

На правах рукописи

**Лукашов Олег Иванович**

**Синтез и биологическая активность аналогов  
перметрина**

02.00.03 - Органическая химия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва - 2009

Работа выполнена в Федеральном Государственном унитарном предприятии «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ»), г. Москва.

**Научный руководитель:** доктор химических наук  
**Мирзабекова Наталья Сергеевна**

**Официальные оппоненты:** доктор химических наук, профессор  
**Мартынов Борис Иванович**

кандидат химических наук  
**Носков Юрий Геннадьевич**

**Ведущая организация:** Московский государственный  
университет им. М.В. Ломоносова,  
(химический факультет)

Защита состоится \_\_\_\_\_ 200\_\_ г. в \_\_\_\_ ч. \_\_ мин. на заседании диссертационного совета Д 212.120.01 при Московской государственной академии тонкой химической технологии имени М.В. Ломоносова по адресу: 119571, г. Москва, проспект Вернадского, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московской государственной академии тонкой химической технологии имени М.В. Ломоносова.

С авторефератом диссертации можно ознакомиться на сайте [www.mitht.ru](http://www.mitht.ru)

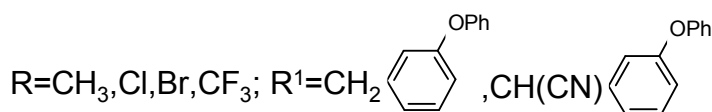
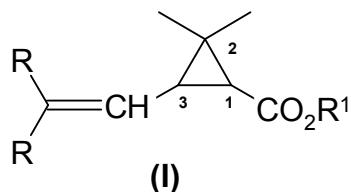
Автореферат разослан \_\_\_\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета, кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник

А.И. Лютик

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

**Актуальность темы.** Создание новых инсектицидных препаратов является важной задачей органической химии. Синтетические пиретроиды – широко известный класс инсектицидных препаратов, большинство из которых являются производными циклопропанкарбоновой кислоты (I).



Эффективное действие на широкий круг вредных насекомых, в том числе на выработавших резистентность к другим инсектицидам, низкая токсичность для теплокровных, быстрый распад до нетоксичных веществ в почве, отсутствие фитотоксичности характеризует пиретроиды и обуславливает их широкое применение. Синтетические пиретроиды в настоящее время являются самыми активными инсектицидными препаратами. Их нормы расхода весьма низкие и составляют десятки грамм действующего вещества на гектар, причем активность новых препаратов постоянно повышается.

Однако пиретроиды, как и любой другой класс инсектицидов, имеют свои недостатки, среди которых можно отметить высокую токсичность для рыб, отсутствие системного действия, низкую стабильность на свету.

Создание новых препаратов, обладающих улучшенными свойствами, возможно только путем синтеза новых структур с последующим всесторонним изучением их биологического действия. Биологическая активность пиретроидов определяется их пространственным строением, так, например, инсектицидное действие перметрина на таракана-прусака возрастает в 1000

---

В руководстве работой принимала участие к.х.н. Н.Е. Кузьмина .

раз при переходе от 1*S-транс*- к 1*R-цис*- энантиомеру. Данный пример иллюстрирует важность разработки энантиоселективных способов синтеза пиретроидов, что в свою очередь, требует всестороннего изучения механизма реакции циклопропанирования.

Диапазон поиска эффективных пиретроидных препаратов весьма широк. Об этом свидетельствует большое количество статей и патентов, посвященных синтезу новых структур с пиретроидной активностью. Вместе с тем литературные источники, посвященные синтезу и исследованию свойств пиретроидов, свидетельствуют, что подавляющее большинство производных циклопропанкарбоновой кислоты, обладающих высокой инсектицидной активностью, имеют одну общую группировку, а именно: *гем*-диметильный фрагмент в положении 2 циклопропанового кольца. Широкий скрининг в направлении замены метильных групп не проводился и в настоящее время известно лишь небольшое число соединений, которые в этом положении содержат другие заместители.

В связи с этим поиск новых соединений, обладающих инсектицидной активностью в ряду 2,2-дизамещенных циклопропанкарбоновой кислоты, является важной и актуальной задачей.

**Цель работы.** Разработка методов синтеза 2,2-дизамещенных аналогов перметрина и поиск на их основе новых инсектицидных препаратов.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие задачи:

- 1) разработка эффективных путей синтеза аналогов перметрина, содержащих различные заместители во втором положении циклопропанового кольца;
- 2) изучение пространственного строения синтезированных соединений;
- 3) изучение стереохимии реакции циклопропанирования и определение факторов, влияющих на стереоселективность процесса;
- 4) анализ влияния варьируемых заместителей и пространственного строения полученных соединений на биологическую активность.

