

Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева

УДК 547.913:547.597.3:54.057

На правах рукописи

**ТАШЕНОВ ЕРБОЛАТ ОРДАБЕКОВИЧ**

**Новые производные доступных монотерпеноидов растений Казахстана и  
их биологическая активность**

6D060600 – Химия

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научный руководитель  
д.х.н., профессор  
С.Б. Рахмадиева

Зарубежный научный консультант  
профессор  
Католического  
университета Леувен  
Вим Дехаен

Республика Казахстан  
Нур-Султан, 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b>	4
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b>	6
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	8
<b>1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР</b>	13
1.1 Химический состав и биологическая активность эфирного масла <i>Juniperus sabina</i> L.	13
1.2 Природные монотерпены как возобновляемые источники биологически активных соединений	18
1.2.1 Моноциклические монотерпены	19
1.2.2 Бициклические монотерпены	24
1.3 Синтез биологически активных соединений на основе природных монотерпенов	27
1.3.1 Дизайн и синтез соединений на основе монотерпенов с антиканцерогенными, противоопухолевыми и цитотоксическими свойствами	28
1.3.2 Синтез потенциальных антилейшманиозных, противомаларийных, противомикробных агентов на основе монотерпенов	31
1.3.3 Синтез и применение производных монотерпенов в качестве ингибиторов вируса	35
1.3.4 Синтез производных монотерпенов с противотуберкулезной активностью	36
1.3.5 Синтез потенциальных терапевтических агентов на основе монотерпенов для лечения астмы, болезни Паркинсона и ишемии	38
1.4 Синтез и применение хиральных аминокристаллов	40
<b>2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ</b>	44
2.1 Приборы и расходные материалы	44
2.2 Исходное сырье и методики получения исходных субстратов	45
2.3 Методики синтеза производных (+)-сабинола	46
2.3.1 Синтетический путь к аминокристаллам на основе (+)-сабинола	46
2.3.2 Получение диолов и триолов на основе (+)-сабинола	51
2.3.3 Получение триазолов и мочевины на основе (+)-сабинола	56
2.4 Метод проведения модельной реакции бензальдегида с диэтилцинком в присутствии хирального катализатора	59
2.5 Рентгеноструктурный анализ (1R,3S,4S,5S)-4-гидроксиметил-1-изопропилбицикло[3.1.0]гексан-3-ола	59
2.6 Методики синтеза производных (R)-терпинен-4-ола	60
2.7 Методика определения биологической активности	65
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ</b>	66
3.1 Исследование компонентного состава эфирного масла <i>Juniperus sabina</i> L.	66
3.2 Препаративное извлечение и очистка монотерпеноидов	67

3.2.1	Выделение сабинил ацетата и R-терпинен-4-ола из эфирного масла <i>Juniperus sabina</i> L.	68
3.3	Стереоселективный синтез хиральных би- и тридентатных лигандов на основе (+)-сабинола, определение их тонкой структуры и практическое применение	70
3.3.1	Синтез и трансформационные превращения 3-амино-1,2-диола на основе (+)-сабинола	70
3.3.2	Синтез и трансформационные превращения диолов и триолов на основе (+)-сабинола	72
3.3.3	Спектральный анализ производных (+)-сабинола	74
3.3.4	Применение аминодиолов, диолов и триолов на основе сабинола в качестве хиральных лигандов в энантиоселективном присоединении диэтилцинка к бензальдегиду	86
3.4	Синтез и спектральная характеристика триазолов и мочевины на основе (+)-сабинола	87
3.5	Биологическая активность новых производных (+)-сабинола из эфирного масла <i>Juniperus sabina</i> L.	92
3.5.1	Определение цитотоксической активности	92
3.5.2	Определение антирадикальной активности методом DPPH	93
3.6	Стереоселективный синтез аминодиолов на основе терпинен-4-ола и их спектральный анализ	95
3.6.1	Спектральный анализ производных терпинен-4-ола	96
	<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	103
	<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b>	105
	<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	117

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 6.38-90. Унифицирование системы документации. Схема организационно-распределительной документации. Требования к оформлению документов.

ГОСТ 7.1-84. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.12-93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

ГОСТ 8.417-81. Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы физических величин.

ГОСТ 23932-90. Посуда и оборудование, лабораторные стеклянные. Общие технические условия.

ГОСТ 25336-82. Посуда и оборудование, лабораторные стеклянные. Типы, основные параметры и размеры.

ГОСТ 1770-74. Посуда мерная лабораторная стеклянная. Цилиндры, мензурки, колбы, пробирки. Общие технические условия.

ГОСТ 24027.0-80 Сырье лекарственное растительное. Правила приемки и отбора проб.

ГОСТ 27025-86. Реактивы. Общие указания по проведению испытаний.

ГОСТ 3885-73. Реактивы и особо чистые вещества. Отбор проб, фасовка, упаковка и маркировка.

ГОСТ 4517-87. Реактивы. Методы приготовления вспомогательных реактивов и растворов, применяемых при анализе.

ГОСТ 4204-77. Реактивы. Кислота серная. Технические условия.

ГОСТ 6709-72. Вода дистиллированная.

ГОСТ 17299-78. Спирт этиловый. Технические условия.

ГОСТ 2222-95 Метанол технический. Технические условия.

ГОСТ 177-88 Водорода перекись. Технические условия.

ГОСТ 5644-75. Сульфит натрия безводный. Технические условия.

ГОСТ 9968-86. Метилен хлористый технический. Технические условия.

ГОСТ 4233-77 Реактивы. Натрий хлористый. Технические условия.

ГОСТ 24363-80 Реактивы. Калия гидроокись. Технические условия.

ГОСТ 9410-78 Ксилол нефтяной. Технические условия.

ГОСТ 9966-88 Триэтиламин технический. Технические условия.

ГОСТ 2768-84 Ацетон технический. Технические условия.



ГОСТ 8981-78 Эфиры этиловый и нормальный бутиловый уксусной кислоты технические. Технические условия.

ГОСТ 4328-77 Реактивы. Натрия гидроокись. Технические условия.

ГОСТ 83-79. Реактивы. Натрий углекислый. Технические условия.

ГОСТ 4221-76 Калий углекислый. Технические условия.

ГОСТ 25828-83 Гептан нормальный эталонный. Технические условия.

ГОСТ 8981-78. Эфиры этиловый и нормальный бутиловый уксусной кислоты технические. Технические условия.

ГОСТ 6006-78 Реактивы. Бутанол-1. Технические условия.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- ABTS – 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоная кислота)  
BHA – бутилгидроксианизол  
(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO – дейтерированный диметилсульфоксид  
<sup>13</sup>C ЯМР – углеродный магнитный резонанс  
<sup>1</sup>H ЯМР – протонный магнитный резонанс  
<sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H COSY – протон протонная корреляционная спектроскопия  
HMBC – гетероядерная множественная корреляция связей  
HRMS – масс-спектрометрия высокого разрешения  
HSQC – гетероядерная единичная квантовая корреляция  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> – удельное оптическое вращение  
Coc<sub>2</sub>O – дитретбутилдикарбонат  
CDCl<sub>3</sub> – дейтерированный хлороформ  
DEPT – усиление без искажений при передаче поляризации  
D<sub>2</sub>O – дейтерированная вода  
DPPH – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил  
*ee* – энантиомерный избыток  
EI + – электронная ионизация  
Et<sub>2</sub>O – диэтиловый эфир  
EtOAc – этилацетат  
GI<sub>50</sub> – концентрация, необходимая для 50% максимального ингибирования пролиферации клеток  
HRMS – масс-спектрометрия высокого разрешения  
HSV-1 – вирус простого герпеса первого типа  
IC<sub>50</sub> – средняя ингибирующая концентрация (концентрация, которая уменьшает эффект на 50%)  
IUPAC – международный союз теоретической и прикладной химии  
*in vitro* – проведение экспериментов, когда опыты проводятся «в пробирке» – вне живого организма  
*in vivo* – проведение экспериментов на (или внутри) живой ткани при живом организме  
MDCK – линия клеток почки собаки  
MDR – множественная лекарственная устойчивость  
MIC<sub>50</sub> – минимальная ингибирующая концентрация, необходимая для подавления роста 50% организмов  
MIC<sub>90</sub> – минимальная ингибирующая концентрация, необходимая для подавления роста 90% организмов  
MPTP – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин  
MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк  
MSSA – метициллин-восприимчивый золотистый стафилококк  
MTT – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил) -2,5-дифенилтетразолия бромид  
*m*-ХПБК – *m*-хлорпероксибензойная кислота  
NMDA – N-метил-D-аспарагиновая кислота  
NMO – N-метилморфолин N-оксид

NOESY – спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера  
R<sub>f</sub> – коэффициент удерживания  
RI – индекс удерживания  
SAR – взаимосвязь структура-активность  
TsCl – пара-толуолсульфонилхлорид  
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография  
ГХ-МС – газовая хроматография с масс-спектрометрическим  
детектированием  
Гц/МГц – герц/мегагерц  
д – дублет  
дд – дублет дублетов  
ддд – дублет дублет дублетов  
ДМАП – 4-диметиламинопиридин  
ДМС – диметилсульфид  
ДМСО – диметилсульфоксид  
ДМФА – N,N-диметилформамид  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
дт – дублет триплетов  
ИК – инфракрасное излучение  
м – мультиплет  
м.д. – миллионные доли  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
с – синглет  
т – триплет  
ТГФ – тетрагидрофуран  
тд – триплет дублетов  
ТМС – тетраметилсилан  
ТСХ – тонкослойная хроматография  
ТЭА – триэтиламин  
УФ – ультрафиолетовое излучение  
ХС – химический сдвиг

## ВВЕДЕНИЕ

**Общая характеристика диссертационного исследования.** Диссертационная работа посвящена поиску и препаративному выделению природных монотерпеноидов из эфирных масел растений Казахстана, а также их химической трансформации с последующим исследованием полученных производных на биологическую и каталитическую активности.

Для трансформационных превращений были выбраны два монотерпеноида сабинол и терпинен-4-ол, которые были препаративно выделены в чистом виде из эфирного масла (ЭМ) растения *Juniperus sabina* L. Ряд производных сабинола и терпинен-4-ола были стереоселективно синтезированы и протестированы на цитотоксическую и антирадикальную активности. Кроме того, синтезированные 3-амино-1,2-диола, диолы и триолы на основе сабинола исследовались в качестве хиральных катализаторов в асимметричной реакции присоединения  $\text{Et}_2\text{Zn}$  к бензальдегиду.

**Актуальность темы исследования.** Современная наука сосредоточена главным образом на инновационных терапевтических агентах, полученных из природных соединений, которые могут найти широкое применение в медицине, фармацевтике, а также в косметической и парфюмерной промышленности. Благодаря изменению химической структуры природных биологически активных соединений возможно увеличение, уменьшение или модификация их биологической активности. Исходя из этой основной идеи, можно получить широкий спектр различных структур, что приведет к разработке более эффективных терапевтических средств. В этом плане перспективным является применение монотерпеноидов в качестве исходных молекул для синтеза лекарственных веществ в силу их доступности, возобновляемости и широкого спектра биологической активности. В дополнение к пониманию того факта, что этот ресурс является практически неисчерпаемым, следует также упомянуть, что использование монотерпеноидов для разработки лекарств часто снижает токсичность получаемого соединения, что может указывать на наличие комплементарности между природными молекулами и живыми организмами, существующими тысячи лет.

Исследования показали, что как природные монотерпены, так и их синтетические производные обладают различными фармакологическими свойствами, включая противогрибковую, антибактериальную, антиоксидантную, противоопухолевую, антиаритмическую, антиагрегационную, местноанестезирующую, противовоспалительную, антигистаминную и спазмолитическую активности. Монотерпены действуют также в качестве регуляторов роста, тепла, транспирации, ингибиторов опухолей, ингибиторов окислительного фосфорилирования, репеллентов насекомых и противодиабетических средств. Эти виды биологической активности могут быть потенциально использованы не только в фармацевтической, но и в пищевой и косметической промышленности.

Нахождение в природных источниках монотерпенов в чистых энантиомерных формах делают эти соединения удобными предшественниками

для синтеза оптически активных лигандов для использования в асимметричном катализе. Монотерпены представляют собой оптически активные соединения, которые обладают несколькими стереоцентрами. Помимо их коммерческой доступности, преимущество этих молекул состоит в том, что существующие хиральные центры сохраняются в образовавшихся новых молекулах, и перенос хиральности обычно происходит с высокой стереоселективностью. Все эти достоинства делают данный класс соединений очень привлекательными в разработке хиральных лигандов (катализаторов) для целей органического синтеза.

**Степень разработанности проблемы.** Интерес к природным монотерпенам не перестает падать, и многочисленные исследовательские работы, публикуемые ежегодно в международных научных изданиях, служат доказательством данному факту. Анализ научных работ по фармакологическим свойствам монотерпенов показал, что большинство химически видоизмененных соединений данного класса проявляют противотуберкулезные, противовоспалительные, противомикробные, противовирусные и противоопухолевые свойства. Масштабные исследования по химической трансформации и изучению биологической активности природных монотерпенов проводятся исследовательскими группами под руководством Салахутдинова Н.Ф. (Россия), Zsolt S. (Венгрия), Dimitrov V. (Болгария), Hu Y., Wang Sh. (Китай), Rivas F. (США) и др.

Если говорить о применении монотерпенов в асимметричном катализе, то в последние годы было разработано несколько синтетических стратегий для получения энантиоцистых 3-амино-1,2-диолов и 1,3-аминоспиртов, синтезированных модификацией встречающихся в природе монотерпенов, таких как (+)-лимонен, (+)- и (-)- $\alpha$ -пинен, (-)- $\beta$ -пинен, (1R)-(-)-миртенол, (+)-пулегон, (+)-камфора, (-)-фенхон, (-)-ментон, (+)-3-карен и (-)-перилальдегид. Эти полезные синтоны были эффективно применены в качестве хиральных лигандов, и их каталитическая активность была тщательно протестирована и интерпретирована.

Нами был проведен подробный анализ литературных данных по монотерпеноидам сабинолу и терпинен-4-олу. Согласно этим данным сабинол хорошо известен своей антигельмитной активностью и как средство, стимулирующее менструацию, а терпинен-4-ол оказывает противоопухолевое действие на клетки рака легкого человека, а также индуцирует апоптоз в клеточных линиях колоректального рака. Однако, несмотря на то, что эти соединения интенсивно изучались с биологической точки зрения, они практически не исследовались на предмет химических видоизменений. Также отсутствует информация о синтезе хиральных катализаторов на основе сабинановой бициклической системы.

**Связь работы с планом государственных научных программ.** Диссертационная работа выполнена в рамках совместных научно-исследовательских работ, проводимых в Институте прикладной химии при кафедре химии Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева, в

Институте фармацевтической химии университета Сегед (г. Сегед, Венгрия) и на кафедре химии Католического университета Леувен (г. Леувен, Бельгия).

**Цель и задачи исследования.** Основной целью исследовательской работы является получение синтетическим путем новых производных природных монотерпеноидов, встречающихся в эфирных маслах растений Казахстана, и их практическое применение в качестве биологически и каталитически активных веществ.

Для достижения заданной цели были поставлены и решались следующие задачи:

- исследовать компонентный состав эфирного масла (ЭМ) растения *Juniperus sabina* L. методом газовой хроматографии для установления количественного содержания сабинил ацетата и терпинен-4-ола;
- препаративно выделить в чистом виде монотерпеноиды терпинен-4-ол и сабинол, который содержится в ЭМ в виде сабинил ацетата;
- стереоселективно синтезировать и изучить трансформационные превращения 3-амино-1,2-диолов на основе сабинановой системы;
- стереоселективно синтезировать и изучить трансформационные превращения диолов и триолов на основе сабинановой бициклической системы;
- синтезировать триазолы и мочевины на основе сабинола;
- синтезировать 2-амино-1,4-диола на основе *p*-ментановой системы;
- дать полную спектральную характеристику синтезированным производным, включая  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , 2D ЯМР, Масс, X-ray, элементный анализ;
- определить цитотоксическую и антирадикальную активности производных сабинола;
- изучить каталитическую активность 3-амино-1,2-диолов, диолов и триолов на основе сабинановой системы в модельной реакции присоединения диэтилцинк к бензальдегиду.

**Объектами исследования** являются монотерпеноиды (+)-сабинол и R-терпинен-4-ол, выделенные из эфирного масла можжевельника казацкого.

Выбор объектов исследования основывался на наличии высокого содержания этих молекул в растительном сырье и отсутствии для них данных (в литературных источниках) по химически модифицированным производным.

Сабинол и терпинен-4-ол ранее практически не подвергались синтетическим трансформациям. Кроме того, эти монотерпеноиды содержатся в высоких концентрациях в эфирном масле можжевельника казацкого, что определил выбор данного растения в качестве источника сабинола и терпинен-4-ола.

**Предметом исследования** в данной диссертационной работе являлись химические превращения монотерпеноида (+)-сабинола с помощью реакций перегруппировки Овермана, дигидроксилирования, гидроборирования-окисления, эпоксицирования, введения-снятия защитных групп, создания гетероциклических систем (оксазин, триазол), а также трехступенчатая химическая трансформация R-терпинен-4-ола с получением ряда 2-амино-1,4-диола посредством химических реакций создания оксиранового цикла с последующим аминоллизом полученного эпоксида.

**Научная новизна** полученных результатов исследований констатируется тем фактом, что впервые:

- разработана оптимальная технология выделения и очистки (+)-сабинола и R-терпинен-4-ола из эфирного масла можжевельника казацкого (*Juniperus sabina* L.);

- стереоселективно синтезированы 19 новых энантиомерно чистых соединений на основе бициклического сабинанового каркаса (диолы, триолы, аминокдиолы, триазолы, мочевины и др.) с установлением их тонкой химической структуры;

- стереоселективно синтезированы 6 новых соединений на основе терпинен-4-ола с выходами более 50% с детальным анализом их спектральных данных при установлении молекулярной структуры;

- был проведен биоскрининг новых синтезированных производных на цитотоксическую и антирадикальную активности;

- синтезированные 3-амино-1,2-диолы, 1,3-диол и триолы на основе (+)-сабинола были применены в качестве катализаторов при этилировании бензальдегида диэтилцинком.

**Теоретическая значимость исследования** заключается в том, что разработаны методы по препаративному извлечению монотерпеноидов из природных источников. Кроме того, реакции трансформации (+)-сабинола и R-терпинен-4-ола расширили общие знания по химическим свойствам моно- и бициклических монотерпенов с гидроксильными и алкенильными функциональными группами. Структура диола на основе сабинановой бициклической системы, охарактеризованного методом рентгеноструктурного анализа, зарегистрирована в Кембриджском банке структурных данных.

