

*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

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Уфа – 2026

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

*Научный руководитель:*

**Назаров Иван Сергеевич**

кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории физико-химических методов анализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук»

*Официальные оппоненты:*

**Глушков Владимир Александрович**

доктор химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (ИТХ УрО РАН)

**Зайнашев Альберт Тимербаевич**

кандидат химических наук, доцент кафедры биохимии и технологии микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

*Ведущая организация:*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск)

Защита диссертации состоится «16» сентября 2026 года в 14 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УфИХ УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347)2356066. E-mail: [dissovetioh@xmail.ru](mailto:dissovetioh@xmail.ru)

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 450075, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 141

С диссертацией и авторефератом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук ([ufaras.ru](http://ufaras.ru)) по адресу: [http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2026/04/SaitovKM\\_Dissertaciya.pdf](http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2026/04/SaitovKM_Dissertaciya.pdf)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02,  
доктор химических наук, доцент

Травкина О.С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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 сырье природного происхождения – 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 открывает 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  $\Delta^3$ -карен и (+)- $\alpha$ -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) и «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<sup>1</sup> об эффективном одностадийном синтезе четырех макроциклов с четырьмя сложноэфирными группами в кольце, основанном на [1+1]-конденсации ТРК (**1**) 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 гидроксилamina и гидразина. Такие соединения, как семикарбазид, фенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин, гидроксилamin 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,  $\alpha,\omega$ -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, (+)- $\alpha$ -пинена и 1R-3-метил-парамент-3-ена под действием гидразида дикарбоновой (себациновой) 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  $\alpha,\omega$ -дикислот. Синтезированы 10 новых сложноэфирных макрогетероциклов.

Найдены условия селективных реакций конденсации ( $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМАП,  $\text{CCl}_4$ , высокое разбавление,  $\Delta$ ) ТРК и ДХА себациновой кислоты до соответствующих [1+1]- (содержащего в боковой цепи остаток непрореагировавшей РК) и [1+2]- (с

<sup>1</sup> Ишмуратов Г.Ю. и др. // Химия природ. соедин. – 2017. – № 4. – С. 528–530; Мингалеева Г.Р. и др. // Макрогетероциклы. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 79–82.

фрагментом РК, замещенным по гидроксильной группе на остаток себациновой 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 себациновой 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-9Z-еноат, его изомеризации в соответствующий  $\alpha,\beta$ -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 – (+)- $\alpha$ -пинена – в оптически активный 20-членный макрогетероцикл с двумя ацигидразонными фрагментами.

**Теоретическая значимость работы.** Показано, что восстановление дигидразидом дикарбоновой (себациновой) 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 метиле – к 11,20-диоксо-9,10,21,22-тетраазадокозан-8-еновой кислоте, в ТГФ – к пробковой кислоте.

Установлено, что превращение ППО 1R-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 диацилогидразондиизопротилкетона.

**Практическая значимость работы.** Исходя из оптически чистой РК разработан практичный одnoreакторный синтез потенциально биологически и фармакологически активных N-ацил- и тозилгидразоновых производных (3R)-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 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,  $^1H$  и  $^{13}C$  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,  $\alpha,\omega$ -дикарбоновых и сернистой кислот;

- синтез производных РК, содержащих пиразольный, пиразолиновый и гидразидный фрагменты, основанный на превращении касторового масла в ключевой метил 12-оксооктадец-10Е-еноат и взаимодействии его с рядом гидразинов и гидразингидратом;
- взаимодействие ППО РК с гидрамидами монокарбоновых кислот и тозилгидразидом;
- исследование превращений ППО циклооктена, (+)- $\alpha$ -пинена и 1R-3-метил-*пара*-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), 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.*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В литературном обзоре (глава 1) обобщены имеющиеся экспериментальные и теоретические данные о синтезе потенциально биологически активных N- и O-макрогетероциклов. В главе 2 представлены результаты выполненного исследования. В третьей главе приведены методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений.

### 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 рицинолевой кислоты (ТРК) (1), присутствующий в касторовом масле (КМ) на 90-95%

#### 1.1 Синтез оптически активных макроциклических лактонов из триглицерида (R)-(+)-рицинолевой кислоты и себациновой кислоты.

Ранее сообщалось об эффективном одностадийном синтезе 4-х макроциклов с 4-мя сложноэфирными группами в кольце, основанном на [1+1]-конденсации ТРК (1) с ДХА малоновой, янтарной, глутаровой и адипиновой кислот. В продолжение исследований осуществлена конденсация ТРК (1) с ДХА себациновой кислоты (2) кипячением в сухом  $\text{CCl}_4$  в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  и катализатора ДМАП.

Установлено, что при [1+1]-конденсации ТРК (1) с ДХА себациновой кислоты (2) с высоким (78%) выходом образуется макроциклический эфир (3) с остатком РК в боковой цепи (Схема 1).

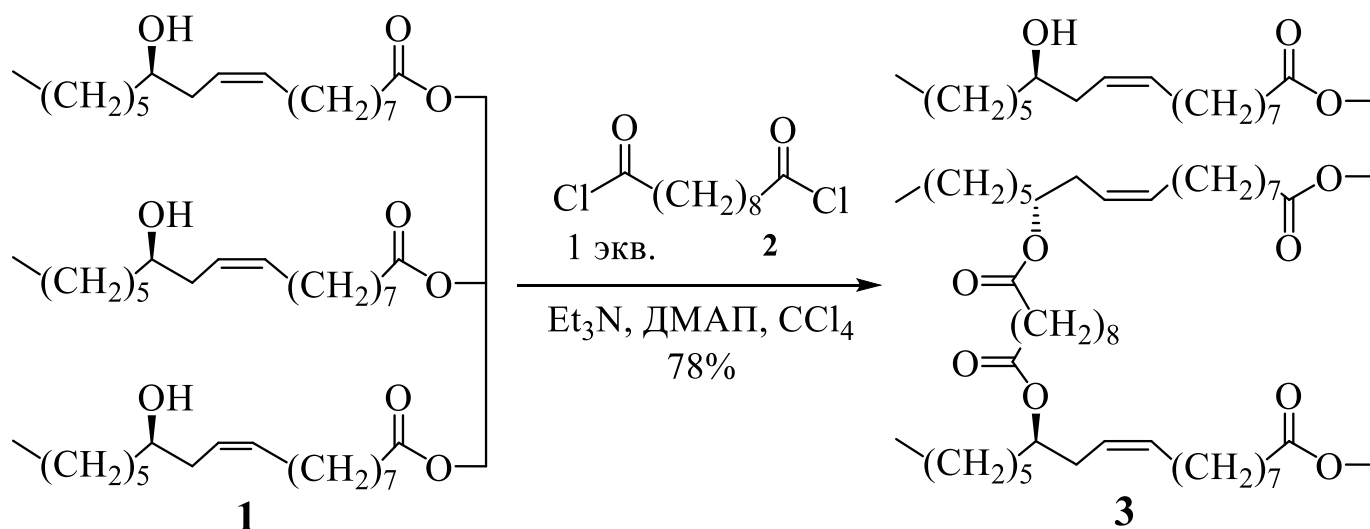


Схема 1

Подтверждением структуры эфира (3) являются данные ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , приведенные в таблице 1.

