

# СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОНИКОТИНОВОЙ И САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТ ИЗ (–)- $\alpha$ -ПИНЕНА И (+)- $\Delta^3$ -КАРЕНА

© 2020 г. Ю. В. Мясоедова, Э. Р. Нуриева\*, Л. Р. Гарифуллина, Г. Ю. Ишмуратов

Уфимский институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук,  
пр. Октября 71, Уфа, 450054 Россия

\*e-mail: [eva\\_lala@bk.ru](mailto:eva_lala@bk.ru)

Поступило в Редакцию 18 июня 2020 г.

После доработки 18 июня 2020 г.

Принято к печати 1 июля 2020 г.

При восстановлении пероксидных продуктов озонлиза (–)- $\alpha$ -пинена и (+)- $\Delta^3$ -карена гидразидами изоникотиновой и салициловой кислот в метаноле, хлористом метиле или тетрагидрофуране синтезированы оптически активные циклобутандиил- и циклопропандиилбисалкилидендигидразиды изоникотиновой и салициловой кислот. С помощью моделей QSAR для полученных соединений спрогнозирована высокая противотуберкулезная активность в сочетании с низкими значениями острой токсичности и минимальной ингибирующей концентрации.

**Ключевые слова:** (–)- $\alpha$ -пинен, (+)- $\Delta^3$ -карен, озонлиз, гидразиды изоникотиновой и салициловой кислот, диацилгидразоны, кетоэфиры, кетокислоты

**DOI:** 10.31857/S0044460X20110037

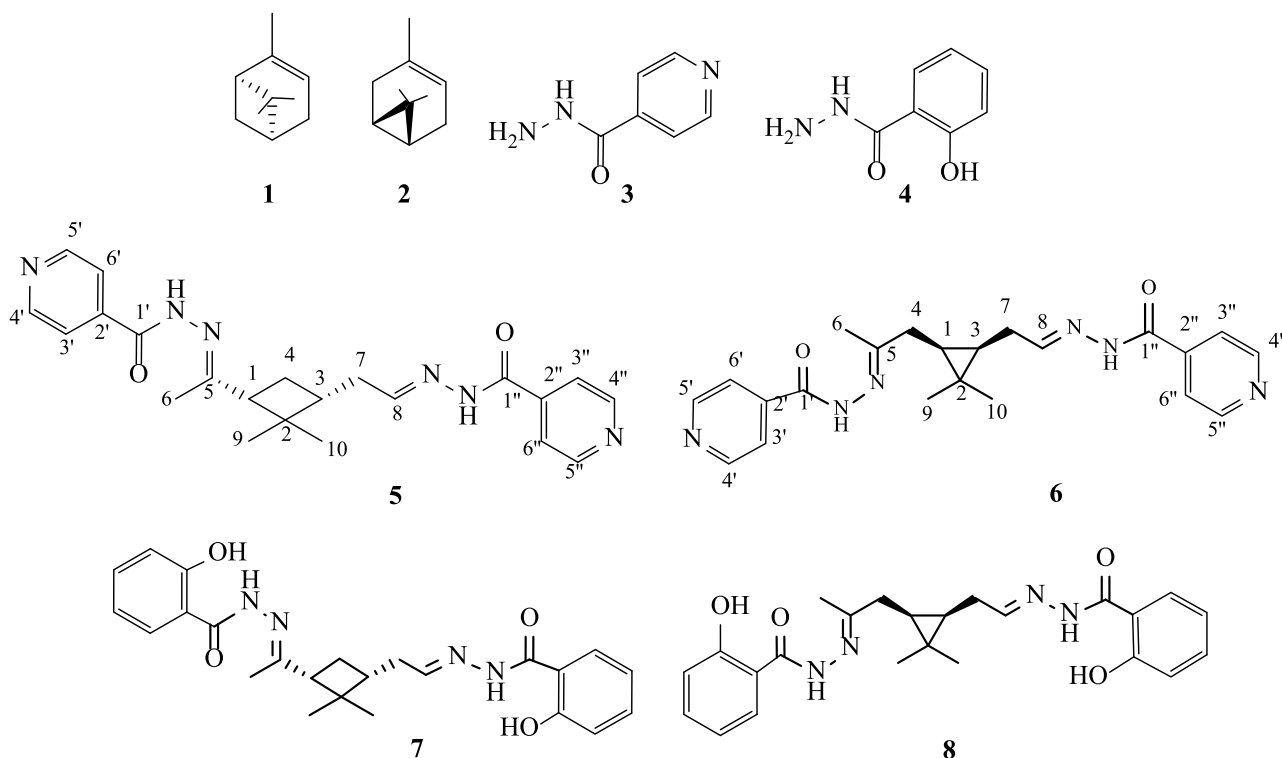
Синтез гибридных молекул, включающих фрагменты природных соединений и фармакофорные группы, открывает путь к широкому спектру новых соединений с потенциальной биологической активностью [1, 2]. Гидразидные и гидразонные группы присутствуют во многих биологически активных соединениях, проявляющих антибактериальную, противотуберкулезную, противогрибковую, противоопухолевую, противовоспалительную, противосудорожную, противовирусную и антипротозойную активность [3, 4].

