**) с гидразидным реагентом (Схема 2.14).

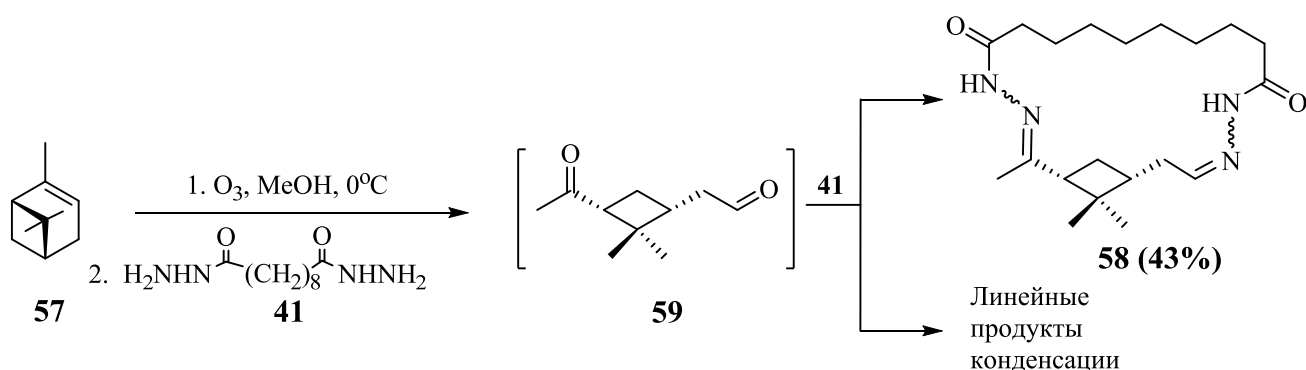


Схема 2.14

Таким образом, нами впервые выполнено прямое одnoreакторное озонолитическое превращение природного тризамещенного алкена (+)- α -пинена

в оптически активный 20-членный макрогетероцикл с двумя ацигидразонными фрагментами.

ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

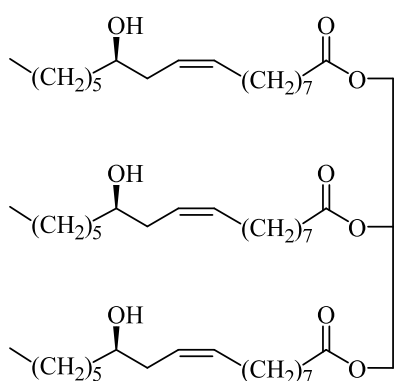
В работе использовали оборудование регионального центра коллективного пользования «Химия» и «Агидель» Уфимского федерального исследовательского центра РАН. ИК-спектры записывали на приборе **Shimadzu IR-Prestige-21** (Shimadzu Corporation, Япония, 2008), инфракрасный спектрометр с Фурье преобразованием. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на импульсном спектрометре **Quantum-1 Plus** (Q.One Instruments Ltd., Китай, 2024) с рабочей частотой 399.85 МГц (^1H), 100.54 (^{13}C) с использованием 5-мм широкополосного датчика с Z-градиентом при постоянной температуре образца 298К; на спектрометре высокого разрешения **Bruker Avance III** (Bruker Corporation, США, 2010) с рабочей частотой 500.13 МГц (^1H), 125.47 МГц (^{13}C) с использованием 5-мм широкополосного датчика с Z-градиентом при постоянной температуре образца 298К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C приведены в миллионных долях относительно сигнала внутреннего стандарта (ТМС). Калибровка относительно сигналов CDCl_3 для ^{13}C (средний сигнал δ 77.00 миллионных долей) и сигналов примеси протонов в CDCl_3 для ^1H (сигнал δ 7.27 миллионных долей). Масс-спектры регистрировали на приборе **Shimadzu LCMS 2010 EV** (Shimadzu Corporation, Япония, 2002) (шприцевой ввод, раствор образца в ацетонитриле либо CHCl_3 элюент – ацетонитрил:вода 95:5 при расходе 0.1 мл/мин), в режимах регистрации положительных и отрицательных ионов методом ХИАД (APCI). Температура интерфейса 250°C, CDL 230°C, нагревателя 200°C, скорость и температура осушающего газа (азот) 1.5 л в мин. и 250°C соответственно; на квадруполь-времяпролетном хроматомасс-спектрометре **Agilent LC/QTOF 6530** (Agilent Technologies, США, 2021) (автоматический шприцевой ввод, раствор образца в ацетонитриле. Элюент вода+0.1% муравьиная кислота (А):ацетонитрил+0.1% муравьиная кислота (В), скорость потока 0.5 мл/мин, соотношение растворителей (А:В) 95:5 (0-1 мин, 14.1-15 мин), 0:100 (10-14 мин). Температура и скорость потока распыляющего газа (небулайзер, азот) 300°C и 10 л/мин соответственно, хроматографическая

колонка C18 ZorbaxExtend-C18 (2.1 мм, 50 мм, 1.8 мкм). в режимах регистрации положительных и отрицательных ионов методом ИЭР (ESI). Оптическое вращение измеряли на поляриметре **Perkin Elmer-141-МС**. (Perkin Elmer Inc., США, 2003). Элементный анализ выполняли на автоматическом элементном анализаторе **CHNS Euro EA 3100** (EuroVector, Италия, 2021). Хроматографический анализ выполняли на газовом хроматографе **Agilent 8860GC** (Agilent Technologies, США, 2018), (колонка Agilent SolgelWAX, 30 м, диаметр 0.25 мм, газ носитель – гелий, 1 мл в минуту. Программирование температуры: 50°C – 3 минуты, нагрев 10°C в минут, изотерма 300°C – 5 минут, пламенно-ионизационный детектор (ПВД). Озонолиз проводили на озонаторе **ОГВК-02К** (ООО «МЭЛП», Россия, 2023), производительность по озону при окружающей температуре воздуха 20°C – 20 ммоль в час при расходе 10 л смеси в час. Контроль ТСХ осуществляли на **SiO₂-пластинах** марки Sorbfil (Россия) элюент – гексан–метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ), проявитель – серноокислый раствор анисового альдегида. Для колоночной хроматографии применяли **SiO₂** (70–230 мкр) марки Lancaster (Великобритания).

3.1 Описание экспериментов к разделу 2.1

3.1.1 Описание экспериментов к разделу 2.1.1

Глицерил три-(12R-гидрокси-9Z-октадеcanoат) (1).



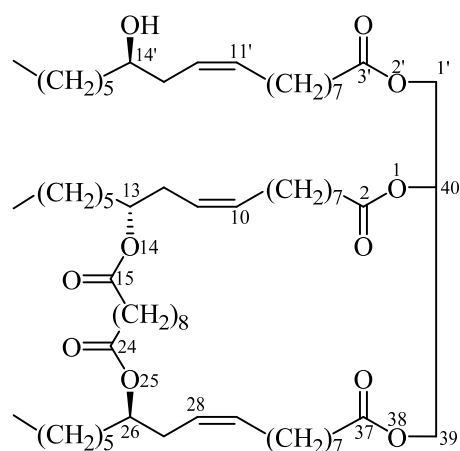
$[\alpha]_D^{20} +2.0$ (c 0.1, CHCl_3). ИК (ν , cm^{-1}): 1733, 1746 ($\text{C}=\text{O}$), 3420 (OH). Спектр ЯМР ^1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.85 (т, J 6.5 Гц, 9H, H-18), 1.20–1.39 (м, 48H, H-4÷H-7, H-14÷H-17), 1.41–1.49 (м, 6H, H-13), 1.52–1.62 (м, 6H, H-3), 1.95–2.09 (м, 6H, H-8), 2.15–2.24 (м, 6H, H-11), 2.28 (т, J 7.4 Гц, 6H, H-2), 2.38 (уш.с,

3H, OH), 3.52–3.65 (м, 3H, H-12), 4.15–4.30 (м, 4H, H-1', H-3'), 5.25–5.31 (м, 1H, H-2'), 5.36–5.58 (м, 6H, H-9, H-10). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 13.80 (CH_3 , C-18),

22.34, 24.52, 25.42, 26.89, 27.07, 28.74, 28.81, 29.10, 29.30, 31.58, 33.69, 33.84, 35.03 (CH₂, C-2÷C-8, C-13÷C-17), 36.50 (CH₂, C-11), 61.81 (CH₂, C-1', C-3'), 68.64 (CH, C-2'), 71.16 (CH, C-12), 125.20 (CH, C-10), 132.43 (CH, C-9), 172.54, 172.95 (C, C-1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 933.80 (100) [M+H]⁺, 915.85 (50) [M+H-H₂O]⁺, вычислено для C₅₇H₁₀₄O₉: 933.43. Найдено, %: C, 73.18; H, 11.35. Вычислено для C₅₇H₁₀₄O₉, %: C, 73.31; H, 11.15.

Общая методика получения макроциклических тетраэфиров 3 и 4. К раствору 2.00 г (2.1 ммоль) ТРК (1) в 40 мл сухого CCl₄ (Ar) и 0.42 г (4.2 ммоль) сухого Et₃N добавляли раствор 0.25 г (2.1 ммоль) (для соединения (3)) или 0.50 г (4.2 ммоль) (для соединения (4)) ДХА себациновой кислоты (2), полученного согласно, в 2 мл абс. Et₂O и 0.05 г (0.42 ммоль) ДМАП. Смесь кипятили в течение 48 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 200 мл CH₂Cl₂, промывали насыщенным раствором NaCl до pH 7, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали. Остаток промывали петролейным эфиром (40-70°C).

13R,26R-Дигексил-40-(2'-окса-3'-оксо-14'R-гидроксиэйкоз-11'Z-ен-1'-ил)-1,14,25,38-тетраокса-2,15,24,37-тетраоксоциклотетратрикоза-10Z,28Z-диен (3). Получили 1.80 г (78%), вязкое масло, $R_f = 0.55$ (SiO₂, гексан:МТБЭ=5:1), $[\alpha]_D^{20} +4.0$ (c 0.1, CHCl₃). ИК (ν , см⁻¹): 1735, 1742 (C=O), 3520 (OH). Спектр ЯМР

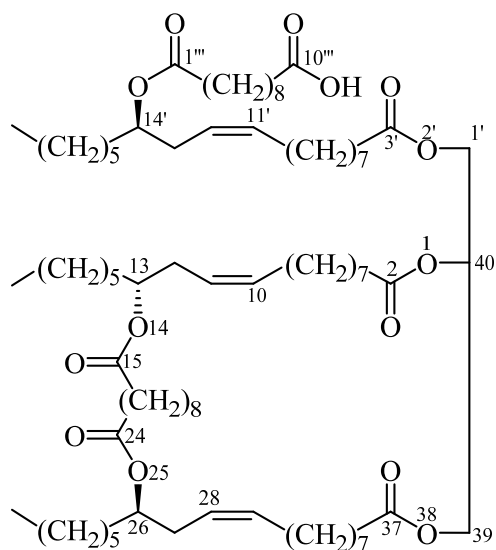


¹H (J , Гц, δ , м.д.): 0.87 (т, J 6.0 Гц, 9H, H-20', H-6''), 1.23–1.65 (м, 72H, H-4÷H-8, H-17÷H-22, H-31÷H-35, H-5'÷H-9', H-15'÷H-19', H-1''÷H-5''), 1.95–2.11 (м, 6H, H-9, H-30, H-10'), 2.18–2.26 (м, 6H, H-12, H-27, H-13'), 2.29 (т, J 7.5 Гц, 10H, H-3, H-16, H-23, H-36, H-4'), 2.97 (уш.с, 1H, OH), 3.58–3.63 (м, 1H, H-14'), 4.09–4.30 (м, 4H, H-39, H-1'), 4.84–4.89 (м, 2H, H-13, H-26), 5.22–5.56 (м, 7H,

H-10, H-11, H-28, H-29, H-40, H-11', H-12'). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д.): 14.09 (CH₃, C-20', C-6''), 22.57, 22.62, 24.81, 24.95, 25.09, 25.19, 25.35, 25.72, 27.35, 27.38,

29.04, 29.09, 29.14, 29.35, 29.48, 29.56, 29.59, 29.69, 31.74, 31.84, 32.00, 33.53, 33.63, 34.01, 34.17, 34.38, 34.67, 35.37, 36.86 (CH₂, C-3÷C-9, C-12, C-16÷C-23, C-27, C-30÷C-36, C-4'÷C-10', C-13', C-15'÷C-20', C-1''÷C-5''), 60.11 (CH₂, C-39), 62.11 (CH₂, C-1'), 68.88 (CH, C-14'), 71.49 (CH, C-40), 73.67 (CH, C-13, C-26), 123.35 (CH, C-11, C-28), 125.28 (CH, C-12'), 132.48 (CH, C-11'), 133.29 (CH, C-10, C-29), 172.84 (C, C-37, C-3'), 173.26 (C, C-2), 173.57 (C, C-15, C-24). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %) m/z : 1099.86 (2) [M+H]⁺, 1081.86 (100) [M+H-H₂O]⁺, 281.25 (10) [M-C₄₉H₈₅O₉]⁺, вычислено для C₆₇H₁₁₈O₁₁: 1099.65. Найдено, %: C, 73.08; H, 10.85. Вычислено для C₆₇H₁₁₈O₁₁, %: C, 73.18; H, 10.81.

13R,26R-Дигексил-40-(2'-окса-3'-оксо-14'R-(1''',10'''-диоксо-10'''-гидроксидеканокси)эйкоз-11'Z-ен-1'-ил)-1,14,25,38-тетраокса-2,15,24,37-тетраоксоциклотетратрикоза-10Z,28Z-диен (4). Получили 2.10 г (82%), вязкое масло, R_f = 0.43 (SiO₂, гексан:МТБЭ = 5:1), $[\alpha]_D^{20} + 6.0$ (с 0.1, CHCl₃) ИК (ν , см⁻¹): 1735, 1742



(C=O). Спектр ЯМР ¹H (J , Гц, δ , м.д.): 0.84 (т, J 6.5 Гц, 9H, H-20', H-6''), 1.24–1.63 (м, 84H, H-4÷H-8, H-17÷H-22, H-31÷H-35, H-5'÷H-9', H-15'÷H-19', H-1''÷H-5'', H-3'''÷H-8'''), 1.95–2.08 (м, 6H, H-9, H-30, H-10'), 2.20–2.38 (м, 20H, H-3, H-12, H-16, H-23, H-27, H-36, H-4', H-13', H-2''', H-9'''), 4.09–4.32 (м, 4H, H-39, H-1'), 4.84–4.89 (м, 3H, H-13, H-26, H-14'), 5.22–5.53 (м, 7H, H-10, H-11, H-28, H-29, H-40, H-11', H-12').

Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д.): 14.06 (CH₃, C-6'', C-20'), 22.56, 24.65, 24.82, 24.85, 25.07, 25.34, 25.62, 26.92, 27.19, 27.34, 28.35, 28.91, 29.07, 29.13, 29.54, 29.69, 31.51, 31.58, 31.74, 31.98, 33.61, 33.99, 34.15, 34.35, 34.64 (CH₂, C-3÷C-9, C-12, C-16÷C-23, C-27, C-30÷C-36, C-4'÷C-10', C-13', C-15'÷C-20', C-1''÷C-5'', C-2'''÷C-9'''), 60.11 (CH₂, C-39), 62.09 (CH₂, C-1'), 68.89 (CH, C-14'), 71.50 (CH, C-40), 73.69 (CH, C-13, C-26), 124.34 (CH, C-11, C-28, C-12'), 132.46 (CH, C-10, C-29, C-11'), 172.85 (C, C-37, C-3'), 173.25 (C, C-2),

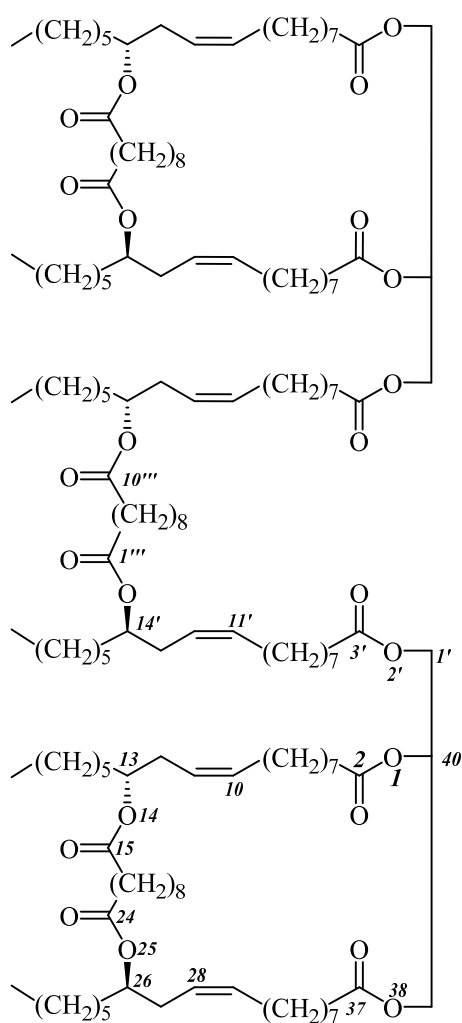
173.55 (С, С-15, С-24, С-1'''), 179.17 (С, С-10'''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %) m/z : 465.35 (100) $[M-C_{49}H_{85}O_9]^+$, 801.62 (17) $[M-C_{28}H_{49}O_6]^+$, вычислено для $C_{77}H_{134}O_{14}$: 1283.88. Найдено, %: С, 72.32; Н, 10.50. Вычислено для $C_{77}H_{134}O_{14}$, %: С, 72.04; Н, 10.52.

Методика а). К раствору 2.31 г (2.1 ммоль) макроциклического спирта (3) в 40 мл сухого CCl_4 (Ar) и 0.42 г (4.2 ммоль) сухого Et_3N добавляли раствор 0.25 г (2.1 ммоль) ДХА себациновой кислоты (2) в 2 мл абс. Et_2O с добавкой 0.05 г (0.42 ммоль) ДМАП. Смесь кипятили в течение 48 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 200 мл CH_2Cl_2 , промывали насыщенным раствором $NaCl$ до pH 7, высушивали Na_2SO_4 и упаривали. Остаток промывали декантацией ПЭ (3×30 мл). Получили 2.36 г (88%) продукта (4) в виде вязкого масла, спектральные характеристики которого идентичны описанным выше.