## Научная новизна и практическая значимость работы.

- Разработан общий метод синтеза 2,2-дизамещенных аналогов перметрина и получены широкие ряды ранее неизвестных:
  - этиловых эфиров 3,3-дизамещенных акриловой кислоты;
  - 3,3-дизамещенных аллилового спирта;
  - этиловых эфиров 3,3-дизамещенных 4-пентеновых кислот;
  - этиловых эфиров 3,3-дизамещенных 4-бром-6,6,6-трихлоргексановых кислот;
  - феноксibenзиловых, тетрафторметоксибензиловых и этиловых эфиров 2,2-дизамещенных аналогов перметриновой, 2-(2,2-дихлорвинил)-спиро[2,5]октан-1-карбоновой и 2-(2,2-дихлорвинил)спиро[2,4]гептан-1-карбоновой кислот.
- Методами одномерной и двумерной ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии установлено пространственное строение синтезированных соединений. Разработан спектральный критерий определения стереоконфигурации 2,2-дизамещенных аналогов перметриновой кислоты.
- Впервые изучены стереохимические особенности циклизации эфиров 3,3-дизамещенных 4-бром-6,6,6-трихлоргексановых кислот, протекающей с образованием четырех диастереомеров, и предложены способы повышения ее стереоселективности.
- Определено влияние заместителей во втором положении циклопропанового кольца на спектр биологической активности. Впервые установлено, что синтезированные аналоги перметрина проявляют явно выраженную ювеноидную активность, не типичную для соединений этого класса. Найденная ювеноидная активность синтезированных соединений показала перспективность дальнейших разработок в этом направлении.

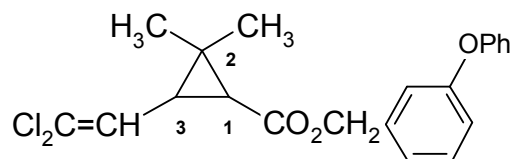
**Апробация работы.** Материалы диссертационной работы докладывались на двенадцатом Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2005 г), на 15 ежегодной конференции «Society of Environmental Toxicology and Chemistry» (SETAC) (Лилль, 2005 г).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и тезисы двух докладов на научных конференциях с международным участием.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 134 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Список цитируемой литературы включает 97 публикаций. Диссертация содержит 9 таблиц и 34 схемы.

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

В качестве базовой структуры для модификации был выбран широко известный, обладающий высокой инсектицидной активностью препарат – перметрин (II).



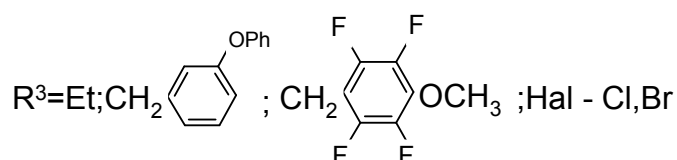
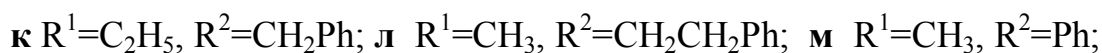
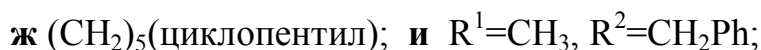
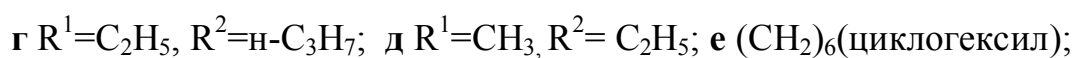
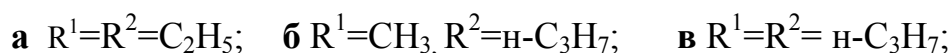
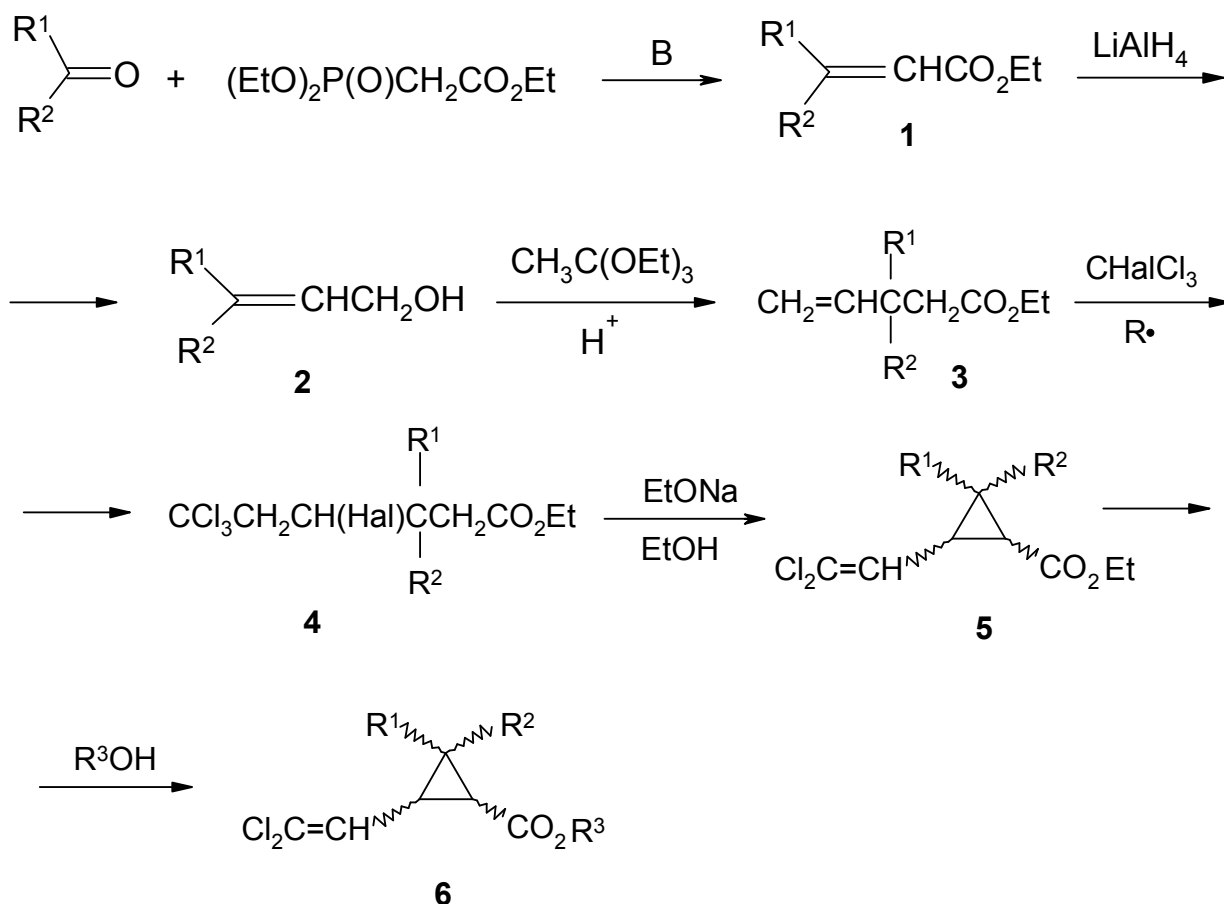
(II)