Таблица 1 – Данные ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений **3**, **4**, **9-14**,

№	$^1\text{H}$ ЯМР	$^{13}\text{C}$ ЯМР
<b>3</b>	Мультиплет 3.58–3.63 м. д. 1H, >CH–OH, Мультиплет 4.84–4.89 м. д. 2H, >CH–OC(O)–.	123.35 и 133.29 м. д. при двойной связи C10, C11 и C28, C29. 173.57 м. д. >CH–OC(O)–
<b>4</b>	Мультиплет 4.84–4.89 м. д. с 3H >CH–OC(O)–,	124.34 и 132.46 м. д. при двойных связях C10, C11, C11', C12' и C28, C29, 179.17 м. д., –COOH.
<b>9</b>	Мультиплет 3.62–3.64 м. д. , 1H, >CH–OH, Мультиплет 4.01–4.55 м.д. 2H, >CH–OC(O)–.	123.95 и 133.78 м. д. при двойных связях C10, C11 и C21, C22. 163.96 м.д. >CH–OC(O)–.
<b>10</b>	Мультиплет 3.84–3.90 м.д. 1H, >CH–OH, Мультиплет 4.87–4.99 м. д. 2H, >CH–OC(O)–.	123.56 и 133.30 м.д. При двойных связях C10, C11 и C20, C21 157.94 м.д. >CH–OC(O)–.
<b>11</b>	Мультиплет 3.56–3.62 м.д. 1H, >CH–OH, Мультиплет 4.21-4.54 м.д. 3H, >CH–OC(O) –	125.33 и 133.09 м. д. при двойных связях C10, C11, C11', C12' и C21, C22,
<b>12</b>	Мультиплет 4.04-4.55 м.д. 3H, >CH–OC(O) –	123.95 и 133.78 м. д. при двойных связях C10, C11, C11', C12' и C20, C21 176.95., –COOH.
<b>13</b>	Мультиплет 4.85-4.98 м.д. 3H, >CH–OC(O)	123.56 и 133.30 м.д. При двойных связях C10, C11 и C20, C21 176.95 м.д. >CH–OC(O)–.
<b>14</b>	Мультиплет 4.68-4.85 м.д. 3H, >CH–OC(O) –	125.33 и 133.09 м. д. при двойных связях C10, C11, C11', C12' и C21, C22, 176.46., –COOH.

При использовании 2 экв. ДХА себаценовой кислоты (**2**) получен макроциклический лактон (**4**), содержащий остаток РК, в которой –ОН группа замещена на остаток себаценовой кислоты (Схема 2).

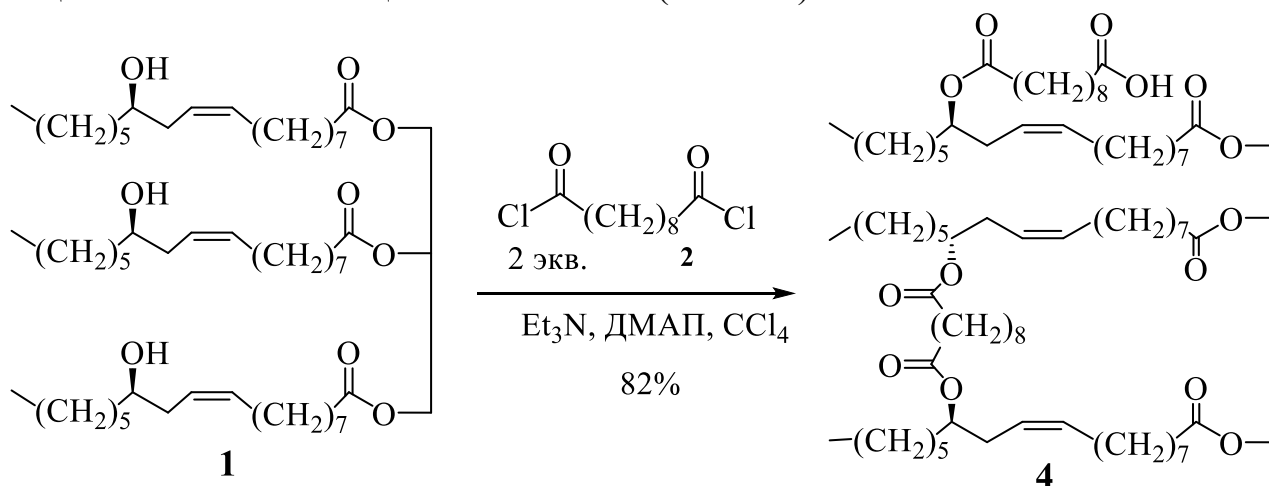


Схема 2

Этот же лактон (4) был получен конденсацией спирта (3) с ДХА себаценовой кислоты (2) при мольном соотношении (3):(2):CCl<sub>4</sub>:Et<sub>3</sub>N, равном 1:1:200:2 (Схема 3).

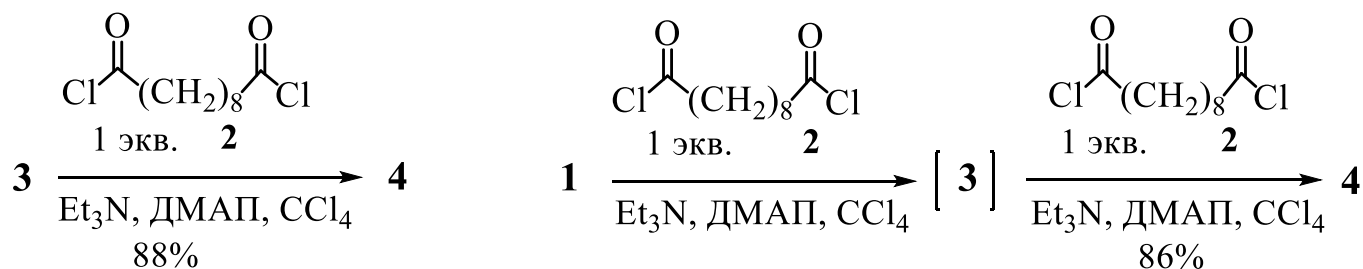


Схема 3

Эти результаты дали возможность синтезировать макроциклическую кислоту (4) из ТРК (1) последовательным добавлением по 1 экв. реагента (2) с интервалом в 48 ч без выделения промежуточного макролидного спирта (3). В результате выход целевой кислоты (4) составил 86% (Схема 4).