Методика б). К раствору 2.00 г (2.1 ммоль) сухого ТРК (1) в 40 мл сухого CCl_4 (Ar) и 0.42 г (4.2 ммоль) сухого Et_3N добавляли раствор 0.25 г (2.1 ммоль) ДХА себациновой кислоты (2) в 2 мл абс. Et_2O с добавкой 0.10 г (0.84 ммоль) ДМАП. Смесь кипятили в течение 48 ч, охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли еще 0.25 г (2.1 ммоль) ДХА себациновой кислоты (2) в 2 мл абс. Et_2O и кипятили еще 48 ч. После чего охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 200 мл CH_2Cl_2 , промывали насыщенным раствором $NaCl$ до pH 7, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток промывали петролейным эфиром (40-70°C). Получили 2.31 г (86%) продукта (4) в виде вязкого масла, спектральные характеристики которого идентичны описанным выше.

Бис(13R,26R-Дигексил-40-(2'-окса-3'-оксоэйкоз-11'Z-ен-1'-ил)-1,14,25,38-тетраокса-2,15,24,37-тетраоксоциклотетратрикоза-10Z,28Z-диен-14'R-ил)-1''',10'''-деканоат (6). К раствору 1.10 г (1.0 ммоль) соединения (3) в 30 мл сухого CCl_4 (аргон) и 0.21 г (2.1 ммоль) сухого Et_3N добавляли раствор 1.30 г (1.0 ммоль) свежеприготовленного хлорангидрида кислоты (5) [получен кипячением раствора 1.28 г (1.0 ммоль) кислоты (4) в 30 мл сухого $CHCl_3$ в присутствии 0.1 мл (1.3 ммоль) $SOCl_2$] и кристаллика ДМАП. ИК-спектр (ν ,

см⁻¹): 1730, 1742 (C=O), 1799 (COCl)], в 2 мл абс. Et₂O и 0.025 г (0.21 ммоль) ДМАП. Смесь кипятили в течение 48 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 100 мл CH₂Cl₂, промывали насыщенным раствором NaCl до pH 7, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали. Остаток промывали петролейным эфиром (40–70°C). Получили 1.82 г (77%), вязкое масло, *R_f* = 0.75 (SiO₂, гексан:МТБЭ=5:1), [α]_D²⁰ -2.0 (с 0.1, CHCl₃). ИК (ν, см⁻¹): 1735, 1742 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (*J*, Гц, δ, м.д.): 0.85 (т, *J* 6.5 Гц, 18H, H-20', H-6''), 1.21–1.62 (м,

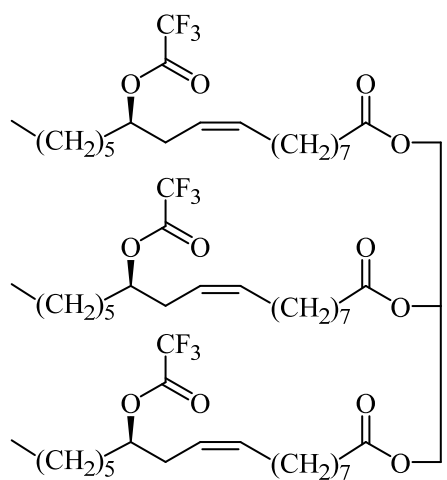


156H, H-4÷H-8, H-17÷H-22, H-31÷H-35, H-5'÷H-9', H-15'÷H-19', H-1''÷H-5'', H-3'''÷H-8'''), 1.95–2.05 (м, 12H, H-9, H-30, H-10'), 2.20–2.50 (м, 34H, H-3, H-12, H-16, H-23, H-27, H-36, H-4', H-13', H-2''', H-9'''), 4.09–4.30 (м, 8H, H-39, H-1'), 4.84–4.89 (м, 6H, H-13, H-26, H-14'), 5.22–5.57 (м, 14H, H-10, H-11, H-28, H-29, H-40, H-11', H-12').

Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 14.17 (CH₃, C-20', C-6''), 22.49, 22.60, 24.75, 24.78, 24.86, 24.99, 25.27, 25.56, 26.39, 27.12, 27.20, 27.26, 27.40, 28.72, 28.89, 29.01, 29.06, 29.11, 29.18, 29.23, 29.27, 29.37, 29.47, 29.57, 29.61, 29.68, 31.44, 31.62, 31.66, 31.76, 31.82, 31.93, 32.02, 33.57, 33.67, 33.92, 34.09, 34.27, 34.57, 36.17, 37.77 (CH₂, C-3÷C-9, C-12, C-16÷C-23, C-27, C-30÷C-36, C-4'÷C-10', C-13', C-15'÷C-20', C-1''÷C-5'', C-2'''÷C-9'''), 60.05 (CH₂, C-39), 62.01 (CH₂, C-1'), 68.84 (CH, C-

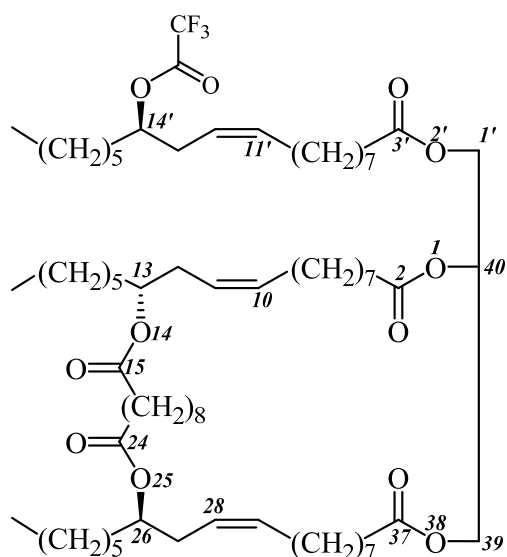
14'), 71.50 (CH, C-40), 73.64 (CH, C-13, C-26), 124.39 (CH, C-11, C-28, C-12'), 132.40 (CH, C-10, C-29, C-11'), 172.71 (C, C-37, C-3'), 173.11 (C, C-2), 173.40 (C, C-15, C-24, C-1''', C-10'''). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %) *m/z*: 1265.97 (100) [M-C₆₇H₁₁₈O₁₁]⁺, 1081.86 [M-C₇₇H₁₃₄O₁₄]⁺, вычислено для C₁₄₄H₂₅₀O₂₄: 2365.52. Найдено, %: C, 73.48; H, 10.46. Вычислено для C₁₄₄H₂₅₀O₂₄: %: C, 73.11; H, 10.65.

Глицерил три-(12*R*-трифторацетилокси-9*Z*-октадеценоат) (7). К раствору 2.00 г (2.1 ммоль) ТРК (1) в 30 мл сухого ССl₄ (Ar) добавляли раствор 3.47 г (16.5 ммоль) трифторуксусного ангидрида в 3 мл сухого пиридина. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч, разбавляли 200 мл СH₂Сl₂, последовательно промывали 5%-ным раствором НСl, насыщенным NaCl до рН 7, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Остаток промывали петролейным эфиром (40-70°С). Получили 2.28 г (89%) продукта (7), вязкое масло, *R*_f = 0.73 (SiO₂, гексан:МТБЭ=5:1), [α]_D²⁰ +15.0 (*c* 0.1, СHCl₃). Спектр ЯМР ¹Н (*J*, Гц, δ, м.д.): 0.83 (т, *J* 6.5 Гц, 9H, H-18), 1.20–1.35 (м, 48H, H-4÷H-7, H-14÷H-17), 1.41–1.70 (м, 12H, H-3, H-13), 1.95–2.09 (м, 6H, H-8), 2.22–2.45 (м, 12H, H-2, H-11), 4.05–4.15 (м, 3H, H-12), 4.22–4.31 (м, 4H, H-1', H-3'), 5.25–5.38 (м, 1H, H-2'), 5.45–5.55 (м, 6H, H-9, H-10). Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д.): 13.98 (СH₃, C-18), 22.46, 22.61, 24.78, 24.81, 25.00, 25.22, 27.22, 28.88, 28.96, 28.99, 29.04, 29.10, 29.35, 29.68, 31.56, 31.62, 33.26, 33.92, 34.08, 34.62 (СH₂, C-2÷C-8, C-11, C-13÷C-17), 62.02 (СH₂, C-1', C-3'), 68.90 (СH, C-2'), 79.20 (СH, C-12), 115.80 (СF₃), 122.62 (СH, C-10), 133.70 (СH, C-9), 156.97 (С, C(O)CF₃), 172.67, 173.06 (С, C-1). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %) *m/z*: 1107.74 [M–C₂HF₃O₂]⁺ (100), вычислено для С₆₃Н₁₀₁F₉О₁₂: 1221.45. Найдено, %: С, 61.68; Н, 8.03. Вычислено для С₆₃Н₁₀₁F₉О₁₂ %: С, 61.95; Н, 8.33.



13*R*,26*R*-Дигексил-40-(2'-окса-3'-оксо-14'*R*-трифторацетоксиэйкоз-11'*Z*-ен-1'-ил)-1,14,25,38-тетраокса-2,15,24,37-тетраоксоциклотетра-трикоза-10*Z*,28*Z*-диен (8). К раствору 2.31 г (2.1 ммоль) лактона (3) в 30 мл сухого ССl₄ (Ar) добавляли раствор 3.47 г (16.5 ммоль) трифторуксусного ангидрида в 3 мл сухого пиридина. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч, разбавляли 200 мл СH₂Сl₂, последовательно промывали 5%-м раствором НСl, насыщенным NaCl до рН 7, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Остаток промывали

петролейным эфиром (40–70°C). Получили 1.86 г (74%) продукта (8), вязкое масло, $R_f = 0.60$ (SiO₂, гексан:МТБЭ=5:1), $[\alpha]_D^{20} +15.0$ (с 0.1, CHCl₃) Спектр ЯМР



¹H (δ, м.д., J, Гц): 0.87 (т, J 6.0 Гц, 9H, H-20', H-6''), 1.23–1.65 (м, 72H, H-4÷H-8, H-17÷H-22, H-31÷H-35, H-5'÷H-9', H-15'÷H-19', H-1''÷H-5''), 1.95–2.11 (м, 6H, H-9, H-30, H-10'), 2.18–2.26 (м, 6H, H-12, H-27 H-13'), 2.29 (т, J 7.5 Гц, 10H, H-3, H-16, H-23, H-36, H-4'), 4.054.15 (м, 1H, H-14'), 4.09–4.30 (м, 4H, H-39, H-1'), 4.84–4.89 (м, 2H, H-13, H-26), 5.22–5.56 (м, 7H, H-10, H-11, H-28, H-29, H-40, H-11', H-12'). Спектр ЯМР

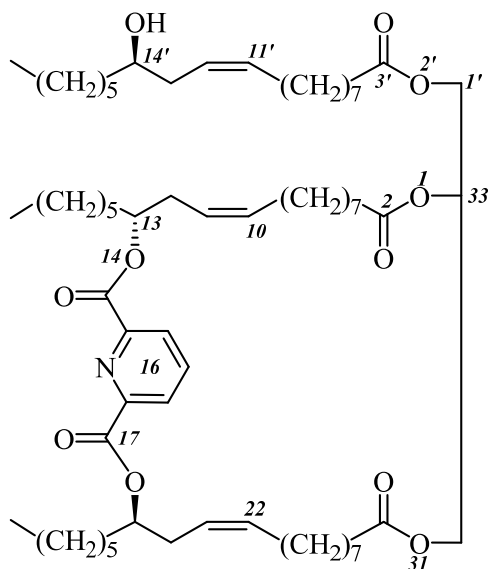
¹³C (δ, м.д.): 14.09 (CH₃, C-20', C-6''), 22.57,

22.62, 24.81, 24.95, 25.09, 25.19, 25.35, 25.72, 27.35, 27.38, 29.04, 29.09, 29.14, 29.35, 29.48, 29.56, 29.59, 29.69, 31.74, 31.84, 32.00, 33.53, 33.63, 34.01, 34.17, 34.38, 34.67, 35.37, 36.86 (CH₂, C-3÷C-9, C-12, C-16÷C-23, C-27, C-30÷C-36, C-4'÷C-10', C-13', C-15'÷C-20', C-1''÷C-5''), 60.11 (CH₂, C-39), 62.11 (CH₂, C-1'), 71.49 (CH, C-40), 73.67 (CH, C-13, C-26), 79.20 (CH, C-14'), 115.80 (CF₃), 123.35 (CH, C-11, C-28), 125.28 (CH, C-12'), 132.48 (CH, C-11'), 133.29 (CH, C-10, C-29), 156.97 (C, C(O)CF₃), 172.84 (C, C-37, C-3'), 173.26 (C, C-2), 173.57 (C, C-15, C-24). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %) m/z: 1081.87 (100) [M–C₂HF₃O₂]⁺, вычислено для C₆₉H₁₁₇F₃O₁₂: 1195.66. Найдено, %: C, 69.29; H, 9.48. Вычислено для C₆₉H₁₁₇F₃O₁₂ %: C, 69.31; H, 9.86.

3.1.2 Описание экспериментов к разделу 2.1.2

13R,19R-Дигексил-33-(2'-окса-3'-оксо-14'R-гидроксиэйкоз-11'Z-ен-1'-ил)-16'-аза-1,14,18,31-тетраокса-2,15,17,30-тетраоксо-16(2,6)-пиридин-ациклотри-триаконта-10Z,21Z-диенафан (9). К раствору 3.00 г (3.21 ммоль) ТРК (1) и 0.51 г (7.00 ммоль) сухого ДМФА в 80 мл сухого CCl₄ (Ar) при 0°C добавляли раствор 0.71 г (3.5 ммоль) ДХА 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты в 20 мл сухого CCl₄ и

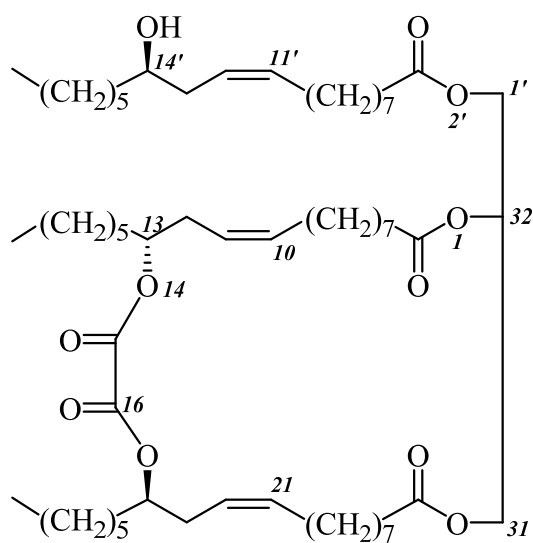
0.005 г (0.04 ммоль) ДМАП. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, упаривали. Остаток разбавляли 150 мл CH_2Cl_2 , последовательно промывали насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl , сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали. Получили 2.60 г (76%) вещества (9), $[\alpha]_D^{20} +13.0$ (с 0.5,



CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1584 (Ar), 1638 (C=C), 1743 (C=O), 3556 (OH). Спектр ЯМР ^1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.88 (т, J 6.6 Гц, 9H, H-20', H-6''), 1.19–1.79 (м, 60H, H-4÷H-8, H-24÷H-28, H-5'÷H-9', H-15'÷H-19', H-1''÷H-5''), 2.01–2.12 (м, 12H, H-9, H-12, H-20, H-23, H-10', H-13'), 2.28–2.57 (м, 6H, H-3, H-29, H-4'), 3.62–3.64 (м, 1H, H-14'), 3.90 (уш.с, 1H, OH), 4.01–4.55 (м, 7H, H-13, H-19, H-32, H-33, H-1'), 5.19–5.55 (м, 6H, H-10, H-11, H-21, H-22, H-11', H-12'), 7.97–8.10 (м, 1H, H-16(4)), 8.23 (д, J 7.7 Гц, 2H, H-16(3), H-16(5)). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 13.98 (CH_3 , C-20', C-6''), 22.50, 24.74, 25.29, 27.31, 28.96, 29.00, 29.05, 29.09, 29.44, 31.64, 31.81, 33.44, 33.92, 34.08, 35.30 (CH_2 , C-3÷C-9, C-12, C-20, C-23÷C-29, C-4'÷C-10', C-13', C-15'÷C-19', C-1''÷C-5''), 62.02 (CH_2 , C-1', C-32), 68.82 (CH, C-14'), 71.41 (CH, C-33), 76.09 (CH, C-13, C-19), 123.95 (CH, C-11, C-21), 127.38 (CH, C-16(3), C-16(5)), 127.83 (CH, C-12'), 130.14 (CH, C-11'), 133.78 (CH, C-10, C-22), 137.78 (CH, C-16(4)), 149.02 (CH, C-16(2), C-16(6)), 163.96 (C, C-15, C-17), 172.73 (C, C-3', C-30), 173.14 (C, C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 1064.8 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1082.7 (70) $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 72.32; H 9.89; N 1.41. $\text{C}_{64}\text{H}_{105}\text{NO}_{11}$. Вычислено, %: C 72.21; H 9.94; N 1.32.