В продолжение исследований по получению новых соединений, в молекулах которых монотерпеновые фрагменты сочетаются с ацилгидразонными группами [5–7], нами проведен озонлиз (–)- $\alpha$ -пинена **1** и (+)- $\Delta^3$ -карена **2** с участием гидразидов изоникотиновой **3** и салициловой **4** кислот, производные которых известны своим широким применением в терапии туберкулеза [8]. В результате были получены оптически активные ацилгидразоны **5–8** (схема 1).

При создании новых лекарственных препаратов важная роль отводится поиску соединений, обладающих наряду с высокой биологической активностью низкой токсичностью. Например, гидразид изоникотиновой кислоты **3** входит в состав практически всех схем профилактики и лечения туберкулеза, но он токсичен [9], поэтому актуальным остается снижение общей токсичности посредством введения его фрагмента в различные структуры. С целью прогнозирования свойств синтезируемых молекул удобно применять математические модели, количественно описывающие взаимосвязь структуры органических соединений с биологической активностью и с токсичностью. Нами использован метод анализа QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), одно из преимуществ которого – выявление наряду с биологической активностью разных типов токсичности, в том числе острой ( $LD_{50}$ ) [10].

При проведении анализа методом QSAR применяли версию экспертной системы OCHEM. С использованием обучающих и тестовых выборок

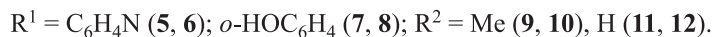
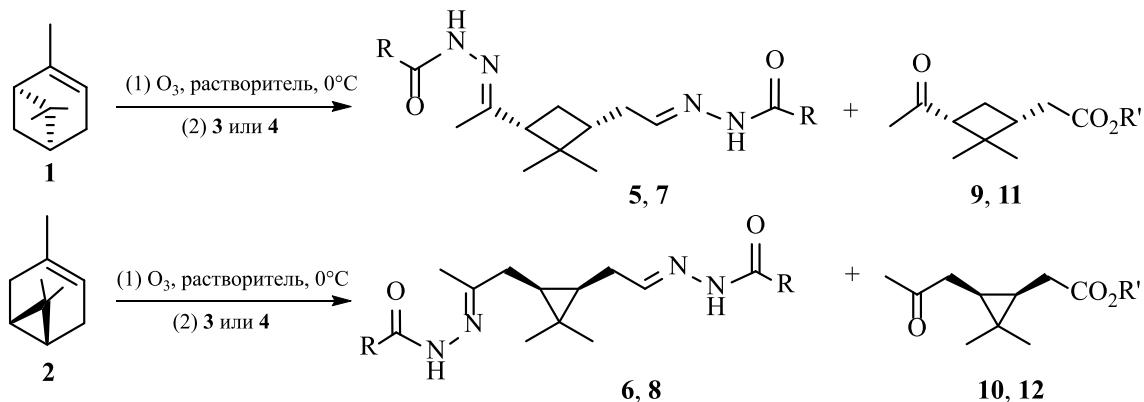
Схема 1.



рассчитаны количественная вероятность противотуберкулезной активности (Consensus Anti-TB activity\_Model\_5 [11]), вероятная минимальная ингибирующая концентрация (M3 T2 Consensus Anti-TB activity MIC [12]), а также вероятная острая токсичность при пероральном введении мышам ( $LD_{50}$  mouse oral ASN [10]) как для исходных гидразидов **3** и **4**, так и для их производных **5–8** (табл. 1).