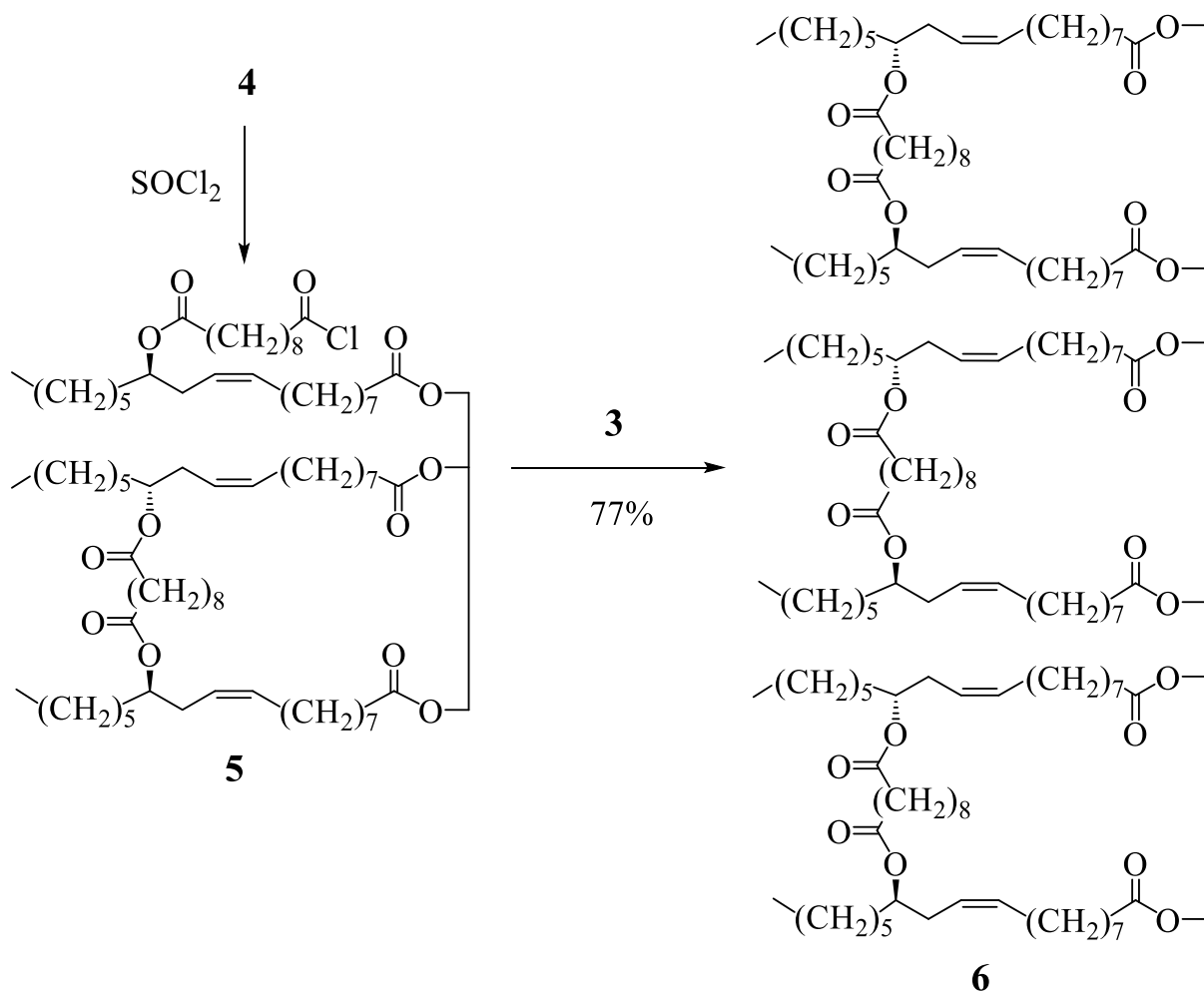


Схема 4

Доказательством образования макроцикла (4) являются данные ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, приведенные в таблице 1.

Заключительная [1+1]-конденсация спирта (**3**) и кислоты (**4**) через образование хлорангидрида (**5**) ведет к биядерному полилактону (**6**, 77%) с изолированными макроциклами. (Схема 4).

Доказательством образования лактона (**6**) служат присутствие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сигналов только  $>\text{CH}-\text{OC}(\text{O})$  групп и отсутствие сигналов  $-\text{OH}$  и  $-\text{COOH}$  групп..

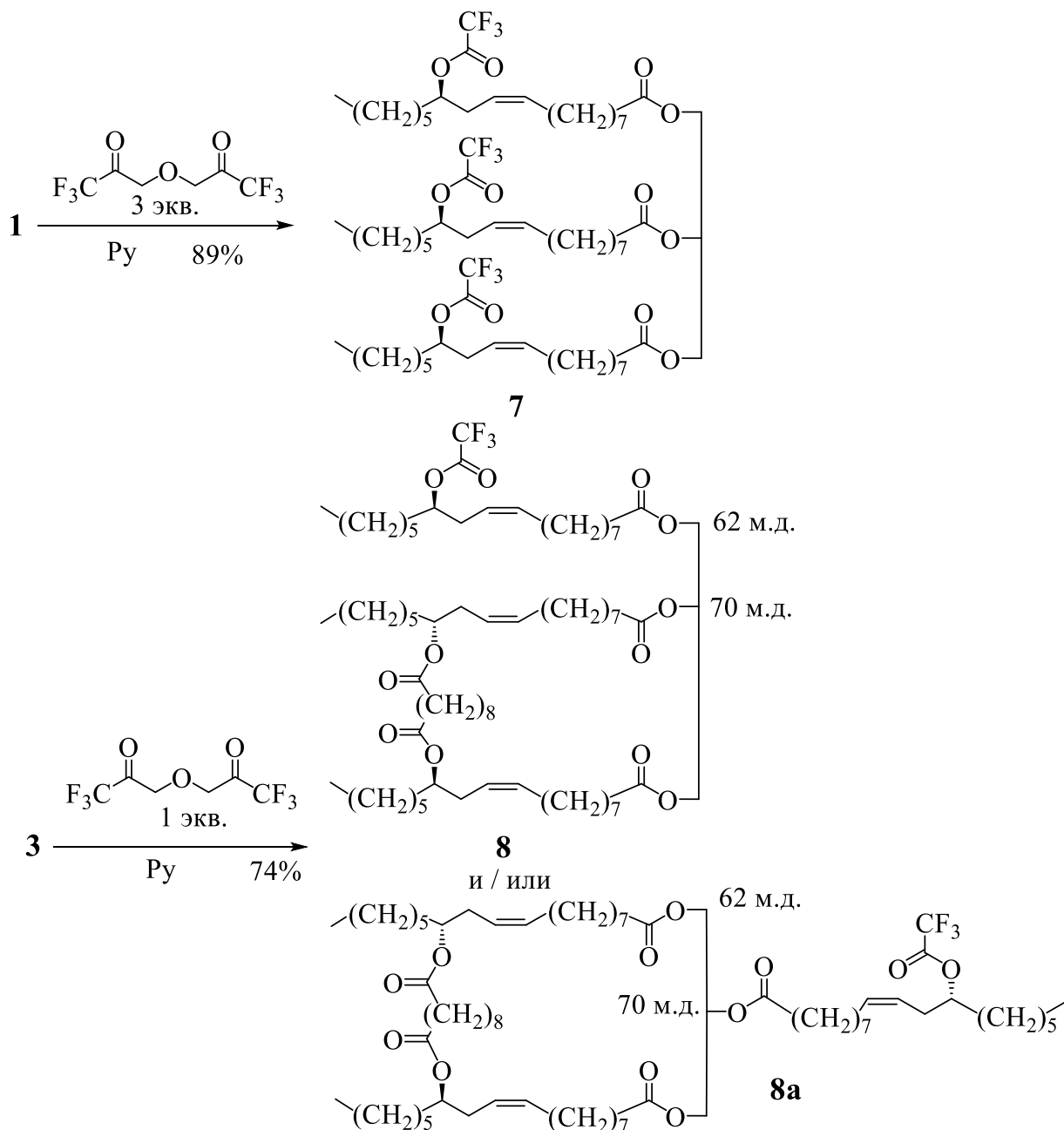


Схема 5

На схемах 1-4 приведены продукты 1,2-взаимодействия (**3–6**), при этом не исключено образование продуктов 1,3-взаимодействия. Для их выявления были получены трифторацетильные производные (**7**) и (**8**) как самого ТРК (**1**), так и макроцикла (**3**) взаимодействием с трифторуксусным ангидридом в Py (Схема 5). Предполагалось, что сильная электроноакцепторная  $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})$ -группа повлияет на

химические сдвиги в спектрах ЯМР сигналов атомов глицеинового фрагмента, а также сложноэфирных групп при нем. К сожалению, введение  $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})$ -группы не оказало существенного влияния на величину химического сдвига.

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

Положительные результаты по синтезу конъюгатов ТРК (1) с себациновой кислотой позволили осуществить синтезы аналогичных соединений с 2,6-пиридиндикарбоновой, щавелевой и сернистой кислотами.

Установлено, что при [1+1]-конденсации ТРК (1) с 1 экв. ДХА 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты,  $(\text{CO})_2\text{Cl}_2$  или  $\text{SOCl}_2$  в сухом  $\text{CCl}_4$  при  $20^\circ\text{C}$  в присутствии ДМФА и катализатора ДМАП образуются макроциклы (9-11), содержащие в боковой цепи остаток РК (Схема 6).