13R,18R-Дигексил-32-(2'-окса-3'-оксо-14'R-гидроксиэйкоз-11'Z-ен-1'-ил)-1,14,17,30-тетраокса-2,15,16,29-тетраоксоциклодотриаконта-10Z,20Z-диен (10). К раствору 3.00 г (3.21 ммоль) касторового масла и 0.51 г (7.10 ммоль) диметилформамида в 80 мл сухого CCl_4 и 0.005 г (0.04 ммоль)

диметиламинопиридина при температуре 0°C (аргон) добавляли по каплям раствор 0.45 г (3.54 ммоль) оксалилхлорида в 20 мл сухого CCl₄. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, растворитель упаривали, остаток разбавляли CH₂Cl₂, последовательно промывали насыщенными растворами NaHCO₃ и NaCl (3×10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали и получили 2.34 г (74%) вещества (10), [α]_D²⁰ +167.0 (с 0.05, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1650 (C=C), 1742 (C=O),

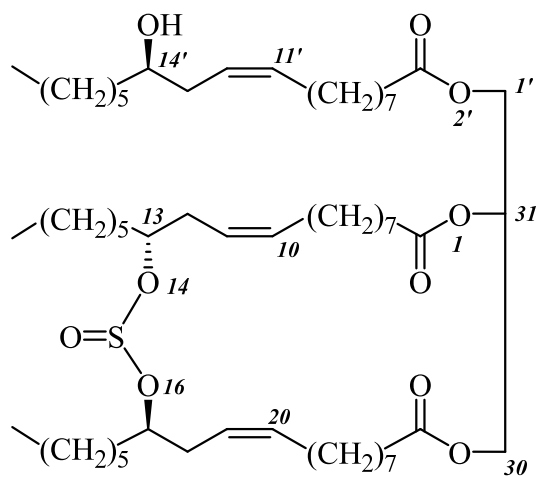


3550 (OH). Спектр ЯМР ¹H (*J*, Гц, δ, м.д.): 0.86 (т, *J* 6.6 Гц, 9H, H-20', H-6''), 1.15–1.51 (м, 60H, H-4÷H-8, H-23÷H-27, H-5'÷H-9', H-15'÷H-19', H-1''÷H-5''), 1.90–2.01 (м, 12H, H-9, H-12, H-19, H-22, H-10', H-13'), 2.37 (т, *J* 7.3 Гц, 6H, H-3, H-28, H-4'), 2.85 (уш.с, 1H, OH), 3.84–3.90 (м, 1H, H-14'), 4.05–4.27 (м, 4H, H-31, H-1'), 4.87–4.99 (м, 3H, H-13, H-18, H-32), 5.20–5.51 (м, 6H, H-10, H-11, H-20, H-21, H-

11', H-12'). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 14.06 (CH₃, C-20', C-6''), 22.56, 24.85, 25.21, 25.65, 27.22, 27.29, 27.37, 29.03, 29.14, 29.51, 29.72, 31.72, 31.95, 33.33, 33.53, 34.18, 34.26 (CH₂, C-3÷C-9, C-12, C-19, C-22÷C-28, C-4'÷C-10', C-13', C-15'÷C-19', C-1''÷C-5''), 62.01 (CH₂, C-1', C-31), 68.85 (CH, C-32), 71.37 (CH, C-14'), 76.81 (CH, C-13, C-18), 123.56 (CH, C-11, C-20), 127.93 (CH, C-12'), 130.03 (CH, C-11'), 133.30 (CH, C-10, C-21), 157.94 (C, C-15, C-16), 172.82 (C, C-3', C-29), 173.22 (C, C-2). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 986.91 (25) [M]⁺, 969.90 (100) [M-H₂O]⁺. Найдено, %: C, 72.02; H, 10.39. C₅₉H₁₀₂O₁₁. Вычислено: C, 71.76; H, 10.41.

13R,17R-Дигексил-31-(2'-окса-3'-оксо-14'R-гидроксиэйкоз-11'Z-ен-1'-ил)-15-тиа-1,14,16,29-тетраокса-2,15,28-триоксоциклогентриаконта-10Z,19Z-диен (11). К раствору 3.00 г (3.21 ммоль) касторового масла и 0.51 г (7.10 ммоль) диметилформамида в 80 мл сухого CCl₄ и 0.005 г (0.04 ммоль) диметиламинопиридина при температуре 0°C (Ar) добавляли по каплям раствор

0.42 г (3.53 ммоль) тионил хлорида в 20 мл сухого CCl_4 . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, растворитель упаривали, остаток разбавляли CH_2Cl_2 , последовательно промывали насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl (3×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали и получили 2.60 г (87%) вещества (**11**). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$

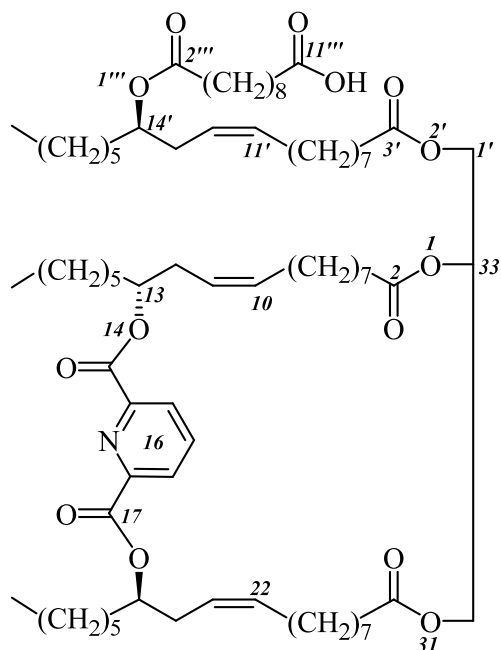


+14.0 (с 0.5, CHCl_3). ИК-спектр: 3428 (ОН), 1746 (C=O), 1653 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.84 (т, J 6.7 Гц, 9H, H-20', H-6''), 1.22–1.74 (м, 60H, H-4÷H-8, H-22÷H-26, H-5'÷H-9', H-15'÷H-19', H-1''÷H-5''), 1.99–2.21 (м, 12H, H-9, H-12, H-18, H-21, H-10', H-13'), 2.27 (т, J 7.3 Гц, 6H, H-3, H-27, H-4'), 3.56–3.62 (м, 1H, H-14'), 4.02–4.19 (м, 4H, H-30, H-1'), 4.21–4.54 (м, 3H, H-13, H-17, H-31), 5.15–

5.54 (м, 6H, H-10, H-11, H-19, H-20, H-11', H-12'). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.07 (CH_3 , C-20', C-6''), 22.60, 24.78, 24.82, 25.70, 27.35, 28.98, 29.01, 29.06, 29.10, 29.34, 29.57, 31.83, 33.97, 34.13, 35.35, 36.83 (CH_2 , C-3÷C-9, C-12, C-18, C-21÷C-27, C-4'÷C-10', C-13', C-15'÷C-19', C-1''÷C-5''), 62.07 (CH_2 , C-1', C-30), 68.86 (CH, C-31), 71.42 (CH, C-14'), 76.84 (CH, C-13, C-17), 125.33 (CH, C-11, C-19), 128.04 (CH, C-12'), 129.96 (CH, C-11'), 133.09 (CH, C-10, C-20), 172.79 (C, C-3', C-28), 173.20 (C, C-2). m/z $\text{C}_{57}\text{H}_{102}\text{O}_{10}\text{S}$ (979.49).

13R,19R-Дигексил-33-(2'-окса-3'-оксо-14'R-(1'''-окса-2''',11'''-диоксо-11'''-гидроксиундекан-1'''-ил)эйкоз-11'Z-ен-1'-ил)-16'-аза-1,14,18,31-тетраокса-2,15,17,30-тетраоксо-16(2,6)-пиридинациклотриаконта-10Z, 21Z-диенафан (12).
К раствору 0.51 г (0.48 ммоль) макроцикла (**9**), 1.90 г (26.0 ммоль) сухого ДМФА и 0.005 г (0.04 ммоль) ДМАП в 100 мл сухого CCl_4 при температуре 0°C (аргон) добавляли по каплям раствор 0.18 г (0.53 ммоль) хлорангидрида себаценовой кислоты в 20 мл сухого CCl_4 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, упаривали на роторном испарителе, остаток разбавляли

CH_2Cl_2 , последовательно промывали насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl , сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали на роторном испарителе. Получили 0.49 г (82%) вещества (**12**), $[\alpha]_D^{20} +59.0$ (с 0.1, CHCl_3). ИК



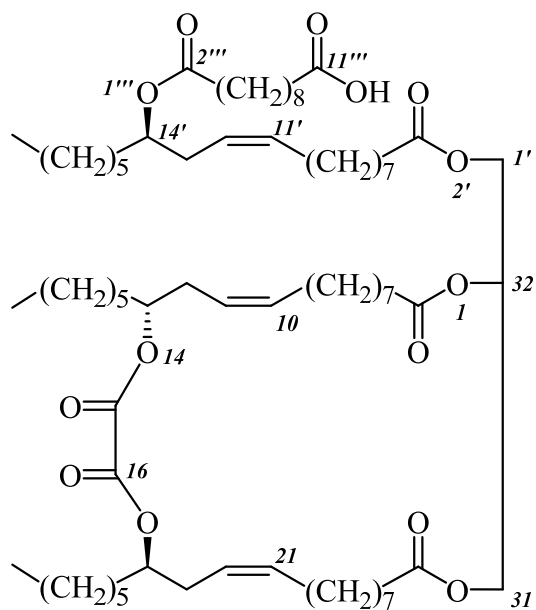
спектр, ν , cm^{-1} : 1580 (Ar), 1640 (C=C), 1700 (C=O кислота), 1744 (C=O сложный эфир), 3550 (OH).

Спектр ЯМР ^1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.76 (т, J 6.6 Гц, 9H, H-20', H-6''), 1.12–1.68 (м, 72H, H-4÷H-8, H-24÷H-28, H-5'÷H-9', H-15'÷H-19', H-1''÷H-5'', H-4'''÷H-9'''), 2.01–2.13 (м, 12H, H-9, H-12, H-20, H-23, H-10', H-13'), 2.22 (т, J 7.3 Гц, 8H, H-3, H-29, H-4', H-3'''), 2.32 (т, J 5.4 Гц, 2H, C-10'''), 4.04–4.55 (м, 8H, H-13, H-19, H-32, H-33, H-1', H-14'), 5.25–5.43 (м, 6H, H-10, H-11, H-21, H-22, H-11', H-12'), 7.97–8.10 (м, 1H, H-16(4)), 8.23 (д, J

7.7 Гц, 2H, H-16(3), H-16(5)). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 13.96 (CH_3 , C-20', C-6''), 22.46, 24.74, 25.10, 25.63, 27.11, 27.27, 27.30, 28.89, 29.06, 29.28, 29.40, 29.61, 31.54, 31.84, 33.47, 33.92, 34.01, 34.93, 36.67 (CH_2 , C-3÷C-9, C-12, C-20, C-23÷C-29, C-4'÷C-10', C-13', C-15'÷C-19', C-1''÷C-5'', C-3'''÷C-10'''), 62.02 (CH_2 , C-1', C-32), 74.06 (CH, C-14'), 76.91 (CH, C-13, C-18), 123.29 (CH, C-11, C-21, C-12'), 132.22 (CH, C-10, C-22, C-11'), 157.97 (C, C-15, C-17), 162.97 (C, C-2'''), 173.23, 172.79 (C, C-2, C-30, C-3'), 176.95 (C, C-11'''). Найдено, %: C 71.42; H 9.61; N 1.15. $\text{C}_{74}\text{H}_{121}\text{NO}_{14}$. Вычислено, %: C 71.17; H 9.77; N 1.12.

13R,18R-Дигексил-32-(2'-окса-3'-оксо-14'R-(1'''-окса-2''',11'''-диоксо-11'''-гидроксиундекан-1'''-ил)эйкоз-11'Z-ен-1'-ил)-1,14,17,30-тетраокса-2,15,16,29-тетраоксоциклодотриаконта-10Z,20Z-диен (13). К раствору 0.50 г (0.51 ммоль) макроцикла (**10**), 1.90 г (26.0 ммоль) сухого ДМФА и 0.005 г (0.04 ммоль) ДМАП в 100 мл сухого CCl_4 при температуре 0°C (аргон) добавляли по каплям раствор 0.18 г (0.53 ммоль) дихлорангидрида себациновой кислоты в 20 мл сухого CCl_4 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48

часов, упаривали, остаток разбавляли CH_2Cl_2 , последовательно промывали насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl , сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали и получили 0.41 г (72%) вещества (**13**), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +12.0$ (c

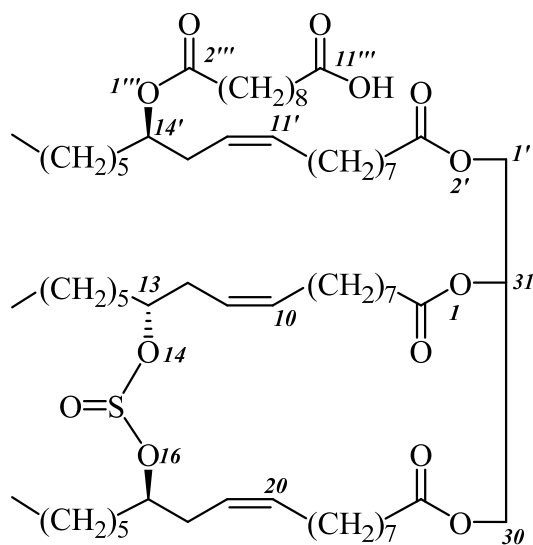


0.05, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650 (C=C), 1695 (C=O кислота), 1742 (C=O сложный эфир), 3447 (OH). Спектр ЯМР ^1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.80 (т, J 6.5 Гц, 9H, H-20', H-6''), 1.13–1.60 (м, 72H, H-4÷H-8, H-23÷H-27, H-5'÷H-9', H-15'÷H-19', H-1''÷H-5'', C-4'''÷C-9'''), 1.90–2.16 (м, 12H, H-9, H-12, H-19, H-22, H-10', H-13'), 2.21 (т, J 7.3 Гц, 8H, H-3, H-28, H-4', H-3'''), 2.65 (т, J 5.4 Гц, 2H, C-10'''), 4.04–4.21 (м, 4H, H-31, H-1'), 4.85–4.98 (м, 4H, H-13, H-18, H-32, H-14'), 5.25–5.43 (м, 6H, H-10, H-11,

H-20, H-21, H-11', H-12'). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.03 (CH_3 , C-20', C-6''), 22.46, 24.74, 25.10, 25.63, 27.11, 27.27, 27.30, 28.89, 29.06, 29.28, 29.40, 29.61, 31.54, 31.84, 33.47, 33.92, 34.01, 34.93, 36.67 (CH_2 , C-3÷C-9, C-12, C-19, C-22÷C-28, C-4'÷C-10', C-13', C-15'÷C-19', C-1''÷C-5'', C-3'''÷C-10'''), 62.02 (CH_2 , C-1', C-31), 71.43 (CH, C-32), 74.06 (CH, C-14'), 76.91 (CH, C-13, C-18), 123.29 (CH, C-11, C-20, C-12'), 132.22 (CH, C-11', C-10, C-21), 157.97 (C, C-15, C-16), 162.97 (C, C-2'''), 172.79 (C, C-29, C-3'), 173.23 (C, C-2), 176.95 (C, C-11''').

13R,17R-Дигексил-31-(2'-окса-3'-оксо-14'R-(1'''-окса-2''',11'''-диоксо-11'''-гидроксиундец-1'''-ил)эйкоз-11'Z-ен-1'-ил)-15-тиа-1,14,16,29-тет-раокса-2,15,28-триоксоциклогентриаконта-10Z,19Z-диен (14). К раствору 0.50 г (0.5 ммоль) макроцикла (**11**), 1.90 г (26.0 ммоль) сухого ДМФА и 0.005 г (0.04 ммоль) ДМАП в 100 мл сухого CCl_4 при температуре 0°C (аргон) добавляли по каплям раствор 0.18 г (0.53 ммоль) хлорангирида себациновой кислоты в 20 мл сухого CCl_4 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, упаривали, остаток разбавляли CH_2Cl_2 , последовательно промывали

насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl , сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали и получили 0.54 г (95%) вещества (**14**). $[\alpha]_D^{20} -107.0$

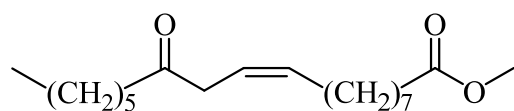


(c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.72 (т, J 6.6 Гц, 9H, H-20', 2H-6''), 1.13–1.55 (м, 72H, H-4÷H-8, H-22÷H-26, H-5'÷H-9', H-15'÷H-19', H-1''÷H-5'', C-4'''÷C-9'''), 1.88–1.92 (м, 12H, H-9, H-12, H-19, H-22, H-10', H-13'), 2.07 (т, J 7.3 Гц, 8H, H-3, H-27, H-4', H-3'''), 2.17 (т, J 5.4 Гц, 2H, C-10'''), 3.95–4.25 (м, 4H, H-31, H-1'), 4.68–4.85 (м, 4H, H-13, H-17, H-31, H-14'), 5.25–5.43 (м, 6H, H-10, H-11, H-19, H-20, H-11', H-12'). Спектр ЯМР ^{13}C

(δ , м.д.): 13.95 (CH_3 , C-20', C-6''), 22.46, 24.74, 25.10, 25.63, 27.11, 27.27, 27.30, 28.89, 29.06, 29.28, 29.40, 29.61, 31.54, 31.84, 33.47, 33.92, 34.01, 34.93, 36.67 (CH_2 , C-3÷C-9, C-12, C-18, C-21÷C-27, C-4'÷C-10', C-13', C-15'÷C-19', C-1''÷C-5'', C-3'''÷C-10'''), 61.95 (CH_2 , C-1', C-31), 68.78 (CH , C-31), 73.97 (CH , C-14', C-13, C-17), 123.73 (CH , C-11, C-19, C-12'), 132.32 (CH , C-11', C-10, C-21), 162.97 (C, C-2'''), 172.75 (C, C-28, C-3'), 173.15 (C, C-2), 176.46 (C, C-11''').

3.2 Описание экспериментов к разделу 2.2

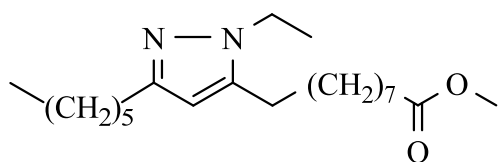
Метил (E)-12-оксооктадец-10-еноат (17). К раствору 10.00 г (32.2 ммоль) метил-(Z)-12-оксооктадец-9-еноата (**16**), полученного согласно [105],



в 100 мл CH_2Cl_2 добавляли 5.50 г (32.2 ммоль) *para*-толуолсульфокислоты и кипятили 120 ч.

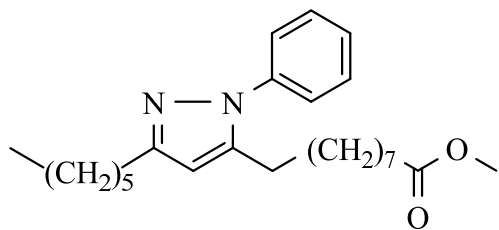
По окончании реакции (контроль ТСХ) смесь разбавляли 200 мл CH_2Cl_2 , промывали насыщенным раствором NaCl , сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали. Выход 9.50 г (95%) кетона (**4**). ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектры идентичны описанным ранее [128, 129].