Расчеты показали значительное увеличение (до 91%) противотуберкулезной активности у производных изониазида **5**, **6**, а также высокую вероятность (63–74%) появления активности у производных салицилгидразида **7**, **8**. Резкое снижение вероятной минимальной ингибирующей концентрации (MIC) в соединениях **5–8** мы связываем, во-первых, с присутствием групп C=N, а во-вторых, с увеличением в молекуле числа фармаколо-

Схема 2.



**Таблица 1.** Результаты расчетов активности и токсичности соединений **3–8** с использованием процедуры прогнозирования QSAR

Показатель	Соединения					
	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>8</b>
Количественная вероятность противотуберкулезной активности <sup>a</sup>	активно (54.0 %)	неактивно (55.0 %)	активно (91.0%)	активно (63.0%)	активно (91.0%)	активно (74.0%)
Вероятная минимальная ингибирующая концентрация <sup>b</sup>	21.7 мг/кг	9.6 мг/кг	0.256 мг/кг	1.74 мг/кг	0.129 мг/кг	0.871 мг/кг
Вероятная острая токсичность (LD <sub>50</sub> ) <sup>b</sup>	585 мг/кг	258 мг/кг	1070 мг/кг	776 мг/кг	849 мг/кг	1020 мг/кг

<sup>a</sup> Consensus Anti-TB activity\_Model\_5 [11].

<sup>b</sup> M3\_T2\_Consensus Anti-TB activity MIC, 271938 [12].

<sup>b</sup> При пероральном введении мышам (в сутки) (LD<sub>50</sub> mouse oral ASNN [10]).

**Таблица 2.** Выходы продуктов озонлиза (–)- $\alpha$ -пинена **1** и (+)- $\Delta^3$ -карена **2** в присутствии гидразидов **3** и **4** в зависимости от используемого растворителя

Растворитель	Терпен	Продукты реакции, %	
		с гидразидом <b>3</b>	с гидразидом <b>4</b>
MeOH	<b>1</b>	<b>5</b> (71%), <b>9</b> (10%)	<b>7</b> (53%), <b>9</b> (5%)
	<b>2</b>	<b>6</b> (69%), <b>10</b> (10%)	<b>8</b> (52%), <b>10</b> (15%)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>1</b>	<b>5</b> (24%), <b>11</b> (47%)	<b>7</b> (70%), <b>11</b> (16%)
	<b>2</b>	<b>6</b> (20%), <b>12</b> (52%)	<b>8</b> (61%), <b>12</b> (17%)
ТГФ	<b>1</b>	<b>5</b> (17%), <b>11</b> (47%)	<b>7</b> (67%), <b>11</b> (14%)
	<b>2</b>	<b>6</b> (21%), <b>12</b> (67%)	<b>8</b> (56%), <b>12</b> (19%)

гически активных фрагментов. Вероятная острая токсичность соединений **5–8** снижается в 1.5–4 раза по сравнению с исходными гидразидами **3** и **4**.

Общая методика синтеза соединений **5–8** заключалась в озонлизе монотерпенов **1** или **2** в протондонорном (MeOH) или в апротонных (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ТГФ) растворителях при 0°C с последующей обработкой образующихся пероксидных продуктов озонлиза избытком (3 экв.) гидразидов **3** или **4** и выдерживанием реакционной смеси при комнатной температуре до исчезновения пероксидов. Возможно два направления протекания реакции (схема 2) – образование диацилгидразонов **5–8** или кетокислот/кетозэфиров **9–12** (механизмы этих реакций подробно описаны [7]).

Озонлиз монотерпенов **1** или **2** в MeOH с последующей обработкой пероксидных соединений избытком гидразида изоникотиновой кислоты **3** ведет к образованию диацилгидразонов **5** и **6** с выходами 87 и 63% соответственно [6]. В небольших количествах (до 10%) наряду с соединениями **5** и **6** зафиксировано образование метиловых эфиров **9**, **10**. При восстановлении пероксидов, полученных из соединений **1** и **2**, изониазидом **3** в апротонных

растворителях (ТГФ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) наблюдается существенное снижение выходов гидразонов **5**, **6** и преимущественное образование кетокислот **11** и **12**.