**Практическая значимость исследования** заключается в возможности применения синтезированных соединений в качестве потенциальных биологически активных веществ. Также многообещающей является использование синтезированных аминокдиолов на основе бициклической сабинановой системы в качестве хиральных катализаторов для синтеза энантиомерно чистых соединений, что является весьма актуальной для получения синтетических лекарственных веществ с высокой чистотой, которое имеет прямое влияние на их биологическое действие.

**Личный вклад автора** работы состоит в сборе, обработке и анализе литературных данных по теме диссертации, непосредственном планировании и проведении экспериментальной части. Соискатель принимал участие в анализе, интерпретации и оформлении полученных результатов исследований и их обсуждении, а также в подготовке научных статей для публикации в республиканских и международных изданиях.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

- исследование компонентного состава эфирного масла, выделенного из наземной части растения *Juniperus sabina* L.;

- методы выделения и очистки монотерпеноидов (+)-сабинола и R-терпинен-4-ола;

- химическая трансформация (+)-сабинола;

- химическая трансформация R-терпинен-4-ола;
- биологическая активность (антирадикальная и цитотоксическая) синтезированных производных;
- каталитическая активность аминодиолов, диолов и триолов, стереоселективно синтезированных из (+)-сабинола.

**Апробация полученных результатов.** Основные результаты диссертационной работы прошли апробацию в виде устного и постерного доклада в следующих конференциях и симпозиумах: Республиканская научно-практическая конференция «Постиндустриальный мир: зеленый рост и зеленая экономика» (Усть-Каменогорск, 24-25 ноября, 2016); V Научно-практическая конференция «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине» (Москва, Российская Федерация, 15 марта, 2017); VI Международная научная конференция «Теоретическая и экспериментальная химия» (Караганда, 15-17 июня, 2017); и XVI Международный научный симпозиум «16<sup>th</sup> Belgian Organic Synthesis Symposium» (Брюссель, 8-13 июля, 2018); а также обсуждались на семинаре в Университете Сегед во время прохождения научно-исследовательской стажировки (Сегед, Венгрия, 2018).

**Публикации.** Основные результаты исследований по теме диссертации представлены в 9 опубликованных работах, в том числе 2 статьи в международных изданиях, имеющих ненулевой импакт-фактор по данным базы научных журналов Scopus (Q3) и Web of Science (Q2), 3 статьи в журналах, входящих в список рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, и 4 работ в сборниках научных трудов международных и республиканских конференций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, результатов исследования и их обсуждения, заключения, списка процитированных источников и приложений. Общий объем работы составляет 117 страниц машинописного текста и включает в себя 45 рисунков, 21 таблицу и 168 наименований использованных источников.



# 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Химический состав и биологическая активность эфирного масла *Juniperus sabina* L.

Род *Juniperus* принадлежит к семейству *Cupressaceae*, который широко распространен в северном полушарии и насчитывает примерно 67 видов [1]. В монографии Адамса [1] род *Juniperus* делится на три подрода: *Caryocedrus* (1 вид, *J. drupacea* Labill.), *Juniperus* (или *Oxycedrus* с 11 видами) и *Sabina* (55 видов).

Подрод *Sabina* может быть разделен на можжевельники с зазубренными и с полными (гладкими) листьями. Можжевельники с зазубренными листьями ограничены западным полушарием (за исключением *J. phoenicea*), тогда как в восточном полушарии широко распространены виды с гладкими листьями [2].

*Juniperus sabina* L. (можжевельник казацкий) – стелющийся кустарник высотой 1,5–3,5 м с часто расположенными простертыми ветвями до 1,5 м длины. Двудомное многолетнее растение; ветки частью лежачие; листья с острым запахом, игольчатые, ланцетно-линейные; плоды одиночные, обильные, мелкие. Быстро разрастается в ширину и образует плотные заросли. Места произрастания: Европа; Сибирь (Восточный Алтай и Западный Саян); Казахстан (Северо-Казахстанская, Восточно-Казахстанская, Павлодарская и Карагандинская области, Центральный Тянь-Шань, Тарбагатай и Джунгарский Алатау); Монголия и Западный Китай. Произрастает в самых разнообразных экологических условиях: на песках, меловых отложениях, скалах, предгорьях и высоко в горах [3].

В народной медицине можжевельник казацкий известен благодаря своей abortивной, мочегонной, противоязвенной, противоревматической, и антидиарейной активности [4-5]. Современные научные исследования также показали антибактериальное и антиоксидантное действие экстрактов *J. sabina* и эфирных масел [6-7].

Можжевелевое масло – подвижная жидкость желтого или желто-зеленого цвета, используется главным образом в производстве парфюмерных и косметических товаров, находит применение в медицине как эффективное антисептическое средство; в микроскопической технике – как иммерсионное масло [8]. В литературе приводятся различные данные о выходе эфирного масла из можжевельника казацкого (таблица 1).

Таблица 1 – Данные о выходе эфирного масла *J. sabina* в перерасчете на абсолютно сухое сырье

№	Место сбора сырья	Месяц сбора сырья	Выход ЭМ	Ссылка
1	РК, Восточный Казахстан, Калбинский хребет, Куттымбет урочище	Июль	0,66%	[8]

Продолжение таблицы 1

2	РК, Восточный Казахстан, Калбинский хребет, окрестности озера Шыбынкуль	Июль	4,80%	[8]
3	РК, Восточный Казахстан, Нарынский хребет,	Июль	1,50%	[8]
4	РК, Павлодарская область	Июнь	1,50-1,90%	[9]
5	Республика Молдова, Центральная часть	Май	1,00-1,10%	[10]
6	Иран, Алибад-Катольская область, провинция Голестан	Февраль	0,60-1,50%	[11]

Известно, что на выход и компонентный состав эфирных масел влияют такие факторы, как место произрастания растения и сезон сбора сырья. Согласно данным из таблицы 1, для сырья, собранного в Павлодарской области, выход масла составил 1,50-1,90% [9], а из растения Восточно-Казахстанской области выход летучих веществ варьировался в пределах 0,66-4,80% [8]. В работе Elisovetcaia D. [10] изучалась зависимость выхода эфирного масла от времени гидродистилляции и установлено, что наименьшее рекомендуемое время для экстракции составляет 2,5 часа. Иранские исследователи изучили выход эфирных масел плодов и листьев мужских и женских разновидностей растения. Они обнаружили, что выход ЭМ из плодов выше и составил 1,50%, тогда как листья характеризуются содержанием летучих компонентов в 0,60% для мужских и 1,00% для женских видов растения *J. sabina* [11].

Было доказано, что эфирные масла, полученные из плодов и листьев *J. sabina*, обладают ингибирующей активностью в отношении гликолизирования белка и окислительного стресса [12]. Эфирное масло из ягод и ветвей *J. sabina*, состоящее в основном из сабинена (126) и  $\alpha$ -пинена (23), проявляло антиоксидантное действие [13] и слабую антимикробную активность [11]. Также отмечается инсектицидные действия эфирного масла *J. sabina* против *Tribolium confusum* [14] и гепатопротекторная активность против CCl<sub>4</sub>-индуцированной токсичности [15].

В таблице 2 приведены данные исследований компонентного состава эфирных масел образцов можжевельника казацкого, произрастающих в различных территориальных зонах: SP<sup>1</sup>, Сьерра-Невада, Испания; SP<sup>2</sup>, Пиренейские горы, на границе Испании и Франции; SW, Швейцария; KZ<sup>1</sup>, 30 км к северу от г. Жаркент, Казахстан; KZ<sup>2</sup>, Восточный Казахстан; MN<sup>1</sup>, горы Альтаир, Монголия; MN<sup>2</sup>, песчаные дюны, 80 км к северо-западу от Улан-Батор, Монголия; CH<sup>1</sup>, горы Тянь-Шань, Синьцзян, Китай; CH<sup>2</sup>, песчаные дюны, озеро Цинхай, Цинхай, Китай. В составе эфирного масла *J. sabina* идентифицировано 134 соединений, представленные в основном монотерпенами и сескитерпенами. Во всех образцах основные компоненты

представлены  $\alpha$ -пиненом (23), сабиненом (126),  $\gamma$ -терпиненом (1), терпинен-4-олом (7) и *транс*-сабинил ацетатом (127) [16, 17].

Таблица 2 – Химический состав эфирных масел из надземных частей *Juniperus sabina* L

№	ИУ	Соединение	SN <sup>1</sup>	SN <sup>2</sup>	SW	KZ <sup>1</sup>	KZ <sup>2</sup>	MN <sup>1</sup>	MN <sup>2</sup>	CH <sup>1</sup>	CH <sup>2</sup>
1	931	$\alpha$ -туйен	0.6	1.0	0.9	0.6	0.4	0.7	1.0	0.9	0.9
2	939	<b><math>\alpha</math>-пинен</b>	<b>1.5</b>	<b>1.8</b>	<b>2.0</b>	<b>15.8</b>	<b>2.0</b>	<b>1.4</b>	<b>2.0</b>	<b>1.9</b>	<b>3.8</b>
3	953	$\alpha$ -фенхен	сл	-	сл	-	-	сл	сл	сл	Сл
4	953	камфен	сл	сл	сл	0.3	сл	сл	сл	сл	Сл
5	976	<b>сабинен</b>	<b>38.1</b>	<b>54.9</b>	<b>34.8</b>	<b>42.6</b>	<b>7.9</b>	<b>50.0</b>	<b>56.7</b>	<b>46.5</b>	<b>57.1</b>
6	980	$\beta$ -пинен	сл	сл	сл	0.7	0.1	сл	сл	сл	Сл
7	991	мирцен	3.0	3.1	4.2	3.8	2.5	3.3	3.1	3.6	3.4
8	996	метил 4-метилгексаноат	-	-	-	-	-	-	0.5	-	0.7
9	1001	$\delta$ -2-карен	сл	0.1	-	0.1	сл	0.3	сл	0.1	0.2
10	1005	$\alpha$ -феландрен	сл	0.1	сл	сл	сл	0.1	сл	0.1	0.2
11	1011	$\delta$ -3-карен	0.1	0.1	-	0.2	0.4	0.1	сл	0.1	0.2
12	1018	$\alpha$ -терпинен	1.0	1.5	1.0	0.7	0.5	0.7	1.0	0.9	0.9
13	1026	<i>p</i> -цимен	0.3	0.4	0.2	0.1	0.2	0.1	0.7	0.3	0.1
14	1031	лимонен	2.0	2.4	3.0	2.1	1.6	1.7	0.6	1.3	1.4
15	1031	$\beta$ -феландрен	сл	сл	сл	1.4	сл	0.4	0.6	0.9	сл
16	1032	1,8-цинеол	-	сл	-	сл	сл	-	-	-	-
17	1050	(E)- $\beta$ -оцимен	0.6	0.7	1.1	0.1	сл	0.3	0.2	0.2	0.2
18	1062	<b><math>\gamma</math>-терпинен</b>	<b>1.9</b>	<b>2.5</b>	<b>1.1</b>	<b>0.1</b>	<b>0.7</b>	<b>1.2</b>	<b>1.7</b>	<b>1.4</b>	<b>1.5</b>
19	1068	<i>цис</i> -сабинен гидрат	1.4	1.4	0.7	0.5	0.2	0.7	1.5	0.7	1.5
20	1074	<i>транс</i> -линалоол оксид	сл	сл	сл	-	-	-	сл	-	-
21	1088	терпинолен	1.0	1.0	0.8	0.7	0.5	0.9	0.8	0.9	0.9
22	1091	2-нонанон	-	-	-	0.4	-	-	0.5	-	0.5
23	1097	<i>транс</i> -сабинен гидрат	0.6	1.1	0.3	0.4	0.1	0.3	0.9	0.3	0.9
24	1098	линалоол	0.9	0.3	1.5	0.2	1.8	1.1	0.5	0.8	0.8
25	1102	нонаналь	-	-	сл	сл	сл	0.1	-	сл	сл
26	1102	$\alpha$ -туйон	0.4	-	0.1	-	1.2	сл	-	сл	-
27	1103	изоамил изовалериат	-	-	-	-	-	-	0.4	-	0.2
28	1108	<i>цис</i> -розовый оксид	-	0.1	-	-	-	-	-	-	-
29	1114	$\beta$ -туйон	2.8	0.1	0.7	-	-	0.6	-	0.3	-
30	1116	3-метил-3-бутенил-изовалерат	-	-	-	0.2	-	-	0.6	-	0.5
31	1121	<i>цис</i> - <i>p</i> -мент-2-ен-1-ол	0.6	0.6	0.2	0.2	0.2	0.3	0.4	0.2	0.3
32	1140	<i>транс</i> -сабинол	0.6	0.3	0.7	-	1.1	-	-	0.2	-
33	1140	<i>транс</i> - <i>p</i> -мент-2-ен-1-ол	-	-	-	0.2	-	0.4	0.2	0.2	0.2

Продолжение таблицы 2

34	1148	камфен гидрат	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	1153	цитронеллаль	0.1	0.4	0.2	-	-	0.1	0.3	сл	0.3
36	1156	сабина кетон	-	-	-	-	-	-	сл	-	-
<b>37</b>	<b>1176</b>	<b>терпинен-4-ол</b>	<b>6.9</b>	<b>7.2</b>	<b>1.4</b>	<b>2.9</b>	<b>2.7</b>	<b>3.1</b>	<b>4.7</b>	<b>3.0</b>	<b>3.2</b>
38	1179	нафтален	-	-	0.5	-	-	0.1	0.1	сл	-
39	1183	<i>p</i> -цимен-8-ол	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	1189	$\alpha$ -терпинеол	0.3	0.3	0.1	0.2	2.3	0.2	0.1	0.2	0.1
41	1193	( <i>Z</i> )-4-деценаль	0.1	0.1	сл	-	0.2	0.5	0.1	сл	0.1
42	1193	<i>цис</i> -пиперитол	0.2	0.2	сл	0.1	сл	сл	0.2	0.1	0.2
43	1196	эстрагол	0.2	сл	-	-	-	-	-	-	-
44	1205	<i>транс</i> -пиперитол	0.2	0.2	-	0.1	-	0.1	сл	0.1	0.1
45	1228	цитронеллол	1.4	4.1	0.6	0.4	0.1	0.3	1.3	0.1	1.7
46	1232	( <i>Z</i> )-3-гексенил изовалерат	-	-	-	0.1	-	-	0.1	-	-
47	1252	пиперитон	0.1	0.2	-	0.1	-	0.2	0.1	0.1	0.2
48	1257	линалил ацетат	-	-	0.2	0.3	-	0.3	0.1	0.4	0.3
49	1257	( <i>Z</i> )-4-децен-1-ол	0.1	0.1	-	-	1.2	0.3	-	сл	-
50	1261	метил цитронеллат	0.5	0.8	0.7	0.1	0.1	0.7	2.8	0.2	2.0
51	1285	борнил ацетат	-	-	сл	0.4	0.3	0.2	сл	0.1	сл
52	1285	сафрол	3.2	1.8	-	-	-	-	-	-	-
53	1286	<i>транс</i> -линалоол ацетат	-	-	-	-	-	сл	-	сл	-
<b>54</b>	<b>1290</b>	<b><i>транс</i>-сабинил ацетат</b>	<b>16.2</b>	<b>сл</b>	<b>35.0</b>	<b>15.9</b>	<b>61.2</b>	<b>-</b>	<b>2.6</b>	<b>18.3</b>	<b>-</b>
55	1291	2-ундеканон	-	-	-	0.2	-	-	2.3	-	1.2
56	1319	( <i>E,E</i> )-2,4- деакадиеналь	сл	-	-	-	-	0.2	-	-	сл
57	1323	метил геранат	0.2	0.1	0.3	0.1	0.1	0.2	1.3	0.5	0.7
58	1350	$\alpha$ -терпинил ацетат	-	-	0.1	0.2	0.6	0.5	сл	0.3	сл
59	1353	цитронеллил ацетат	-	-	-	-	-	-	-	-	0.4
60	1362	нерил ацетат	-	-	-	-	-	-	-	-	сл
61	1376	$\alpha$ -копаен	0.3	-	-	-	-	-	сл	-	-
62	1381	геранил ацетат	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3
63	1383	$\beta$ -бурбонен	0.1	-	-	-	-	-	-	-	-
64	1389	$\beta$ -кубебен	0.1	0.1	-	-	-	-	-	-	-
65	1401	метил эвгенол	4.2	1.1	-	-	-	-	сл	-	-
66	1409	$\alpha$ -цедрен	-	-	-	0.2	-	-	-	0.3	-
67	1412	2-эпи- $\beta$ -фунебрен	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68	1415	$\beta$ -фунебрен	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69	1418	$\beta$ -кариофиллен	0.1	0.1	-	-	-	-	0.1	-	-
70	1418	$\beta$ -цедрен	-	-	-	0.1	-	-	-	0.2	-
71	1429	<i>цис</i> -туйопзен	-	-	-	0.4	-	-	-	0.2	-
72	1432	$\beta$ -копаен	-	-	-	-	-	-	сл	-	-
73	1446	<i>цис</i> -муурола-3,5- диен	-	0.2	-	-	-	-	сл	-	-
74	1452	<i>транс</i> -муурола- 3,5-диен	сл	-	-	-	-	-	сл	-	-