Метил-9-(1-этил-3-гексил-1Н-пиразол-5-ил)нонаноат (23). Смесь 0.50 г (1.6 ммоль) сопряженного кетона (17) и 0.48 г (8.0 ммоль) этилгидразина (18) в 3.2 мл (53.3 ммоль) ледяной АсОН кипятили 2 ч. По окончании реакции (контроль ТСХ) смесь выливали в чашку Петри и сушили. Остаток экстрагировали CH_2Cl_2 (2×10 мл) и упаривали. Получили 0.30 г (54%) пиразола (23), густая жидкость. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1734 (C=O), 1662 (C=C), 1465 (CH_2 ,



CH_3), 1373 (C-N), 1168 (-C-O- CH_3). Спектр ЯМР ^1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.84 т (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 6.6 Гц), 1.04–1.60 м (20H, CH_2), 1.10–1.35 м (3H, NCH_2CH_3), 2.20–2.30 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.50 к (4H, $\text{CH}_2\text{CCHCCH}_2$, J 5 Гц), 3.61 с (3H, OCH_3), 3.98 к (2H, NCH_2 , J 3 Гц), 5.74 с (1H, CCHC). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 13.90 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 15.64 (NCH_2CH_3), 22.43, 24.77, 25.34, 26.17, 28.12, 28.81, 28.99, 29.05, 29.27, 29.72, 30.23, 31.45, 33.96 (CH_2), 43.14 (NCH_2CH_3), 51.32 (OCH_3), 102.26 (CCHC), 142.69 (=C-N), 159.92 (C=N), 174.20 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 351.12 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 349.29 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$. М.м. 350.29. Найдено, %: С 72.10; Н 10.52; N 7.72. $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 71.95; Н 10.93; N 7.99.

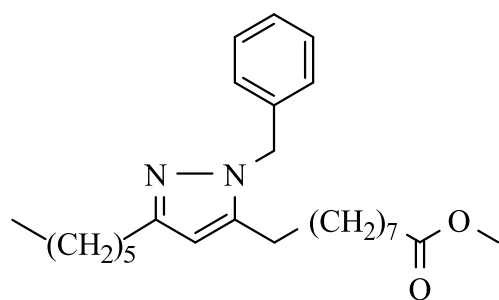
Метил-9-(3-гексил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)нонаноат (24). Смесь 0.50 г (1.6 ммоль) сопряженного кетона (17) и 1.15 г (8.15 ммоль) солянокислого фенилгидразина (19) в 3.2 мл (53.3 ммоль) ледяной АсОН кипятили 2 ч. По окончании реакции (контроль ТСХ) смесь разбавляли 150 мл CH_2Cl_2 , промывали насыщенным раствором NaCl (3×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали. Выход 0.47 г (66%) пиразола (24), густая жидкость. ИК-спектр, ν , см^{-1} :



1746 (C=O), 1599 (Ar), 1456 (CH_2 , CH_3), 1377 (C-N), 1168 (-C-O- CH_3). Спектр ЯМР ^1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.87 т (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 6.6 Гц), 1.10–1.70 м (18H, CH_2), 2.25–2.35 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.55 т (2H, $\text{N}=\text{CCH}_2$, J 5 Гц), 2.60–2.65 т (2H, $\text{N}-\text{CCH}_2$, J 2 Гц), 3.65 с (3H, OCH_3), 6.02 с (1H, CCHC), 6.65–6.95 м (2H, $2\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.10–7.30 м (1H,

$C_{\text{аром}}H$), 7.30–7.50 м (2H, $2NCC_{\text{аром}}H$). ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 13.96 ($CH_2CH_2CH_3$), 22.42, 24.89, 26.18, 28.22, 28.71, 28.83, 29.06, 29.36, 29.64, 31.39, 32.65 (CH_2), 34.05 ($CH_2C=O$), 51.40 (OCH_3), 102.26 ($CCHC$), 125.85 ($C_{\text{аром}}H$), 129.69 ($2C_{\text{аром}}H$), 130.14 ($2NCC_{\text{аром}}H$), 139.88 ($C_{\text{аром}}$), 144.40 ($=C-N$), 153.68 ($C=N$), 174.39 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 399.29 (100) $[M+H]^+$; 397.29 (100) $[M-H]^-$. Найдено, %: C 75.20; H 10.00; N 7.02. $C_{25}H_{38}N_2O_2$. Вычислено, %: C 75.33; H 9.61; N 7.03.

Метил-9-(3-гексил-1-бензил-1H-пиразол-5-ил)нонаноат (25). Смесь 0.5 г (1.6 ммоль) сопряженного кетона (17) и 0.99 г (8.1 ммоль) бензилгидразина (20) в 5 мл (83.0 ммоль) ледяной $AcOH$ кипятили 60 ч. По окончании реакции (контроль ТСХ) смесь выливали в чашку Петри и сушили. Остаток экстрагировали CH_2Cl_2 (2×10 мл) и упаривали. Выход 0.45 г (67%) пиразола (25), густая жидкость. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1738 ($C=O$), 1650 ($C=C$), 1599 (Ar), 1456



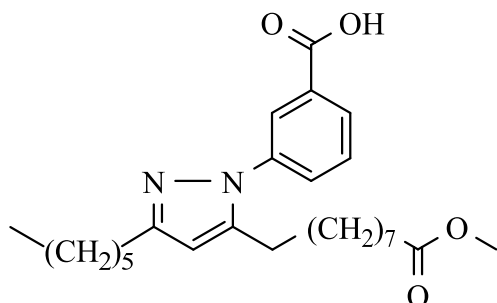
(CH_2 , CH_3), 1362 ($C-N$), 1174 ($-C-O-CH_3$).

Спектр ЯМР 1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.85-0.95 м (3H, CH_2CH_3), 1.20–1.45 м (12H, $6CH_2$), 1.50–1.75 м (6H, $3CH_2$), 2.35-2.45 к (2H, $CH_2C=O$), 2.60 т (2H, $N=CCH_2$), 2.55-2.65 т (2H, $N-CCH_2$), 3.65

(3H, OCH_3), 5.30 с (H, $CCHC$), 6.05 с (2H, NCH_2), 6.70-7.00 м (2H, $2C_{\text{аром}}H$), 7.10-7.30 м (H, $C_{\text{аром}}H$), 7.30-7.50 м (2H, $2NCC_{\text{аром}}H$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 13.99 (CH_2CH_3), 22.41, 24.54, 26.22, 28.24, 28.72, 29.10, 29.37, 23.63, 31.38, 32.68 (10 CH_2), 34.06 ($CH_2C=O$), 51.38 (OCH_3), 59.76 (NCH_2), 104.10 ($CCHC$), 125.39 ($C_{\text{аром}}H$), 129.36 ($2C_{\text{аром}}H$), 129.94 ($2CH_2CC_{\text{аром}}H$), 139.96 ($C-N$), 144.49 ($C_{\text{аром}}$), 147.10 ($C=N$), 153.69 ($C-N$), 174.35, ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %) 413.21 (100) $[M+H]^+$; 411.21 (100) $[M-H]^-$. Найдено, %: C 75.31; H 10.03; N 6.38. $C_{25}H_{38}N_2O_2$. Вычислено, %: C 75.68; H 9.77; N 6.79.

3-[3-гексил-5-(9-метокси-9-оксононил)-1H-пиразол-1-ил]бензойная кислота (26). Смесь 0.50 г (1.64 ммоль) сопряженного кетона (17) и 1.25 г (8.23 ммоль) *мета*-гидразин-бензойной кислоты (21) в 10 мл (165.00 ммоль) ледяной

AcOH кипятили 120 ч. По окончании реакции (контроль ТСХ) смесь выливали в чашку Петри и сушили. Остаток экстрагировали CH_2Cl_2 (2×10 мл) и упаривали. Выход 0.43 г (61%) пиразола (**26**), густая жидкость. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1738 ($\text{C}=\text{O}$), 1650 ($\text{C}=\text{C}$), 1599 (Ar), 1456 (CH_2 , CH_3), 1375 ($\text{C}-\text{N}$), 1174 ($-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3$).

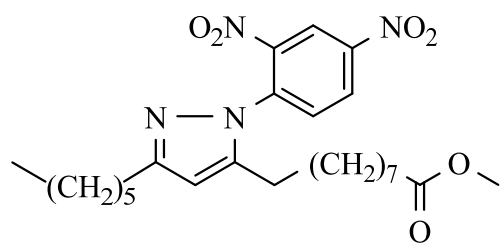


Спектр ЯМР ^1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.80–0.90 м (3H, CH_2CH_3), 1.10–1.40 м (12H, 6CH_2), 1.50–1.70 м (6H, 3CH_2), 2.25–2.35 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.57–2.62 т (2H, $\text{N}=\text{CCH}_2$), 2.62–2.67 т (2H, $\text{N}-\text{CCH}_2$), 3.60 с (3H, OCH_3), 6.05 с (H, CCHC), 7.20–7.70 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.10–8.20 м (H, NCCCHC).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.07 (CH_2CH_3), 22.47, 24.82, 26.29, 26.72, 28.14, 28.76, 29.02, 29.16, 29.38, 29.60 (10 CH_2), 30.38 ($\text{CH}_2\text{C}-\text{N}$) 32.32 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$) 34.12 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 51.41 (OCH_3), 104.75 (CCHC), 119.68, 126.68, 129.11, ($3\text{CH}_{2\text{аром}}$), 130.10 ($\text{CC}_{\text{аром}}\text{HC}$), 131.03 (CCOOH) 139.93 ($\text{NC}_{\text{аром}}$), 145.60 ($\text{C}-\text{N}$), 153.88 ($\text{C}=\text{N}$), 170.06 (COOH), 174.54, ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %) 443.30 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 72.00; H 8.40; N 6.30. $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 70.56; H 8.55; N 6.33.

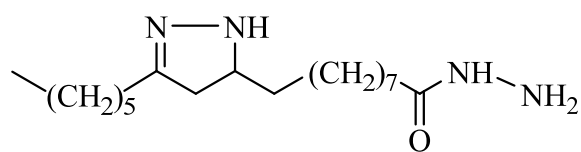
Метил-9-[1-(2,4-динитрофенил)-3-гексил-1H-пиразол-5-ил]нона-ноат

(**27**). Смесь 0.50 г (1.61 ммоль) сопряженного кетона (**17**) и 3.20 г (16.1 ммоль) 2,4-динитрофенилгидра-зина (**22**) в 12 мл (198.00 ммоль) ледяной AcOH и 2 мл (20.40 ммоль) EtOAc перемешивали на магнитной мешалке 48 часов. По окончании реакции (контроль ТСХ) смесь фильтровали на фильтре Шотта от избытка 2,4-динитрофенилгидразина, фильтрат разбавляли 200 мл CH_2Cl_2 , последовательно промывали 5% раствором HCl (3×20 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , упаривали. Выход 0.58 г (74%) пиразола (**27**), густая жидкость. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1738 ($\text{C}=\text{O}$), 1650



(C=C), 1599 (Ar), 1456 (CH₂, CH₃), 1335 (C-N), 1174 (-C-O-CH₃). Спектр ЯМР ¹H (*J*, Гц, δ, м.д.): 0.80–0.90 м (3H, CH₂CH₃), 1.15–1.40 м (12H, 6CH₂), 1.40–1.50 м (4H, 2CH₂), 1.50–1.70 м (2H, CH₂), 2.30–2.40 м (2H, CH₂C=O), 2.45–2.50 т (2H, N=CCH₂), 2.50–2.55 т (2H, N-CCH₂), 3.61 с (3H, OCH₃), 6.25 с (H, CCHC), 7.85–8.00 м (H, NCCHCHCNO₂) 8.20–8.30 м (H, NCCHCHCNO₂), 9.00–9.15 м (H, NO₂CCHCNO₂). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 14.02 (CH₂CH₃), 20.65 (CH₂CH₃), 22.31, 24.63, 25.59, 25.91, 27.12, 28.82, 29.12, 29.48, 31.37, 31.59 (10 CH₂), 31.97 (CH₂C=N) 34.72 (CH₂C=O), 51.41 (OCH₃), 119.04 (CCHC), 129.43, 129.69 (2C_{аром}H), 137.52 (NCNO₂), 138.80 (NO₂CCHCNO₂), 144.88 (NCCNO₂), 156.42 (NCCHCHCNO₂), 147.62 (C=N), 157.78 (C-N), 174.29, (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %) 489.40 (100) [M+H]⁺. Найдено, %: C 60.02; H 8.40; N 11.00. C₂₅H₃₆N₄O₆. Вычислено, %: C 61.46; H 7.43; N 11.47.

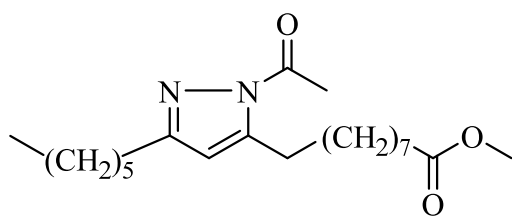
9-(3-Гексил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)нонангидразид (28). К раствору метил-12-оксооктадец-10*E*-еноата (17) (1.00 г, 3.2 ммоль) в 10 мл EtOH прибавляли при перемешивании гидразингидрат (2.00 г, 40.0 ммоль) и кипятили в течение 8 ч. После охлаждения смесь выливали в чашку Петри и высушивали. Выход 0.98 г (98%), белый порошок, т. пл. 93–95°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3255 (N–



H), 1662 (C=O), 1465 (C=N), 1201 (C–N). Спектр ЯМР ¹H (*J*, Гц, δ, м.д.): 0.84 (т, *J* 7 Гц, 3H, CH₂CH₃), 1.15–1.40 (м, 18H, 9CH₂), 1.50–1.60 (м, 2H, CH₂CHNH), 1.90–2.00 (м, 2H, CH₂CH₂C=O), 2.10 (д, *J* 6 Гц, 2H, CHCH₂C), 2.10–2.20 (т, *J* 7 Гц, 2H, CH₂C=O), 2.20–2.30 (м, 2H, CH₂CCH₂CH₂), 5.32–5.41 (м, 1H, CH), 7.25 (с, 4H, NH, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 13.91 (CH₂CH₂CH₃), 22.41 (CH₂CH₃), 25.35, 26.40, 26.54, 28.91, 29.08, 29.18, 29.35, 29.53, 30.42, 31.45, 34.36, 34.94 (12CH₂), 40.42 (N=CCH₂CH), 59.99 (CH–N), 157.32 (C=N), 174.50 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 325.29 (100) [M+H]⁺. М.м.

324.51. Найдено, %: С 66.51; Н 10.53; N 17.20. Вычислено для $C_{18}H_{36}N_4O$, %: С 66.62; Н 11.18; N 17.27.

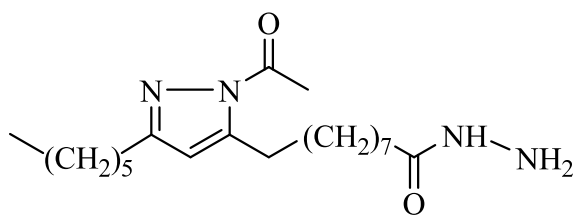
Метил-9-(1-ацетил-3-гексил-1H-пиразол-5-ил)нонаноат (29). Смесь метил-12-оксооктадец-10E-еноата (**17**) (0.50 г, 1.6 ммоль), $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (0.80 г, 16.0 ммоль) и ледяной $AcOH$ (3.2 мл, 3.36 г, 56.0 ммоль) кипятили в течение 4 ч. По окончании реакции (контроль ТСХ) смесь выливали в чашку Петри и высушивали. Выход 0.58 г (98%), густая коричневая жидкость. ИК-спектр, ν , cm^{-1} :



1735 (C=O), 1465 (C=N), 1200 (C-N), 1170 (C-O-C). Спектр ЯМР 1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.84 (т, J 7 Гц, 3H, CH_2CH_3), 1.15–1.65 (м, 18H, 9 CH_2), 1.90–2.20 (м, 2H, $NCCCH_2$), 1.92 (с, 3H, $NCOCH_3$), 2.20 (т, J 7 Гц, 2H, $CH_2C=O$), 2.35–

2.45 (м, 2H, $N=CCH_2CH_2$), 2.60–2.75 (м, 2H, $NCHCH_2CH_2$), 3.80 (с, 3H, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 13.98 (CH_2CH_3), 21.53 ($NCOCH_3$), 22.01 (CH_2CH_3), 24.71, 25.30, 25.97, 27.12, 28.52, 28.98, 29.01, 29.32, 29.72 (9 CH_2), 34.14 ($CH_2C=O$), 35.01 ($CHCH_2C$), 51.41 (OCH_3), 157.32 (C=N), 171.11 (N-C=O), 174.12 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 365.59 (100) $[M+H]^+$. Найдено, %: С 69.07; Н 10.05; N 7.70. Вычислено для $C_{21}H_{36}N_2O_3$, %: С 69.19; Н 9.95; N 7.68.

9-(1-Ацетил-3-гексил-1H-пиразол-5-ил)нонанидразид (30) К раствору метил 9-(1-ацетил-3-гексил-1H-пиразол-5-ил)нонаноата (**29**) (0.50 г, 1.36 ммоль) в 50 мл $EtOH$ прибавляли при перемешивании $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (5.00 г, 100 ммоль) и кипятили в течение 8 ч. После охлаждения смесь выливали в чашку Петри и высушивали. Выход 0.35 г (70%), белый порошок, т. пл. 134-135°C. ИК-спектр, ν ,



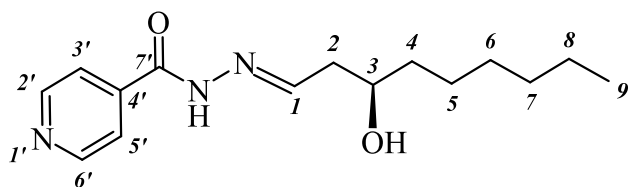
cm^{-1} : 1735 (C=O), 1467 (C=N), 1200 (C-N), 1170 (C-O-C). Спектр ЯМР 1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.81 (т, J 6 Гц, 3H, CH_2CH_3), 1.15–1.40 (м, 18H, 9 CH_2), 1.50–1.80 (м, 2H, $CH_2CH_2C=O$), 1.90–2.15 (м, 2H, $NCCCH_2$),

1.95 (с, 3H, NCOCH₃), 2.15–2.25 (м, 2H, CH₂C=O), 2.35–2.45 (м, 2H, N=CCH₂CH₂), 2.60–2.75 (м, 2H, NCHCH₂CH₂), 7.25 (с, 3H, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 13.91 (CH₂CCH₃), 21.63 (NCOCH₃), 22.61 (CH₂CH₃), 24.23, 25.50, 25.91, 27.32, 27.57, 28.98, 29.10, 29.30, 29.75 (9CH₂), 33.34 (CH₂C=O), 34.01 (NCHCH₂CH₂), 34.20 (N=CCH₂CH₂), 35.18 (CHCH₂C), 51.90 (CH–N), 156.17 (C=N), 171.21 (N–C=O), 174.51 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 365.56 (100) [M+H]⁺. Найдено, %: С 66.50; Н 10.02; N 15.29. Вычислено для C₂₀H₃₆N₄O₂, %: С 65.90; Н 9.95; N 15.37.