Противоположная ситуация наблюдается при использовании гидразида салициловой кислоты **4**. Гидразоны **7**, **8** образуются с более высокими выходами при проведении реакции в хлористом метиле (табл. 2), что, вероятно, объясняется более высокой восстанавливающей способностью гидразида салициловой кислоты **4** в сравнении с изониазидом **3**.

Таким образом, с помощью моделей QSAR прогнозируется высокая противотуберкулезная активность в сочетании с низкими значениями острой токсичности и минимальной ингибирующей концентрации диацилгидразонов, полученных при озонлизе (–)- $\alpha$ -пинена и (+)- $\Delta^3$ -карена в присутствии гидразидов изоникотиновой или салициловой кислот в однореакторной процедуре.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборе IR Prestige-21 Shimadzu в тонком слое. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 500 [рабочие частоты 500.13 (<sup>1</sup>H), 125.76 МГц (<sup>13</sup>C)] в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – ТМС. ГЖХ

выполняли на приборе Chrom-5 [длина колонки 1.2 м, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на носителе Chromaton N-AW-DMCS (0.16-0.20 мм), рабочая температура 50–300°C], газ-носитель – гелий. Оптическое вращение измеряли на поляриметре PerkinElmer 241-МС. Масс-спектры снимали на хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) (ввод образца шприцем, элюент – ацетонитрил–вода, 95:5, скорость потока – 0.1 мл/мин) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов. Контроль методом ТСХ проводили на SiO<sub>2</sub> марки Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли SiO<sub>2</sub> (70–230 меш) марки Lancaster (Великобритания).

В работе использовали (–)- $\alpha$ -пинен (97%, Acros Organics) и (+)- $\Delta^3$ -карен (97%). Данные элементного анализа всех соединений соответствовали вычисленным. Производительность озонатора – 40 ммоль O<sub>3</sub>/ч.

При проведении QSAR-анализа использовали онлайн-версию экспертной системы OCHEM (<https://ochem.eu>) и модели Consensus Anti-TB activity\_Model\_5 (точность тренировочной выборки 79%±2.0, точность тестовой выборки 81%±3.0), M3 T2 Consensus Anti-TB activity (точность тренировочной выборки 78%±2.0, точность тестовой выборки 76%±4.0), LD<sub>50</sub> mouse oral ASNN (точность тренировочной выборки 72%±2.0, точность тестовой выборки 74%±3.0).

**Озонолиз (–)- $\alpha$ -пинена (1) и (+)- $\Delta^3$ -карена (2).** Через раствор 0.5 г (3.6 ммоль) алкена 1 или 2 в 20 мл растворителя при 0°C барботировали озono-кислородную смесь до поглощения 4 ммоль O<sub>3</sub>. Реакционную смесь продували аргоном. Добавляли (при 0°C) 11.0 ммоль гидразидов изоникотиновой 3 (1.5 г) или салициловой 4 (1.7 г) кислот, перемешивали при комнатной температуре до исчезновения пероксидов (контроль – иод-крахмальная проба), растворитель отгоняли, остаток растворяли в CHCl<sub>3</sub>, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали и хроматографировали (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир–*трет*-бутилметилловый эфир, 20:1→1:1).

**Озонолиз в метаноле.** После хроматографирования остатка (1.59 г), полученного из  $\alpha$ -пинена 1 при обработке гидразидом изоникотиновой кислоты 3, выделили 1.05 г (71%) ацилгидразона 5 и

0.07 г (10%) метилового эфира 9; после хроматографирования остатка (1.34 г) из  $\Delta^3$ -карена получили 1.02 г (69%) ацилгидразона 6 и 0.07 г (10%) кетозэфира 10.

После хроматографирования остатка (1.17 г), полученного из  $\alpha$ -пинена 1 при обработке гидразидом салициловой кислоты 4, выделили 0.85 г (53%) ацилгидразона 7 и 0.04 г (5%) кетозэфира 9; после хроматографирования остатка (1.20 г) из  $\Delta^3$ -карена 2 получили 0.83 г (52%) ацилгидразона 8 и 0.11 г (15%) метилового эфира 10.