В данной работе варьировались заместители во втором положении циклопропанового кольца: метильные группы заменялись на нормальные алкильные и фенилалкильные заместители.

Современный подход к планированию синтеза, позволяющий в короткие сроки получать десятки и сотни соединений, заключается в использовании структуры предшественника, в которую на последних стадиях синтеза вводятся варьируемые заместители. К сожалению, для решения поставленной задачи - синтеза 2,2-дизамещенных аналогов перметрина такой подход реализовать невозможно, так как в настоящее время не существует разработанных синтетических методов решения этой проблемы.

Для синтеза эфиров 2,2-дизамещенных аналогов перметриновой кислоты была использована циклизация, основанная на внутримолекулярном 1,3-дегидрогалогенировании этиловых эфиров галогензамещенных гексановых кислот (схема 1).

Схема 1.



Эта схема включает шесть последовательных стадий, причем введение варьируемых радикалов  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  проводится на первой стадии процесса. Такая стратегия синтеза, при всей ее трудоемкости, характеризуется высокими,

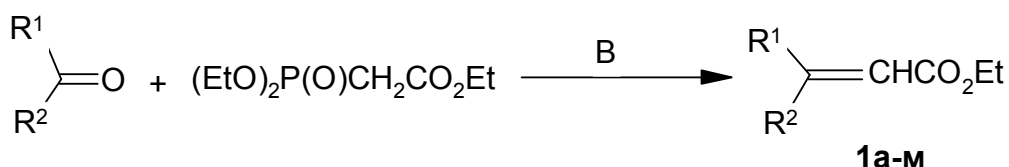
стабильными выходами на всех стадиях, мало зависящими от строения радикалов R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>.

В работе получено 94 ранее неописанных соединений, в том числе 62 новых аналога перметрина, выделенных в виде индивидуальных диастереомеров. Все синтезированные соединения охарактеризованы методами ЯМР (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT, COSY, HSQC, ROESY), ИК и хроматомасс-спектрометрии.

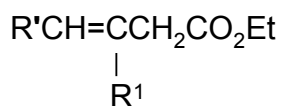
### 1. Синтез этиловых эфиров 3,3-дизамещенных акриловой кислоты.

Для синтеза этиловых эфиров 3,3-дизамещенных акриловой кислоты(\*) использовали реакцию Хорнера (схема 2).

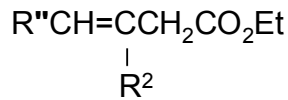
Схема 2.



В случае несимметричных кетонов, образующийся дизамещенный акрилат состоит из смеси геометрических изомеров с преобладанием E-изомера. Конденсацию ароматических и циклических кетонов осуществляли под действием *трет*-бутилата калия. Реакция Хорнера с алифатическими кетонами в присутствии *трет*-бутилата калия приводит к образованию побочных продуктов следующего строения:



E и Z - изомеры



E и Z - изомеры

Для синтеза 3,3-диалкилакрилатов (**1а-д**) использовали более слабое основание – карбонат калия, не вызывающее миграции двойной связи. Выход эфиров 3,3-дизамещенных акриловой кислоты составляет 55-85%.