Продолжение таблицы 2

75	1454	$\alpha$ -гумулен	сл	сл	-	-	-	-	сл	-	-
76	1461	<i>цис</i> -муурола-4,5-диен	-	сл	-	-	-	-	-	-	-
77	1461	<i>цис</i> -кадина-1,4-диен	-	-	-	сл	-	-	0.2	-	-
78	1469	куркумен	-	-	-	сл	-	-	-	-	-
79	1473	<i>транс</i> -кадина-1,4-диен	сл	0.2	-	-	-	-	-	-	-
80	1477	$\gamma$ -мууролен	0.1	сл	0.1	0.1	-	0.1	0.2	-	0.1
81	1480	гермакрен D	0.2	0.1	-	-	-	0.1	0.3	-	0.1
82	1491	<i>транс</i> -муурола-4,5-диен	0.1	0.6	-	сл	-	0.1	-	-	-
83	1493	<i>эпи</i> -кубебол	0.1	0.3	0.1	-	-	0.1	0.2	-	0.1
84	1495	$\gamma$ -аморфен	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-
85	1499	$\alpha$ -мууролен	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.3	0.2	0.1	0.2
86	1508	$\alpha$ -камигрэн	-	-	-	-	-	-	-	-	-
87	1513	$\gamma$ -кадинен	0.5	0.8	0.3	0.3	0.1	0.7	0.8	0.2	0.6
88	1513	кубебол	-	-	-	-	-	-	-	-	-
89	1520	<i>эндо</i> -1-бурбонол	-	-	-	-	-	-	1.7	-	0.1
90	1524	$\delta$ -кадинен	1.0	1.0	0.5	0.8	0.5	1.3	1.7	0.2	0.8
100	1530	зонарен	-	-	-	-	-	-	-	-	-
101	1532	<i>транс</i> -кадина-1,4-диен	сл	-	-	0.1	-	0.1	сл	сл	-
102	1535	10- <i>эпи</i> -кубебол	-	-	-	-	-	-	сл	-	-
103	1538	$\alpha$ -кадинен	0.1	0.1	0.1	0.1	-	0.2	0.2	сл	0.1
104	1549	элеомол	1.5	2.1	0.8	0.1	0.2	0.9	-	0.1	сл
105	1554	элемицин	0.9	0.4	-	-	-	-	-	-	-
106	1556	гермакрен B	сл	сл	-	сл	-	-	сл	-	сл
107	1561	<i>цис</i> -муурола-5-ен-4 $\alpha$ -ол	-	-	-	-	-	-	сл	-	-
108	1561	E-неролидол	-	-	-	сл	-	-	-	сл	-
109	1570	(Z)-гексенил-бензоат	сл	сл	-	-	-	-	-	-	-
110	1574	гермакрен-D-4-ол	1.5	0.7	1.4	1.1	-	2.8	2.5	0.6	3.5
111	1587	<i>алло</i> -цедрол	сл	-	-	1.1	-	-	-	0.6	-
112	1596	цедрол	-	-	-	15.9	-	-	-	13.2	-
113	1606	$\beta$ -оплопенон	0.4	0.3	0.1	-	-	0.2	0.4	0.1	0.3
114	1611	<i>эпи</i> -цедрол	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-
115	1618	1,10-ди- <i>эпи</i> -кубенол	сл	-	-	-	-	-	-	-	-
116	1627	1- <i>эпи</i> -кубенол	0.1	0.4	сл	-	0.4	сл	-	0.1	сл
117	1630	$\gamma$ -эвдесмол	0.1	0.2	сл	-	-	-	-	-	-
118	1632	$\alpha$ -акоренол	-	-	-	0.2	-	-	-	сл	-
119	1640	<i>эпи</i> - $\alpha$ -кадинол	0.3	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	0.6	0.1	0.4
120	1640	<i>эпи</i> - $\alpha$ -мууролол	0.3	0.2	0.2	0.3	-	0.4	0.5	0.1	0.4
121	1645	$\alpha$ -мууролол	0.1	0.1	0.1	0.1	-	0.1	0.2	сл	0.1
122	1649	$\beta$ -эвдесмол	0.1	0.2	-	-	-	-	-	-	-
123	1652	$\alpha$ -эвдесмол	-	0.3	-	-	-	-	-	-	-
124	1653	$\alpha$ -кадинол	1.0	0.5	0.6	0.9	0.4	1.2	1.4	0.4	1.0

Продолжение таблицы 2

125	1666	бульнезол	сл	0.1	сл	сл	-	сл	-	сл	-
126	1689	шиобунол	0.8	-	0.1	0.1	0.1	0.1	сл	0.1	0.1
127	2054	абиетатриен	сл	сл	-	-	-	сл	сл	сл	сл
128	2057	маноол	-	-	-	сл	-	-	-	-	-
129	2080	абиетадиен	0.1	0.1	-	сл	-	сл	0.2	сл	0.1
130	2283	семпервиол	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-
131	2288	4-эпи-абиеталь	0.1	0.1	сл	сл	-	сл	0.1	сл	0.4
132	2301	абиета-7,13-диен-3-он	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1
133	2325	транс-феругинол	-	-	-	сл	-	-	сл	-	-
134	2402	абиетол	-	-	-	-	-	-	0.1	-	-

### 1.2 Природные монотерпены как возобновляемые источники биологически активных соединений

Монотерпены, принадлежащие к большой и разнообразной группе химических соединений под названием «терпены», представляют собой группу встречающихся в природе органических соединений, основная структура которых состоит из двух связанных изопреновых звеньев. Производные монотерпенов, содержащие гетероатомы (обычно атомы кислорода), известны как монотерпеноиды. Монотерпены и монотерпеноиды встречаются в изобилии в природе и представляли большой интерес для исследователей в течение всего периода развития органической химии и химии природных соединений. Этот интерес все еще высок в 21 веке, когда проблема использования монотерпеноидов в качестве возобновляемого источника биологически активных соединений относится к числу высокоприоритетных [18].

Монотерпены подразделяются на три группы соединений в зависимости от строения углеродного скелета [19]:

- ациклические, которые имеют открытую (нециклическую) углеродную цепь и содержат три двойных связи;
- моноциклические, содержащие один цикл и две двойные связи;
- бициклические, содержащие два цикла и одну двойную связь.

Монотерпеноиды различаются по функциональным группам и классифицируются на спирты, альдегиды и кетоны [19].

Исследования показали, что как природные монотерпены [20-25], так и их синтетические производные [26-30] обладают различными фармакологическими свойствами, включая противогрибковые, антибактериальные, противовирусные, антиоксидантные, противоопухолевые, местно-анестезирующие, противовоспалительные, антигистаминные и спазмолитические виды активности. Монотерпены также действуют ингибиторы роста и развития злокачественных клеток; репелленты насекомых; и антидиабетические агенты [31, 32]. Эти свойства могут быть использованы в разработке фармацевтических препаратов, а также пищевых и косметических добавок.

### 1.2.1 Моноциклические монотерпены

Циклические терпены представляют собой, по существу, расширенные структурные гомологи циклогексана и, как правило, получают дегидрированием исходной молекулы метилизопропилциклогексана. На рисунке 1 представлены структуры моноциклических терпенов. Примечательно, что алициклические углеводороды неизменно оказываются более стабильными, чем соответствующие ациклические углеводороды. При оценке диагностической и терапевтической эффективности моноциклических терпенов следует учитывать возможность геометрической изомерии и стереоизомерии [31, 33]. В таблице 3 приведены основные фармакологические свойства моноциклических монотерпенов.

*Противоопухолевые, цитотоксические и иммуномодулирующие свойства моноциклических монотерпенов.* Лимоноиды представляют группу монотерпеновых соединений, которые обладают широким спектром биологических свойств [34]. Сообщалось, что некоторые монотерпены, такие как (+)-лимонен (2), карвон (3), (-)-периллиловый спирт (5), (-)-карвеол (6) и тимол (11), обладают противоопухолевой активностью [33] и продемонстрировали способность не только предотвращать образование или прогрессирование опухолей, но и индуцировать регресс существующих злокачественных опухолей [32, р. 777; 35, 36]. В опухолях рака молочной железы, в которых регрессия индуцировалась лимоненом (2), уровни маннозного 6-фосфатного/инсулиноподобного рецептора и TGF- $\beta$ 1 были значительно увеличены, что указывает на их роль в регрессии рака, которая индуцируется этим монотерпеном [36, р. 2691]. Цитотоксическая активность (+)-лимонена (2) на обеих стадиях инициации и промотирования канцерогенеза была продемонстрирована в химически индуцированной модели кожи и легких грызунов [37, 38] и модели опухолей молочной железы [35, р. 3850; 39, 40]. Сообщалось, что (+)-лимонен (2) проявляет свои химиопреентивные эффекты посредством ингибирования воспаления, окислительного стресса и передачи сигналов Ras, а также индукции проапоптотического состояния в мышечных моделях рака кожи [41]. Карвон (3) и (+)-лимонен (2) препятствовали развитию химически индуцированных легочных карцином [32, р. 776; 37 р. 3992].

Периллиловый спирт (5) использовался для лечения рака легких, молочной железы, толстой кишки, предстательной железы и головного мозга, а также использовался при раковых заболеваниях, которые не реагировали на лечение [36, р. 2691]. Этот агент также эффективен против рака поджелудочной железы в дозах, которые не токсичны для организма-хозяина [32, р. 778]. Поэтому биологическая модификация периллилового спирта (5) и его структурного аналога лимонена (2) для получения новых метаболитов с различными биологическими свойствами представляет собой важную цель ксенобиохимии, фармакологии и токсикологии [36, р. 2690; 42, 43]. Химиофилактическая эффективность периллилового спирта (5) была, скорее всего, вызвана ингибированием реакций окислительного стресса,

Таблица 3 – Моноциклические монотерпены: основной источник, фармакологические свойства и значения МИС для антимикробной активности

Моноциклический монотерпен	Основной источник	Фармакологические свойства	Значения МИС, мг/мл
γ-Терпинен (1)	Листья <i>Cinnamotum longepaniculatum</i>	Антибактериальные	>0.05 ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> ) [50]; 0.008-0.064 (штаммы <i>Klebsiella pneumoniae</i> ) [48]
Лимонен (2)	Цитрусы, плоды бергамота ( <i>Citrus bergamia</i> ), <i>Ocimum kilimandscharicum</i> , надземная часть <i>Hyssopus cuspidatus</i>	Антибактериальные, противогрибковые, противовоспалительные, антиоксидантные	0.03 (МИС <sub>90</sub> : <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ) [45]; 0.008-0.064 ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> strains) [48]
Карвон (3)	Листья <i>Perovskia angustifolia</i>	Антибактериальные, противораковые	0.8 (MSSA) [51]; 0.008-0.064 (штаммы <i>Klebsiella pneumoniae</i> ) [48]
1,8-Цинеол (4)	Надземная часть <i>Thymus pubescens</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Coridothymus capitatus</i> , <i>Hyssopus cuspidatus</i> , <i>Salvia officinalis</i>	Антибактериальные, противораковые, противовоспалительные, антиоксидантные	>2.0 ( <i>Enterococcus faecalis</i> ) [46]; 0.4 ( <i>Streptococcus salivarius</i> ) [46]; 0.4 ( <i>Streptococcus sanguinis</i> ) [46]; 1.25 ( <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> ); 2.5 ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ); 5.0 ( <i>Staphylococcus epidermidis</i> ) [52]
Периллиловый спирт (5)	Листья <i>Mentha spicata</i>	Противораковые	Нет данных
Карвеол (6)	<i>Mentha spicata</i> , <i>Lavandula latifolia</i>	Противораковые	Нет данных
Терпинен-4-ол (7)	<i>Zingiber corallinum</i> , надземная часть <i>Calamintha nepeta</i> , <i>Coridothymus capitatus</i> , <i>Salvia officinalis</i>	Антибактериальные	<i>Acinetobacter baumannii</i> (нет данных по МИС) [49]
α-Терпинеол (8)	Листья <i>Perovskia angustifolia</i> , цветки <i>Salvia lavandulifolia</i> , надземная часть <i>Salvia officinalis</i> , <i>Calamintha nepeta</i> , <i>Salvia officinalis</i>	Антибактериальные	0.1-0.4 ( <i>Porphyomonas sp.</i> ); 0.4-0.8 ( <i>Prevotella</i> ) [44]; 0.1-0.4 ( <i>Fusobacterium nucleatum</i> ) [44]



Продолжение таблицы 3

Ментол (9)	<i>Umbeliferae, Labiatae</i> , надземная часть <i>Acinos rotundifolius, Mentha sp.</i>	Местный анестетик, антибактериальные, противовирусные, цитотоксические, антиоксидантные, антисептические, охлаждающие, противозудные, антимикробные, желчегонные, бронхолитические, секретолитические, подавляющий опухоль	0.008-0.064 (штаммы <i>Klebsiella pneumoniae</i> ) [48]
<i>p</i> -Цимен (10)	Надземная часть <i>Dicyclophora persica, Coridothymus capitatus, Lavandula latifolia</i>	Антибактериальные, противогрибковые	1.8 ( <i>Bacillus subtilis</i> ); 7.2 ( <i>Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus; Escherichia coli</i> ); 3.6 ( <i>Staphylococcus epidermidis</i> ); 0.6 ( <i>Aspergillus niger</i> ) [47]
Тимол (11)	<i>Thymus pubescens</i>	Антибактериальные, противораковые	0.8 (MSSA); 3.17 (MRSA) [51]; 0.008-0.064 (штаммы <i>Klebsiella pneumoniae</i> ) [48]
Карвакрол (12)	<i>Thymus pubescens; Labiatae, Umbeliferae, Lamiaceae</i>	Антибактериальные, противовирусные, цитотоксические, противогрибковые	0.4 (MSSA); 1.6 (MRSA) [51]; 0.008-0.064 (штаммы <i>Klebsiella pneumoniae</i> ) [48]
Эвгенол (13)	<i>Umbeliferae, Labiatae, Lamiaceae</i>	Антибактериальные, противовирусные, цитотоксические	0.01 ( <i>Escherichia coli</i> ); 0.002 ( <i>Helicobacter pylori</i> ); 0.008-0.064 ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> strains) [48]

ингибированием пролиферации клеток Ras и индукцией апоптоза в опухолях кожи мыши [53].

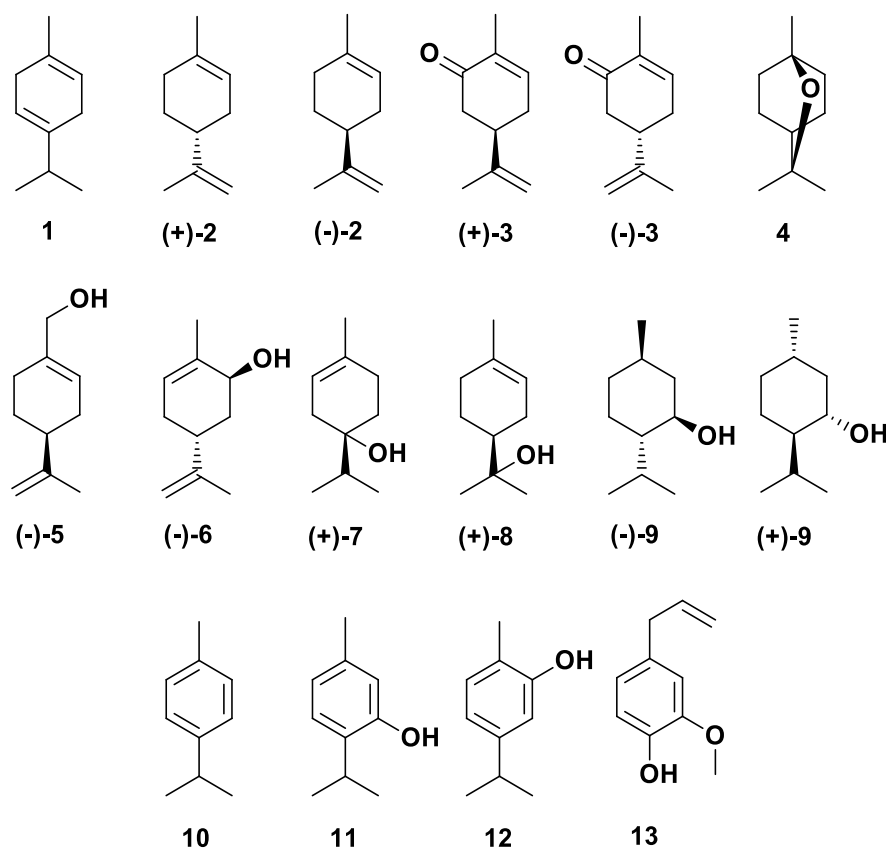


Рисунок 1 – Моноциклические монотерпены:  $\gamma$ -терпинен (1), лимонен (2), карвон (3), 1,8-цинеол (4), (-)-периллиловый спирт (5), (-)-карвеол (6), (+)-терпинен-4-ол (7), (+)- $\alpha$ -терпинеол (8), ментол (9), *p*-цимен (10), тимол (11), карвакрол (12), эвгенол (13).

*Антимикробные (антибактериальные, противогрибковые) эффекты моноциклических монотерпенов.* Многочисленные моноциклические монотерпены проявляют антимикробные свойства [24, p. 2477; 44, p. 369; 54]. Смесь монотерпенов, содержащая терпинен-4-ол (7), (+) -  $\alpha$ -терпинеол (8) и 1,8-цинеол (4), активна против грамположительных и грамотрицательных бактерий, выделенных из кожи, рта и верхних дыхательных путей человека. Кроме того, обнадеживающие результаты были получены в исследованиях, проведенных на метициллин - устойчивом *Staphylococcus aureus* (MRSA). Эти результаты показали, что смесь этих монотерпенов в концентрациях от 2,5 до 5 мг/мл ингибирует рост бактерий, тогда как более высокие дозы проявляют бактерицидный эффект [24, p. 2476].

В работе Trombetta и др. [24, p. 2477] исследован механизм антимикробного действия тимола (11) и ментола (9). Было продемонстрировано, что их антибактериальный эффект является следствием искажения липидной фракции бактериальной плазматической мембраны,

которая увеличивает проницаемость клеточной мембраны и вызывает утечку внутриклеточных материалов [24, p. 2478].

Исследование Wang и др. [54, p. 2705] обнаружили слабую антибактериальную и противоопухолевую активность для 1,8-цинеола (4), которое также демонстрирует противовоспалительные свойства при бронхиальной астме и ослабляет воспаление в моделях крыс [55]. При бронхиальной астме долгосрочная терапия 1,8-цинеолом (4) хорошо переносилась и проявляла противовоспалительный эффект, который был эквивалентен противоопухолевому эффекту преднизолона (3 мг) [55, p. 252].

В исследовании Carson и Riley [56] терпинен-4-ол (7) и *p*-цимен (10) ингибировали рост *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas veronii* biogroup *sobria*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotype *typhimurium*, *Serratia marcescens* и *Staphylococcus aureus*. В этом исследовании (+)- $\alpha$ -терпинеол (8) не смог ингибировать рост только *Pseudomonas aeruginosa*; однако это соединение продемонстрировало противомикробную активность против других бактерий, что эквивалентно таковой у терпинен-4-ола (7) [56, p. 266].

Карвон (3) также проявляет антибактериальную активность. Оба оптических изомера карвона (3) были эффективны против широкого спектра патогенных бактерий человека *in vitro* [51, p. 1550; 57-59]. (4R)-(-)-Карвон (3) был активен против *Campylobacter jejuni*, тогда как (4S)-(+)-карвон (3) был эффективен против *Listeria monocytogenes*. Карвон (3) также проявлял значительную антибактериальную активность против *Enterococcus faecium* и *Escherichia coli* [58, p. 10].