**Озонолиз в тетрагидрофуране.** После хроматографирования остатка (1.43 г), полученного из  $\alpha$ -пинена 1 при обработке гидразидом изоникотиновой кислоты 3, выделили 0.25 г (17%) ацилгидразона 5 и 0.32 г (47%) кетокислоты 11; после хроматографирования остатка (1.33 г) из  $\Delta^3$ -карена 2 получили 0.31 г (21%) ацилгидразона 6 и 0.45 г (67%) кетокислоты 12.

После хроматографирования остатка (1.52 г), полученного из  $\alpha$ -пинена 1 при обработке гидразидом салициловой кислоты 4, выделили 1.07 г (67%) ацилгидразона 7 и 0.10 г (14%) кетокислоты 11; после хроматографирования остатка (1.68 г) из  $\Delta^3$ -карена 2 получили 0.90 г (56%) ацилгидразона 8 и 0.13 г (19%) кетокислоты 12.

**Озонолиз в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.** После хроматографирования остатка (1.15 г), полученного из  $\alpha$ -пинена 1 при обработке гидразидом изоникотиновой кислоты 3, выделили 0.36 г (24%) ацилгидразона 5 и 0.35 г (52%) кетокислоты 11; после хроматографирования остатка (1.30 г) из  $\Delta^3$ -карена 2 получили 0.30 г (20%) ацилгидразона 6 и 0.35 г (52%) кетокислоты 12.

После хроматографирования остатка (1.35 г), полученного из  $\alpha$ -пинена 1 при обработке гидразидом салициловой кислоты 4, выделили 1.12 г (70%) ацилгидразона 7 и 0.11 г (16%) кетокислоты 11; после хроматографирования остатка (1.49 г) из  $\Delta^3$ -карена 2 получили 0.97 г (61%) ацилгидразона 8 и 0.12 г (17%) кетокислоты 12.

*N'*-{[(1E)-1-[(1R,3R)-2,2-Диметил-3-[(2E)-2-[2-(пиридин-4-илкарбонил)гидразинилиден]этил]-циклобутил]этилиден}пиридин-4-карбогидразид (5) [6]. *R*<sub>f</sub> 0.25 (гексан–*трет*-бутилметилловый эфир, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 173–174°C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> –14° (*c* 0.192; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,



см<sup>-1</sup>: 1599 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (здесь и далее нумерация атомов произвольная, см. схему 1): 0.75–0.90 м (2H, H<sup>1</sup>, H<sup>3</sup>), 0.95 с (3H, H<sup>9</sup>), 1.05 с (3H, H<sup>10</sup>), 2.15 с (3H, H<sup>6</sup>), 2.20–2.35 м (4H, H<sup>4</sup>, H<sup>7</sup>), 7.45 м (1H, H<sup>8</sup>), 7.50–7.70 м (4H, H<sup>3',3'',6',6''</sup>), 8.40–8.70 м (4H, H<sup>4',4'',5',5''</sup>), 9.25 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 14.55 (C<sup>6</sup>), 19.10 (C<sup>2</sup>), 20.04 (C<sup>10</sup>), 23.01 (C<sup>1</sup>), 23.23 (C<sup>3</sup>), 29.17 (C<sup>9</sup>), 29.86 (C<sup>7</sup>), 32.86 (C<sup>4</sup>), 121.24 (121.35) (C<sup>3',3'',6',6''</sup>), 139.90 (C<sup>2',2''</sup>), 149.22 (C<sup>8</sup>), 150.14 (150.29) (C<sup>4',4'',5',5''</sup>), 163.34 (C<sup>5</sup>), 164.34 (C<sup>1',1''</sup>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): [*M* + *H*]<sup>+</sup> 407 (100.0). Найдено, %: C 65.12; H 6.40; N 20.61. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 65.01; H 6.45; N 20.68. *M* 406.48.