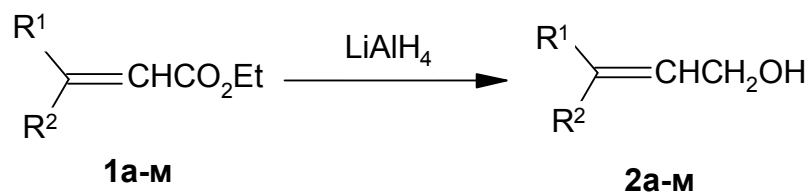
(\*) В целях введения общих названий для описываемых соединений, в работе допущены отклонения от номенклатуры IUPAC.

Пространственная конфигурация этиловых эфиров 3,3-дизамещенных акриловой кислоты была определена с помощью данных двумерного ЯМР эксперимента ROESY. Наличие кросс-пиков между атомами водорода заместителей R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и винильного атома водорода в ROESY спектрах позволило однозначно установить ориентацию соответствующего заместителя и винильного протона относительно плоскости двойной связи. Например, в случае этилового эфира 3-метил-3-этилакриловой кислоты (**1д**) в Z-изомере наблюдается кросс-пик между винильным протоном ( $\delta=5,35$  м.д.) и протонами метильной группы ( $\delta=1,60$  м.д.) и отсутствует кросс-пик между винильным протоном и метиленовыми протонами этильного заместителя ( $\delta=2,35$  м.д.). Эта информация позволяет сделать однозначный вывод о том, что в данном изомере метильная группа находится по одну, а этильная группа – по другую сторону от винильного протона относительно кратной связи (в E-изомере картина наличия кросс-пиков противоположная). Определенное таким образом соотношение между E- и Z-изомерами различалось для каждого соединения **1а-м** (содержание Z-изомера при этом находилось в пределах 12-26%).

## 2. Синтез 3,3-дизамещенных аллилового спирта.

Восстановление этиловых эфиров 3,3-дизамещенных акриловой кислоты (**1а-м**) проводили алюмогидридом лития (схема 3) в среде безводного диэтилового эфира. Выход дизамещенных аллилового спирта (**2а-м**) составил 79-90%.

Схема 3.

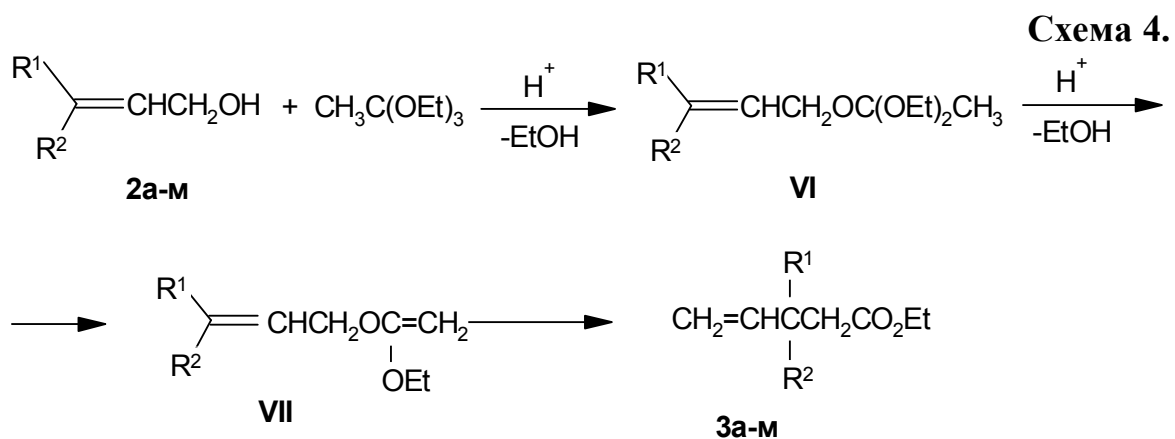


В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H полученных 3,3-дизамещенных аллилового спирта наблюдались характерные сигналы винильных протонов, расположенные в области 5,2-5,6 м.д. в виде триплета для соединений с R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup> и двух триплетов в случае R<sup>1</sup>≠R<sup>2</sup>. Дополнительных сигналов в области винильных протонов не обнаружено, что свидетельствует об отсутствии миграции двойной связи в

ходе восстановления. Определение пространственного строения методом ROESY показало, что соотношение E- и Z-изомеров после восстановления не изменяется.

### 3. Синтез этиловых эфиров 3,3-дизамещенных 4-пентеновых кислот.

3,3-Дизамещенные этил 4-пентеноаты (**3а-м**) получали перегруппировкой Кляйзена соответствующих спиртов **2а-м** (схема 4).