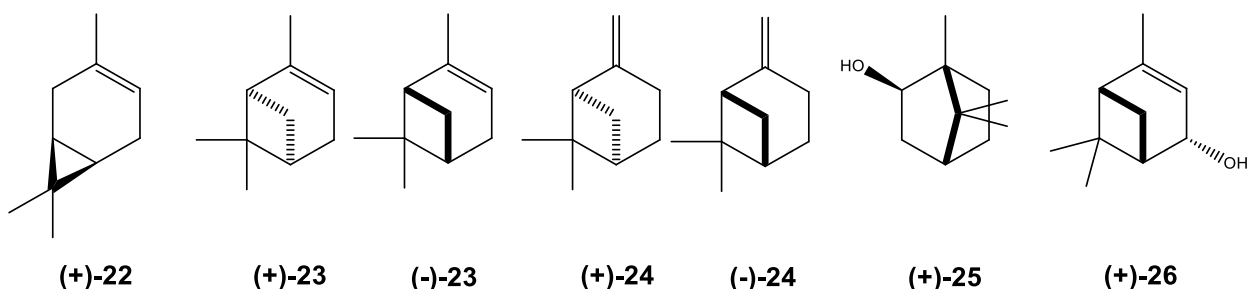
Эвгенол (13) ингибировал *in vitro* рост тридцати штаммов *Helicobacter pylori*, что приводило к значительному снижению их жизнеспособности, а его антибактериальная активность наблюдалась при низком уровне pH [58, p. 15]. Он также был активен против MRSA и MSSA *Staphylococcus aureus* [51, p. 1552]. Тимол (11), карвакрол (12) и эвгенол (13), используемые отдельно или в комбинации, продемонстрировали антибактериальную активность против *Escherichia coli*. Эти монотерпены, используемые в комбинациях, проявляли синергические противомикробные эффекты, а эффективные концентрации этих комбинаций были значительно ниже, чем в случаях их раздельного действия [52, p. 148].

Противовоспалительные, антиоксидантные, местно-анестезирующие, анальгезирующие, антисептические и желчегонные свойства моноциклических монотерпенов. В непрерывном поиске новых биологически активных противовоспалительных молекул монотерпены становятся богатым источником этих соединений. Некоторые монотерпены обладают как противовоспалительными, так и антиоксидантными свойствами [42, p. 979; 60-67]. (+)-Лимонен (2) и 1,8-цинеол (4) продемонстрировали сильные антиоксидантные, противовоспалительные и противораковые свойства в анализах с использованием метода DPPH, миграции клеток



На рисунке 3 и в таблице 4 приведены структурные формулы основных представителей и фармакологические свойства бициклических монотерпенов.

*Местноанестезирующие и противомикробные свойства бициклических монотерпенов.* Монотерпен (+)-3-карен (22) является ароматизирующим соединением, которое также используется в парфюмерии и является основным компонентом польского скипидара, который является эфирным маслом *Pinus sylvestris*. Соединения, синтезированные из (+)-3-карена (22), проявляют местноанестезирующие свойства [72-74]. (+)-3-карен (22) - активный компонент *Asarum heterotropoides* и *Juniperus communis* ингибировал рост штаммов бактерий *Clostridium difficile*, *C. paraputrificum*, *C. perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, но не был активным по отношению *Salmonella enterica* [75]. Он также обладал противогрибковыми свойствами против штаммов *Aspergillus* и *Candida* [76].



3-карен (22),  $\alpha$ -пинен (23),  $\beta$ -пинен (24), изоборнеол (25), цис-вербенол (26)

Рисунок 3 – Бициклические монотерпены

В растениях пинены обладают фунгицидными свойствами. Эти вещества используются для производства ароматизаторов и в качестве природных инсектицидов [77; 78]. Определены минимальные ингибирующие концентрации (МИК) и минимальные концентрации микробицидов этих монотерпенов. В этих исследованиях положительные энантиомеры проявляли микробицидные свойства против грибов и бактерий с МИК в диапазоне от 117 до 4150 мкг/мл. Также оценивали потенциал (+)- $\alpha$ -пинена (23) и (+)- $\beta$ -пинена (24) при ингибировании ферментов фосфолипазы и эстеразы, секретлируемые *C. neoformans* и *C. albicans*, и наибольшее ингибирование наблюдалось для ферментов, секретлируемые *C. neoformans* [77, p. 6307]. (+)- $\alpha$ -Пинен (23) и (+)- $\beta$ -пинен (24) также ингибировали широкий спектр грибов в исследованиях *in vitro*, включая *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Microsporium audouinii*, *Microsporium canis* и *Trichophyton mentagrophytes* [78, p. 1407; 79].

Armaka и др. продемонстрировали, что (+)-изоборнеол (25) является потенциальным инактиватором вируса HSV-1. Противовирусная активность (+)-изоборнеола (25) включала ингибирование гликозилирования вирусного белка, что приводило к потере вирусной инфекционности [80].

Таблица 4 – Бициклические монотерпены: основной источник, фармакологические свойства и значения МИС для антимикробной активности

Бициклический монотерпен	Основной источник	Фармакологические свойства	Значения МИС, мг/мл
3-Карен (22)	<i>Pinus sylvestris</i> , корни <i>Asarum heterotropoides</i> ; листья <i>Juniperus communis</i>	Антибактериальные, противогрибковые, местный анестетик	0.18-0.7 ( <i>Clostridium sp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> ) [75] 0.001-0.005 ( <i>Candida sp.</i> ); 0.001-0.01 ( <i>Aspergillus niger</i> ) [76]
$\alpha$ -Пинен (23)	Надземные части <i>Umbeliferae</i> , <i>Labiatae</i> , <i>Apiaceae</i> (надземные части), корни и корневища <i>Ferula hermonis</i> , надземные части <i>Acinos rotundifolius</i> , <i>Hyssopus cuspidatus</i> , <i>Salvia officinalis</i>	Антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, гипотензивные	1.2 (VRSA); 2.5 ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ); 2.5 ( <i>Escherichia coli</i> ) [81]; 0.4 ( <i>Streptococcus salivarius</i> ) [46]; 0.4 ( <i>Streptococcus sanguinis</i> ) [46] 7.5 ( <i>Bacillus subtilis</i> ); 15.0 ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> ) [47]; 0.0625 ( <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ); 0.0313 ( <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> ) [52] 0.117 ( <i>Cryptococcus neoformans</i> ); 0.004 (MRSA) [77] 0.128 ( <i>Candida albicans</i> ) [78]
$\beta$ -Пинен (24)	<i>Umbeliferae</i> , <i>Labiatae</i> , надземные части <i>Acinos rotundifolius</i> , <i>Hyssopus cuspidatus</i> , <i>Salvia officinalis</i>	Антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, гипотензивные	0.0625 ( <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> ); 0.0313 ( <i>Staphylococcus aureus</i> ) [52] 0.187 ( <i>Cryptococcus neoformans</i> ); 0.006 (MRSA) [77]; 0.008-0.064 (штаммы <i>Klebsiella pneumoniae</i> ) [48]
Изоборнеол (25)	<i>Thymus pubescens</i>	Антибактериальные, противовирусные,	0.008-0.064 (штаммы <i>Klebsiella pneumoniae</i> ) [48]
Вербенол (26)	Корни и корневища <i>Ferula hermonis</i>	Противогрибковые, нейрозащитные/антиишемические в ЦНС	0.128 ( <i>Candida albicans</i> ); 0.032 ( <i>Tricophyton mentagrophytes</i> ); 0.128 ( <i>Aspergillus niger</i> ) [78]

В этих исследованиях (+)-изоборнеол (25) не вызывал цитотоксичности в концентрациях от 0,016 до 0,08% при оценке в клеточных линиях человека и обезьян [80, р. 82-83]. Интересное исследование биоактивности (-)- $\alpha$ -пинена (23) и (-)- $\beta$ -пинена (24) было проведено против вируса IBV (вируса инфекционного бронхита) с использованием 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромид анализа (МТТ). Максимальные нецитотоксические концентрации (-)- $\alpha$ -пинена (23) и (-)- $\beta$ -пинена (24) были определены как  $7,88 \pm 0,06$  и  $6,09 \pm 0,31$  мМ, соответственно. Было установлено, что эти два соединения ингибируют IBV со значениями  $IC_{50}$   $0,98 \pm 0,25$  и  $1,32 \pm 0,11$  мМ, соответственно [82].

*Гипотензивная и антиоксидантная активность бициклических монотерпенов.* (+)-Цис-вербенол (26), который является природным метаболитом (-)- $\alpha$ -пинена (23), проявляет антиишемическую активность. В исследовании Choi и др., (+)-цис-вербенол (26) уменьшал церебральную ишемическую травму, вызванную окклюзией мозговой артерии, а затем 24-часовую реперфузию. Кроме того, (+)-цис-вербенол (26) предотвращал гибель нейронов, вызванную кислород-глюкозным недостатком (1 ч.). (+)-Цис-вербенол (26) также сильно снижал концентрацию пероксильных радикалов и уменьшал экспрессию провоспалительных цитокинов в ишемическом мозге и иммуностимулированных глиальных клетках. Эти эффекты показали, что цис-вербенол (26) может представлять собой терапевтически полезный агент с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [65, р. 547-548].

### **1.3 Синтез биологически активных соединений на основе природных монотерпенов**

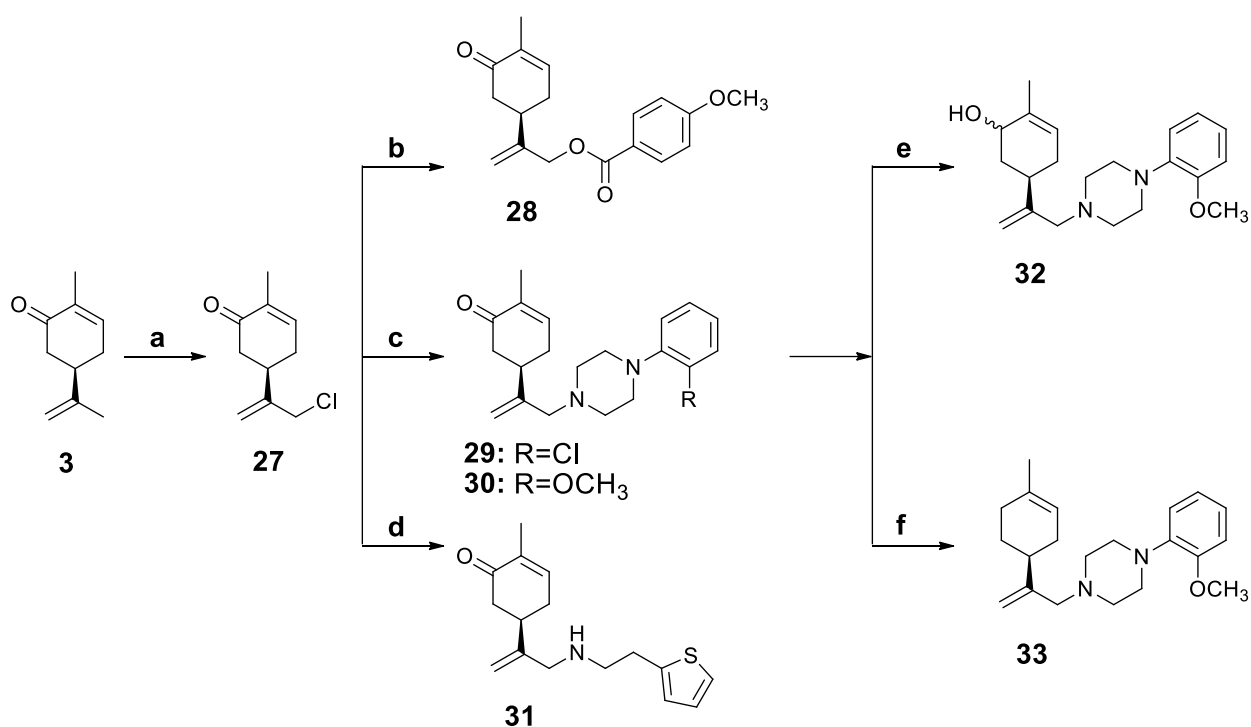
Органический синтез играет важную роль в разработке новых лекарственных веществ из-за возможности модификации химической структуры природных соединений и, следовательно, их биологической активности. Терапевтическое действия биологически активных соединений на организм человека основывается на гипотезе о том, что молекула связывается с активным центром фермента или белка с последующим физиологическим откликом. Химические модификации биоактивных молекул могут приводить к увеличению, уменьшению или видоизменению биологического эффекта. На основе трансформации нативных природных молекул можно получить широкий спектр различных структур, что в итоге приведет к разработке лучших и эффективных терапевтических агентов.

Одним из основных инструментов для получения биологически активных соединений являются исследования взаимосвязи структура-активность (SAR), где основной целью такого рода исследований является описание эффекта введения или удаления различных функциональных групп. В исследованиях SAR основная задача - описать количественный эффект некоторых функциональных групп на биологическую активность исследуемых соединений (QSAR); этот анализ может быть выполнен с помощью вычислительных методов, также известных как исследования *in silico*. Результаты таких исследований дают возможность описать, какие функциональные группы могут

способствовать увеличению биологической активности уже известных химических соединений.

### 1.3.1 Дизайн и синтез соединений на основе монотерпенов с антиканцерогенными, противоопухолевыми и цитотоксическими свойствами

Согласно Всемирной организации здравоохранения раковые заболевания являются ведущей причиной смертности во всем мире, на которую приходится 7,6 миллиона смертей в 2008 году с самыми высокими показателями для рака легких, желудка, печени, толстой кишки и рака молочной железы. Меланома, рак предстательной железы, легких и желудка были признаны наиболее распространенными среди мужчин, в то время как женщины больше страдали от рака груди и матки.



a – трет-бутил гипохлорит; b – п-метокси замещенный бензоат калия и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; c – N-арилпиперазины (R=2-метоксифенил или 2-хлорфенил, соответственно) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; d – 2-тиофенэтиламин и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; e – NaBH<sub>4</sub>; f – NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (85%) и KOH

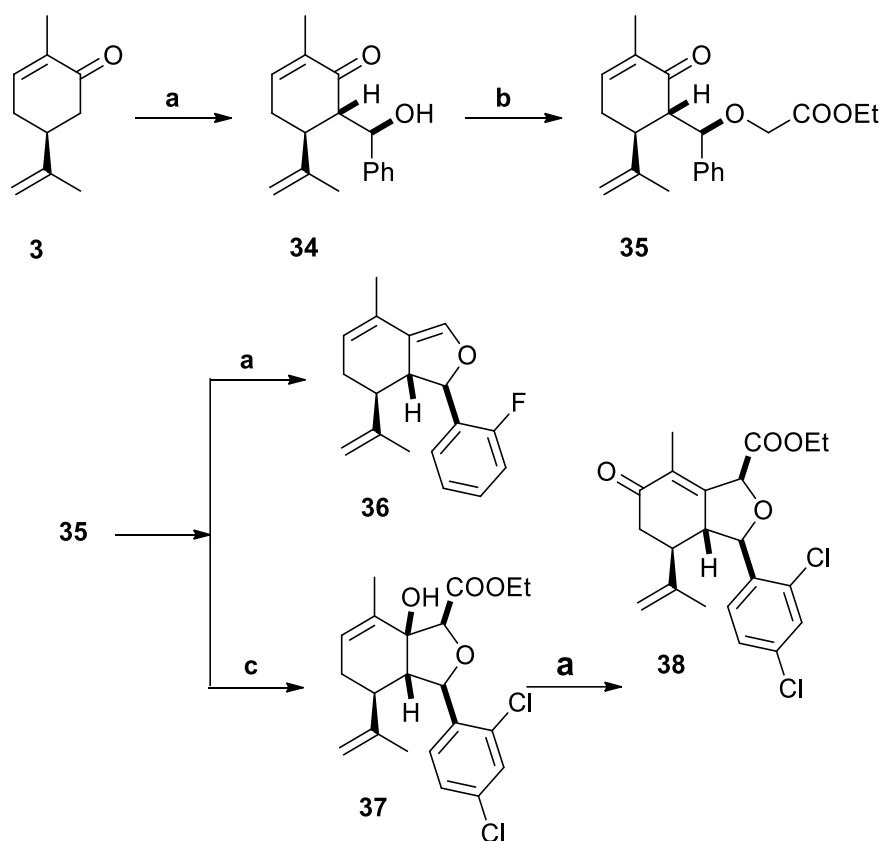
Рисунок 4 – Синтетический путь производных L-карвона, L-карвеола и L-лимонена

Было обнаружено, что природные изопреноиды и их синтетические производные оказывают влияние на ингибирование роста опухолевых клеток *in vivo* и *in vitro*. Например, в совместных исследованиях китайских и американских ученых [83] были спроектированы и синтезированы 31 производных карвона (3), карвеола (6) и лимонена (2) с оценкой антипролиферативного эффекта в клетках рака предстательной железы человека LNCaP. L-карвон (3), L-карвеол (6) и L-лимонен (2) были слабыми ингибиторами роста клеток, а введение 4-(2-метоксифенил) пиперазина в эти



соединения значительно увеличивало их антипролиферативный эффект. Среди полученных производных наиболее высокие показатели активности наблюдались для соединений (28-33) с ингибированием роста клеток LNCaP в концентрациях  $IG_{50}=19-38 \mu\text{M}$  [83, p. 6544]. Синтетический путь производных (28-33) осуществлялся путем реакций хлорирования, нуклеофильного замещения и восстановления с применением L-карвона (11) в качестве исходного монотерпеноида (рисунок 4).

В исследовательской группе под руководством М.С. McIntosh были получены три структурно связанных набора гидроизобензофурановых аналогов склерофитина А через 3-4 стадийный процесс (рисунок 5) из (S)-(+)-карвона (3) [84]. Клеточная линия карциномы человека KB-3 использовалась для проведения МТТ скрининга с применением колориметрического метода анализа. Наиболее эффективные представители (36-38) каждого набора, ингибирующие рост тестовых клеток KB-3 (линия клеток эпидермоидной карциномы человека), демонстрировали  $IC_{50}$  в количестве 1-3  $\mu\text{M}$  [84, p. 6899].