***N'*-{(2*E*)-1-[(1*S*,3*R*)-2,2-Диметил-3-{(2*E*)-2-[2-(пиридин-4-илкарбонил)гидразинилиден]-этил]циклопропил]пропан-2-илиден}пиридин-4-карбогидразид (6)** [6]. Белые кристаллы, т.пл. 170–171°C. [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> –5° (*c* 1.1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). *R*<sub>f</sub> 0.25 (гексан–*трет*-бутилметиловый эфир, 2:1). ИК спектр (KBr), *v*, см<sup>-1</sup>: 1601 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.10 с (3H, H<sup>10</sup>), 1.15 с (3H, H<sup>9</sup>), 1.60–1.70 м (2H, H<sup>4</sup>), 1.85 с (3H, H<sup>6</sup>), 1.90–2.05 м (1H, H<sup>1</sup>), 2.10–2.35 м (2H, H<sup>7</sup>), 2.50–2.70 м (1H, H<sup>3</sup>), 7.40–7.60 м (4H, H<sup>3',3'',6',6''</sup>), 7.70–7.80 м (1H, H<sup>8</sup>), 8.40–8.70 м (4H, H<sup>4',4'',5',5''</sup>), 10.10 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 18.29 (C<sup>6</sup>), 22.48 (C<sup>10</sup>), 24.22 (C<sup>7</sup>), 26.70 (C<sup>9</sup>), 30.43 (C<sup>1</sup>), 34.59 (C<sup>4</sup>), 43.44 (C<sup>2</sup>), 49.14 (C<sup>3</sup>), 121.32 (121.53) (C<sup>3',3'',6',6''</sup>), 139.95 (C<sup>2',2''</sup>), 150.16 (150.33) (C<sup>4',4'',5',5''</sup>), 153.27 (C<sup>8</sup>), 162.41 (C<sup>5</sup>), 162.91 (C<sup>1',1''</sup>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): [*M* + *H*]<sup>+</sup> 407 (100.0). Найдено, %: C 65.10; H 6.39; N 20.63. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 65.01; H 6.45; N 20.68. *M* 406.48.

***N'*-{(1*E*)-1-[(1*R*,3*R*)-3-{(2*E*)-2-[2-(2-Гидроксибензоил)гидразинилиден]этил}-2,2-диметилциклобутил]этилиден}-2-гидроксибензогидразид (7)**. *R*<sub>f</sub> 0.30 (гексан–*трет*-бутилметиловый эфир, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 161–162°C. [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> +5° (*c* 0.68; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр (KBr), *v*, см<sup>-1</sup>: 3225 (OH), 3062 (NH), 1652, 1645 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.89 с (3H, H<sup>10</sup>), 1.05 с (3H, H<sup>9</sup>), 1.85 с (3H, H<sup>6</sup>), 2.10–2.75 м (2H, H<sup>4</sup>), 2.60–2.75 м (2H, H<sup>7</sup>), 4.18–4.39 м (1H, H<sup>3</sup>), 5.22–5.31 м (1H, H<sup>1</sup>), 7.02–7.16 м (4H, H<sup>4',4'',6',6''</sup>), 7.37–7.43 м (4H, H<sup>3',3'',5',5''</sup>), 7.90 уш.с и 8.03 уш.с. (2H, 2NH), (2H, 2OH), 8.18–8.22 м (1H, H<sup>8</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 13.99 (C<sup>6</sup>), 20.01 (C<sup>10</sup>), 23.93 (C<sup>4</sup>), 28.92 (C<sup>7</sup>), 30.01 (C<sup>9</sup>), 40.55 (C<sup>2</sup>), 43.07 (C<sup>3</sup>), 50.57

(C<sup>1</sup>), 113.54 (C<sup>2',2''</sup>), 119.18 (C<sup>6',6''</sup>), 120.06 (C<sup>4',4''</sup>), 129.44 (C<sup>3',3''</sup>), 134.41 (C<sup>5',5''</sup>), 145.61 (C<sup>8</sup>), 154.3 (C<sup>5</sup>), 159.58 (C<sup>7',7''</sup>), 165.99 (C<sup>1',1''</sup>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): [*M* + *H*]<sup>+</sup> 437 (100.0). Найдено, %: C 66.03; H 6.46; N 12.83. C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 66.07; H 6.41; N 12.84. *M* 436.51.