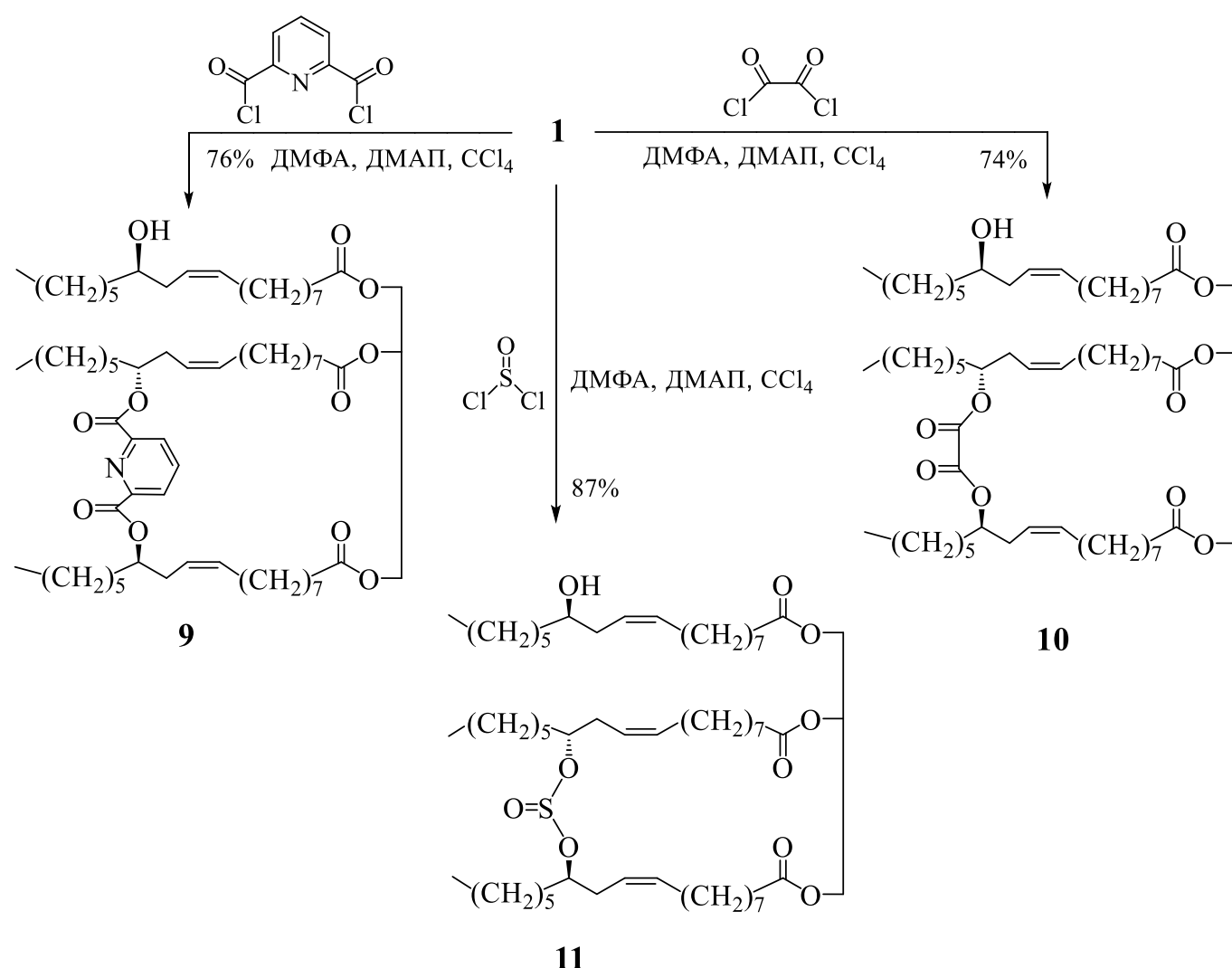


Схема 6

Доказательством образования эфиров (9-11) служат данные ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , приведенные в таблице 1.

Использование в реакции  $\text{Py}$  или  $\text{Et}_3\text{N}$  вместо ДМФА неприемлемо, так как ведет к полному осмолению реакционной массы.

Реакции [1+1]-конденсации макроциклических спиртов (9-11) с дихлорангидридом себаценовой кислоты в присутствии ДМФА приводили к образованию соответствующих гибридных макроциклических лактонов (12-14), содержащих в боковой цепи остаток РК, в которой –ОН группа замещена на остаток себаценовой кислоты (Схема 7).

Доказательством образования лактонов (12-14) служат данные ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , приведенные в таблице 1.

Таким образом, разработаны эффективные методы синтеза 6-ти макроциклических лактонов, основанных на последовательных реакциях [1+1]-конденсации ТРК с дихлорангидридами 2,6-пиридиндикарбоновой, щавелевой и сернистой кислот, а затем с дихлорангидридом себаценовой кислоты в  $\text{CCl}_4$  в присутствии ДМФА и ДМАП

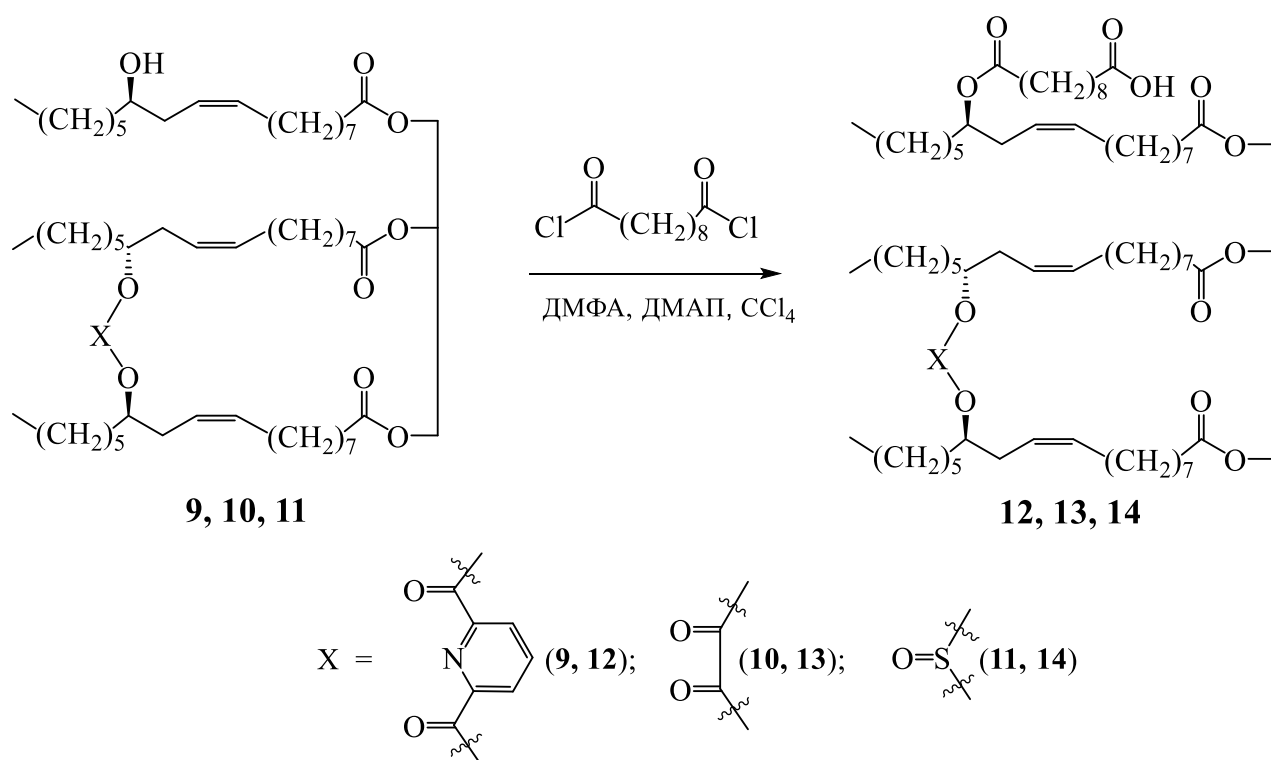


Схема 7

## 2. Синтез пиразолов и пиразолинов со сложноэфирными и гидразидными фрагментами в боковой цепи на основе рицинолевой кислоты.

Известно, что пиразол и его производные в медицинской химии занимают приоритетное положение из-за широкого спектра фармакологических свойств.

Мы предположили, что природное касторовое масло (КМ), представляющее собой смесь триглицеридов линолевой, олеиновой и преобладающей (~90%) оптически чистой РК, может быть после несложных превращений переведено в ряд пиразольных производных.