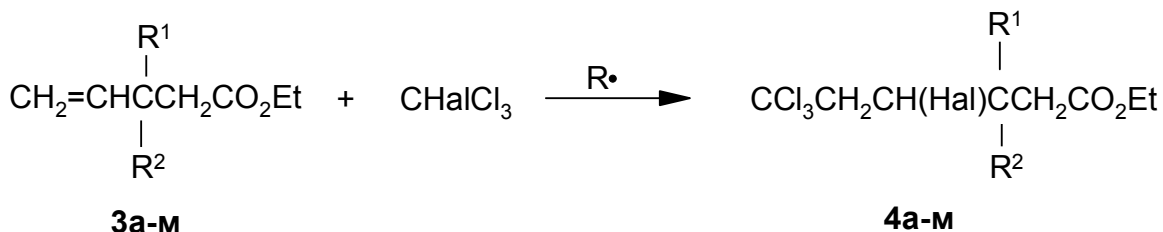
В перегруппировку Кляйзена вступают оба изомера аллилового спирта с образованием одного и того же соединения, поэтому разделение E- и Z-изомеров (**2а-м**) не проводилось. Переэтерификация и образование кетенацеталя (VII) проходят в условиях кислого катализа. Первоначально в качестве кислого катализатора использовали фенол. При этом было замечено, что следы фенола тормозят радикальное присоединение полигалогенметана на следующей стадии и в дальнейшем фенол был заменен на фосфорную кислоту. Установлено, что выход этил 4-пентеноатов (**3а-м**) не зависел от используемого катализатора и составляет 60 – 85%.

В спектрах ПМР полученных этиловых эфиров 3,3-дизамещенных 4-пентеновых кислот присутствуют характерные сигналы H<sub>2</sub>C= протонов в виде двух дублетов расположенных в области 4,7 – 5,2 м.д. и дублет-дублетные сигналы HRC= протонов в области 5,4 – 6,3 м.д..

#### 4. Синтез этиловых эфиров 3,3-дизамещенных 4-бром-6,6,6-трихлоргексановых кислот.

Радикальное присоединение полигалогенметана к соответствующему 4-пентеноату (**3а-м**) приводит к 3,3-дизамещенному гексаноату **4а-м** (схема 5).

Схема 5.



В настоящей работе было исследовано два типа инициаторов радикального процесса присоединения тетрахлорметана и бромтрихлорметана:

- перекисные инициаторы;
- соли металлов переменной валентности;

Проведение реакции в присутствии перекиси бензоила дает низкий выход **4а-м** (15-25%), как для тетрахлорметана, так и для бромтрихлорметана. Использование хлорида меди (I) в *трет*-бутиловом спирте с добавкой этаноламина позволило достичь 50 – 70% выхода при присоединении бромтрихлорметана (тетрахлорметан присоединяется с 45 – 53% выходом). Бромтрихлоргексаноаты (**4а-м**) выделяли методом препаративной жидкостной хроматографии на силикагеле (для соединения **4и** были выделены индивидуальные диастереомеры условно обозначенные как **4и(А)** и **4и(Б)**).

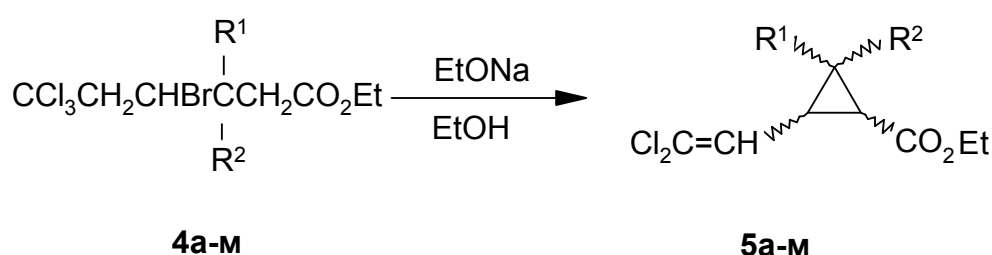
В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных этиловых эфиров 3,3-дизамещенных 4-бром-6,6,6-трихлоргексановых кислот, содержащих одинаковые  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$ , присутствуют характерные дублетные сигналы метиновых ( $\text{CHBr}$ ) протонов ( $\delta=4,4 - 5,0$  м.д.). В случае различных  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  (**4б**, **4г**, **4д**, **4и**, **4к**, **4л**, **4м**) возникает еще один хиральный центр и появляется возможность образования двух диастереомеров. Эти соединения дают двойной набор сигналов протонов с отношением интегральной интенсивности 1:0,83-1,25. Образование двух диастереомеров подтверждено методом хроматомасс-спектрометрии по

наличию двух хроматографических пиков близкой площади с идентичными масс-спектрами.

### 5. Синтез этиловых эфиров 2,2-дизамещенных аналогов перметриновой, 2-(2,2-дихлорвинил)спиро[2,5]октан-1-карбоновой и 2-(2,2-дихлор-винил)спиро[2,4]гептан-1-карбоновой кислот.