3.3 Описание экспериментов к разделу 2.3

Общая методика синтеза. Через раствор 1.00 г (3.35 ммоль) (*R,Z*)-(+)-12-гидрокси-9-октадеценовой кислоты (**31**) в 25 мл сухого CH₂Cl₂ барботировали при 0°C озono-кислородную смесь до поглощения 3.5 ммоль озона. Полученные пероксидные продукты обрабатывали 3.5 экв. гидразидов (**32–35**). По окончании реакции (контроль ТСХ) смесь фильтровали на фильтре Шотта, фильтрат разбавляли CH₂Cl₂, последовательно промывали насыщенными растворами NaHCO₃ до pH 8 и NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали.

(*R,E*)-*N'*-(3-гидроксинонилиден)изоникотиногидразид (36**).** Получили 0.74 г (81%), густое масло, [α]_D²⁰ –22.0° (с 0.01, CHCl₃). ИК спектр (KBr, ν, см⁻¹):



1652 (C=O), 3255 (N–H). Спектр ЯМР

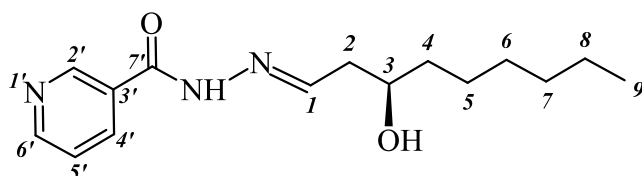
¹H (*J*, Гц, δ, м.д.): 0.80 (3H, с, Н-9), 1.00–1.65 (10H, м, Н-4, Н-5, Н-6, Н-7, Н-8),

2.30–2.50 (2H, Н-2), 3.95–4.05 (1H, м, Н-

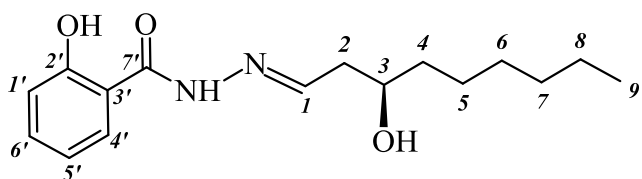
3), 7.50–7.70 (2H, м, Н-3', Н-5'), 7.90–8.10 (1H, м, Н-1), 8.50–8.80 (2H, м, Н-2', Н-6'), 7.25 (2H, с, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 34.01 (CH₂, C-2), 68.07 (CH, C-3), 36.64 (CH₂, C-4), 25.02, 29.20, 32.91 (3CH₂, C-5, C-6, C-7), 22.53 (CH₂, C-8), 14.10 (CH₃, C-9), 149.96 (2CH, C-2', C-6'), 121.45 (2CH, C-3', C-5'), 140.62 (C,

C-4'), 146.34 (CH, C-1), 162.70 (C, C-7'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 278.18 (100) $[M+H]^+$. Найдено, %: C, 64.80; H, 8.30; N, 15.40. $C_{15}H_{23}N_3O_2$. Вычислено, %: C, 64.95; H, 8.36; N, 15.15.

(*R,E*)-*N'*-(3-гидроксинонилиден)никотиногидразид (37). Получили 0.77 г (84%), густое масло, $[\alpha]_D^{20} -43.0^\circ$ (с 0.01, $CHCl_3$). ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1652 (C=O), 3255 (N-H). Спектр ЯМР 1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.85 (3H, с, H-9), 1.00–1.65 (10H, м, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 2.30–2.50 (2H, H-2), 3.95–4.05 (H, м, H-3), 7.20. (2H, с, OH, NH), 7.20–7.40 (H, м, H-5'), 7.25 (H, с, H-1), 8.00–8.30 м (H, H-4'), 8.50–8.70 (H, м, H-6'), 8.90–9.20 (H, м, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 149.89 (CH, C-1), 34.33 (CH_2 , C-2), 68.04 (CH, C-3), 36.68 (CH_2 , C-4), 25.53, 29.47, 32.29 ($3CH_2$, C-5, C-6, C-7), 22.05 (CH_2 , C-8), 14.01 (CH_3 , C-9), 151.94 (CH, C-2'), 129.13 (C, C-3'), 137.04 (CH, C-4'), 123.55 (CH, C-5'), 150.33 (CH, C-6'), 165.30 (C, C-7'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 278.12 (100) $[M+H]^+$. Найдено, %: C, 64.80; H, 8.30; N, 15.40. $C_{15}H_{23}N_3O_2$. Вычислено, %: C, 64.95; H, 8.36; N, 15.15.

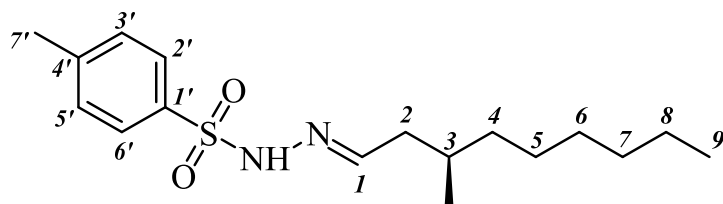


(*R,E*)-2'-гидрокси-*N'*-(3-гидроксинонилиден)бензогидразид (38). Получили 0.74 г (77%), густое масло, $[\alpha]_D^{20} -40.0^\circ$ (с 0.01, $CHCl_3$). ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1652 (C=O), 3255 (N-H). Спектр ЯМР 1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.80 (3H, с, H-9), 1.00–1.65 (10H, м, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 2.30–2.50 (2H, H-2), 3.95–4.05 (H, м, H-3), 7.50–7.70 (2H, м, H-3', H-6'), 7.90–8.10 (H, м, H-1), 8.50–8.80 (2H, м, H-4', H-5'), 10.29 (3H, уш.с, NH, 2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 146.21 (C, C-1), 34.20 (CH_2 , C-2), 68.02 (CH, C-3), 36.52 (CH_2 , C-4), 25.50, 29.12, 32.59 ($3CH_2$, C-5, C-6, C-7), 22.64 (CH_2 , C-8), 14.01 (CH_3 , C-9), 113.00 (C, C-1'), 160.63 (C, C-2'), 118.35, 119.10, 129.60, 134.83, (4 CH, C-3', C-4', C-5', C-6'), 168.70 (C, C-7'). Масс-



спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 293.21, (100) $[M+H]^+$. Найдено, %: С, 65.70; Н, 8.30; N, 9.60. $C_{16}H_{24}N_2O_3$. Вычислено, %: С, 65.73; Н, 8.27; N, 9.58.

(*R,E*)-*N'*-(3-гидроксинонилиден)-4'-метилбензосульфогидразид (39). Получили 0.90 г (87%), густое масло, $[\alpha]_D^{20} -20.0^\circ$ (с 0.01, $CHCl_3$). ИК спектр (KBr,



ν , cm^{-1}): 1164 (S=O), 1652 (C=O), 3255 (N-H). Спектр ЯМР 1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.85 (3H, с, С-9), 1.00–1.65 (10H, м, Н-4, Н-5, Н-6, Н-7,

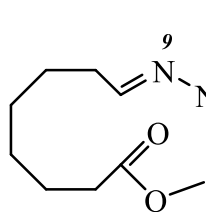
Н-8), 2.30–2.50 (2H, Н-2), 2.45 (3H, с, Н-7'), 3.95–4.05 (H, м, Н-3), 7.25 (H, с, Н-1), 7.20 (2H с, OH, NH). 7.10–7.40 (2H, м, Н-2', Н-6'), 7.60–7.80 (2H, Н-3', Н-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 144.63 (CH, С-1), 33.90 (CH_2 , С-2), 68.07 (CH, С-3), 36.55 (CH_2 , С-4), 22.40, 31.31, 31.73 ($3CH_2$, С-5, С-6, С-7), 21.50 (CH_2 , С-8), 14.03 (CH_3 , С-9), 139.52 (C, С-1'), 127.02 (2CH, С-2', С-6'), 129.55 (2CH, С-3', С-5'), 143.15 (C, С-4'), 21.30 (CH_3 , С-7'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 327.20, (100) $[M+H]^+$. Найдено, %: С 58.90; Н 8.00; N 8.60; O 14.70, S 9.80. $C_{16}H_{26}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 58.87; Н 8.03; N 8.58; O 14.70, S 9.82.

3.4 Описание экспериментов к разделу 2.4

Общая методика озонлиза циклооктена (40). Через раствор 1.00 г (9.1 ммоль) циклооктена (40) в 25 мл абс. метанола или 25 мл абс. CH_2Cl_2 или 25 мл абс. ТГФ при $0^\circ C$ барботировали озono-кислородную смесь до поглощения 9.5 ммоль озона. Реакционную смесь продували Ar и добавляли при $0^\circ C$ 4.18 г (18.2 ммоль) дигидразида себаценовой кислоты (41), перемешивали при комнатной температуре 48 ч до исчезновения перекисей (контроль йод-крахмальная проба). Осадок отфильтровывали на фильтре Шотта, промывали хлороформом (100 мл).

Метилловый эфир 11,20-диоксо-9,10,21,22-тетраазадокозан-8-еновой кислоты (44). Фильтрат промывали насыщенным раствором NaCl (3×15 мл),

сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ-ЭА, 5:1 → 1:2). Выход 3.31 г (68%), R_f 0.31 (ПЭ-ЭА, 1:2), т.пл. 65–66 °С. ИК спектр (KBr, ν ,



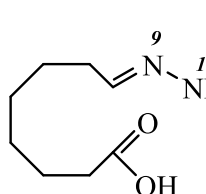
cm^{-1}): 560 (C(O)–NH), 1663 (C=N), 1739 (OC=O), 3061 (C(O)–NH), 3197 (NHNH₂).

Спектр ЯМР ¹H (J , Гц, δ , м.д.): 1.17–1.30 м (4H, H-15, H-16), 1.40–1.62 м (16H, H-3÷H-

6, H-13, H-14, H-17, H-18), 2.10–2.28 м (6H, H-7, H-12, H-19), 2.54 т (2H, H-2, J 7.0 Гц), 3.59 с (3H, OCH₃), 7.16 т (1H, H-8, J 5.0 Гц, *цис*-), 7.26 т и 7.37 т (1H, H-8, J 2.0 Гц, *транс*-), 9.17 с (2H, NH₂), 9.86 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 24.64 (24.72)¹, 26.02, 28.79 (28.81), 29.04 (29.11), 29.23 (CH₂, C-3÷C-6, C-13÷C-18), 32.02 (CH₂, C-7), 32.23 (CH₂, C-2), 32.45 (CH₂, C-19), 33.92 (34.01) (CH₂, C-12), 51.36 (51.40) (CH₃, OCH₃), 146.54 (147.51) (CH, C-8), 174.09 (174.23) (C, C-1), 175.60 (176.21) (C, C-20), 176.70 (177.67) (C, C-11). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 385.4 (100) [$M+H$]⁺; 383.4 (100) [$M-H$]⁻, 419.4 (16) [$M+2H_2O-H$]⁻.

11,20-Диоксо-9,10,21,22-тетраазадокозан-8-еновая кислота (45).

Получили 2.99 г (65%), т.пл. 114–116 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1564 (C(O)–NH), 1663



(C=N), 1716 (OC=O), 3080 (OH, C(O)–NH), 3203 (NHNH₂). Спектр ЯМР ¹H (J , Гц, δ , м.д.): 1.18–1.40 м (4H, H-15, H-16), 1.42–1.63 м (16H, H-3÷H-6, H-13, H-14, H-17, H-18),

2.18–2.32 м (6H, H-7, H-12, H-19), 2.56 т (2H, H-2, J 7.0 Гц), 7.19 уш.с (1H, H-8, *цис*-), 7.25 и 7.44 оба уш.с. (1H, H-8, *транс*-), 9.56 уш.с (2H, NH₂), 10.07 и 10.10 оба уш.с (2H, OH, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 24.61 (24.85), 25.34, 26.04 (26.19), 28.72 (28.80), 29.01, 29.23 (CH₂, C-3÷C-6, C-13÷C-18), 32.06 (32.34) (CH₂, C-7), 33.87 (34.02) (CH₂, C-2), 34.02 (CH₂, C-12, C-19), 147.98 (148.21) (CH, C-8), 174.29 (C, C-11, C-20), 177.81 (178.05) (C, C-1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 371.3 (100) [$M+H$]⁺; 369.4 [$M-H$]⁻, 405.3 [$M+C$]⁻.

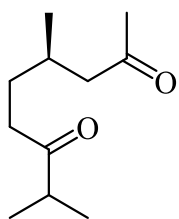
¹ В скобках приведены сигналы *транс*-изомера.

1,8-Октандиовая кислота (46). В фильтрат добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 до pH 8.0, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл). Водный слой подкисляли 10%-ной HCl до pH 2.0 и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Выход 1.44 г (91%), характеристики идентичны полученным ранее [130].

3.5 Описание экспериментов к разделу 2.5

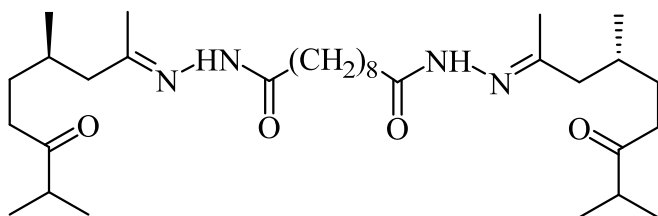
(4R)-4,8-Диметилнонан-2,7-дион (54) и (6R,25R)-2,6,8,23,25,29-гексаметил-3,11,20,28-тетраоксо-9,10,21,22-тетраазатриаконта-8E,22E-диен (56). Через раствор 2.28 г (15.0 ммоль) (1R)-3-метил-пара-мент-3-ена (53) [126] в смеси перегнанных Et_2O (50 мл), 1,4-диоксана (50 мл) и 0.27 г (15 ммоль) воды при 0°C барботировали озono-кислородную смесь до поглощения 15 ммоль O_3 . Реакционную смесь продували аргоном, добавляли 6.90 г (30.0 ммоль) дигидразида себаценовой кислоты и 50 мг ZnCl_2 и перемешивали при комнатной температуре до исчезновения пероксидов (контроль йод-крахмальная проба). Затем смесь фильтровали, фильтрат упаривали, разбавляли 150 мл хлористого метилена, промывали насыщенным раствором NaCl (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Получили 2.50 г вязкого продукта, к которому добавляли 20 мл диэтилового эфира. Декантат упаривали и выделили 1.10 г (40%) дикетона (54). В осадке получили 1.30 г (15%) диацилгидразона (56).

Раствор 0.68 г (3.70 ммоль) (4R)-4,8-диметилнонан-2,7-диона (54), 0.74 г (3.21 ммоль) дигидразида себаценовой кислоты и 50 мг ZnCl_2 в смеси перегнанных 1,4-диоксана (50 мл), метанола (50 мл) и 0.06 г (3.2 ммоль) воды перемешивали на магнитной мешалке в течение 7 суток. Затем смесь фильтровали, фильтрат упаривали, разбавляли 100 мл хлористого метилена, промывали насыщенным раствором NaCl (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Получили 1.10 г (53%) диацилгидразона (56).

**(4R)-4,8-Диметилнонан-2,7-дион (54).**

$[\alpha]_D^{20} +8.9^\circ$ (с 2,5; CHCl_3). Спектральные характеристики идентичны полученным ранее [126].

(6R,25R)-2,6,8,23,25,29-Гексаметил-3,11,20,28-тетраоксо-9,10,21,22-тетраазатриа-конта-8E,22E-диен (56). $[\alpha]_D^{20} -30.0^\circ$ (с 0.01, CHCl_3). ИК спектр, ν ,



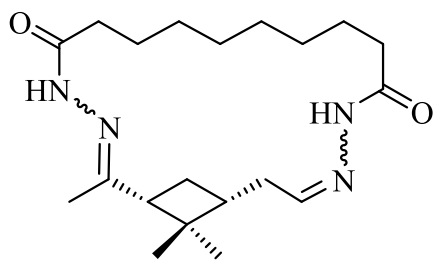
cm^{-1}): 3250 (N–H), 1735 (C=O).

Спектр ЯМР ^1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.80 д (6H, J 2.5 Гц, CH_3 -6, CH_3 -25), 0.98–1.03 м (2H, H-5, H-26), 1.06 д (12H, J

3.5 Гц, H-1, CH_3 -2, CH_3 -29, H-30), 1.21–1.68 м (28H, H-4, H-5, H-7, H-12÷H-19, H-24, H-26, H-27), 1.91–2.05 м (2H, H-6, H-25), 2.07 с (6H, CH_3 -8, CH_3 -23), 2.20–2.60 м (2H, H-2, H-29), 7.30 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 17.61 (CH_3 , CH_3 -8, CH_3 -23), 19.59 (CH_3 , C-1, CH_3 -2, CH_3 -29, C-30), 19.78 (CH_3 , CH_3 -6, CH_3 -25), 31.03 (C-6, C-25), 39.03 (C-2, C-29), 33.63, 36.68, 37.21, 37.24, 38.89, 38.98, 39.42, 39.66, 39.77, 39.85 (C-4, C-5, C-12÷C-19, C-26, C-27), 41.86 (C-7, C-24), 151.86 (C-8, C-23), 177.95 (C-11, C-20), 214.69 (C-3, C-28). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 563.84 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: C, 68.30; H, 10.40; N, 9.90. $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 68.29; H, 10.39; N, 9.95.