***N'*-{(2*E*)-1-[(1*S*,3*R*)-3-{(2*E*)-2-[2-(2-Гидроксибензоил)гидразинилиден]этил}-2,2-диметилциклопропил]пропан-2-илиден}-2-гидроксибензогидразид (8)**. *R*<sub>f</sub> 0.30 (гексан–*трет*-бутилметиловый эфир, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 165–166°C. [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> +7° (*c* 0.62; CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, *v*, см<sup>-1</sup>: 3225 (OH), 3062 (NH), 1652, 1645 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.95 с (3H, H<sup>10</sup>), 1.10 с (3H, H<sup>9</sup>), 1.20–1.35 м (1H, H<sup>1</sup>), 1.40–1.50 м (1H, H<sup>3</sup>), 1.82 с (3H, H<sup>6</sup>), 1.95–2.25 м (2H, H<sup>7</sup>), 2.28–2.48 м (2H, H<sup>4</sup>), 6.78–7.00 м (4H, H<sup>4',4'',6',6''</sup>), 7.30–7.45 м (4H, H<sup>3',3'',5',5''</sup>), 7.71, 7.73 оба уш.с (2H, 2NH и 2H, 2OH), 7.82–7.86 м (1H, H<sup>8</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 14.18 (C<sup>10</sup>), 17.07 (C<sup>6</sup>), 19.25 (C<sup>2</sup>), 25.45 (C<sup>3</sup>), 26.37 (C<sup>1</sup>), 27.97 (C<sup>7</sup>), 28.62 (C<sup>9</sup>), 33.48 (C<sup>4</sup>), 114.87 (C<sup>2',2''</sup>), 117.01 (C<sup>6',6''</sup>), 119.00 (C<sup>4',4''</sup>), 127.51 (C<sup>3',3''</sup>), 133.52 (C<sup>5',5''</sup>), 143.79 (C<sup>8</sup>), 155.52 (C<sup>5</sup>), 159.21 (C<sup>7',7''</sup>), 168.59 (C<sup>1',1''</sup>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): [*M* + *H*]<sup>+</sup> 437 (100.0). Найдено, %: C 66.03; H 6.46; N 12.83. C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 66.05; H 6.50; N 12.81. *M* 436.51.

**Метил-[(1*R*,3*R*)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил]ацетат (9)**. *R*<sub>f</sub> 0.44 (гексан–*трет*-бутилметиловый эфир, 2:1), [*α*]<sub>D</sub><sup>23</sup> –24.8° (*c* 0.73; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Метил-[(1*S*,3*R*)-2,2-диметил-3-(2-оксопропил)циклопропил]ацетат (10)**. *R*<sub>f</sub> 0.36 (гексан–*трет*-бутилметиловый эфир, 5:1), [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> –19.9° (*c* 16.5; CHCl<sub>3</sub>). ИК и ЯМР спектры соединений **9** и **10** идентичны приведенным в работе [13].

**[(1*R*,3*R*)-(3-Ацетил-2,2-диметилциклобутил)]уксусная кислота (8)**. *R*<sub>f</sub> 0.21 (гексан–*трет*-бутилметиловый эфир, 4:1), [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> –39.8° (*c* 0.8164; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**{(1*R*,3*S*)-[2,2-Диметил-3-(2-оксопропил)циклопропил]}уксусная кислота (11)**. *R*<sub>f</sub> 0.19 (гексан–*трет*-бутилметиловый эфир, 4:1), [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> –14° (*c* 2.23; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК и ЯМР спектры соединений **11** и **12** идентичны приведенным в работе [14].