Циклизацию 4-бром-6,6,6-трихлоргексаноатов (**4а-м**) проводили под действием этилата натрия в среде абсолютного этанола при постепенном повышении температуры от 5 до 80°C (схема 6).

Схема 6.



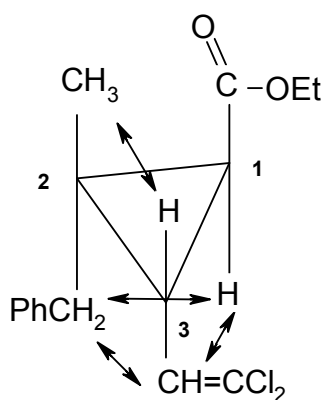
Выделение продуктов циклизации осуществляли методом препаративной жидкостной хроматографии на силикагеле. Все соединения содержащие одинаковые  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  разделены на два диастереомера. Выход суммы диастереомеров составил 45 – 60%.

При замыкании цикла возникает новый ассиметрический центр, таким образом, в случае различных  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$ , теоретически возможно образование четырех диастереомеров 2,2-дизамещенных аналогов перметриновой кислоты. Соединения **5б**, **5к**, **5и**, **5м** были выделены в виде четырех индивидуальных диастереомеров (для **5г** и **5л** выделены два, для **5д** три диастереомера). Разделение на индивидуальные энантиомеры не проводилось, так как это целесообразно делать для соединений уже показавших приемлемую биологическую активность.

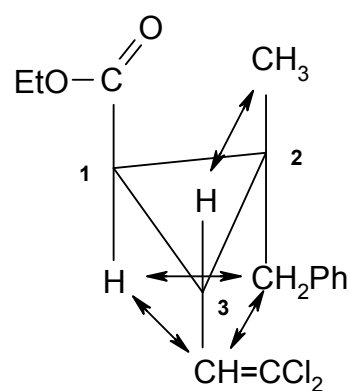
Пространственное строение диастереомеров эфиров 2,2-дизамещенных аналогов перметриновой кислоты установлено методом ЯМР  $^1\text{H}$  с помощью данных двумерных экспериментов ROESY. Например, в случае одного из диастереомеров этилового эфира 2-бензил-2-метил-3-(2,2-дихлорвинил)-циклопропанкарбоновой кислоты **5и** наблюдаются кросс-пики между

винильным протоном ( $\delta=5,69$  м.д.) и протоном при C(1) цикла ( $\delta=1,85$  м.д.), между винильным протоном и протонами метиленового фрагмента бензильного заместителя ( $\delta=2,60$  и  $2,67$  м.д.), между протоном при C(1) цикла и протонами метиленового фрагмента бензильного заместителя, между протоном при C(3) цикла ( $\delta=2,27$  м.д.) и протонами метильной группы ( $\delta=1,08$  м.д.) (схема 7).

Схема 7.



(1S,2S,3R) – энантиомер **5и**



(1R,2R,3S) – энантиомер **5и**

Из этих данных следует, что метильная и сложноэфирная группы располагаются по одну, а бензильная и дихлорвинильная группы – по другую сторону плоскости циклопропанового кольца и данный диастереомер имеет  $1R^*2R^*3S^*$  конфигурацию являясь рацемической смесью двух энантиомеров. Аналогично установлено строение других диастереомеров.

Показано, что у *цис*-ориентированных относительно сложноэфирной группы заместителей, наблюдается парамагнитный сдвиг сигналов  $^1\text{H}$  и диамагнитный сдвиг сигналов  $^{13}\text{C}$  в  $\alpha$  положении радикалов ( $R^1$ ,  $R^2$  и  $\text{CH}=\text{CCl}_2$ ) по сравнению с *транс*-ориентированными заместителями. Например, в случае *цис*-ориентированной  $\text{CH}=\text{CCl}_2$  группы сигнал винильного протона расположен в области  $\delta > 6$  м.д., у *транс*-изомера –  $\delta < 6$  м.д.. Таким образом, значения химических сдвигов  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  позволяет однозначно определять стереоконфигурацию эфиров 2,2-дизамещенных аналогов перметриновой кислоты.

С целью изучения стереохимических аспектов циклопропанирования под действием этилата натрия, в качестве модели были использованы индивидуальные диастереомеры **4и(А)** и **4и(Б)** этилового эфира 3-бензил-4-бром-3-метил-6,6,6-трихлоргексановой кислоты.

Проведение циклизации индивидуального диастереомера в среде этанола приводит к образованию смеси изомеров **5и**, близкого состава, не зависящего от введенного в реакцию исходного диастереомера **4и(А)** или **4и(Б)**. При циклизации с использованием бензола в качестве неполярного апротонного растворителя, наблюдается изменение в изомерном составе **5и** в зависимости от используемого диастереомера **4и** (таблица 1).