С этой целью КМ переэтерификацией в  $\text{MeOH}$  в присутствии  $\text{TsOH}$  превратили в смесь метиловых эфиров вышеназванных кислот с долей метилового эфира РК (15) 91%, содержание которого увеличили отгонкой эфиров легких кислот до 96%.

Часто применяемый метод синтеза пиразолинов и пиразолов включает реакцию циклоконденсации  $\alpha, \beta$ -ненасыщенных виниловых кетонов с гидразином и его

производными. Для получения ключевого кетона (**17**) эфир (**15**) был окислен в  $\beta,\gamma$ -ненасыщенный кетон (**16**), переведенный кипячением в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии  $\text{TsOH}$  с высоким (95%) выходом в реакционноспособный в реакции пиразолообразования винилкетон (**17**). Ранее енон (**17**) получали из кетона (**16**) с умеренными выходами в присутствии  $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  либо последнего в смеси с  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Далее кетон (**17**) на воздухе при  $20^\circ\text{C}$  в ледяной  $\text{AcOH}$  вовлекался в реакцию циклоконденсации с избытком производных гидразина (**18-22**) 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  $\text{AcOH}$  как катализатора. Также обнаружено влияние природы растворителя на степень гидрогенизации образующегося гетероцикла. Реакция  $\alpha,\beta$ -енона (**17**) с  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  в ледяной уксусной кислоте протекает с образованием промежуточного пиразолоэфира (**29**), дальнейшая обработка которого избытком  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  в  $\text{EtOH}$  приводит к гидразидопиразольному производному (**30**). Взаимодействие эфира (**17**) с  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  в  $\text{EtOH}$  привело к образованию пиразолинового производного (**28**), содержащего гидразидный фрагмент (Схема 8).

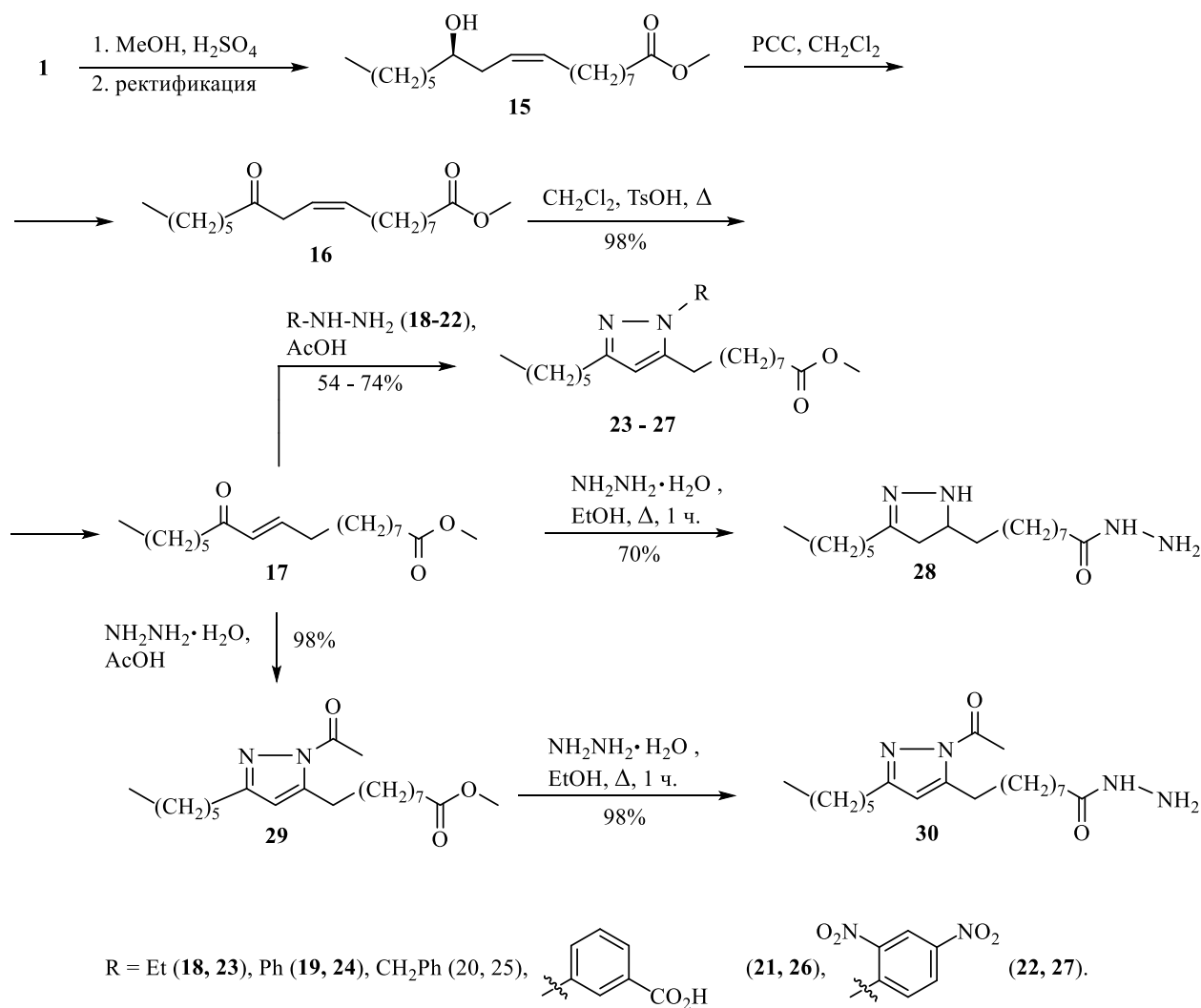


Схема 8

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

Из метилового эфира РК (15) 96% химической чистоты щелочным гидролизом может быть легко получена РК (31), которая из-за наличия С-12 асимметрического центра, двух реакционноспособных функциональных групп (–ОН и –СООН) и кратной связи, несомненно, имеет значительный синтетический потенциал.

Данных по озонолитическим превращениям РК нет, однако имеются примеры озонлиза ее производных. Так, описано окисление озоном касторового масла с последующим восстановлением ППО  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Me}_2\text{S}$  или  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  и  $\text{NH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ , триацетильного производного касторового масла с восстановлением ППО  $\text{NaBH}_4$  и  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  или  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  и  $\text{NH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ , а также метилового эфира РК с последующим восстановлением ППО  $\text{NaBH}_4$  или электрохимически на Рb-электроде.

Данная работа посвящена разработке однореакторного озонолитического синтеза ряда тозил- и N-ацилгидразонов (3R)-гидроксинаналя из дизамещенного природного алкена – РК (31).

Общая схема синтеза включает в себя озонлиз субстрата (31) при  $0^\circ\text{C}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и восстановление образующихся ППО 3.5 экв. гидразидов изоникотиновой (32), никотиновой (33) и салициловой (34) кислот либо тозилгидразидом (35).