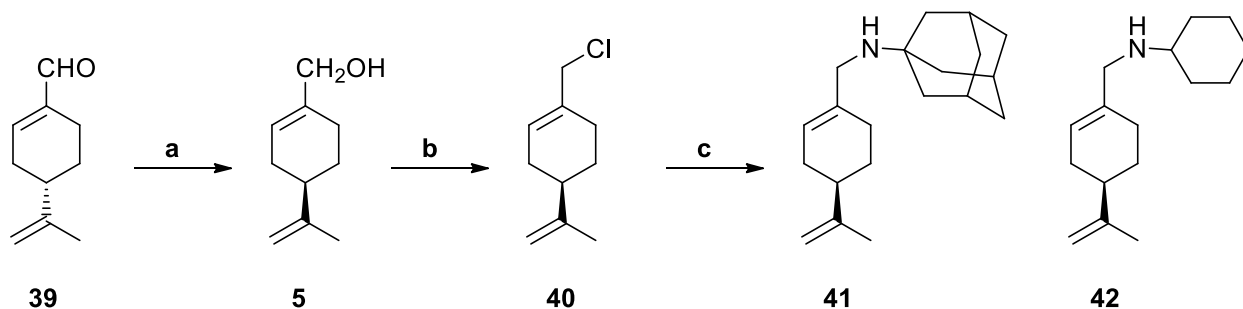


a – (1) ЛДА, ТГФ,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; (2) 2-фурилалдегид или 2,4-дихлорбензальдегид; (3)  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ; b –  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{R}$ , ДМФ, 2,6-лутидин, к.т.; c – (1)  $\text{KNMDS}$ , ТГФ,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; (2)  $\text{CH}_3\text{COOH}$

Рисунок 5 – Синтез аналогов склерофитина А из (S)-(+)-карвона

В работе [85] были синтезированы ряд аминопроизводных (S)-периллилового спирта (5) с использованием (S)-периллальдегида (39) в качестве исходного материала (рисунок 6). Эти производные показали

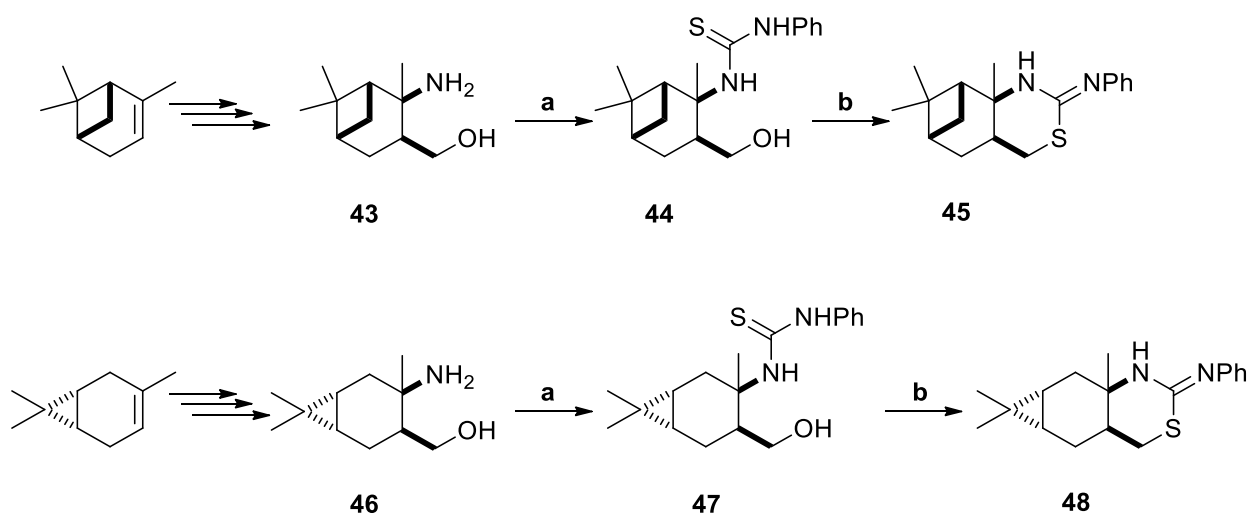
повышенную антипролиферативную активность в клетках A549 рака легкого, клетках A375-S2 меланомы и клетках HT-1080 фибросаркомы человека по сравнению с показателями (S)-периллилового спирта (5). Среди этих производных наиболее активными являются соединения (41) и (42) с показателями  $IC_{50}$  менее 100  $\mu M$ . Было продемонстрировано, что антипролиферативный эффект (41) осуществляется посредством индукции апоптоза в клетках A549 [85, p. 6678].



a –  $NaBH_4$ ,  $C_2H_5OH$ ,  $0^\circ C$ -к.т., 3 ч.; b –  $Ph_3P, CCl_4$ ,  $CH_2Cl_2$ , к.т. c –  $R_1R_2NH$ ,  $K_2CO_3$ ,  $CH_3CN$ , кипячение, 6-8 ч

Рисунок 6 – Синтез производных периллилового спирта

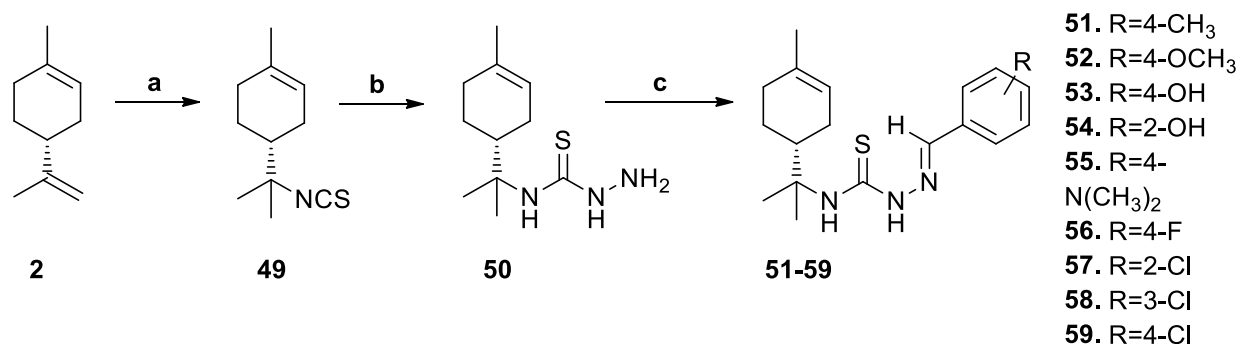
Zsolt Szakonyi и другие получили ряд 2-имино-1,3-тиазинов с монотерпеновой основой из 1,3-амино спиртов на основе пинановых и карановых систем (рисунок 7). Среди синтезированных молекул, соединения (45 и 48) показали выраженную антипролиферативную активность против группы клеточных линий человека (HeLa, A2780, MCF7 и A431), демонстрируя способность к ингибированию роста раковых клеток, сравнимую с активностью цисплатина [86].



a – 1.05 экв.  $PhNCS$ , толуол, к.т.; b – 1.5 экв.  $CDI$ , MW, 200B,  $125^\circ C$ , 1 ч

Рисунок 7 – Синтез 2-имино-1,3-тиазинов

В попытке разработать сильные и селективные противоопухолевые агенты группа ученых из Бразилии синтезировала серию новых тиосемикарбазонов, полученных на основе природного монотерпена R-(+)-лимонена (2) [87]. R-(+)-лимонен тиосемикарбазоны (51-59) были получены конденсацией эквимольных количеств тиосемикарбазида (50) с различными альдегидами в этаноле с использованием 10% соляной кислоты в качестве катализатора (рисунок 8). Большинство синтезированных соединений проявило значительное ингибирующее действие на рост широкого спектра линий раковых клеток человека. Противоопухолевую активность оценивали по десяти различным линиям раковых клеток человека: клетки глиомы (U251), меланомы (UACC-62), раковых клеток груди (MCF-7), яичника с фенотипом множественной лекарственной устойчивости (NCI-ADR / RES), почек (786-0), легких (NCIH460), простаты (PC-3), яичника (OVCAR-3), толстой кишки (HT-29) и лейкемии (K-562). Почти все тестируемые тиосемикарбазоны были особенно чувствительны к клеткам простаты (PC-3). Производные (51, 52, 54, 55, 56, 57 и 59) показали наиболее эффективную противоопухолевую активность против клеток PC-3. Эти соединения показали более низкое значение GI<sub>50</sub> (0,04-0,05 μM), чем контрольный противоопухолевый лекарственный препарат паклитаксел. Производное 4-фторбензальдегида (56) было самым селективным соединением для клеток предстательной железы, тогда как 2-гидроксибензальдегидное производное (54) было наиболее активным соединением с сильной противоопухолевой активностью по отношению ко всем тестируемым клеточным линиям [87, p. 115].



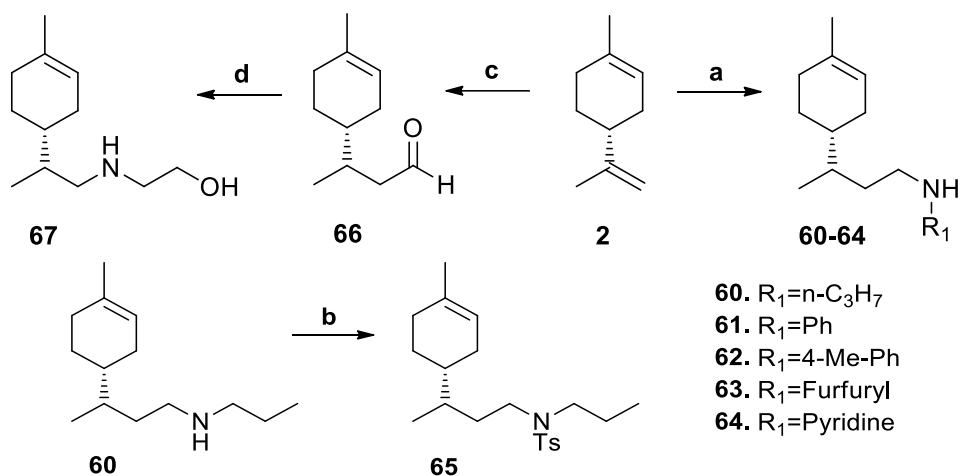
a – KHSO<sub>4</sub>, KSCN, CHCl<sub>3</sub>, к.т., 24 ч; b – NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>\*2HCl/NaHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, кипячение, 3 ч; c – замещенные бензальдегиды, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, HCl 10%, к.т. 1-2 ч

Рисунок 8 – Синтез тиосемикарбазонов

### 1.3.2 Синтез потенциальных антилейшманиозных, противомаларийных, противомикробных агентов на основе монотерпенов

Лейшманиоз - паразитарная болезнь, поражающая около 12 миллионов человек в 80 странах мира, ставящая под угрозу около 350 миллионов человек, живущих на африканском континенте, в Индии, на Ближнем Востоке и в Латинской Америке. Клинические проявления включают кожные, слизистые и висцеральные формы, последние приводят к очень высокой частоте смертельных исходов, если болезнь не подвергается своевременному лечению.

В работе [88] сообщается о синтезе и *in vitro* активности производных R-(+)-лимонена (2) против штаммов лейшмании. Синтез производных R-(+)-лимонена (2) осуществлялся с помощью одностадийной тандемной реакции гидроформилирования /восстановительного аминирования (рисунок 9).

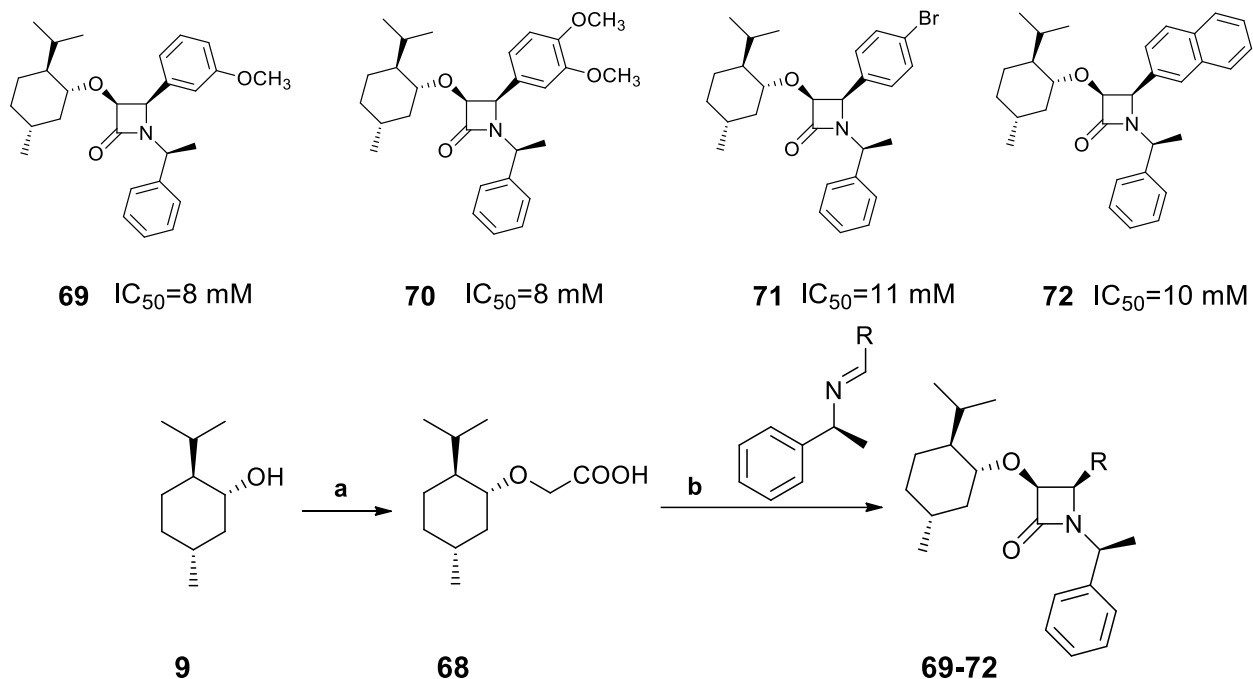


a – HRhCO(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (кат.), CO (20 Бар), H<sub>2</sub> (20 Бар), амин-субстрат, ТГФ, 100°C, 5-24 ч, затем H<sub>2</sub> (40 Бар), 5-48 ч.; b – Et<sub>3</sub>N (3 экв.), TsCl (3 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 0.5 ч, затем к.т., 6 ч, к.т.; c – HRhCO(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (кат.), CO (20Бар), H<sub>2</sub> (20 Бар), ТГФ, 100°C, 5 ч; d – этаноламин (4 экв.), CH<sub>3</sub>COOH (кат.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, к. т., 5 ч, затем NaCNBH<sub>3</sub> (3 экв.), 24 ч, к. т.

Рисунок 9 – Синтез аминопроизводных R-(+)-лимонена

Семь из пятнадцати соединений (60-65 и 67), испытанных *in vitro* против *Leishmania braziliensis*, показали более низкое значение IC<sub>50</sub>, чем стандартный препарат пентамидин. Четыре наиболее активных соединения (60, 61, 65 и 67) в этом анализе также показали выраженную активность против другой формы *Leishmania amazonensis* и низкую токсичность против клеточной линии LLCMK2 [88, p. 1527].

Малярия - опасное для жизни заболевание. Оно обычно передается через укус инфицированного комара *Anopheles*. Заражённые комары являются носителями паразитов *Plasmodium*. Малярия, поражающая людей, вызвана четырьмя различными видами *Plasmodium*: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* и *Plasmodium malariae*. Наиболее тяжелая форма вызвана *P. falciparum*, что приводит к гибели около 1% инфицированных пациентов. Лечение и контроль малярии стали более сложными из-за отсутствия вакцин, распространение лекарственно-устойчивых паразитов и устойчивых к инсектицидам комаров [89]. Для борьбы с этим заболеванием имеется необходимость в разработке новых противомаларийных препаратов. В этом направлении на основе совместных исследований ученых из университета Шираза и Экс-Марсельского университета были разработаны потенциальные противомаларийные соединения *цис*-β-лактамы [90]. Реакция [2+2] циклоприсоединения хиральных иминов с хиральной ментоксиуксусной кислотой (68) в присутствии триэтиламина и тозилхлорида давала *цис*-β-лактамы (69-72) в чистой диастереомерной форме (рисунок 10).

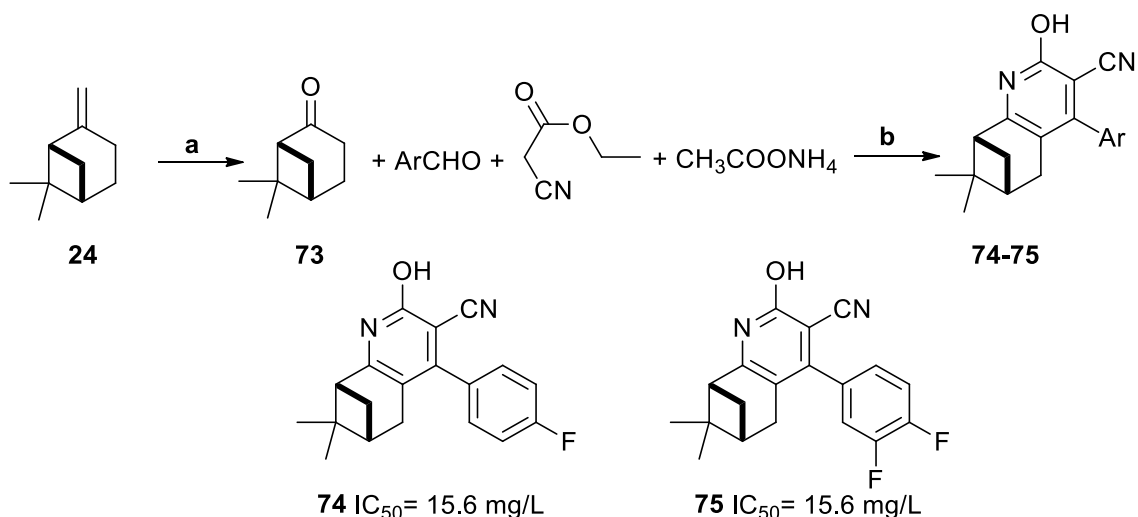


a –  $ClCH_2COOH$ , Na, толуол, кипячение; b – хиральные имины,  $Et_3N$ , TsCl,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^\circ C$ , 0.5 ч., затем к. т., 15 ч

Рисунок 10 – Синтез  $\beta$ -лактамов на основе (-)-ментола

Оценка противомаларийной активности новых синтезированных соединений была проведена против резистентного штамма *Plasmodium falciparum* K14 с умеренными или отличными значениями  $IC_{50}$ , варьирующимися от 8 до 50  $\mu M$ . Из пятнадцати протестированных  $\beta$ -лактамов четыре (69-72) показали  $IC_{50} \leq 11\ \mu M$ , тогда как  $IC_{50}$  для стандартного препарата хлорохина составляет 11  $\mu M$  [90, p. 368].