**Таблица 1.**

**Результаты циклизации диастереомеров соединения **4и**  
( $R^1=CH_3$ ,  $R^2=CH_2Ph$ ).**

Исходный диастереомер <b>4и</b>	Растворитель	Диастереомерный состав <b>5и</b> , %			
		$1R^*, 2R^*, 3R^*$	$1R^*, 2R^*, 3S^*$	$1R^*, 2S^*, 3S^*$	$1R^*, 2S^*, 3R^*$
<b>4и(А)</b>	Этанол	23	29	36	12
<b>4и(Б)</b>	Этанол	23	28	39	10
<b>4и(А)</b>	Бензол	14	38	25	23
<b>4и(Б)</b>	Бензол	31	18	46	5

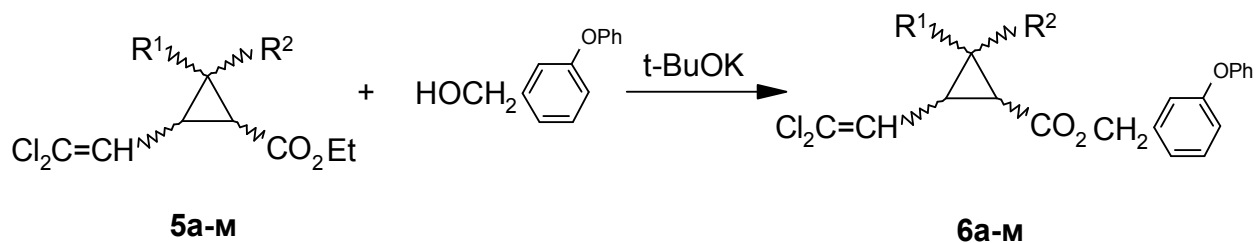
На основании этих результатов можно сделать предположение о механизме циклизации:

- в полярном протонном растворителе (этанол) оба диастереомера **4и(А)** и **4и(Б)** дают один и тот же интермедиат, и по-видимому, предпочтительно реализуется механизм  $S_N1$ ,
- в неполярном растворителе (бензол) в большей степени вероятен механизм  $S_N2$ , постулирующий отсутствие рацемизации и обращение конфигурации.

**6. Синтез 3-феноксипбензиловых и 4-метокси-2,3,5,6-тетрафторбензиловых эфиров 2,2-дизамещенных аналогов перметриновой, 2-(2,2-дихлорвинил)спиро[2,5]октан-1-карбоновой и 2-(2,2-дихлорвинил)спиро[2,4]гептан-1-карбоновой кислот.**

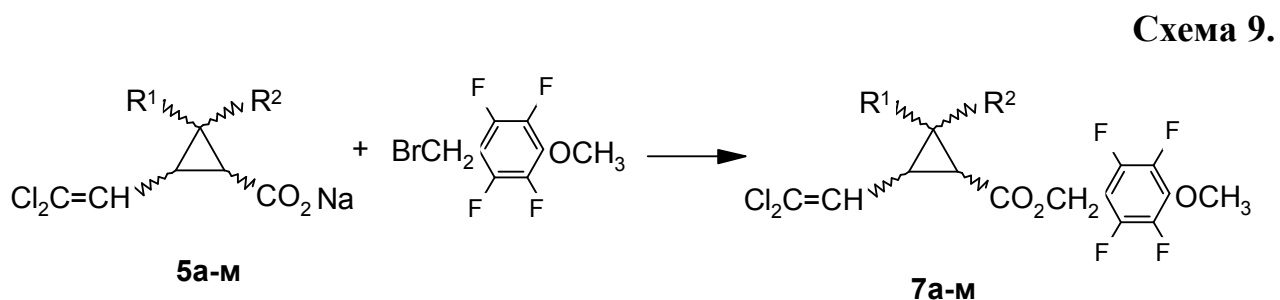
Для получения 3-феноксипбензиловых эфиров (**6а-м**) и 4-метокси-2,3,5,6-тетрафторбензиловых (**7а-м**) использовали выделенные на предыдущей стадии индивидуальные диастереомеры **5а-м**.

• 3-феноксипбензиловые эфиры (**6а-м**) получали переэтерификацией соответствующих этиловых эфиров 2,2-дизамещенных циклопропан-карбоновой кислоты (схема 8). **Схема 8.**



Синтез проводили без растворителя при температуре 90 – 100°C в присутствии 5 (мольных) % *трет*-бутилата калия.

• 4-метокси-2,3,5,6-тетрафторбензиловые эфиры (**7а-м**) получали алкилированием натриевых солей соответствующих производных циклопропанкарбоновой кислоты (**5а-м**), 4-метокси-2,3,5,6-тетрафторбензилбромидом в диметилформамиде при температуре 100 – 110°C (схема 9).



Полученные индивидуальные диастереомеры **6а-м** и **7а-м** были выделены и очищены хроматографически. Выход аналогов перметрина составил 60 – 80%. Методом ЯМР показано, что в условиях проведения реакции переэтерификации и алкилирования изменения пространственного строения кислотной компоненты не происходит.