3.6 Описание экспериментов к разделу 2.6

(1R,2E,16Z,19R)-2,20,20-триметил-3,4,15,16-тетраазабицикло[17.1.1]гептэнка-2,16-диен-5,14-дион (58). Через раствор 1.00 г. (7.4 ммоль) (+)- α -пинена (57) в 50 мл абс. метанола барботировали озono-кислородную смесь при 0°C до поглощения 7.5 ммоль O_3 , 0.33 ммоль в минуту). Полученные пероксидные продукты обрабатывали 3.38 г. (14.7 ммоль) дигидразида себаценовой кислоты (40). По окончании реакции (контроль ТСХ) метанол отгоняли, остаток разбавляли хлористым метиленом (50 мл), фильтровали на фильтре Шотта и упаривали. Получили 1.14 г (43%) макроцикла (58). $[\alpha]_D^{20} -51^\circ$ (с 0.01, CHCl_3), т.пл. $96-98^\circ\text{C}$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3220 (N–H), 1734 (C=O), 1680 (C=N). Спектр



ЯМР ^1H (J , Гц, δ , м.д.): 0.94, 0.95 с (6H, CH_3 -20), 1.78 с (3H, CH_3 -2), 1.15–1.90 м (14H, H-7÷H-12, H-21), 2.11–2.22 м (7H, H-6, H-13, H-18, H-19), 2.80–3.00 м (1H, H-1), 7.40–7.45 м (1H, H-17), 9.16 (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.53 (CH_3 -2), 18.63, 20.63 (CH_3 -20), 23.97, 24.86, 25.06, 26.83, 27.19, 28.19, 28.98, 29.17, 32.48, 32.70, 33.57, 34.01 (CH_2 , C-6÷C-13, C-18, C-21), 30.09 (C-20), 30.60 (C-19), 67.38 (C-1), 145.00 (C-17), 155.85 (C-2), 176.22 (C, C-5), 176.68 (C, C-14). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 363.29 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. М.м. 362.27. Найдено, %: C, 66.20; H, 9.40; N, 15.50. $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C, 66.26; H, 9.45; N, 15.46.

3.7. Описание биологического эксперимента

Материалы и методы: Все клеточные линии получены из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (Санкт-Петербург). Цитотоксические свойства веществ [131] определяли с помощью МТТ-метода *in vitro*. Для этого:

- Нек293 высаживали по $18 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM-L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 ч) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО), инкубировали 48 ч при 37°C, 5% CO_2 [131].

- НТС-116 высаживали [131] по $8 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM-L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 ч) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО), инкубировали 48 ч при 37°C, 5% CO_2 .

- MCF-7 высаживали по $6 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл

гентамицин). После инкубации 24 часа, вещества добавляли в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО) инкубировали 48 часов при 37°C, 5% CO₂.

- А-549 высаживали по $5 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 ч) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО), инкубировали 48 ч при 37°C, 5% CO₂.

- HepG2 высаживали по $18 \cdot 10^3$ клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~24 ч) добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0,1% ДМСО), инкубировали 48 ч при 37°C, 5% CO₂.

По окончании инкубации к клеткам добавляли коммерческий раствор PrestoBlue® в количестве, рекомендованном производителем (1/9 объема культуры). Флуоресценцию красителя (степень редукции красителя) измеряли при длине волны 590 нм, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire® MultimodePlateReaders (PerkinElmer, США). Процент метаболической активности клеток рассчитывали по отношению к контролю, который принимали за 100%, где клетки инкубировали в отсутствие соединений, но в присутствии растворителя ДМСО (0.1%).

Вычисление значения IC₅₀, характеризующего параметры цитотоксичности (концентрация соединения, необходимая для 50 % ингибирования жизнеспособности клеток *in vitro*), построение графиков зависимости logC от % ингибирования и статистическую обработку данных проводили в программах Excel и GraphPadPrismv.5.0 (Miller, J.R., GraphPadPrismVersion 4.0 Step-by-StepExamples, GraphPadSoftwareInc., SanDiegoCA, 2003).

ВЫВОДЫ

1. Развита работа по синтезу моно- и биядерных макроциклических сложноэфирных производных из доступного оптически активного триглицерида рицинолевой кислоты, ряда дикарбоновых α,ω -дикислот и тионилхлорида. Синтезированы 10 новых сложноэфирных макрогетероциклов.

2. Найдены условия селективных реакций конденсации (Et_3N , ДМАП, CCl_4 , высокое разбавление, Δ) ТРК и ДХА себаценовой кислоты до соответствующих [1+1]- (содержащего в боковой цепи остаток непрореагировавшей РК) и [1+2]- (с фрагментом РК, замещенным по гидроксильной группе на остаток себаценовой кислоты) моноядерных конъюгатов и взаимодействия последних с образованием биядерного макролактона, содержащего 12 сложноэфирных групп.

3. Предложен эффективный синтез оптически активных гибридных макроциклических полилактонов, основанный на последовательных реакциях [1+1]-конденсации ТРК с ДХА 2,6-пиридиндикарбоновой, щавелевой и сернистой кислот в CCl_4 в присутствии ДМФА и ДМАП, а затем полученных макроциклических спиртов с ДХА себаценовой кислоты в аналогичных условиях.

4. Разработан эффективный синтез ряда производных РК, содержащих пиразольный, пиразолиновый и гидразидный фрагменты, базирующийся на первоначальном превращении в метил 12-оксооктадец-9Z-еноат, его изомеризации в соответствующий α,β -ненасыщенный кетон и взаимодействии последнего с рядом гидразинов разной природы и строения и гидразингидратом в различных растворителях.

5. Показано, что восстановление пероксидных продуктов озонлиза РК в метаноле рядом гидразидов карбоновых кислот и тозилгидразидом ведет к образованию ряда потенциально биологически активных N-ацил- и тозилгидразонов – производных 3(R)-гидроксиноналя.

6. Установлено, что восстановление дигидразидом себаценовой кислоты пероксидных продуктов озонлиза циклооктена в растворителях различной природы ведет к образованию трех ациклических разнофункционализированных производных циклооктена: в метаноле – гидразидоэфира, в хлористом метиле – гидразидокислоты, в ТГФ – пробковой кислоты.

7. Показано, что превращение пероксидных продуктов озонлиза 1*R*-3-метил-*para*-мент-3-ена под действием ДГСК проходит ступенчато с образованием (*R*)-4,8-диметилнонан-2,7-диона, который далее вступает в реакцию [2+1]-конденсации с реагентом по метилкетонному фрагменту с образованием диацилогидразонодиизопропилкетона.

8. Впервые выполнено прямое однореакторное озонлитическое превращение природного тризамещенного алкена (+)- α -пинена в оптически активный 20-членный макрогетероцикл с двумя ацигидразонными фрагментами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках выполненной диссертационной работы проведено исследование, направленное на разработку и усовершенствование методов синтеза ряда потенциально полезных соединений из ТРК и монотерпеноидов. Развита работа по синтезу моно- и биядерных макроциклических сложноэфирных производных, в том числе гибридных, из доступного оптически активного триглицерида рицинолевой кислоты, ряда дикарбоновых α,ω -дикислот и тионилхлорида. Синтезированы 10 новых сложноэфирных макрогетероциклов. Разработан эффективный синтез производных РК, содержащих пиразольный, пиразолиновый и гидразидный фрагменты, основанный на превращении касторового масла в ключевой метил 12-оксооктадец-10E-еноат и взаимодействии его с рядом гидразинов и гидразингидратом. Предложен озонолитический синтез потенциально биологически активных N-ацил- и тозилгидразонов – производных 3(R)-гидроксиналяля – с использованием на стадии превращений ППО РК в метаноле ряда гидразидов карбоновых кислот и тозилгидразида. Показано, что восстановление ДГСК ППО циклооктена в растворителях различной природы ведет к образованию трех ациклических разнофункционализированных производных циклооктена. Установлено, что превращение ППО (R)-3-метил-*para*-ментена под действием ДГСК проходит ступенчато с образованием первоначально (R)-4,8-диметилнонан-2,7-диона, а затем соответствующего диацилогидразонодиизопропилкетона. Предложено прямое одnoreакторное озонолитическое превращение (+)- α -пинена в оптически активный 20-членный макрогетероцикл с двумя ацигидразонными фрагментами. Полученные результаты расширяют возможности направленного синтеза макрогетероциклических и ациклических соединений со сложноэфирными, гидразидными, ацил- и тозилгидразонными, пиразольными и пиразолиновыми фрагментами из природных касторового масла и монотерпенов и открывают перспективы для создания новых лекарственных препаратов и функциональных материалов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ac	-	ацетил
ДГСК	-	дигидразид себаценовой кислоты
ДИБАГ	-	диизобутилалюминийгидрид
ДМАП	-	4-диметиламинопиридин
ДХА	-	дихлорангидрид
Et	-	этил
Me	-	метил
РСС	-	пиридиния хлорхромат
Py	-	пиридин
КССВ	-	константа спин-спинового взаимодействия
МТБЭ	-	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
ППО	-	пероксидные продукты озонолиза
ПЭ	-	петролейный эфир
РК	-	рицинолевая кислота
ТГФ	-	тетрагидрофуран
ТРК	-	триглицерид рицинолевой кислоты
Ts	-	<i>пара</i> -толуолсульфонил (тозил)
ХИАД	-	химическая ионизация при атмосферном давлении
ЭА	-	этилацетат
х.с.	-	химический сдвиг
м.д.	-	миллионные доли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ишмуратов, Г.Ю. Одностадийный синтез энантиомерно чистых макролидов из касторового масла / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, В.А. Выдрина, К.С. Денисова, Р.Р. Саяхов, Р.Р. Вильданова, Е.М. Вырыпаев, А.Г. Толстиков // Химия природ. соедин. – 2017. – № 4. – С. 528–530. <https://doi.org/10.1007/s10600-017-2073-5>.
2. Мингалеева, Г.Р. Синтез макролидов с малонатным фрагментом и продуктов его С-алкилирования из касторового масла / Г.Р. Мингалеева, М.П. Яковлева, К.С. Денисова, Г.Ю. Ишмуратов // Макрогетероциклы. – 2020. – Т. 13. – № 1. – С. 79–82. <https://doi.org/10.6060/mhc190661m>.
3. Мингалеева, Г.Р. Синтез макрогетероциклов с эфирными, азинным и гидразидными фрагментами из тетрагидропирана и его 4-метилпроизводного: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Мингалеева Галина Рамилевна. – Уфа, 2011. – 122 с.
4. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез макролидов с азотсодержащими фрагментами / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, А.Г. Толстиков // Макрогетероциклы. – 2011. – Т. 4. – № 4. – С. 270-310. <https://doi.org/10.6060/mhc2011.4.06>.
5. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез серо- и азотсодержащих макроциклических лактамов и лактонов / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, В.А. Выдрина, О.О. Шаханова, Н.М. Ишмуратова, А.Г. Толстиков // Макрогетероциклы. – 2012. – Т. 5. – № 3. – С. 212-245. <https://doi.org/10.6060/mhc2012.120361i>.
6. Ишмуратов, Г.Ю. Функционализация макрогетероциклов с сохранением и изменением их размеров / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, В.А. Выдрина, М.А. Шутова, Н.М. Ишмуратова, А.Г. Толстиков // Макрогетероциклы. – 2017. – Т. 10. – № 3. – С. 345-379. <https://doi.org/10.6060/mhc161066i>.
7. Яковлева, М.П. Методы макролактонизации секо-кислот в синтезе

- природных и биологически активных соединений / М.П. Яковлева, К.С. Денисова, В.А. Выдрина, А.Г. Толстикова, Г.Ю. Ишмуратов // Журн. орг. химии. – 2021. – Т. 57. – № 5. – С. 607-660.
<https://doi.org/10.1134/S1070428021050018>.
8. Страчунский, Л.С. Макролиды в современной клинической практике / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – Смоленск: Русич, 1998. – 304 с.
 9. Яковлева, М.П. *L*-ментол, рицинолевая кислота и 4-метилтетрагидропиран в направленном синтезе эндо- и экзо-гормонов насекомых: дис. ... д-ра хим. наук: 02.00.03 / Яковлева Марина Петровна. – Уфа, 2010. – 335 с.
 10. Мингалеева, Г.Р. Синтез макрогетероциклов с эфирными, азинным и гидразидными фрагментами из тетрагидропирана и его 4-метилпроизводного: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Мингалеева Галина Рамилевна. – Уфа, 2011. – 23 с.
 11. Шаханова, О.О. Синтез оптически активных макроциклов с эфирными, азинной или гидразидными функциями из *L*-ментола, Δ^3 -карена и α -(+)-пинена: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Шаханова Ольга Олеговна: 02.00.03. – Уфа, 2012. – 23 с.
 12. Рублева, М.А. Производные монотерпеноидов, рицинолевой кислоты и тетрагидропирана в синтезе макролидов с азинным и гидразидными фрагментами: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Рублева Мария Александровна. – Уфа, 2016. – 24 с.
 13. Рублева, М.А. Производные монотерпеноидов, рицинолевой кислоты и тетрагидропирана в синтезе макролидов с азинным и гидразидными фрагментами: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Рублева Мария Александровна. – Уфа, 2016. – 145 с.
 14. Горяев, М.И. Характеристика химических соединений, входящих в состав эфирных масел / М.И. Горяев. – Алма-Ата: Академия наук Казахской АССР, 1953. – 372 с.
 15. Хейфиц, Л.А. Душистые вещества и другие продукты для парфюмерии /

- Л.А. Хейфиц, В.М. Дашунин. – М.: Химия, 1994. – 256 с.
16. Войткевич, С.А. 865 душистых веществ для парфюмерии и бытовой химии / С.А. Войткевич. – М.: Пищевая промышленность, 1994. – 594 с.
 17. Dewhurst, J.E. The Synthesis and characterization of compounds designed to exhibit macrocyclic ring-chain tautomerism. Doctoral Dissertation, 1977. <https://scholars.unh.edu/dissertation>.
 18. Одинокоев, В.Н. Феромоны насекомых и их аналоги. XV. Синтез 9-оксодец-2Е-еновой кислоты – феромона медоносной пчелы *Apis mellifera* / В.Н. Одинокоев, Г.Ю. Ишмуратов, И.М. Ладенкова, Г.А. Толстикоев // Химия природ. соедин. – 1986. – № 5. – С. 632-634. <https://doi.org/10.1007/BF00599271>.
 19. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез и фармакологические свойства 9-оксо-2Е-деценоевой кислоты / Г.Ю. Ишмуратов, А.Ф. Исмагилова, А.А. Шарипов, О.Н. Герасюта, Р.Я. Харисов, Н.М. Ишмуратоева, Г.А. Толстикоев // Хим.-фарм. журн. – 2003. – Т. 37. – № 4. – С. 89-93. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2003-37-6-31-35>.
 20. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез 9-оксо- и 10-гидрокси-2Е-деценоевых кислот / Г.Ю. Ишмуратов, Р.Я. Харисов, О.В. Боцман, Н.М. Ишмуратоева, Г.А. Толстикоев // Химия природ. соедин. – 2002. – № 1. – С. 3-18. <https://doi.org/10.1023/A:1015759911900>.
 21. Ишмуратов, Г.Ю. Два подхода к синтезу 9-оксо- и 10-гидрокси-2Е-деценоевых кислот – важнейших компонентов маточного вещества и маточного молочка медоносных пчел *Apis mellifera* L. / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, К.А. Тамбовцев, Ю.В. Легостаева, Л.В. Кравченко, Н.М. Ишмуратоева, Г.А. Толстикоев // Химия природ соедин. – 2008. – № 1. – С. 58-60. <https://doi.org/10.1007/s10600-008-0019-7>.
 22. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез 9-оксо-2Е-деценоевой кислоты – многофункционального феромона медоносных пчел *Apis mellifera* L. / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Г.Р. Гареева, Л.В. Кравченко, Н.М. Ишмуратоева, Р.Ф. Талипов // Вестн. Башкирск. ун-та. – 2008. – Т. 13. –

- № 3. – С. 466-469.
23. Ишмуратов, Г.Ю. Новый подход к синтезу 9-оксо-2*E*-деценовой кислоты – многофункционального феромона матки медоносной пчелы – из теломера бутадиена и воды / Г.Ю. Ишмуратов, В.А. Выдрина, Г.В. Насибуллина, М.П. Яковлева, Р.Р. Муслухов, Г.А. Толстиков // Химия природ. соедин. – 2011. – № 5. – С. 693-695.
<https://doi.org/10.1007/s10600-011-0060-9>.
 24. Маточное вещество медоносных пчел: свойства, синтез, применение в пчеловодстве и шмелеводстве / Ишмуратова Н.М., Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., [и др]. – Москва: Наука, 2015. – 179 с. – ISBN 978-5- 02-039159-8.
 25. Ишмуратов, Г.Ю. Изучение конденсации 7-оксооктанала с малоновой кислотой в синтезе многофункционального феромона медоносных пчел *Apis mellifera* / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Л.П. Боцман, Н.М. Ишмуратова, Р.Р. Муслухов, Г.В. Хамбалова, Г.А. Толстиков // Химия природ. соедин. – 2003. – № 1. – С. 28-30.
<https://doi.org/10.1023/A:1024172327822>
 26. Ишмуратов, Г.Ю. Изучение конденсации 7-оксо- и 8-гидроксиоктаналей с малоновой кислотой в синтезе компонентов секрета мандибулярной железы медоносной пчелы *Apis mellifera* L. / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Г.В. Зарипова, Л.П. Боцман, Н.М. Ишмуратова // Башкирск. хим. журн. – 2004. – Т. 11 – № 1. – С. 36-38.
 27. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез макролидов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, Р.Р. Муслухов, Е.М. Вырыпаев, Е.Г. Галкин, С.П. Иванов, А.Г. Толстиков // Химия природ. соедин. – 2009. – № 4. – С. 395-399.
<https://doi.org/10.1007/s10600-009-9406-y>
 28. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез макролидов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами на основе последовательных реакций диспропорционирования по Тищенко и [1+1]-конденсации / Г.Ю.