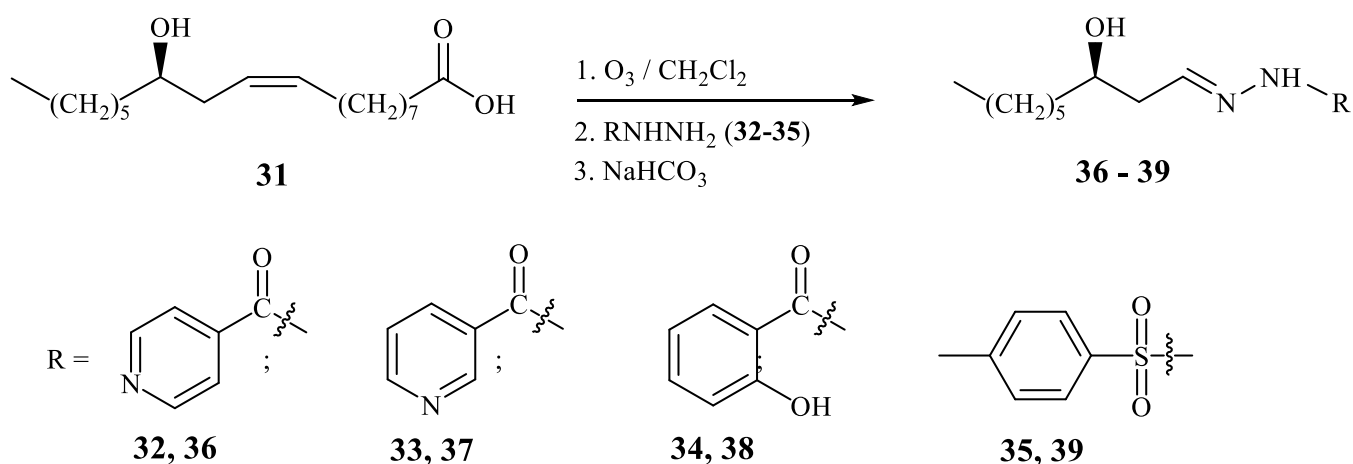


Схема 9

Установлено, что при обработке ППО РК (31) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  вначале гидразидными реагентами (32-35), а после исчезновения пероксидов и последующего выдерживания реакционной смеси в течение 3 суток при  $20^\circ\text{C}$  – раствором  $\text{NaHCO}_3$  для удаления побочных карбоксилсодержащих соединений образуются с хорошими выходами целевые соединения – гидроксилсодержащие тозил- (39) и N-ацилгидразоны (36-38) в виде единственных стереоизомеров (Схема 9).

Таким образом, исходя из доступной оптически чистой РК разработан практичный однореакторный синтез потенциально биологически и фармакологически активных N-ацилгидразоновых производных (3R)-гидроксинаналя.

#### 4. Превращения пероксидных продуктов озонлиза циклооктена под действием дигидазида себаценовой кислоты.

Ранее был разработан новый метод синтеза потенциально биологически активных макролидов (**A**), в том числе хиральных, с дигидразидными фрагментами. Этот метод (Схема 10) основан на [1+1]-конденсации ахиральных (доступных из тетрагидропирана и его 4-метилразветвленного аналога) и оптически активных (из *L*-ментола,  $\Delta^3$ -карена и (+)- и (-)- $\alpha$ -пиненов)  $\alpha,\omega$ -дикетонов (**B**), содержащих 1 или 2 сложноэфирные группы, с гидразидами ряда дикарбоновых кислот. Оптимальными условиями для осуществления реакции [1+1]-конденсации являлись 20°C и сильное разбавление в диоксане при мольном соотношении субстрат–реагент–растворитель 1 : 1 : 100.

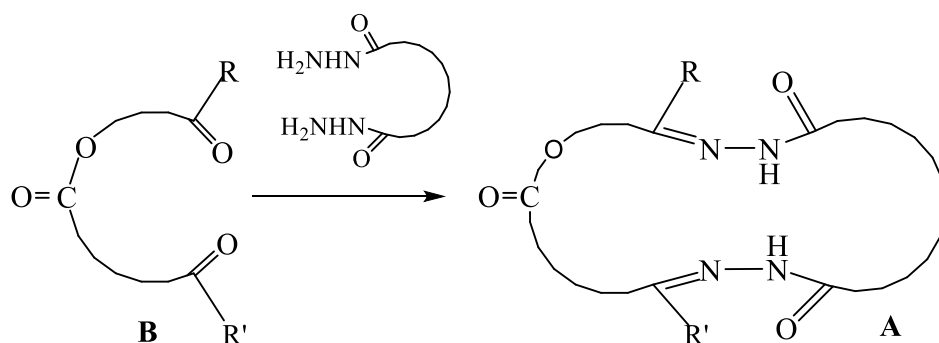


Схема 10

Цель данной работы заключалась в изучении превращений ППО циклооктена (**40**) под действием ДГСК (**41**) в направлении к синтезу макроцикла (**43**) с двумя ацилгидразонными фрагментами. Вначале мы попытались распространить метод [1+1]-конденсации на октандиаль (**42**) в реакции с дигидразидом (**41**). Диальдегид (**42**) в свою очередь был получен восстановлением ППО циклооктена (**40**) водородом над катализатором Линдлара. В результате происходило лишь осмоление, образования продуктов не наблюдали (Схема 11).

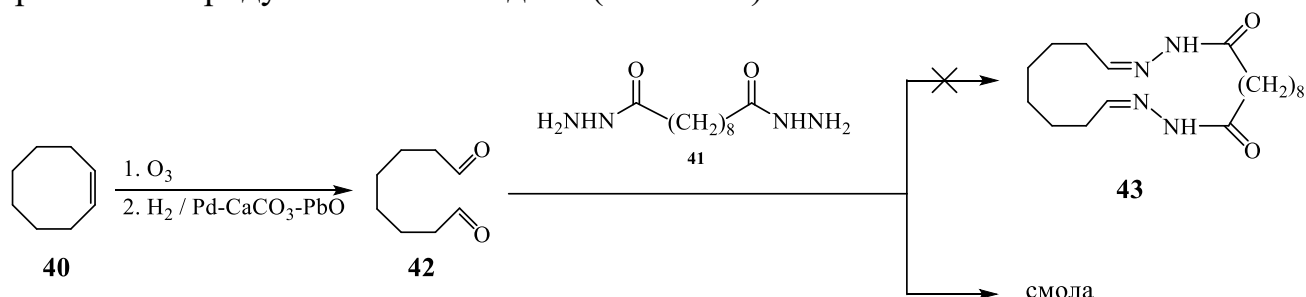


Схема 11

В продолжение исследований по разработке одnoreакторного метода синтеза макроцикла (**43**), содержащего 2 ацилгидразонных фрагмента, нами было осуществлено окисление озоном циклооктена (**40**) при 0°C в 3 растворителях различной природы (MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ТГФ) с последующей обработкой ППО двухмольным количеством дигидазида (**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 трех

растворителях образуются с хорошими выходами только ациклические продукты: в MeOH – гидразидоэфир (44), в хлористом метиле – гидразидокислота (45), в ТГФ – биологически активная пробковая кислота (46) (Схема 12).