## 7. Результаты биологических испытаний.

В связи с тем, что полученные аналоги перметрина могут обладать иным спектром биологической активности, чем пиретроиды традиционного строения, на первом этапе биологических исследований были проведены лабораторные испытания по системе сплошного скрининга на контактно-кишечную, системную и ювеноидную активности против модельных насекомых и клещей. На этом же этапе изучали острые фитотоксические свойства соединений по отношению к специально подобранному чувствительному виду растений, что позволяло оценить потенциальную активность нового соединения по отношению к растениям. На втором этапе биологических испытаний проводили определение в лабораторных опытах величин  $СК_{50}$  (концентраций, вызывающих гибель 50% особей в опыте). Вещество испытывали в последовательно увеличивающихся концентрациях и определяли процент гибели биообъектов от каждой концентрации.

Изучение биологических свойств 2,2-дизамещенных аналогов перметрина показало, что исследованные соединения обладают слабой инсектицидной активностью по отношению к модельным насекомым, хотя в концентрации 0,1% проявляют определенную инсектицидную и акарицидную активность. По характеру действия (нокдаун-эффект) некоторые новые соединения аналогичны эталону – перметрину, однако по своей величине инсектицидная активность была ниже, чем у эталона.

Вместе с тем биологические испытания показали, что ряд диастереомеров 2,2-дизамещенных аналогов перметрина проявляют высокую ювеноидную активность равную 7-8 баллов по 10-ти бальной шкале Шмиалека. Ювеноидная активность определяется пространственным строением синтезированных соединений и растет с увеличением объема заместителей. Следует отметить, что обнаруженная ювеноидная активность **является специфическим свойством** полученных новых соединений.

## Выводы

1. Разработан препаративный общий способ получения аналогов перметрина, содержащих различные заместители во втором положении циклопропанового кольца, позволяющий получать с высокими выходами широкие ряды 3-феноксibenзиловых и 4-метокси-2,3,5,6-тетрафторбензиловых эфиров 2,2-дизамещенных аналогов перметриновой, 2-(2,2-дихлорвинил)спиро[2,5]октан-1-карбоновой и 2-(2,2-дихлорвинил)-спиро[2,4]гептан-1-карбоновой кислот и промежуточных веществ для их синтеза.
2. Исследованы стереохимические особенности циклизации эфиров 3,3-дизамещенных 4-бром-6,6,6-трихлоргексановых кислот. Показано, что при переходе от полярного протонного растворителя к неполярному апротонному наблюдается увеличение стереоселективности реакции.
3. Синтезировано 94 (в том числе 62 индивидуальных диастереомера) ранее не описанных в литературе соединений, строение которых подтверждено методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и масс-спектрометрии.
4. Установлено пространственное строение новых аналогов перметрина методами одномерной и двумерной ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии.
5. Изучены биологические свойства 2,2-дизамещенных аналогов перметрина. Показано, что замена метильных групп в циклопропановом кольце на алкильные, циклоалкильные и фенилалкильные заместители приводит к снижению инсектицидной активности, однако синтезированные соединения проявляют явно выраженную ювеноидную активность, отличающую их от эталона — перметрина.

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

1. Мирзабекова Н.С., Кузьмина Н.Е., Лукашов О.И., Осипова Е.С. «Изучение особенностей пространственного строения синтетических пиретроидов методами ЯМР спектроскопии.»// *ЖСХ*.-2008.- Т. 49, №4.- С. 672-677.
2. Мирзабекова Н.С, Кузьмина Н.Е., Лукашов О.И., Соколова Н. А., Голосов С.Н., Казаков П.В., Перлова Т.Г., Потапова В.В., Хейнман В.А., Иванова Г.Б. «Синтез и биологическая активность аналогов перметриновой кислоты, содержащих различные заместители во втором положении циклопропанового кольца.»// *ЖОрХ*.-2008.-Т.44, №8.- С. 1153-1163.
3. Мирзабекова Н.С., Лукашов О.И., Смирнов М.К., Комиссарова Г.М, Поройков В.В. «Взаимосвязь структура- активность для новых пиретроидов.» // XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва. 18-12 апреля 2005. -Тезисы докладов.- С. 683.
4. Mirzabekova N.S., Komissarova G.M., Smirnov M.K., Lukashov O.I., Poroikov V.V. «Structure – activity relationship for novel pyrethroids»// «Society of Environmental Toxicology and Chemistry» (SETAC) Europe 15<sup>th</sup> Annual Meeting. Lille. 22-26 may 2005. -Abstracts.-P. 399.
5. Мирзабекова Н.С, Кузьмина Н.Е., Лукашов О. И., Соколова Н. А., Голосов С.Н., Казаков П.В., Перлова Т.Г., Потапова В.В., Хейнман В.А., Иванова Г.Б. «Синтез и биологическая активность аналогов перметрина, содержащих различные заместители во втором положении циклопропанового кольца.»// *ЖОрХ*.-2009- (в печати, редакционный №191).