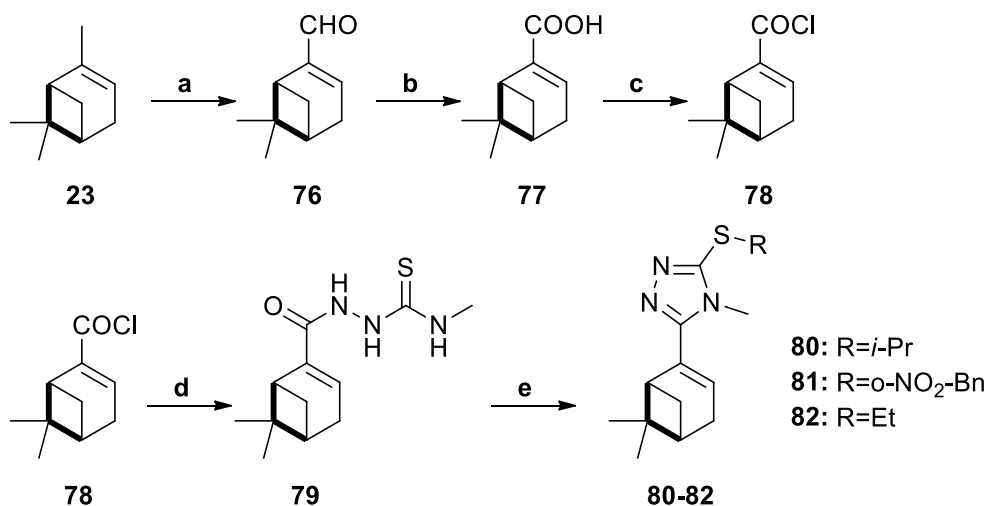
Zhanqian Song и его исследовательская группа опубликовали работу [91], в которой был синтезирован ряд новых 3-цианопиридиновых производных (-)- $\beta$ -пинена (24) с помощью четырехкомпонентной одностадийной домино реакции. В этой работе (-)- $\beta$ -пинен (24) был заранее переведен окислением системой  $KMnO_4$  - ацетон в (+)-нопинон (73). 25 производных 3-цианопиридина были синтезированы в результате взаимодействия (+)-нопинона (73), бензальдегидов, этилцианоацетата и ацетата аммония, катализируемые  $Yb(OTf)_3$  (рисунок 11). Целевые соединения оценивали на противомикробную активность против 4 бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*). Результаты показали, что значения МИС большинства 3-цианопиридиновых производных против тестируемых штаммов находились в диапазоне 15,6-125 мг/л. Среди производных 3-цианопиридина наиболее активные против *S. epidermidis* соединения (74 и 75) имели  $MIC=15,6$  мг/л [91, p. 1514].



a – KMnO<sub>4</sub>, ацетон, к.т., 8 ч.; b – Yb(OTf)<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, 80°C, 12 ч

Рисунок 11 – Синтез 3-циано-4-гидрокси-β-пиненовых производных (-)-β-пинена

В попытке разработать мощные противогрибковые средства ряд новых производных миртеналя (76), несущих 1,2,4-триазольный фрагмент, был синтезирован многоступенчатыми реакциями [92]. Как проиллюстрировано на рисунке 12, целевые соединения были синтезированы через реакцию циклизации промежуточного соединения (79) при микроволновом облучении и нуклеофильном замещении различными алкилгалогенидами.



a – SeO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, диоксан, 60-95°C; b – NaClO<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, полиэтиленгликоль, H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, 10°C, 7 ч.; c – SOCl<sub>2</sub>, ДМФ, бензол, кипячение, 5 ч.; d – N-метилгидразинкарботиоамид, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 0.5 ч.; e – KOH, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, 200W, 80°C, 1 ч., потом соответствующий алкил галогенид

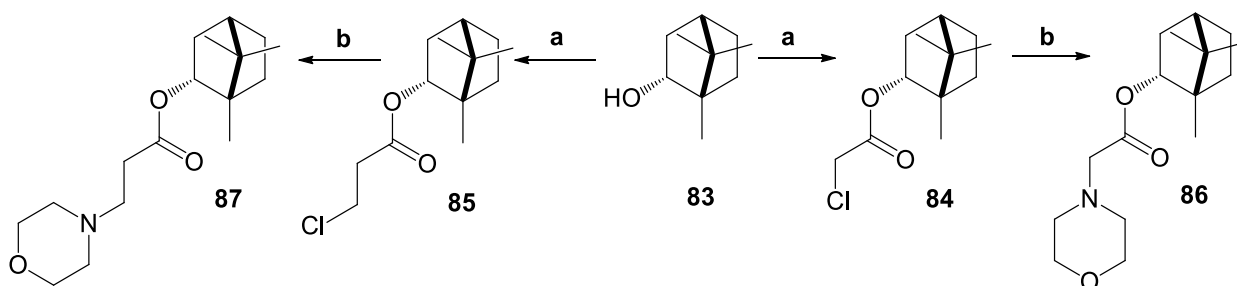
Рисунок 12 – Синтез 1,2,4-триазолов на основе α-пинена

Противогрибковую активность целевых соединений предварительно оценивали методом *in vitro* против *Fusarium oxysporum*, *Physalospora piricola*, *Alternaria solani*, *Cercospora arachidicola* и *Gibberella zeae* при концентрации 50

мг/мл. Соединения (80-82) продемонстрировали превосходную противогрибковую активность против *P. piricola* с показателями ингибирования 98,2%, 96,4% и 90,7%, соответственно, демонстрируя лучшую или сопоставимую активность, чем показатель коммерческого фунгицида азоксистробина с коэффициентом ингибирования 96,0% [92, p.193].

### 1.3.3 Синтез и применение производных монотерпенов в качестве ингибиторов вируса

Вирусы гриппа А являются патогенами, которые способны вызывать смертность у людей. Вирус гриппа А представляет собой сегментированный одноцепочечный РНК-геномный вирус, принадлежащий к семейству *Orthomyxoviridae*. В работе [93] описывается дизайн и синтез серии новых гетероциклических производных (-)-борнеола (83) в качестве мощных ингибиторов вируса гриппа А. Реакция между (-)-борнеолом (83) и хлоридами,  $\alpha$  или  $\beta$  хлорированными кислотами приводила к образованию сложных эфиров (84) и (85). В результате реакции нуклеофильного замещения, которая включала различные азотсодержащие нуклеофилы, сложные эфиры трансформировались в целевые соединения (рисунок 13). Все синтезированные соединения были протестированы на предмет их токсичности по отношению к клеткам MDCK и против вируса гриппа А/Пуэрто-Рико/8/34 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>). Соединения (86) и (87), содержащие морфолиновый фрагмент, показали наивысшую эффективность в качестве агента, ингибирующего репликацию вируса гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) с индексами селективности 82 и 45, соответственно. Анализ структуры-активности этой новой серии производных борнеола показал, что 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановый каркас ответственен за противовирусную активность [93, p. 962].

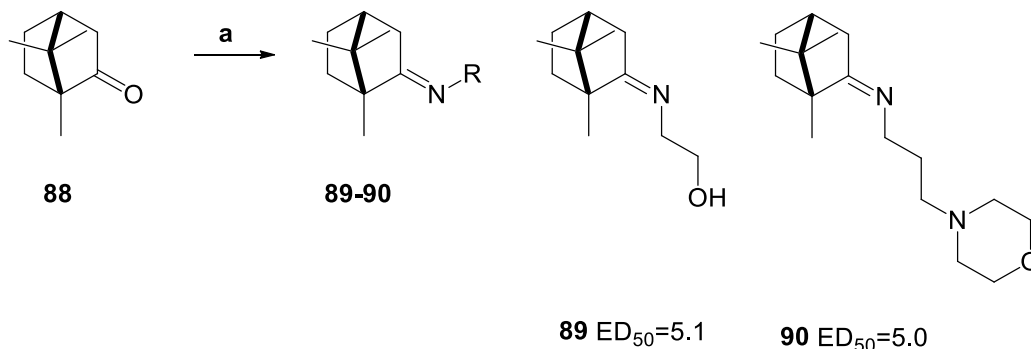


a – (1) 2-хлорацетилхлорид, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (сухой), 25°C, (2) 3-хлорпропаноилхлорид, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (сухой), 25°C; b – морфолин, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (сухой), 25°C

Рисунок 13 – Синтез гетероциклических соединений на основе (-)-борнеола

Российскими учеными обнаружен новый класс соединений с камфорным фрагментом [94], который проявляет сильную ингибирующую активность против вирусов гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) pdm09 и А (H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>). Соединения (86-90), содержащие природную бициклическую группу и иминогруппу, синтезировали взаимодействием (+)-камфоры (88) и различных аминов в присутствии ZnCl<sub>2</sub> (рисунок 14). В данной работе установлено, что

1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиденовая группа ответственна за наблюдаемую противовирусную активность. Среди синтезированных производных (+)-камфоры наиболее эффективным противовирусным соединением является имин (89) с терапевтическим индексом более 500 [94, p. 270].



a – 2.5 экв. амина, 0.1% моль ZnCl<sub>2</sub>, кипячение, 5-12 ч.

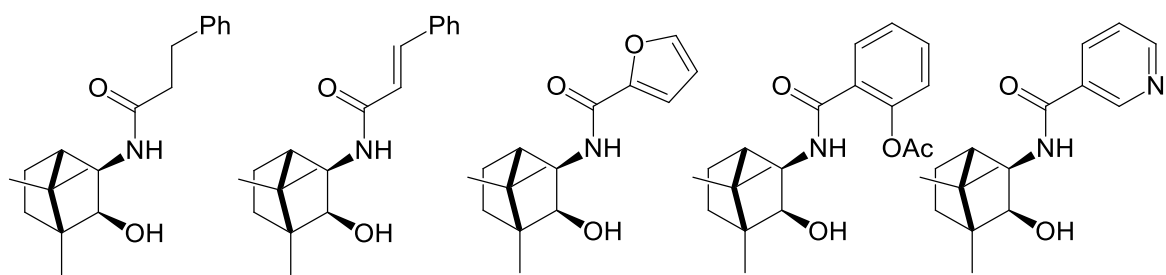
Рисунок 14 - Реакция (+)-камфоры с первичными аминами

#### 1.3.4 Синтез производных монотерпенов с противотуберкулезной активностью

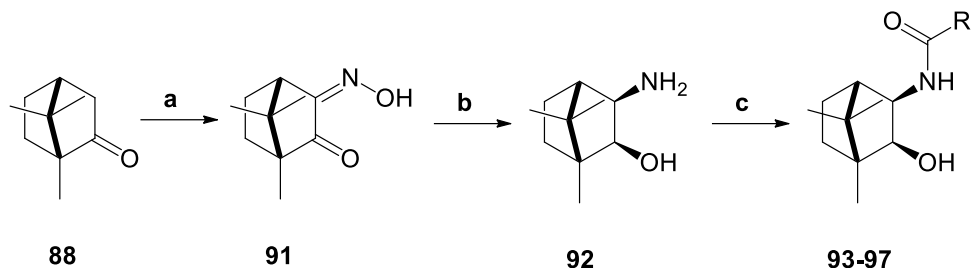
Туберкулез (ТБ) является глобальной проблемой, вызывающий смертность, негативное социально-экономическое воздействие и человеческие страдания. Согласно Всемирной организации здравоохранения, треть населения мира скрыто инфицирована *Mycobacterium tuberculosis*, и около 9 миллионов случаев активной болезни происходят каждый год. ТБ является второй по значимости причиной смерти от инфекционного заболевания во всем мире (после ВИЧ), в результате которого в 2008 году произошло 1,8 миллиона случаев смерти.

В данном направлении были синтезированы новые аминоспирты на основе камфорного каркаса, а также проведена оценка их противотуберкулезной активности [95]. В качестве основного исходного соединения был выбран легкодоступный (+)-3-экзо-аминоизоборнеол (92), синтезированный из (+)-камфоры (88) через двухстадийный процесс (рисунок 15). Далее аминоспирты (93-97) были получены путем взаимодействия 3-экзоаминоизоборнеола (92) с хлорангидридами кислот в стандартных условиях ацилирования (0°C и Et<sub>3</sub>N в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Аминоспирты (93-97) продемонстрировали высокую активность против *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv с MIC в пределах 0,3 μM, проявив активность в 25 раз выше, чем классический антитуберкулезный препарат этамбутол. Небольшие структурные изменения в боковой цепи сдвигали активность от микромолярных до наномолярных ингибиторных концентраций. Три соединения показали активность против штамма MDR 43, сравнимую с активностью этамбутола: (93) MIC=6,63 μM, (94) MIC=6,68 μM и (95) MIC=7,59 μM [95, p. 377].





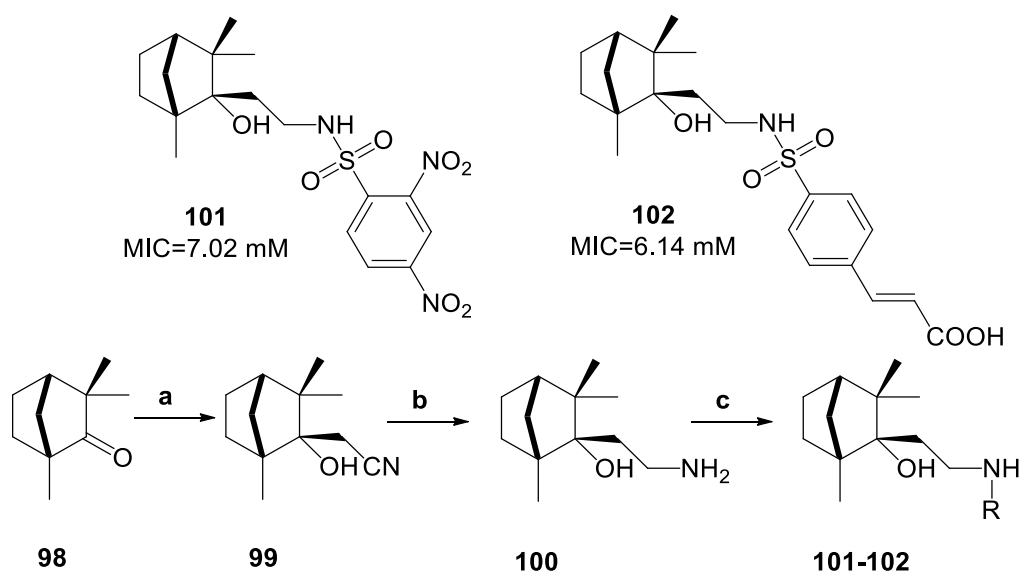
93 MIC=0.33 mM 94 MIC=0.33 mM 95 MIC=0.38 mM 96 MIC=0.30 mM 97 MIC=0.36 mM



a – KOtBu, изоамилнитрит, Et<sub>2</sub>O, -30°C, 16 ч; b – LiAlH<sub>4</sub>, ТГФ, 0°C, затем кипячение, 1 ч; c – хлорангидриды кислот, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C - к.т. 12 ч

Рисунок 15 – Синтез аминспиртов на основе камфорного каркаса

Vladimir Dimitrov и др. [96] продемонстрировали эффективный синтез новых энантимерно чистых хиральных N-ацильных соединений, полученных из природного монотерпеноида (-)-фенхона (98) согласно рисунку 16. Полученные чистые структуры были охарактеризованы спектроскопическими методами, биологическая активность *in vitro* была оценена против штаммов *M. tuberculosis* H37Rv.



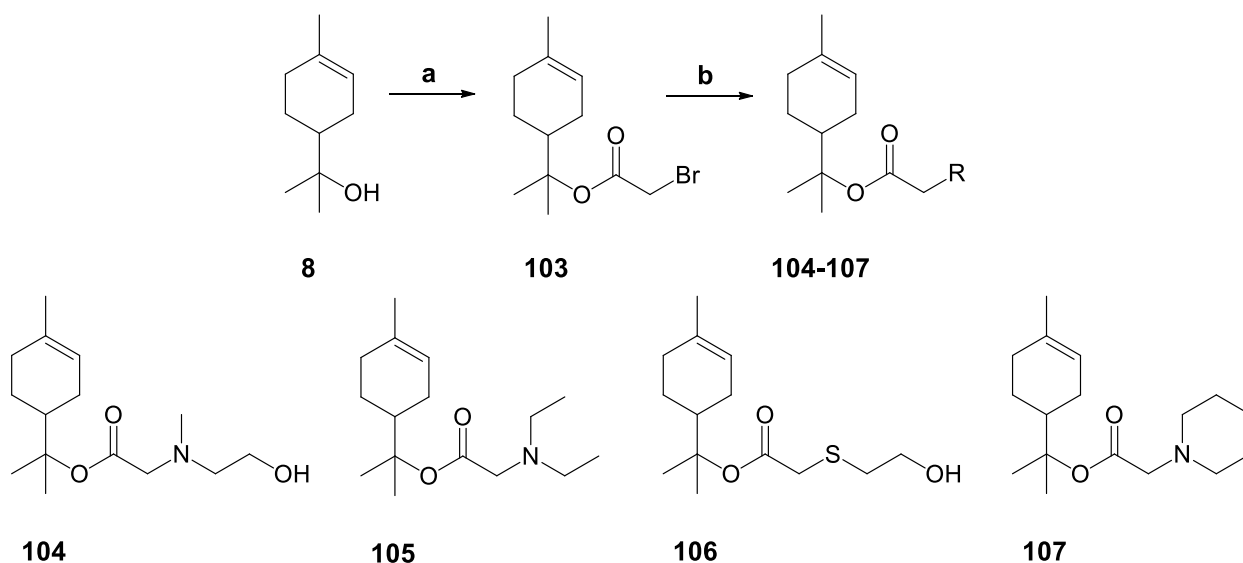
a – LiCH<sub>2</sub>CN, ТГФ, -78°C; b – LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C, затем кипячение, 1 ч; c – хлорангидриды кислот, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, затем к.т. 12 ч

Рисунок 16 – Синтез N-ацильных производных на основе (-)-фенхона

Наиболее сильные показатели среди этой серии имели соединения (101) и (102), которые обладают МИС, сопоставимые с активностью этамбутола. Почти все синтезированные производные показали приемлемую низкую и среднюю цитотоксичность [96, р. 246].

### 1.3.5 Синтез потенциальных терапевтических агентов на основе монотерпенов для лечения астмы, болезни Паркинсона и ишемии

Yongzhou Hu и др. [97] открыли новую серию производных  $\alpha$ -терпинеола (8) в качестве перспективных антиастматических агентов. Ряд новых производных  $\alpha$ -терпинеола был синтезирован посредством структурной трансформации третичного гидроксильного фрагмента (рисунок 17).



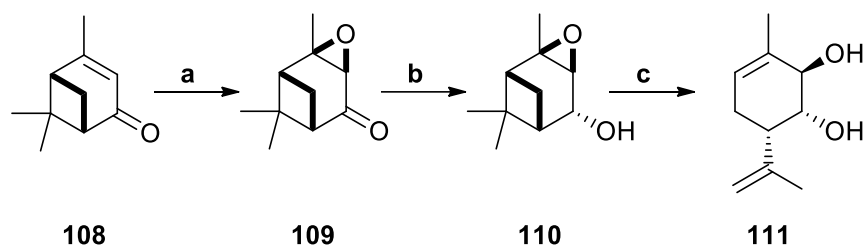
a – бромоацетил бромид, пиридин,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , к.т., 7 ч.; b – вторичные амины или меркаптаны,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , к.т., 5 ч

Рисунок 17 – Синтез производных  $\alpha$ -терпинеола

Из полученных соединений восемь соединений улучшали релаксацию гладких мышц дыхательных путей (ГМДП) по сравнению с  $\alpha$ -терпинеолом (8), а четыре соединения (104-107) показали высокую или сравнимую активность с классическим препаратом для лечения астмы аминофиллином в концентрации 0,75 ммоль/л. Анализы активации 3'-5'-циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) показали, что некоторые типичные производные  $\alpha$ -терпинеола в этой серии способны повышать уровень цАМФ в клетках ГМДП. Дальнейшее исследование *in vivo* показало, что обработка соединениями (104) и (106) приводила к значительному снижению легочной резистентности и усиленной динамической легочной совместимости, двух важных параметров для легочной функции [97, р. 423].