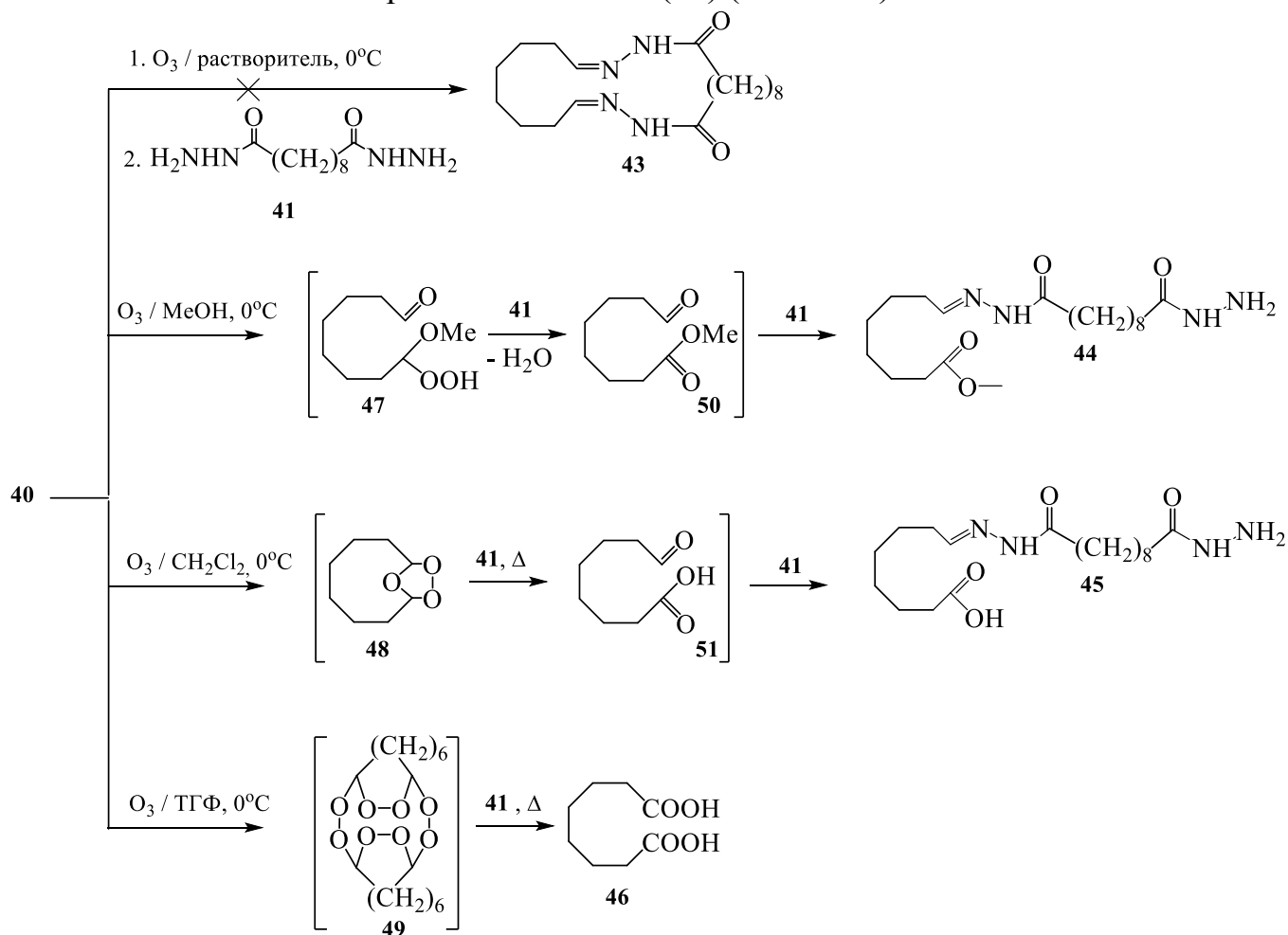


Схема 12

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

### 5. Превращения пероксидных продуктов озонолиза (*R*)-3-метил-*para*-ментена в присутствии дигидразида себациновой кислоты.

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

В данной работе нами была поставлена цель изучить превращения ППО доступного из природного *L*-ментола (52) (*ee* 100 %) тетразамещенного алкена – (*R*)-3-метил-*para*-ментена (53) – под действием дигидразида себациновой кислоты (41) в растворителях различной природы. При этом предполагалось, что гидразидный реагент, как гидридный восстановитель, вначале восстанавливает промежуточно

образующиеся пероксиды в  $\alpha,\omega$ -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 однореакторный синтез. Полифункциональные азот- и кислородсодержащие макрогетероциклы, в свою очередь, обладают широким спектром биологической активности и комплексообразующими свойствами.

Нами установлено, что обработка ППО тетразамещенного алкена (**53**) в апротонных растворителях (смеси диоксан-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-тетраазатриаконта-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%). Отмечаем, что для повышения растворимости дигидразида себаценовой кислоты (**41**) в реакционную смесь дополнительно добавляли 1 экв. воды, а для ускорения процесса гидразонообразования – в каталитических количествах  $ZnCl_2$  (Схема 13).

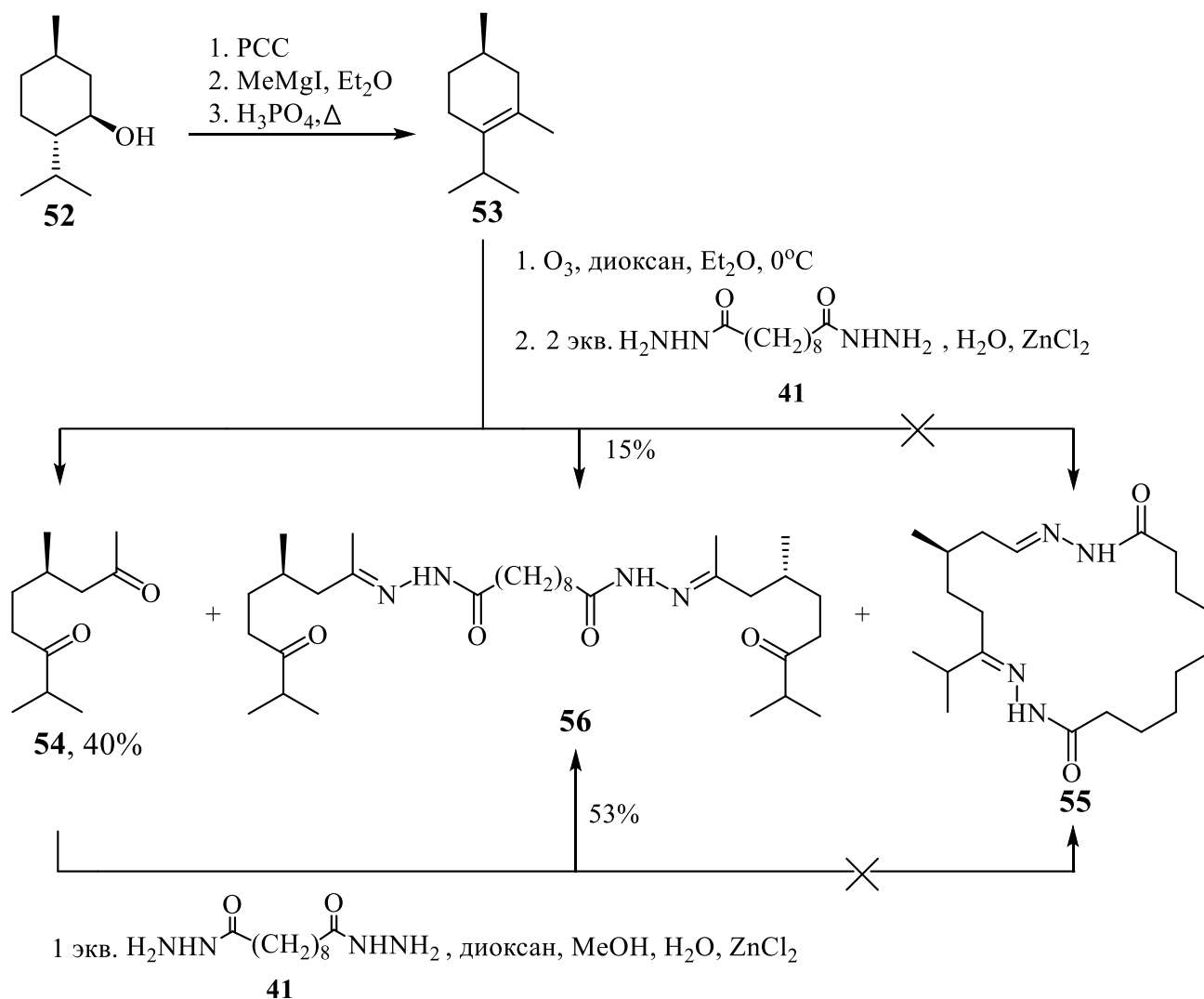


Схема 13

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-МеОН в условиях высокого разбавления при участии  $ZnCl_2$  как катализатора. Наблюдаемая в работе в реакциях гидразонообразования инертность изопропилкетонного фрагмента в сравнении с метилкетонным в дикетоне (**54**) объясняется, очевидно, стереоэлектронными факторами. Более объемная (по сравнению с метильной) изопропильная группа затрудняет подход нуклеофила (дигидразида себаценовой кислоты) к оксо-группе соединения (**54**). Наличие обладающего более положительным индуктивным эффектом изопропильного заместителя приводит к большей компенсации частичного положительного заряда на карбонильном атоме углерода и затрудняет атаку нуклеофилом.

Исследование превращений ППО (*R*)-3-метил-*para*-ментена под действием дигидразида себаценовой кислоты в смеси диоксан- $Et_2O$  показало, что они протекают ступенчато: вначале образуется 4,8-диметилнонан-2,7-дион, который, далее вступая в реакцию [2+1]-конденсации по метилкетонному фрагменту, превращается в соответствующий – диацилогидразонодиизопропилкетон.