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследо-

ваний (проект №19-33-90083) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии РАН и Регионального центра коллективного пользования «Агидель» Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева О.В., Шарипова Р.Р., Стробыкина И.Ю., Лодочникова О.А., Добрынин А.Б., Бабаев В.М., Честнова Р.В., Миронов В.Ф., Катаев В.Е. // ЖОХ. 2011. Т. 81. Вып. 8. С. 1298; *Andreeva O.V., Sharipova R.R., Strobyskina I.Y., Lodochnikova O.A., Dobrynin A.B., Babaev V.M., Mironov V.F., Kataev V.E., Chestnova R.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2011 Vol. 81. N 8. P. 1643. doi 10.1134/S1070363211080111
2. Rogoza L.N., Salakhutdinov N.F., Tolstikov G.A. // Mini-Rev. Org. Chem. 2009. Vol. 6. N 2. P. 135. doi 10.2174/157019309788167657
3. Popiolek L. // Med. Chem. Res. 2017. Vol. 26. N 2. P. 287. doi 10.1007/s00044-016-1756-y
4. Khan M.Sh., Siddiqui S.P., Tarannum N. // Hygeia J. Drugs. Med. 2017. Vol. 9. N 1. P. 61. doi 10.15254/H.J.D.Med.9.2017.165
5. Легостаева Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Назаров И.С., Кравченко А.А., Ишмуратова Н.М., Ишмуратов Г.Ю. // ХПС. 2017. Т. 53. № 5. С. 758; *Legostaeva Yu.V., Garifullina L.R., Nazarov I.S., Kravchenko A.A., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Yu.* // Chem. Nat. Compd. 2017. Vol. 53. N 5. P. 891. doi 10.1007/s10600-017-2149-2
6. Легостаева Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Назаров И.С., Ишмуратов Г.Ю. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. Вып. 1. С. 145; *Legostaeva Yu.V., Garifullina L.R., Nazarov I.S., Ishmuratov G.Yu.* // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. N 1. P. 146. doi 10.1134/S1070428018010165
7. Мясоедова Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Нуриева Э.Р., Ишмуратова Н.М., Ишмуратов Г.Ю. // ХПС. 2020. № 2. С. 227; *Myasoedova Yu.V., Garifullina L.R., Nurieva E.R., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Yu.* // Chem. Nat. Compd. 2020. Vol. 56. N 2. P. 259. doi 10.1007/s10600-020-03002-5
8. Кудряшова О.С., Бузмакова У.А. // Вестн. Пермск. унив. Сер. Химия. 2018. Т. 8. Вып. 1. С. 6. doi 10.17072/2223-1838-2018-1-6-28
9. Тютюгина А.В., Андреева О.В., Гариева Ф.Р. // Вестн. Казанск. технол. унив. 2012. Т. 15. Вып. 12. С. 119.
10. Тиньков О.В., Григорьев В.Ю., Полищук П.Г., Ярков А.В., Раевский О.А. // Биом. д. хим. 2019. Т. 65. № 2. С.123. doi 10.18097/PBMC20196502123
11. Kovalishyn V., Hodyna D., Sinenko V.O., Blagodatny V., Semenyuta I., Slivchuk S.R., Brovarets V., Poda G., Metelytsia L. // Curr. Drug Discov. Technol. 2020. Vol. 17. N 3. doi 10.2174/1570163816666190411110331
12. Kovalishyn V., Grouleff J., Semenyuta I., Sinenko V. O., Slivchuk S.R., Hodyna D., Brovarets V., Blagodatny V., Poda G., Tetko I.V., Metelytsia L. // Chem. Biol. Drug Design. 2018. Vol. 92. N 1. P. 1272. doi 10.1111/cbdd.13188
13. Ишмуратов Г.Ю., Легостаева Ю.В., Боцман Л.П., Яковлева М.П., Шаханова О.О., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. // ХПС. 2009. № 3. С. 272; *Ishmuratov G.Yu., Legostaeva Yu.V., Botsman L.P., Yakovleva M.P., Shakhanova O.O., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A.* // Chem. Nat. Compd. 2009. Vol. 45. N 3. P. 318. doi 10.1007/s10600-009-9354-6
14. Ишмуратов Г.Ю., Легостаева Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Боцман Л.П., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. Вып. 8. С.1095; *Ishmuratov G.Yu., Legostaeva Yu.V., Garifullina L.R., Botsman L.P., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 8. P. 1075. doi 10.1134/S1070428014080016

## Synthesis of Isonicotinic and Salicylic Acids Derivatives from (–)- $\alpha$ -Pinene and (+)- $\Delta^3$ -Carene

Yu. V. Myasoedova, E. R. Nurieva\*, L. R. Garifullina, and G. Yu. Ishmuratov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia*

*\*e-mail: eva\_lala@bk.ru*

Received June 18, 2020; revised June 18, 2020; accepted July 1, 2020

Optically active cyclobutanediyl- and cyclopropanediylbisalkylidene dihydrazides of isonicotinic and salicylic acids were synthesized when the peroxide products of ozonolysis of (–)- $\alpha$ -pinene and (+)- $\Delta^3$ -carene were reduced with isonicotinic and salicylic acid hydrazides in methanol, methylene chloride or tetrahydrofuran. Using QSAR models, high antituberculosis activity in combination with low values of acute toxicity and minimal inhibitory concentration was predicted for the obtained compounds.

**Keywords:** (–)- $\alpha$ -pinene, (+)- $\Delta^3$ -carene, ozonolysis, isonicotinic and salicylic acid hydrazides, diacylhydrazones, ketoesters, ketoacids