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, характеризующихся, главным образом, двигательными нарушениями и обычно вызванных потерей

допаминосодержащих клеток nigrostriального пути. Недавно российские ученые обнаружили, что соединение (1R, 2R, 6S)-3-метил-6- (проп-1-ен-2-ил) циклогекс-3-ен-1,2-диол (*111*), который был синтезирован из (-)-вербенона (*108*) согласно рисунку 18, обладает высокой активностью против БП [98].

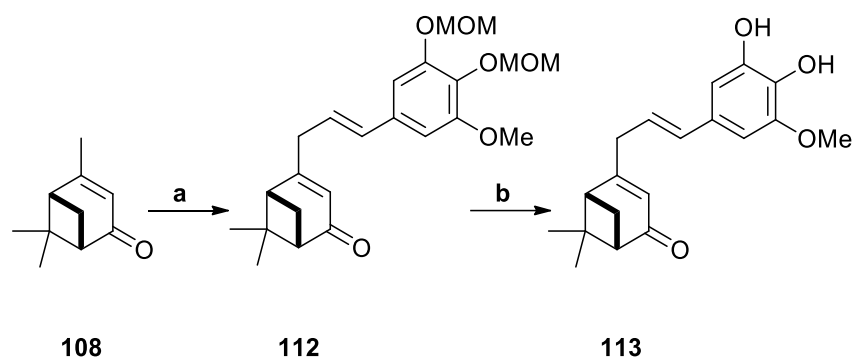


a – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O, NaOH, MeOH 10°C, 2 ч.; b – LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C, 3.5 ч.; c – K10 clay, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 ч.

Рисунок 18 – Синтез диола (*111*)

Активность была экспрессирующей при элиминации олигокинезии у мышей C57Bl/6, вызванных однократными или систематическими инъекциями нейротоксина МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин). Использование соединения (*111*) привело к почти полному восстановлению локомоторной и поисковой активности, и было столь же эффективным, как и препарат леводоп [98, p. 3872].

В исследованиях [99] был осуществлен синтез и оценена биологическая активность (-)-вербеноновых производных, несущих 4-стирильный каркас. Двухстадийный синтез включает в себя взаимодействие (-)-вербенона (*108*) с бензальдегидами, которые имели защищенные гидроксильные группы, и удалением защитных метоксиметильных групп кислотой, для получения фенольной функциональности (рисунок 19). Эти производные значительно уменьшали повреждение нейронов и индуцирование N-метил-D-аспарагиновой (NMDA) кислотой эксцитотоксичность в кортикальных нейронах. Кроме того, соединение (*113*) было идентифицировано как мощный антиишемический агент в ишемической модели *in vitro*, потенциально из-за ингибирования эксцитотоксичности, вызванной NMDA, и окислительного/нитрозативного стресса. Результаты этих исследований *in vitro* способствуют дальнейшей оценке *in vivo* этих соединений, в частности соединения (*113*), в качестве перспективного антиишемического средства при лечении ишемии головного мозга. Следовательно, эта химическая структура обеспечит не только полезную лекарственную форму, но и новую стратегию развития анти-ишемических препаратов.



a – бензальдегид, KOH, MeOH, 60°C, 6 ч.; b – 10% HCl, MeOH, к.т., 24 ч.

Рисунок 19 – Синтез диола (113)

#### 1.4 Синтез и применение хиральных аминокдиолов

В последнее десятилетие, достигнут значительный прогресс в синтезе хиральных синтонов, которые нашли применение в качестве исходных материалов в асимметричных превращениях или в энантиомерно чистой форме в качестве хиральных лигандов в энантиоселективных синтезах. Подавляющее большинство этих соединений получают из легкодоступных природных соединений.

В асимметричном синтезе растущая потребность в новых хиральных лигандах требует новых стратегий для получения желаемых энантиоочищенных катализаторов. Одним из способов достижения этой цели является включение хиральности в лиганды с использованием естественных оптически активных монотерпенов в качестве исходных материалов [100]. Монотерпены представляют собой оптически активные соединения, которые легкодоступны для этой цели (рисунок 20).

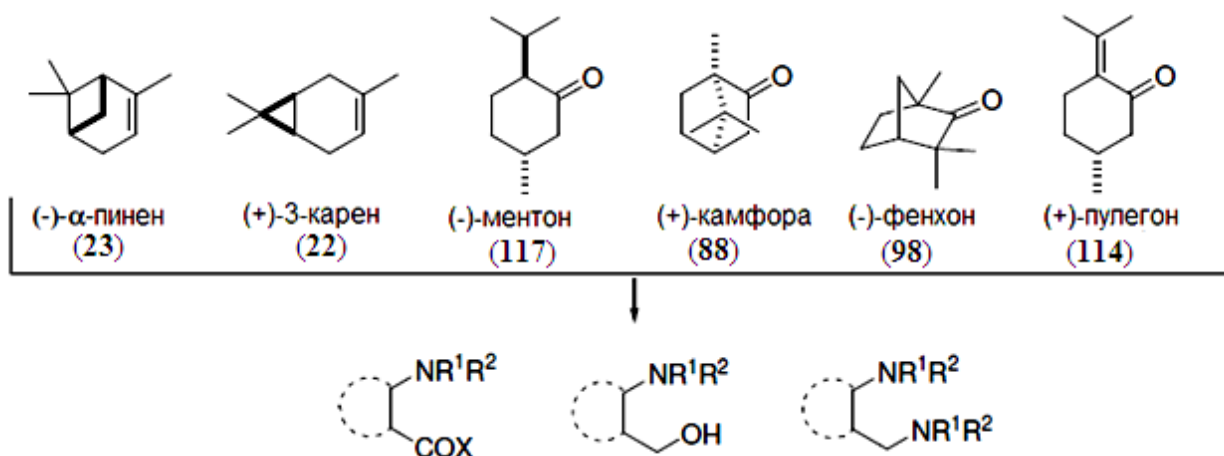


Рисунок 20 – Введение функциональных групп в монотерпеновый каркас для построения ассиметрических лигандов

Помимо их коммерческой доступности преимущество монотерпенов заключается в том, что существующие хиральные центры будут сохранены в

новых образовавшихся молекулах, а передача хиральности обычно происходит с высокой стереоселективностью. Более того, бициклические монотерпены имеют сильно ограниченные скелеты, и эти жесткие структуры могут влиять на асимметричную индукцию [101].

Наиболее часто применяемый подход к оптически активным монотерпеновым производным представляет собой преобразование двойной С-С связи в цикле [102-104]. Этот общий синтетический метод дает возможность доступа к алициклическим β-аминокислотам в качестве ценных предшественников для алициклических 1,3-аминоспиртов, диаминов и аминокислот (рисунок 21).

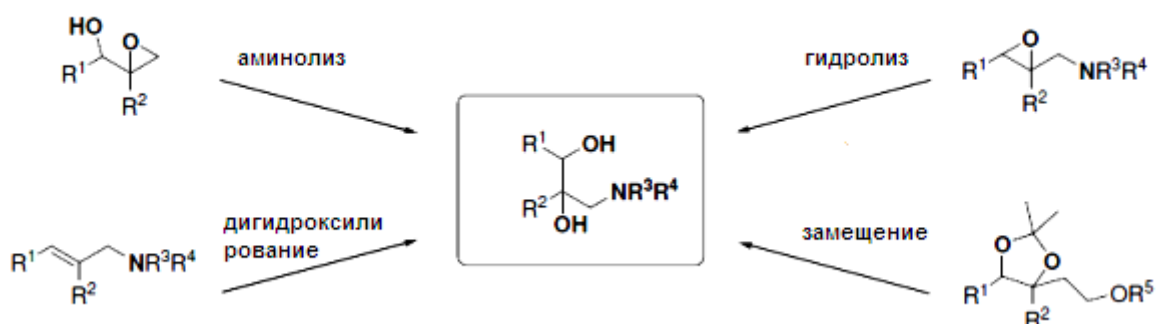


Рисунок 21 – Способы получения аминокислот

Аминокислоты могут быть легко получены несколькими способами, некоторые из наиболее часто применяемых методов показаны на рисунке 21. Аминолиз эпоксидных спиртов, дигидроксилирование аминокислот, гидролиз эпоксиаминов и нуклеофильное замещение хорошо уходящих функциональных групп - это лишь некоторые примеры из них.

Для асимметрического синтеза аминокислот наиболее часто применяемым методом является эпоксилирование алиловых спиртов [105-107] с последующим региоселективным открытием оксирановых циклов различными азотсодержащими нуклеофилами (аммиак, амины или азиды), что приводит к хиральным аминокислотам [108-112].

Прорыв в асимметричном синтезе достигнут благодаря работе Noyori и др. [113], который впервые использовал хиральные лиганды на основе монотерпенов в энантиоселективном алкилировании бензальдегида (рисунок 22).

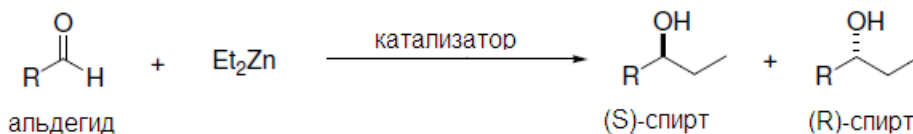
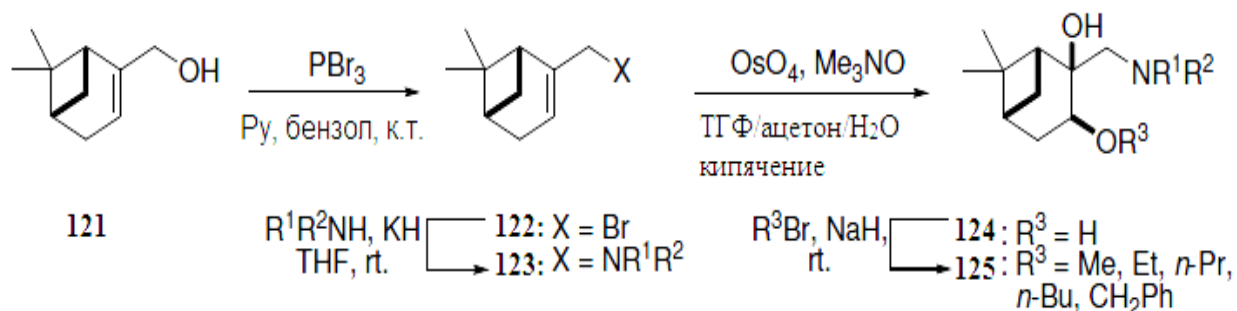


Рисунок 22 – Реакция присоединения диэтилцинка к бензальдегиду в присутствии хирального катализатора



асимметричным восстановлением прохиральных кетонов или добавлением  $\text{Et}_2\text{Zn}$  к альдегидам, катализируемыми аминокдиолами на основе пинанового каркаса, синтезированных из (1R)-(-)-миртенола (121). Реакция (121) с  $\text{PBr}_3$  с последующим замещением брома в соединении (122) с помощью ряда первичных или вторичных аминов давала амины (123), которые превращали в аминокдиола (124 и 125) путем стереоселективного дигидроксилирования двойной связи с системой  $\text{OsO}_4\text{-Me}_3\text{NO}$  в качестве окислителя (рисунок 25).



$\text{R}^1 = \text{Ph, 2-MeC}_6\text{H}_4, \text{2-PrC}_6\text{H}_4, \text{2-}t\text{-BuC}_6\text{H}_4, \text{2-MeOC}_6\text{H}_4$ ;  $\text{R}^2 = \text{H, Me, Et, } n\text{-Bu, Ph}$ ;

Рисунок 25 – Синтез аминокдиола с пинановым каркасом

Монотерпены, такие как  $\alpha$ - и  $\beta$ -пинен (23-24), камфора (88), пулегон (114) и др., являются превосходными исходными веществами в асимметричном синтезе, поскольку их стереоцентры, в основном, остаются нетронутыми в дальнейшем преобразовании и под влиянием конфигурации вновь созданных стереоцентров. Использование монотерпенов в качестве хиральных пулов в стереоселективных синтезах дает возможность разработать эффективную синтетическую методику для получения обогащенных оптически активных соединений.

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по синтезу производных монотерпенов с получением продуктов, представляющих практическую ценность для общества. Кроме того среди природных монотерпеноидов присутствуют ряд неизученных молекул, которые представляют большой интерес для ученых в разработке на их основе новых катализаторов для асимметричного синтеза, а также потенциальных биологически активных соединений.

## 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1 Приборы, расходные материалы и реагенты:

Регистрация  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров проводилась на нижеприведенных спектрометрах марки:

- Bruker Avance DRX 300 (Bruker Corp., Биллерика, США);
- Bruker AMX 300 (Bruker BioSpin, Рейстеттен, Германия);
- Bruker Avance DRX 500 (Bruker Corp., Биллерика, США);
- Bruker Avance II+ 600 (Bruker BioSpin, Рейстеттен, Германия).

$^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектры были записаны в растворителях  $\text{CDCl}_3$  и  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ . Химические сдвиги выражены в миллионных долях (м.д.) относительно тетраметилсилана (ТМС) в качестве внутреннего стандартного эталона. Данные по константе спин-спинового взаимодействия ( $J$ ) выражены в Герцах (Гц).

Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Hewlett-Packard 5989A (American Laboratory Trading, США). Массовые данные с высоким разрешением были получены с помощью прибора Kratos MS50TC (Kratos Analytical, США).

Элементный анализ проводили на приборе Perkin-Elmer 2400 Elemental Analyzer (PerkinElmer Inc., Уолтем, США).

Данные по удельным оптическим вращениям были получены с помощью поляриметра Perkin-Elmer 341 (PerkinElmer Inc., Шелтон, США).

Температура плавления образцов измеряли с помощью приборов Kofler apparatus (Nagema, Дрезден, Германия) и 0100MPS SRS OptiMelt apparatus (Stanford Research System Inc., Саннивейл, США).

Анализ смеси энантиомеров проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе (ВЭЖХ) без дериватизации системой JASCO LC-4000 на колонке Chiralcel OD-H ( $250 \times 4,6$  мм, Jasco Europe S.R.L., Кремелла, Италия).

Анализ компонентного состава эфирного масла был проведен на газовом хроматографе (ГХ) Clarus-SQ 8 (PerkinElmer Inc., Уолтем, США) с масс-спектрометрическим детектором, используя капиллярную колонку Restek Rxi®-1 ms ( $0,25 \text{ мм} \times 30 \text{ м} \times 0,25 \text{ мкм}$ ). Объем вводимого образца – 1,0  $\mu\text{л}$ ; подвижная фаза – He газ со скоростью 1 мл/мин; разделение потока – 1:25; температура колонки –  $45^\circ\text{C}$  (2 мин), увеличивающаяся на  $1,5^\circ\text{C}/\text{мин}$  до  $200^\circ\text{C}$ , а затем на  $15^\circ\text{C}/\text{мин}$  до  $280^\circ\text{C}$ , где она выдерживается в течение 10 минут; температура испарителя –  $280^\circ\text{C}$ , масс-спектрометрический детектор при  $240^\circ\text{C}$  с EI + = 70 эВ и временем сканирования 4-120 мин в диапазоне масс  $m/z$  39-500. Процентное содержание составляющих рассчитывали автоматически, используя площади пиков полной ионной хроматограммы. Составляющие идентифицировали с использованием масс-спектров и времени удерживания по базе данных библиотеки NIST.

Фракционное разделение эфирного масла осуществлялось на тонкопленочном молекулярном дистилляторе WFS-2J-2 Pope (Pope Scientific Inc., Сауквил, США).



Колоночная хроматография проводилась на силикагеле марки Merck Kieselgel 60 (230-400 mesh ASTM).

Мониторинг протекания реакций и оценка чистоты вещества проводились методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) с применением пластинок марки «Kieselgel 60 F254» с толщиной 0.25 мм. В качестве подвижной фазы использовалась системы органических растворителей: гексан - этилацетат, гептан – этилацетат, хлороформ - метанол и толуол – этанол в объемных соотношениях. Детектирование пластинок ТСХ осуществлялось с помощью УФ лампы (САМАG UV Cabinet 254/366 нм), насыщенного раствора  $\text{KMnO}_4$ , реактива Драгендорфа ( $\text{K}[\text{BiI}_4]$ ) и раствора молибдата церия  $\text{CeMo}$  ( $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 + (\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \times 4\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{SO}_{4\text{конц.}} + \text{H}_2\text{O}$ ).

Построение химической структуры синтезированных молекул проводилось программой ChemDraw Ultra 12.0. Данная программа дает возможность установления следующих характеристик:

- молекулярная масса;
- брутто формула;
- элементный состав;
- 2 D структура молекулы;
- графическое изображение  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров.

## 2.2 Исходное сырье и методики получения исходных субстратов

Все химические реагенты и органические растворители, которые применялись для химической трансформации (+)-сабинола (128) и (R)-терпинен-4-ола (129), были куплены от соответствующих поставщиков и использованы без предварительной очистки. Расчеты процентных выходов продуктов реакций проведены исходя из молей.

### *Растительное сырье*

Растительное сырьё *Juniperus sabina* L. (можжевельник казацкий, семейство *Cupressaceae*) собирали в мае 2017 г. в окрестностях села Аксу-Аяулы Карагандинской области (87 км к югу от Караганды), РК. Идентификация растительного сырья была проведена ботаником из Карагандинского университета «Болашак», кандидатом биологических наук, доцентом кафедры фармацевтических дисциплин Ишмуратовой Маргаритой Юлаевной.

### *Метод получения эфирных масел*

Растительное масло *Juniperus sabina* L. получали методом гидродистилляции на полупромышленном аппарате модуля 7У Альфа-Эфир. Брали навеску высушенного измельченного сырья массой 20 кг, из которого отгоняли эфирное масло в течение 8 ч. Выход эфирного масла можжевельника казацкого в пересчете на воздушно-сухое сырье составило 0,95%.

### *Методика выделения исходных субстратов для синтезов*

(+)-Сабинол (128) и (R)-терпинен-4-ол (129) были выделены из эфирного масла *Juniperus sabina* L.

На первом этапе с помощью вакуумной перегонки 100 мл эфирного масла *Juniperus sabina* L. под пониженным давлением и нагревании ( $T_{\text{нагр}}=50^\circ\text{C}$ ,

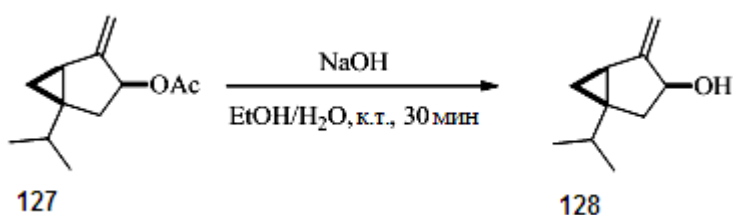
$T_{\text{конд}}=5^{\circ}\text{C}$ ,  $P=50$  МБар) был разделен на тонкопленочном молекулярном дистилляторе WFS-2J-2 Pore на 2 части, с получением легкой (55 мл) и остаточной (45 мл) фракций.