- Ишмуратов, Г.Р. Мингалеева, М.П. Яковлева, Р.Р. Муслухов, О.О. Шаханова, Е.М. Вырыпаев, А.Г. Толстиков // Журн. орг. химии. – 2011. – Т. 47. – № 9. – С. 1386-1391. <https://doi.org/10.1134/S1070428011090259>
29. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез макрогетероциклических соединений, содержащих сложноэфирные и гидразидные фрагменты, из тетрагидропирана / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, Р.Р. Муслухов, Е.М. Вырыпаев, Е.Г. Галкин, А.Г. Толстиков // Макрогетероциклы. – 2011. – Т. 4. – № 1. – С. 50-57.
30. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез оптически активных макролидов с гидразидными фрагментами из производных тетрагидропирана и *L*-(+)-винной кислоты / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, М.А. Шутова, Р.Р. Муслухов., Е.М. Вырыпаев, А.Г. Толстиков // Химия природ. соедин. – 2013. – № 4. – С. 592-594. <https://doi.org/10.1007/s10600-013-0708-8>.
31. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез энантимерно чистых макролидов с гидразидными фрагментами из производных тетрагидропирана и *L*-(+)-винной кислоты / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, М.А. Шутова, Р.Р. Муслухов, Е.М. Вырыпаев, А.Г. Толстиков // Изв. АН. Сер. хим. – 2013. – № 1. – С. 216-218. <https://doi.org/10.1007/s11172-013-0032-2>.
32. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез макролидов с гидразидными фрагментами из производных тетрагидропирана и 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, М.А. Шутова, Н.Р. Яубасаров, Р.Р. Муслухов, Е.М. Вырыпаев, А.Г. Толстиков // Макрогетероциклы. – 2014. – Т. 7. – № 3. – С. 321-324. . <https://doi.org/10.6060/mhc140374y>.
33. Ишмуратов, Г.Ю. Взаимодействие 7-оксооктил-7-оксооктаноата и бис(7-оксооктил)гександиоата с дигидразидом фталевой кислоты / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, М.А. Шутова, Р.Р. Муслухов, А.Г. Толстиков // Макрогетероциклы. – 2014. – Т. 7. – № 4. – С. 391-393. <https://doi.org/10.6060/mhc140598y>.

34. Ишмуратов, Г.Ю. Взаимодействие гидразидов *эндо,эндо-2,3-*норборнандикарбоновой кислоты и ее *5,6-эндо,эндо-* и *эндо,экзо-*диольных производных с 7-оксооктиловым эфиром 7-оксооктановой кислоты и *бис(7'-оксооктил)гександиоатом* / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, М.А. Шутова, Р.Р. Муслухов, Е.М. Вырыпаев, Н.М. Ишмуратова, А.Г. Толстикова // Журн. орг. химии. – 2015. – Т. 51. – № 6. – С. 848–852. <https://doi.org/10.1134/S1070428015060020>.
35. Curley, O.M.S. Intermediates in the Ing-Manske reaction / O.M.S. Curley, J.E.McCormick, R.S. McElhinney, T.B.H. McMurry // ARKIVOC. – 2003. – V. 2003. – N 7. – P. 180-189.
<http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0004.716>.
36. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез макроциклических азинодиэфиров и диэфиродигидразидов на основе последовательных реакций [2+1]- и [1+1]-конденсации / Г.Ю. Ишмуратов, Г.Р. Мингалеева, М.П. Яковлева, О.О. Шаханова, Р.Р. Муслухов, А.Г. Толстикова // Журн. орг. химии. – 2011. – Т. 47. – № 9. – С. 1392-1400.
<https://doi.org/10.1134/S1070428011090260>.
37. Выдрина, В.А. Синтез макрогетероциклов со сложноэфирными и дигидразидными фрагментами 2,6-пиридиндикарбоновой и адипиновой кислот из тетрагидропирана / В.А. Выдрина, К.С. Денисова, М.П. Яковлева, Е.М. Вырыпаев, А.Г. Толстикова, Г.Ю. Ишмуратов // Журн. орг. химии. – 2020. – Т. 56. – № 12. – С. 1933-1938.
<https://doi.org/10.1134/S1070428020120295>.
38. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез макроциклических азинодиэфиров с использованием последовательных [2+1]- и [1+1]-конденсаций / Г.Ю. Ишмуратов, Г.Р. Мингалеева, М.П. Яковлева, Р.Р. Муслухов, Р.Н. Кашипов, Н.М. Ишмуратова, А.Г. Толстикова // Бутлеровские сообщения. – 2009. – Т.17. – №5. – С. 35-38.
39. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез симметричных макроциклических диэфиродигидразидов с использованием последовательных [2+1]- и

- [1+1]-конденсаций / Г.Ю. Ишмуратов, Г.Р. Мингалеева, М.П. Яковлева, Р.Р. Муслухов, Е.М. Вырыпаев, Н.М. Ишмуратова, А.Г. Толстикова // Химия природ. соедин. – 2010. – № 1. – С. 13-16.
<https://doi.org/10.1007/s10600-010-9513-9>.
40. Китаев Ю.П., Бузыкина Б.И. Гидразоны. – Москва: Наука, 1974. – 415 с.
41. Юнусов М.С. Наиболее значимые достижения уфимского института химии за минувшее десятилетие / М.С. Юнусов, Л.Х. Файзуллина, В.З. Мингалеев, Р.Л. Сафиуллин, В.А. Выдрина, В.А. Докичев, А.Г. Мустафин, М.С. Мифтахов, Г.Ю. Ишмуратов, О.Б. Казакова, С.Л. Хурсан, В.С. Колосницын, С.А. Грабовский, С.П. Иванов, С.В. Колесов, В.А. Крайкин, И.А. Загреева // Изв. АН. Сер. хим. – 2025. – № 4. – С. 3-155. <https://doi.org/10.31040/2222-8349-2025-0-4-3-155>
42. Ишмуратов, Г.Ю., Яковлева М.П., Шутова М.А., Мингалеева Г.Р., Толстикова А.Г. Макроциклизация бис(7'-оксооктил)гександиоата с дигидразидами фталевой и терефталевой кислот // Вестн. Башкирск. ун-та. – 2015. – Т. 20. – № 4. – С. 1186-1188.
43. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез и антибактериальная активность 31-членного макроциклического диэфиродигидразида / Г.Ю. Ишмуратов, А.Ф. Исмагилова, Г.Р. Мингалеева, И.В. Чудов, М.П. Яковлева, Р.Р. Муслухов, Р.Н. Кашипов, А.Г. Толстикова // Бутлеровские сообщения. – 2009. – Т.16. – №4. – С. 21-25.
44. Яковлева, М.П. Синтез макролидов с фрагментами диэтиленгликоля и гидразидов дикарбоновых кислот из 7-оксооктановой кислоты / М.П. Яковлева, В.А. Выдрина, К.С. Денисова, А.Г. Толстикова, Г.Ю. Ишмуратов // Макрогетероциклы. – 2022. – Т. 15. – № 3. – С. 186-189. <https://doi.org/10.6060/mhc224242y>.
45. Одинокоев, В.Н. Феромоны насекомых и их аналоги. I. Синтез рацемического 4,8-диметилдеканала – феромона мучных хрущаков *Tribolium confusum* и *Tribolium castaneum* / В.Н. Одинокоев, Г.Ю. Ишмуратов, Р.Я. Харисов, А.Г. Ибрагимов, Р.М. Султанов, У.М.

- Джемилев, Г.А. Толстикова // Химия природ. соедин. – 1989. – № 2. – С. 272-276. <https://doi.org/10.1007/BF00598420>.
46. Smidt, J. Katalytische umsetzungen von olefinen an platinmetallverbindungen. das consortium-verfahren zur herstellung von acetaldehyd / J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer // *Angew. Chem.* – 1959. – V. 71. – No. 5. – S. 176-182. <https://doi.org/10.1002/ange.19590710503>.
47. Ишмуратов, Г.Ю., Яковлева М.П., Мингалеева Г.Р., Муслухов Р.Р., Вырыпаев Е.М., Толстикова А.Г. Синтез тетраметилразветвленного макролида, содержащего гидразидный фрагмент, из 4-метилтетрагидропирана // *Бутлеровские сообщения.* – 2008. – Т. 14. – № 4. – С. 59-62.
48. Boltukhina, E.V. Convenient synthesis of non-conjugated alkynyl ketones from keto aldehydes by a chemoselective one-pot nonaflation-base catalyzed elimination sequence / E.V. Boltukhina, A.E. Sheshenev, I.M. Lyapkalo // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – No. 30. – P. 5382-5388. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.05.095>.
49. Ишмуратов, Г.Ю. Изучение подходов к синтезу оптически активных макролидов, содержащих фрагмент гидразида *L*-(+)-винной кислоты, из (+)-3-карена, (+)- α -пинена и *S*-(-)-лимонена / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, М.А. Шутова, Р.Р. Муслухов, Е.М. Вырыпаев, А.Г. Толстикова // *Химия природ. соедин.* – 2014. – № 4. – С. 571-573. <https://doi.org/10.1007/s10600-014-1046-1>.
50. Ишмуратов, Г.Ю. Озонолиз алкенов и изучение реакций полифункциональных соединений LXIII. Новый метод прямого восстановления продуктов озонолиза 1-метилциклоалкенов в кетоспирты / Г.Ю. Ишмуратов, Р.Я. Харисов, М.П. Яковлева, О.В. Боцман, Р.Р. Муслухов, Г.А. Толстикова // *Журн. орг. химии.* – 2001. – Т. 37. – Вып. 1. – С. 49-50. <https://doi.org/10.1023/A:1012313114674>.
51. Ишмуратов, Г.Ю., Харисов Р.Я., Яковлева М.П., Боцман О.В., Муслухов

- Р.Р., Толстиков Г.А. Новый метод прямого восстановления продуктов озонлиза 1-алкилциклоалкенов в кетоспирты // Изв. АН. Сер. хим. – 1999. – № 1. – С. 198-199. <https://doi.org/10.1007/BF02494428>.
52. Ишмуратов, Г.Ю. (+)- α -Пинен в синтезе оптически активных макроциклов, содержащих азинный, циклобутановые и сложноэфирные фрагменты / Г.Ю. Ишмуратов, Г.Р. Мингалеева, М.П. Яковлева, О.О. Шаханова, Р.Р. Муслухов, А.Г. Толстиков // Бутлеровские сообщения. – 2010. – Т. 21. – № 7. – С. 64-67.
53. Ишмуратов, Г.Ю. (+)- α -Пинен в синтезе оптически активных макроциклов, содержащих циклобутановые, сложноэфирные, азинный или гидразидные фрагменты / Г.Ю. Ишмуратов, Г.Р. Мингалеева, Р.Р. Муслухов, М.П. Яковлева, О.О. Шаханова, Л.П. Боцман, А.Г. Толстиков // Химия природ. соедин. – 2011. – № 2. – С. 195-198. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9884-6>.
54. Кравченко А.А. Продукты окислительных превращений природных терпеноидов: получение и применение в направленном синтезе: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Кравченко Алексей Александрович; – Уфа, 2020. – 148 с.
55. Мингалеева, Г.Р. Синтез оптически активных макрогетероциклов, содержащих фрагмент гидразида (1*R*,4*S*)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты, из Δ^3 -карена, (+)- α -пинена и *L*-ментола / Г.Р. Мингалеева, А.А. Кравченко // Бутлеровские сообщения. – 2018. – Т. 56. – № 10. – С. 52-57.
56. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез оптически активного макроциклического диэфиродиггидазида с фрагментами 2,6-пиридиндикарбоновой и адипиновой кислот из (-)- α -пинена / Г.Ю. Ишмуратов, В.А. Выдрина, К.С. Денисова, М.П. Яковлева, Р.Р. Газетдинов, Е.М. Вырыпаев, А.Г. Толстиков // Химия природ. соедин. – 2017. – № 1. – С. 53-55. <https://doi.org/10.1007/s10600-017-1912-8>.
57. Ишмуратов, Г.Ю. Исследование превращений перекисных продуктов

- озонолиза олефинов в тетрагидрофуране под действием гидрохлоридов гидросиламина и семикарбазида / Г.Ю. Ишмуратов, Ю.В. Легостаева, Л.Р. Гарифуллина, Л.П. Боцман, Р.Р. Муслухов, Н.М. Ишмуратова, Г.А. Толстикова // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50. – № 7. – С. 948-953. <https://doi.org/10.1134/S1070428014070021>.
58. Ишмуратов, Г.Ю. Исследование превращений перекисных продуктов озонолиза олефинов при действии гидрохлоридов гидросиламина и семикарбазида в уксусной кислоте / Г.Ю. Ишмуратов, Ю.В. Легостаева, Л.Р. Гарифуллина, Л.П. Боцман, Р.Р. Муслухов, Г.А. Толстикова // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50. – № 8. – С. 1095-1101. <https://doi.org/10.1134/S1070428014080016>.
59. Легостаева, Ю.В. Превращения пероксидных продуктов озонолиза (–)- α -пинена при действии солянокислого и сернокислого гидразинов / Ю.В. Легостаева, Л.Р. Гарифуллина, И.С. Назаров, А.А. Кравченко, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природ. соедин. – 2016. – № 6. – С. 877-879. <https://doi.org/10.1007/s10600-016-1851-9>.
60. Яковлева, М.П. Синтез оптически активных макролидов с фрагментами ди- и триэтиленгликолей и гидразидов дикарбоновых кислот из (–)- α -пинена / М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, К.С. Денисова, Г.Ю. Ишмуратов // Изв. АН. Сер. Хим. – 2019. – № 7. – С. 1445-1450. <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2575-3>.
61. Мясоедова, Ю.В. 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, Н.М. Ишмуратова, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природ. соедин. – 2020. – № 2. – С. 227-230. <https://doi.org/10.1007/s10600-020-03002-5>.
62. Мясоедова, Ю.В. Превращения пероксидных продуктов озонолиза (–)- α -пинена и (+)-3-карена под действием гидразида *p*-гидроксибензойной кислоты / Ю.В. Мясоедова, Э.Р. Нуриева, Л.Р. Гарифуллина, Г.Ю. Ишмуратов // Журн. орг. химии. – 2020. – Т. 56. – № 9. – С. 1471-1475.

<https://doi.org/10.31857/S0514749220090207>.

63. Мясоедова, Ю.В., Денисова К.С., Яковлева М.П., Ишмуратов Г.Ю. Новый озонолитический метод синтеза кетокислот из 1-алкилциклоалкенов // Журн. орг. химии. – 2022. – Т. 58. – № 1. – С. 107-110. <https://doi.org/10.31857/S0514749222010128>.
64. Яковлева, М.П. Синтез оптически активных макролидов с фрагментами ди- и триэтиленгликолей и гидразидов дикарбоновых кислот из Δ^3 -карена / М.П. Яковлева, К.С. Денисова, Г.Р. Мингалеева, Ю.В. Мясоедова, Л.Р. Гарифуллина, Н.М. Ишмуратова, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природ. соедин. – 2020. – № 3. – С. 419-423. <https://doi.org/10.1007/s10600-020-03068-1>.
65. Ишмуратов, Г.Ю. Δ^3 -Карен в синтезе оптически чистых макроциклов, содержащих азинный, циклопропановые и сложноэфирные фрагменты / Г.Ю. Ишмуратов, Г.Р. Мингалеева, О.О. Шаханова, Р.Р. Муслухов, Е.М. Вырыпаев, Н.М. Ишмуратова, А.Г. Толстиков // Вестн. Башкирск. ун-та. – 2010. – Т. 15. – № 4. – С. 1132-1134.
66. Яковлева, М.П. Синтез оптически чистых макрогетероциклов с фрагментами 2,6-пиридиндикарбоновой и адипиновой кислот из Δ^3 -карена / М.П. Яковлева, К.С. Денисова, Г.Р. Мингалеева, В.А. Выдрина, Г.Ю. Ишмуратов // Макрогетероциклы. – 2020. – Т. 13. – № 1. – С. 74-78. <https://doi.org/10.6060/mhc190660y>.
67. Ишмуратов, Г.Ю. Δ^3 -Карен в синтезе оптически чистых макроциклов, содержащих циклопропановые, сложноэфирные, азинный и гидразидный фрагменты / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, О.О. Шаханова, Р.Р. Муслухов, Л.П. Боцман, А.Г. Толстиков // Бутлеровские сообщения. – 2010. – Т. 23. – № 13. – С. 37-41.
68. Ишмуратов, Г.Ю. Изучение подходов к синтезу перспективного хирального синтона – изопропил-4*R*-метил-6-йодгексаноата – из *L*-(-)-ментола / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, В.А. Ганиева, Р.Р. Муслухов, Г.А. Толстиков // Химия природ. соедин. – 2005. – № 1. – С. 33-36.

<https://doi.org/10.1007/s10600-005-0070-6>.

69. Выдрина, В.А. Превращения 7-членных терпеновых лактонов в направлении низкомолекулярных биорегуляторов / В.А. Выдрина, М.П. Яковлева, Г.Ю. Ишмуратов // Журн. орг. химии. – 2023. – Т. 59. – № 6. – С. 697–733. <https://doi.org/10.1134/S1070428023060015>.
70. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез оптически активных макролидов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами из *L*-ментола / Г.Ю. Ишмуратов, Г.Р. Мингалеева, М.П. Яковлева, Р.Р. Муслухов, Е.М. Вырыпаев, Е.Г. Галкин, А.Г. Толстиков // Химия природ. соедин. – 2009. – № 4. – С. 400-403.
<https://doi.org/10.1007/s10600-009-9407-x>.
71. Appel, R. Dehydrotisierung sekundärer alkohole mit triphenylphosphin CCl_4 zu olefinen / R. Appel, H.-D. Wihler // Chem. Ber. – 1976. – V. 109. – No. 10. – P. 3446-3449.
72. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез оптически чистых макрогетероциклов из *L*-ментола, содержащих сложноэфирные, азинный или гидразидный фрагменты / Г.Ю. Ишмуратов, Г.Р. Мингалеева, О.О. Шаханова, Р.Р. Муслухов, Е.М. Вырыпаев, А.Г. Толстиков // Химия природ. соедин. – 2011. – № 2. – С. 191-194. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9883-7>.
73. Яковлева, М.П. Синтез оптически активных макролидов с гидразидными фрагментами из производных *L*-ментола, адипиновой и 2,6-пиридиндикарбоновой кислот / М.П. Яковлева, К.С. Денисова, Г.Р. Мингалеева, Р.Р. Газетдинов, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природ. соедин. – 2018. – № 3. – С. 420-422. <https://doi.org/10.1007/s10600-018-2387-y>.
74. Назаров И.С. Производные гидразина и гидроксилamina в превращениях пероксидных продуктов озонлиза алкенов: дис. ... канд.хим.наук. 02.00.03 / Назаров Иван Сергеевич; – Уфа, 2019. – 139 с.
75. Яковлева, М.П. Синтез оптически активных макролидов из *L*-ментола / М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, К.С. Денисова, Н.М. Ишмуратова, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природ. соедин. – 2018. – № 5. – С. 755-757.

<https://doi.org/10.1007/s10600-018-2505-x>.