## 6. Первый пример одnoreакторного озонолитического синтеза макроциклического диацилгидразона из (+)- $\alpha$ -пинена.

В продолжение исследований для разработки одnoreакторного синтеза макрогетероцикла с двумя ацилгидразонными фрагментами (**58**) нами было выполнено окисление эквимолярным количеством озона (+)- $\alpha$ -пинена (**57**) при  $0^\circ C$  в МеОН с последующей обработкой образующихся пероксидов двухмольным количеством ДГСК (**41**). Выдерживание реакционной смеси при  $20^\circ C$  сопровождалось исчезновением пероксидов (через 48 часов) и образованием на 7 сутки сильнополярных продуктов ( $R_f$  0.1 МТБЭ:ПЭ, 3:1).

Обработка  $CH_2Cl_2$  остатка реакционной смеси после удаления МеОН 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 (43%) выход целевого макрогетероцикла (**58**) объясняется, по-видимому, побочно образующимися линейными продуктами конденсации промежуточно образующегося кетоальдегида (**59**) с гидразидным реагентом (Схема 14).

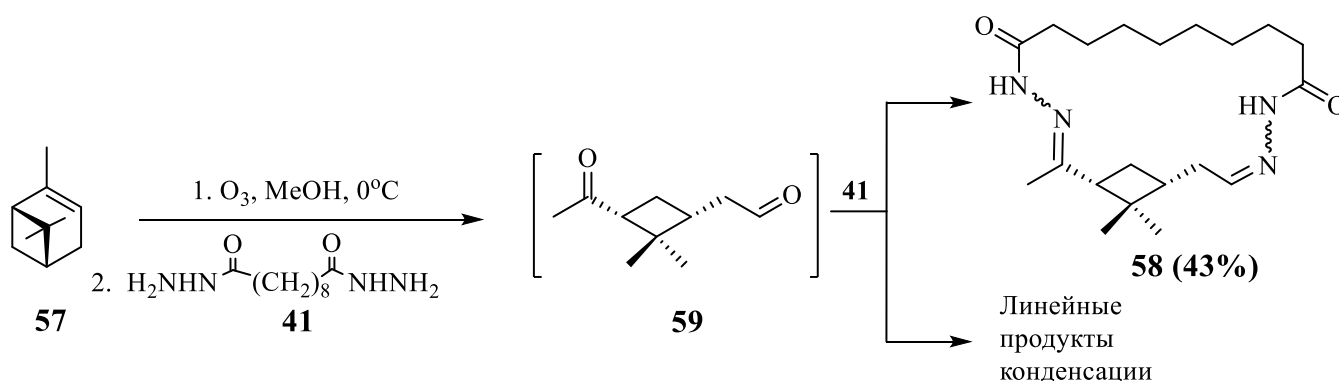


Схема 14

Таким образом, нами впервые выполнено прямое одnoreакторное озонолитическое превращение природного тризамещенного алкена (+)- $\alpha$ -пинена в оптически активный 20-членный макрогетероцикл с двумя ацигидразонными фрагментами.

### Заключение

В рамках диссертационной работы проведено исследование, направленное на разработку и усовершенствование методов синтеза ряда потенциально полезных соединений из ТРК и монотерпенов. Развита работа по синтезу моно- и биядерных макроциклических сложноэфирных производных, в том числе гибридных, из доступного оптически активного ТРК, ряда дикарбоновых  $\alpha,\omega$ -дикислот и  $\text{SOCl}_2$ . 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-10*E*-еноат и взаимодействии его с рядом гидразинов и  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Предложен озонолитический синтез потенциально биологически активных *N*-ацил- и тозилгидразонов – производных 3(*R*)-гидроксиноналя – с использованием на стадии превращений ППО РК в  $\text{MeOH}$  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 1*R*-3-метил-*para*-мент-3-ена под действием ДГСК проходит ступенчато с образованием первоначально (*R*)-4,8-диметилнонан-2,7-диона, а затем соответствующего диацилогидразондиизопропилкетона. Предложено прямое одnoreакторное озонолитическое превращение (+)- $\alpha$ -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.

### Выводы

1. Развита работа по синтезу моно- и биядерных макроциклических сложноэфирных производных из доступного оптически активного ТРК, ряда дикарбоновых  $\alpha,\omega$ -дикислот и тионилхлорида. Синтезированы 10 новых сложноэфирных макрогетероциклов.

2. Найдены условия селективных реакций конденсации ( $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМАП,  $\text{CCl}_4$ , высокое разбавление,  $\Delta$ ) ТРК и ДХА себациновой кислоты до соответствующих [1+1]- (содержащего в боковой цепи остаток непрореагировавшей РК) и [1+2]- (с фрагментом РК, замещенным по гидроксильной группе на остаток себациновой кислоты) мооядерных 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

$\text{CCl}_4$  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  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный кетон и взаимодействии последнего с рядом гидразинов разной природы и строения и гидразингидратом в различных растворителях.

5. Показано, что восстановление ППО РК в MeOH рядом гидразидов карбоновых кислот и тозилгидразидом ведет к образованию ряда потенциально биологически активных N-ацил- и тозил- гидразонов – производных 3(R)-гидроксиналя.

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

7. Показано, что превращение ППО 1R-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 диацилогидразондиизопропилкетона.

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

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

1. 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. Саитов**, М.П. Яковлева, И.С. Назаров, А.Г. Толстикова. DOI: 10.31857/S2686953522600738// Доклады РАН. Химия, науки о материалах. – 2023. – Т. 513, № 1. – С. 5-10.

2. Яковлева, М.П. Синтез и цитотоксичность оптически чистого сложноэфирного [1+2]-конъюгата касторового масла и себаценовой кислоты / М.П. Яковлева, **К.М. Саитов**, И.С. Назаров, А.А. Кравченко, А.А. Коваленко, Д.В. Ишметова, В.А. Вахитов, Г.Ю. Ишмуратов. DOI: 10.1007/s10600-025-04590-w // Химия природ. соедин. – 2025. – № 1 – С. 117-119.

3. Ишмуратов, Г.Ю. Эффективный синтез оптически чистых макроциклических полиэфиров из касторового масла и дихлорангидридов 2,6-пиридиндикарбоновой, щавелевой и себаценовой кислот / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, И.С. Назаров, **К.М. Саитов**. DOI: 10.6060/mhc256526i // Макрогетероциклы. – 2025. – Т. 18, № 3. – С. 134-138.

4. Яковлева, М.П. Эффективный метод синтеза оптически чистых макроциклических полилактонов из касторового масла и дихлорангидридов сернистой и себаценовой кислот / М.П. Яковлева, И.С. Назаров, **К.М. Саитов**, Г.Ю. Ишмуратов, А.Г. Толстикова. DOI: 10.7868/S3034630425100024// Журн. орг. химии. – 2025. – Т. 61, № 10. – С. 1423-1428.

5. Ishmuratov, G.Y. Synthesis of Potentially Biologically Active Pyrazole Derivatives of Ricinoleic Acid / G.Y. Ishmuratov, M.P. Yakovleva, I.S. Nazarov, **K.M. Saitov** DOI: 10.1134/S1070363225602649 // Russ J Gen Chem. – 2025. – V. 95, № 8. – P. 2303-2306.

6. Яковлева, М.П. Восстановление пероксидных продуктов озонлиза циклооктена дигидразидом себациновой кислоты / М.П. Яковлева, А.А. Кравченко, **К.М. Сaitov**, И.С. Назаров, Н.М. Ишмуратова, Г.Ю. Ишмуратов DOI: 10.7868/S3034630425020095// Журн. орг. химии. – 2025. – Т. 61, № 2. – С. 192-196.

7. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез производных рицинолевой кислоты с гидразидным, пиразольным и пиразолиновым фрагментами / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, И.С. Назаров, **К.М. Сaitov**. DOI: 10.7868/S303451125050042 // Доклады РАН. Химия, науки о материалах. –2025. – Т. 524, № 1. – С. 25–28.

*Тезисы 7 докладов на Всероссийских конференциях*