76. Саяхов, Р.Р. Синтез сложноэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных : дис. ... кандидата химических наук : 1.4.3. / Саяхов Расуль Рустэмович; – Уфа, 2023. – 170 с.
77. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез оптически чистых макрогетероциклов со сложноэфирными и гидразидными фрагментами на основе *L*-ментола / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, М.А. Шутова, Р.Р. Муслухов, Е.М. Вырыпаев, А.Г. Толстиков // Макрогетероциклы. – 2012. – Т. 5. – № 3. – С. 246-248.
<https://doi.org/10.6060/mhc2012.120359y>.
78. Катаев, В.Е. Синтез и противотуберкулезная активность диэфиров на основе изостевиола и дикарбоновых кислот / В.Е. Катаев, О.И. Милицина, И.Ю. Стробыкина, Г.И. Ковыляева, Р.З. Мусин, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов, М.Н. Зуева, Г.Г. Мордовской, А.Г. Толстиков // Хим.-фарм. журн. – 2006. – Т. 35. – № 9. – С. 12-13.
<https://doi.org/10.30906/0023-1134-2006-40-9-12-13>.
79. Яковлева, М.П. Цикломакролактонизация *3R,7*-диметил-*6S*-гидроксиоктановой кислоты / М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, К.С. Денисова, А.А. Кравченко, Е.М. Вырыпаев, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природ. соедин. – 2018. – № 4. – С. 579-582.
<https://doi.org/10.1007/s10600-018-2446-4>.
80. Хайбуллин, Р.Н. Химическая трансформация агликона гликозидов растения *Stevia rebaudiana* Bertoni дитерпеноида стевиола с участием его двойной связи, гидроксильной и карбоксильной групп: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Хайбуллин Равиль Наильевич. – Казань, 2010. – 179 с.
81. Ли Д.Д. Именные реакции. Мезанизмы органических реакций / Д.Д. Ли. – М.: Бинум. Лаборатория знаний, 2006. – 457 с.
82. Lakshminarayana, G. Characteristics and composition of newer varieties of Indian castor seed and oil / G. Lakshminarayana, M.M. Paulose, N. Kumari // J. Amer. Oil Chem. Soc. – 1984. – V. 61. – No. 12. – P. 1871-1872.

<https://doi.org/10.1007/BF02540821>.

83. Ишмуратов, Г.Ю. Эффективный синтез оптически чистых моно- и биядерных макроциклических полилактонов из касторового масла и себаценовой кислоты / Г.Ю. Ишмуратов, Н.И. Медведева, К.М. Сайтов, М.П. Яковлева, И.С. Назаров, А.Г. Толстикова // Докл. АН. – 2023. – Т. 513. – № 1. – С. 5-10. <https://doi.org/10-31857-s2686953522600738>.
84. Яковлева, М.П. Синтез и фармакологическая активность оптически чистого сложноэфирного [1+2]-конъюгата касторового масла и себаценовой кислоты / М.П. Яковлева, К.М. Сайтов, И.С. Назаров, А.А. Кравченко, А.А. Коваленко, Д.В. Ишметова, В.А. Вахитов, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природ. соедин. – 2025. – № 1 – С. 117-119. <https://doi.org/10.1007/s10600-025-04590-w>.
85. Сайтов, К.М. Макроциклические полилактоны из касторового масла и себаценовой кислоты / К.М. Сайтов, Н.И. Медведева, М.П. Яковлева, И.С. Назаров, Г.Ю. Ишмуратов // Тезисы докладов III Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых». – Уфа. – 2023. – С. 27.
86. Медведева, Н.И. Синтез моно- и биядерных оптически чистых макроциклических полилактонов из касторового масла и себаценовой кислоты / Н.И. Медведева, К.М. Сайтов, М.П. Яковлева, И.С. Назаров, Г.Ю. Ишмуратов // Тезисы докладов XVI Всероссийской научной ИНТЕРНЕТ-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии». – Уфа. – 2022. – С. 37.
87. Сайтов, К.М. Эффективный синтез оптически чистых моно- и биядерных макроциклических полилактонов из касторового масла и себаценовой кислоты / К.М. Сайтов, Н.И. Медведева, М.П. Яковлева, И.С. Назаров, Г.Ю. Ишмуратов // Тезисы докладов VIII Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Достижения молодых ученых:

- химические науки». – Уфа. – 2023. – С. 113-114.
88. Sailakshmi, G. Engineering of chitosan and collagen macromolecules using sebacic acid for clinical applications / G. Sailakshmi, T. Mitra, A. Gnanamani // *Prog. Biomater.* – 2003. – V. 2. – No. 1. – P. 11.
<https://doi.org/10.1186/2194-0517-2-11>.
89. Pritchard, C.D. The use of surface modified poly(glycerol-co-sebacic acid) in retinal transplantation / C.D. Pritchard, K.M. Arnér, R.A. Neal, W.L. Neeley, P. Bojo, E. Bachelder, J. Holz, N. Watson, E.A. Botchwey, R.S. Langer, F.K. Ghosh // *Biomaterials.* – 2010. – V. 31. – No. 8. – P. 2153-2162.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.11.074>.
90. Mingrone, G. Use of dicarboxylic acids in type 2 diabetes / G. Mingrone, L. Castagneto-Gissey, K. Macé // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2013. – V. 75. – No. 3. – P. 671-676. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04177.x>.
91. Niewolik, D. Novel biodegradable polyanhydrides based on betulin disuccinate and sebacic acid for medical purpose // D. Niewolik, B. Bednarczyk-Cwynar, P. Ruszkowski, K. Jaszcz // *Proceedings.* – 2020. – V. 67. – No. 1. – P. 17 (1–6). <https://doi.org/10.3390/ASEC2020-07558>.
92. Беляева, Э.Р. Превращения пероксидных продуктов озонлиза алкенов в присутствии гидразидов карбоновых кислот и пиридина: дис. ... кандидата химических наук: 1.4.3. / Беляева Эвелина Рашитовна. – Уфа, 2022. – 149 с.
93. Химическая энциклопедия / под ред. Н.С. Зефирова. – М.: Большая Российская Энциклопедия, 1998. – Т. 5. – 783 с.
94. Химическая энциклопедия / под ред. Н.С. Зефирова. – М.: Большая Российская Энциклопедия, 1995. – Т. 4. – 641 с.
95. Лурье, Ю.Ю. Справочник по аналитической химии / Ю.Ю. Лурье. – М.: Химия, 1971. – 456 с.
96. Баева, Л.А. Современные подходы к синтезу пиразолов / Л.А. Баева, Р.Р. Гатауллин // *Журн. общ. химии.* – 2024. – Т. 94. – № 1. – С. 29-55.
<https://doi.org/10.31857/s0044460x24010034>.

97. Naim, M.J. Current status of pyrazole and its biological activities / M.J. Naim, O. Alam, F. Nawaz, M.J. Alam, P. Alam // *J. Pharm. Bioallied. Sci.* – 2016. – V. 8. – No. 1. – P. 2-17. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.171694>.
98. Küçükgülzel, Ş.G. Recent advances in bioactive pyrazoles / Ş.G. Küçükgülzel, S. Senkardeş // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. – V. 97. – P. 786-815.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.059>
99. Ilango, K. Textbook of medicinal chemistry / K. Ilango, P. Valentina. – India: Keerthi Publishers, 2007. – P. 327-333.
100. Sun, J. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of pyrazole derivatives coupling with a thiourea moiety as novel CDKs inhibitors / J. Sun, X.-H. Lu, H.Y. Qiu, Y.T. Wang, Q.R. Du, D.D. Li, Y.H. Yang, H.L. Zhu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 68. – P. 1-9.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.07.003>
101. Радушев, А.В. Гидразиды и 1,2-диацилгидразины. Получение и применение в процессах концентрирования металлов / А.В. Радушев, Л.Г. Чеканова, В.Ю. Гусев. – Екатеринбург: УрО РАН, 2010. – 140 с.
102. Заболотский, Д.А. Синтез потенциальных ингибиторов липоксигеназ из рицинолевой кислоты / Д.А. Заболотский, Г.И. Мягкова // *Биоорг. химия.* – 1991. – Т. 17 – № 8. – С. 1129–1132.
<http://www.rjbc.ru/arc/17/8/1129-1132.pdf>
103. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез потенциально биологически активных пиразольных производных рицинолевой кислоты / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, И.С. Назаров, К.М. Сайтов // *Журн. общ. химии.* – 2025. – Т. 95. – № 8. – С. 2303-2306. <https://doi.org/10.1134/S1070363225602649>
104. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез энантиомерно чистого макрогетероцикла со сложноэфирными и гидразидным фрагментами из рицинолевой кислоты / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, М.А. Шутова, Р.Р. Муслухов, Е.М. Вырыпаев, А.Г. Толстикова // *Макрогетероциклы.* – 2013. – Т. 6. – № 2. С. 180-183. <https://doi.org/10.6060/mhc130232y>
105. Ишмуратов, Г.Ю. Исследование [1+1]-конденсации 12-оксопроизводных

- эфиров рицинолевой кислоты с гидразингидратом в направлении к макроциклам / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, В.А. Выдрина, М.А. Рублева, Н.М. Ишмуратова, А.Г. Толстиков // Химия природ. соедин. – 2017. – № 2. – С. 199-201
[. https://doi.org/10.1007/s10600-017-1959-6.](https://doi.org/10.1007/s10600-017-1959-6)
106. Jie, M.S.F.L.K. Ultrasound assisted synthesis of pyrazole fatty ester derivatives from a key C18 keto-allenic ester / M.S.F.L.K. Jie, M.M.L. Lau // Chemistry and Physics of Lipids. – 1999. – V. 101. – P. 237-242.
[https://doi.org/10.1016/s0009-3084\(99\)00065-1.](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(99)00065-1)
107. Li, Y.-F. Dendritic antioxidants with pyrazole as the core: Ability to scavenge radicals and to protect DNA / Y.-F. Li, Z.-Q. Liu // Free radical biology and medicine. – 2012. – V. 52. – P. 103-108.
[https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.032.](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.032)
108. Рицинолевая кислота // Большая российская энциклопедия: научно-образовательный портал – 2022. – Режим доступа: – [https://bigenc.ru/c/ritsinolevaia-kislota-f734d3/?v=5472577.](https://bigenc.ru/c/ritsinolevaia-kislota-f734d3/?v=5472577)
109. Vieira, C. Effect of ricinoleic acid in acute and subchronic experimental models of inflammation / C. Vieira, S. Evangelista, R. Cirillo, A. Lippi, C.A. Maggi, S. Manzini // Mediators Inflamm. – 2000. – V. 9. – No. 5. – P. 223-228. <https://doi.org/10.1080/09629350020025737>
110. Tunaru, S. Castor oil induces laxation and uterus contraction via ricinoleic acid activating prostaglandin EP3 receptors / S. Tunaru, T.F. Althoff, R.M. Nüsing, M. Diener, S. Offermanns // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012. – V. 109. – No. 23. – P. 9179-9184. <https://doi.org/10.1073/pnas.1201627109>
111. Selective algaecides for control of cyanochloronta: патент US 4398937 США: / R.T. van Aller, G.F. Pessoney.; заявитель и правообладатель: University of Southern Mississippi. – № US06/308987; заявл. 06.10.81; опубл. 16.08.83.
112. Kula, J. Synthesis of enantiomerically pure volatile compounds derived from (*R*)-3-hydroxynonanal / J. Kula, T.B. Quang, M. Sikora // Tetrahedron:

- Asymmetry. – 2000. – V. 11. – No. 4. – P. 943-950.
[https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)00019-7](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)00019-7).
113. Kula, J. Short synthetic route to the enantiomerically pure (*R*)-(+)- γ -decalactone / J. Kula, M. Sikora, H. Sadowska, J. Piwowarski // Tetrahedron. – 1996. – V. 52. – No. 34. – P. 11321-11324.
114. Ишмуратов, Г.Ю. Исследование озонлиза производных рицинолевой кислоты и трансформация продуктов озонлиза в условиях реакции Бартона / Г.Ю. Ишмуратов, Р.Я. Харисов, А.Х. Шаяхметова, Л.П. Боцман, О.В. Шитикова, Г.А. Толстикова. // Химия природ. соедин. – 2005. – № 6. – С. 529-534. <https://doi.org/10.1007/s10600-006-0003-z>.
115. Kula, J. Preparation of ω -hydroxynonanoic acid and its ester derivatives / J. Kula, K. Smigielski, T.B. Quang, I. Grzelak, M. Sikora // J. Amer. Oil Chem. Soc. – 1999. – V. 76. – No. 7. – P. 811-817. <https://doi.org/10.1007/s11746-999-0070-y>.
116. Kula, J. Convenient synthesis of (*R*)-1,3-nonanediol / J. Kula, T.B. Quang, K. Smigielski // Synth. Commun. – 2001. – V. 31. – No. 3. – P. 463-467.
<https://doi.org/10.1081/SCC-100000540>.
117. Verm, G. A review exploring biological activities of hydrazones / G. Verm, A. Marella, M. Shaquiquzzaman, M. Akhtar, M.R. Ali, M.M. Alam // J. Pharm. Bioallied Sci – 2014. – Vol. 6. – No. 2. – P. 69-80.
<https://doi.org/10.4103/0975-7406.129170>.
118. Khan, M.S. A systematic review on the synthesis and biological activity of hydrazide derivatives / M.S. Khan, S.P. Siddiqui, N. Tarannum // Hygeia Journal for drugs and medicines. – 2017. – V. 9. – No. 1. – P. 61.
<https://doi.org/10.15254/H.J.D.Med.9.2017.165>.
119. Garcia-Eleno, M.A. Carbenoid etherifications catalyzed by “green” silver nanoparticles and iron-copper nanoparticles / M.A. Garcia-Eleno, A. Garcia-Munoz, J.A. Pena, J. Trujillo-Reyes, R.A.M. Luckie, M. Avalos-Borja, A.R. Vilchis-Nestor, V. Sanchez-Mendieta, D. Corona-Becerril, E. Cuevas-Yanez // Lett. Org. Chem. – 2012. – V. 9. – No. 1. – P. 2-6.

- <https://doi.org/10.2174/157017812799303971>.
120. Yao, T. Nickel-and cobalt-catalyzed direct alkylation of azoles with N-tosylhydrazones bearing unactivated alkyl groups / T. Yao, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – V.51(3). – P. 775-779. <https://doi.org/10.1002/anie.201106825>.
121. Сайтов, К.М. Однореакторный озонолитический синтез тозил- и N-ацилпроизводных оптически чистого (3*R*)-гидроксинонаналь из (*R*)-(+)-рицинолевой кислоты / К.М. Сайтов, М.П. Яковлева, И.С. Назаров, Г.Ю. Ишмуратов // Сборник тезисов IX Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». – Уфа. –2025 – С. 90-91.
122. Беляева, Э.Р. Синтез и биологическая активность N-ацилгидразонов / Э.Р. Беляева, Ю.В. Мясоедова, Н.М. Ишмуратова, Г.Ю. Ишмуратов // *Биоорган. хим.* – 2022. – Т. 48. – № 6. – С. 648–676. <https://doi.org/10.1134/S1068162022060085>.
123. Яковлева, М.П. Восстановление пероксидных продуктов озонлиза циклооктена дигидразидом себаценовой кислоты / М.П. Яковлева, А.А. Кравченко, К.А. Сайтов, И.С. Назаров, Н.М. Ишмуратова, Г.Ю. Ишмуратов // *Журн. орг. химии.* – 2025. – Т. 61. – № 2. – С. 263-266. <https://doi.org/10.1134/S1070428024604217>.
124. Ишмуратов, Г.Ю. Превращения перекисных продуктов озонлиза олефинов / Г.Ю. Ишмуратов, Ю.В. Легостаева, Л.П. Боцман, Г.А. Толстиков // *Журн. орг. химии.* – 2010. – Т. 46. – Вып. 11. – С.1591-1617. <https://doi.org/10.1134/S1070428010110011>.
125. Черница, Б.В. Циклическая структура N-метил-2-аминобензоил- и 2-меркаптобензоилгидразонов ароматических альдегидов / Б.В. Черница, А.Ю. Ершов, Д.А. Комарова, С.И. Якимович, В.В. Пакальнис, И.В. Зерова, И.В. Лагода, В.В. Шаманин // *Химия гетероцикл. соедин.* – 2009. – № 11. – С. 1725-1727. <https://doi.org/10.1007/s10593-010-0437-x>.

126. Ишмуратов, Г.Ю. Окислительные превращения 3-метил-*p*-ментена / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Ю.В. Легостаева, Л.П. Боцман, Р.Р. Муслухов, Г.А. Толстиков // Химия растительного сырья. – 2009. – № 1. – С. 53-58.
127. Ишмуратов, Г.Ю. Исследование превращений пероксидных продуктов озонлиза (1*R*)-*p*-мент-3-ена в присутствии дигидразида себациновой кислоты. / Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Назаров И.С., Сайтов К.М. // Материалы XIX Всероссийской научной ИНТЕРНЕТ-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии». – Уфа. – 2025. – С. 12-13.
128. Давлетбакова, А.М. Изометизация метил (9*Z*)-12-оксооктадец-9-еноата / А.М. Давлетбакова, Н.З. Байбулатова, В.А. Докичев, С.Г. Юнусова, М.С. Юнусов // Журн. орг. химии. – 2001. – Т. 37. – № 6. – С. 781-783. <https://doi.org/10.1023/A:1012493010923>.
129. Bhukya, G. Design and synthesis of sebacic acid from castor oil by new alternate route // G. Bhukya, S.S. Kaki // Eur. J. Lipid Sci. Technol. – 2022. – V. 124. – No. 5. – P. 1-7. <https://doi.org/10.1002/ejlt.202100244>
130. Легостаева, Ю.В. Превращения пероксидных продуктов озонлиза циклооктена под действием гидрохлоридов гидроксилamina и семикарбазида / Ю.В. Легостаева, Л.П. Боцман, И.С. Назаров, Г.Р. Талипова, А.В. Баннова, Г.Г. Козлова, Г.Ю. Ишмуратов // Вестник Башкирск. ун-та. – 2015. – Т.20. – № 1. – С. 43-49.
131. Егоров В.А. Промотируемые Zn реакции (2*Z*,*E*)-[2-арил(гетарил)метилen]-4-фенил(2,4,6-триметоксифенил)-5-хлорциклопент-4-ен-1,3-дионон с метилбромацетатом / В.А. Егоров, Л.С. Хасанова, Ф.А. Гималова, Д.В. Ишметова, М.С. Мифтахов // Журн. орг. химии. – 2022. – Т. 58. – № 11. – С. 1253-1258. <https://doi.org/10.31857/S0514749222110179>