На втором этапе с помощью газохроматографического (ГХ-МС) анализа с масс детектором было установлено отсутствие целевых соединений в легкой фракции, а их наличие в тяжелой (остаточной) фракции выразалось следующими процентными соотношениями: сабинил ацетат (127) ~ 60%, терпинен-4-ол (129) ~ 20%.

На третьем этапе была проведена колоночная хроматография 45 мл остаточной фракции на силикагеле марки Merck Kieselgel 60, соотношение вещества и сорбента ~ 1:20. Элюирующая система состояла из гексана и этилацетата, в процессе разделения процентное содержание последнего увеличивали, т.е. повышали полярность системы. При элюировании системой состоящей по объему из 3% этилацетата и 97% гексана был выделен сабинил ацетат (127) = 27 мл (чистота >98% согласно ГХ-МС анализу), а при 8% содержании этилацетата – терпинен-4-ол (129) = 9 мл (чистота >95% согласно ГХ-МС анализу).

#### *Получение (+)-сабинола из (+)-сабинил ацетата*

К раствору сабинил ацетата (127) (25 г, 0,13 моль) в 25 мл этанола добавляли постепенно охлажденный раствор NaOH (10,4 г, 0,26 моль) в 50 мл 70% этанола и перемешивали в течение 30 мин. После окончания реакции к реакционной смеси приливали 25 мл ледяной воды и экстрагировали 50 мл этилацетата. Водную фазу 5%-ым раствором HCl доводили до pH = 5, далее объединяли с органической фазой, тщательно взбалтывали и разделяли. Затем водную фазу 2-3 раза экстрагировали 50 мл этилацетата, объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под пониженным давлением. При флэш-колоночной хроматографии элюированием системой растворителей гексан - этилацетат = 9:1 выделяли сабинол (128) (18 г, выход 91%) в виде бесцветного масла с чистотой >98% согласно ГХ-МС анализу.



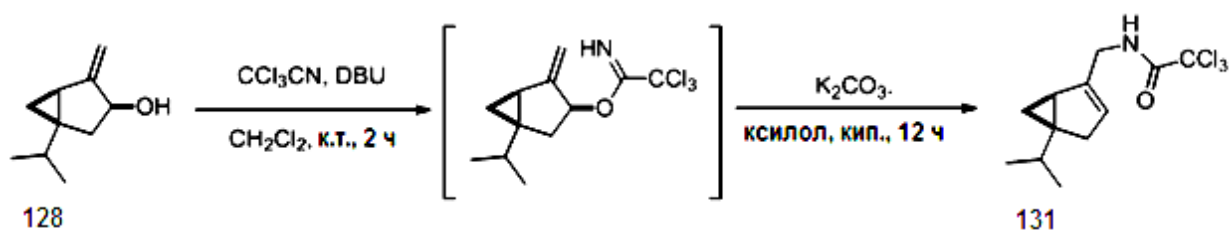
### **2.3 Методики синтеза производных (+)-сабинола**

#### **2.3.1 Синтетический путь к аминокдиолам на основе (+)-сабинола**

*Синтез 2,2,2-трихлор-N-((1R,5S)-5-изопропилбицикло[3.1.0]гекс-2-ен-2-ил) метил) ацетамида (131):*

К раствору сабинола (128) (4,00 г, 26,27 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) добавляли 1,8-диазбициклоундекан-7-ен (2 мл, 13,39 ммоль) и  $\text{CCl}_3\text{CN}$  (4,68 мл, 46,67 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Затем реакционную смесь довели до комнатной

температуры и перемешивали в течение 2 часов. Когда реакция завершалась (контролировалась с помощью ТСХ), смесь концентрировалась до объема 20 мл и затем фильтровалась через короткий слой силикагеля, промывая  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Выпаривание растворителя в вакууме дало коричневое масло, которое немедленно растворяли в безводном ксилоле (200 мл). К этому раствору добавляли безводный  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,00 г, 7,23 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов. Полученный раствор затем фильтровали через слой целита, промыли и концентрировали под пониженным давлением. Полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле ( $R_f=0,52$ , н-гексан/этилацетат=9/1).



Соединение (131): 6,03 г (выход 77%); желтый кристаллический порошок;  $T_{\text{пл}}$ : 45–47°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7$  ( $c = 0.250$ ; MeOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 0.08 (1H, т,  $J = 3.4$  Гц), 0.84 (1H, дд,  $J = 3.8, 7.5$  Гц), 0.90 (3H, д,  $J = 6.9$  Гц), 0.95 (3H, д,  $J = 6.8$  Гц), 1.39–1.52 (2H, м), 2.25 (1H, д,  $J = 17.7$  Гц), 2.45 (1H, дд,  $J = 2.2, 17.7$  Гц), 3.98–4.16 (2H, м), 5.26 (1H, с), 6.79 (1H, уш. с).

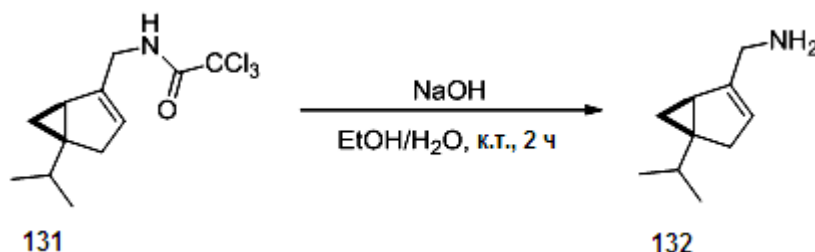
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 19.9, 20.2, 21.8, 28.4, 32.8, 34.0, 36.4, 41.8, 92.9, 124.0, 144.1, 161.8.

Элементный анализ для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}$ :

- вычислено: С 48.59; Н 5.44; Cl 35.86; N 4.72;
- найдено: С 48.65; Н 5.52; Cl 35.63; N 4.68.

Синтез ((1*R*,5*S*)-5-изопропилбicyclo[3.1.0]гекс-2-ен-2-ил) метанамина (132):

Раствор ацетамида (131) (5,95 г, 20 ммоль) в этаноле (30 мл) перемешивали с 2 н. водным раствором NaOH (30 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь концентрировали до водного остатка, который экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×30 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под пониженным давлением. Соединение (132) использовали без дополнительной очистки.



Соединение (132): 2,18 г (выход 72%); желтое маслянистое вещество;  $[\alpha]_D^{20} = -5$  (с = 0.250; MeOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 0.05 (1H, т,  $J=3,2$  Гц), 0.80 (1H, дд,  $J=3.5, 7.5$  Гц), 0.90 (3H, д,  $J=6.8$  Гц), 0.95 (3H, д,  $J=6.8$  Гц), 1.41–1.47 (4H, м), 2.22 (1H, д,  $J=17.3$  Гц), 2.41 (1H, дд,  $J=2.0, 17.3$  Гц), 3.37 (2H, дд,  $J=15.4, 15.6$  Гц), 5.13 (1H, с).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.8 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 19.8, 20.1, 21.7, 28.7, 32.8, 33.7, 36.4, 42.7, 120.0, 151.2.

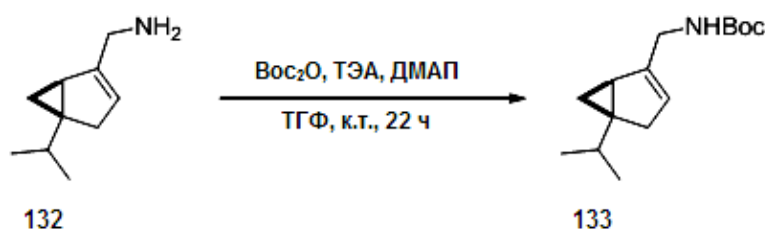
Элементный анализ для  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}$ :

– вычислено: С 79.41; Н 11.33; N 9.26;

– найдено: С 79.63; Н 11.45; N 9.01.

Синтез трет-бутил ((1*R*,5*S*)-5-изопропилбицикло[3.1.0]гекс-2-ен-2-ил) метил) карбамата (133):

К раствору амина (132) (2,00 г, 13,22 ммоль), ТЭА (3,34 г, 33,05 ммоль) и ДМАП (0,16 г, 1,32 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли  $\text{Woc}_2\text{O}$  (3,17 г, 14,54 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 22 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле ( $R_f = 0,50$ , н-гексан/этилацетат=9/1).



Соединение (133): 3,16 г (выход 95%); бледно-желтое маслянистое вещество;  $[\alpha]_D^{20} = +6$  (с = 0.250; MeOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 0.04 (1H, т,  $J=3.1$  Гц), 0.80 (1H, дд,  $J=3.7, 7.5$  Гц), 0.89 (3H, д,  $J=6.8$  Гц), 0.94 (3H, д,  $J=6.7$  Гц), 1.44–1.47 (2H, м), 1.45 (9H, с), 2.21 (1H, д,  $J=17,5$  Гц), 2.40 (1H, дд,  $J=2.0, 17.4$  Гц), 3.81 (2H, с), 4.59 (1H, уш. с), 5.15 (1H, с).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.8 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 19.8, 20.1, 21.6, 28.3, 28.4, 32.7, 33.7, 36.3, 41.1, 79.2, 122.1, 146.3, 155.9.

Элементный анализ для  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ :

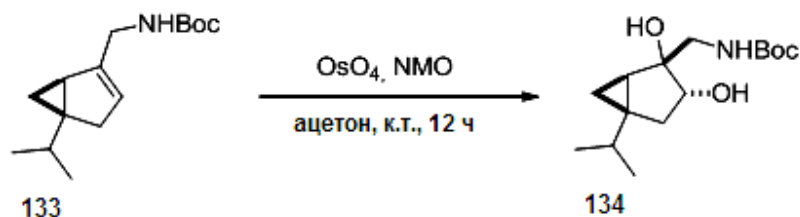
– вычислено: С 71.67; Н 10.02; N 5.57;

– найдено: С 71.88; Н 10.20; N 5.41.

Синтез трет-бутил ((1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-2,3-дигидрокси-5-изопропилбицикло[3.1.0]гексан-2-ил) метил) карбамата (134):

К соединению (133) (3,00 г, 11,93 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли N-оксид 4-метилморфолина (10 мл, 50% водный раствор) и  $\text{OsO}_4$  (4 мл, 2% раствор трет-БуОН). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (13 г соли в 50 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ) и экстрагировали

этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под пониженным давлением, затем полученный остаток очищали колоночной хроматографией (R<sub>f</sub>=0,43, н-гексан/этилацетат=1:1).



Соединение (134): 3,16 г (выход 93%); белый кристаллический порошок; T<sub>пл</sub>: 68-70°C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +38 (c = 0.250; MeOH).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.д.): 0.30 (1H, дд, J=3.9, 5.4 Гц), 0.38-0.44 (1H, м), 0.88 (3H, д, J=6.9 Гц), 0.97 (3H, д, J=6,8 Гц), 1.19 (1H, дд, J=3,6, 8,5 Гц), 1,34 (1H, септет, J=6,8 Гц), 1,45 (9H, с), 1,66 (1H, дд, J=9,6, 11,5 Гц), 2,05 (1H, дд, J=7,3, 12.2 Гц), 3,22 (1H, дд, J=6,8, 14,2 Гц), 3,30 (1H, дд, J=5,2, 14,3 Гц), 3,58 (1H, т, J=8,1 Гц), 5,03 (1H, уш. с).

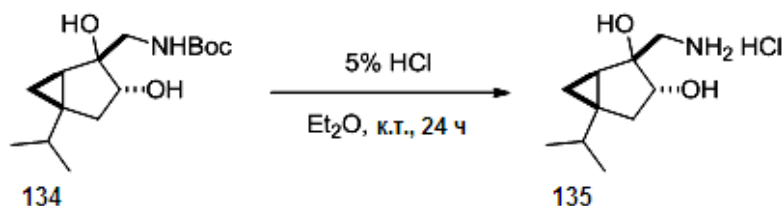
<sup>13</sup>C ЯМР (125,8 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.д.): 13.3, 19.7, 19.8, 28.4, 28.9, 31.3, 32.6, 34.4, 47.0, 73.3, 79.1, 80.0, 157.7.

Элементный анализ для C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>:

- вычислено: С 63.13; Н 9.54; N 4.91;
- найдено: С 63.29; Н 9.65; N 4.73.

*Синтез гидрохлорида (1R,2R,3R,5R)-2-аминометил-5-изопропилбицикло [3.1.0]гексан-2,3-диола (135):*

Раствор соединения (134) (1,20 г, 4,20 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (30 мл) перемешивали с 30 мл 5% -ной водным раствором HCl при комнатной температуре. Через 24 часа две фазы разделяли, водную фазу промывали Et<sub>2</sub>O (3×30 мл) и затем выпаривали досуха. Полученные кристаллы тщательно промывали Et<sub>2</sub>O.



Соединение (135): 0,72 г (выход 77%); бесцветные кристаллы; T<sub>пл</sub>: 146–148°C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +42 (c = 0.250; MeOH).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O) δ (м.д.): 0.41 (1H, дд, J=3.9, 5.6 Гц), 0.54–0.59 (1H, м), 0.85 (3H, д, J=6.9 Гц), 0.97 (3H, д, J=6.8 Гц), 1.30 (1H, дд, J=3.6, 8.5 Гц), 1.47 (1H, септет, J=6.8 Гц), 1.75 (1H, дд, J=10.0, 11.7 Гц), 2.15 (1H, дд, J=7.4, 12.3 Гц), 3.10 (2H, с), 3.66 (1H, дд, J=7.9, 8.7 Гц).

<sup>13</sup>C ЯМР (125.8 МГц, D<sub>2</sub>O) δ (м.д.): 11.8, 18.6, 19.1, 26.7, 31.6, 32.0, 33.2, 45.0, 72.8, 77.0.

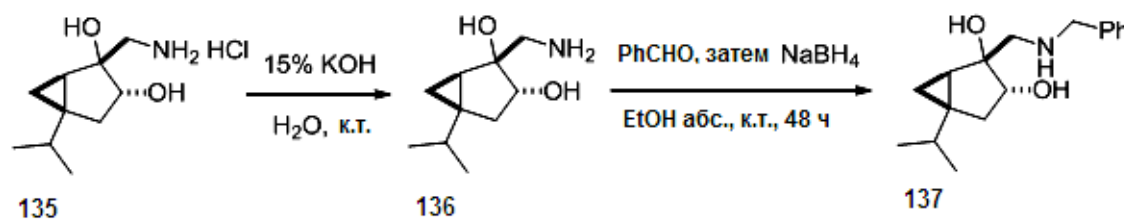
Элементный анализ для C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>:

– вычислено: С 54.17; Н 9.09; N 6.32;

– найдено: С 54.28; Н 9.29; N 6.01.

*Синтез (1R,2R,3R,5R)-2-((бензиламино) метил)-5-изопропилбицикло [3.1.0]гексан-2,3-диола (137)*

К раствору аминодиола (136), высвобожденного из соли (135) (0,37 г, 2 ммоль) в безводном этаноле (20 мл), прибавили одной порцией бензальдегид (0,32 г, 3 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем выпарили досуха под пониженным давлением. Оставшийся продукт снова растворяли в абсолютном этаноле (20 мл) и перемешивали еще 1 час. На следующем этапе добавляли NaBH<sub>4</sub> (0,23 г, 6 ммоль) небольшими порциями к реакционной смеси при охлаждении льдом. После перемешивания в течение 48 ч смесь выпаривали досуха, и остаток растворяли в H<sub>2</sub>O, а затем экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (R<sub>f</sub> = 0,21, толуол/этанол=4/1).



Соединение (137): 0,31 г (выход 56%); бесцветные кристаллы; T<sub>пл</sub>: 111–113°C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +41 (с = 0.250; MeOH).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.д.): 0.22 (1H, дд, J=4.0, 5.3 Гц), 0.32–0.36 (1H, м), 0.87 (3H, д, J=6.9 Гц), 0.97 (3H, д, J=6.8 Гц), 1.14 (1H, дд, J=3.7, 8.5 Гц), 1.32 (1H, септет, J=6.8 Гц), 1.63 (1H, дд, J=9.8, 11.5 Гц), 2.02 (1H, дд, J=7.3, 12.3 Гц), 2.62 (1H, д, J=11.9 Гц), 2.91 (1H, д, J=11.9 Гц), 3.52 (1H, т, J=7.8 Гц), 3.79 (1H, д, J=13.2 Гц), 3.85 (1H, д, J=13.2 Гц), 7.26–7.36 (5H, м).

<sup>13</sup>C ЯМР (125.8 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.д.): 13.1, 19.6, 19.7, 29.5, 31.7, 32.8, 34.1, 54.2, 55.0, 75.0, 77.6, 127.2, 128.2, 128.5, 139.7.

Элементный анализ для C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>:

– вычислено: С 74.14; Н 9.15; N 5.09;

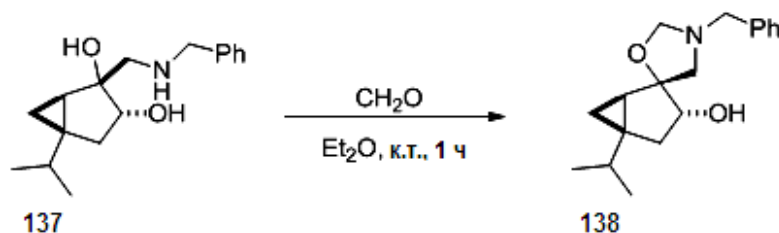
– найдено: С 74.25; Н 9.10; N 5.15.

*Синтез (1R,2R,3R,5R)-3'-бензил-5-изопропилпиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,5'-оксазолидин]-3-ола (138):*

К раствору соединения (137) (0,15 г, 0,54 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (5 мл) добавляли 35%-ый водный раствор формальдегида (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре с последующим добавлением щелочной смеси 10%-го холодного водного раствора KOH и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3×20 мл), затем сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,



фильтровали и выпаривали досуха под пониженным давлением. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле ( $R_f = 0,64$ , толуол/этанол=4/1).



Соединение (138): 0,14 г (выход 90%); бледно-желтое маслянистое вещество;  $[\alpha]_D^{20} = +63$  ( $c = 0.250$ ; MeOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  (м.д.): 0.27–0.32 (2H, м), 0.84 (3H, д,  $J=6.8$  Гц), 0.93 (3H, д,  $J=6.8$  Гц), 1.17–1.21 (1H, м), 1.28 (1H, септет,  $J=6.8$  Гц), 1.56 (1H, дд,  $J=10.1, 11.2$  Гц), 1.78 (1H, дд,  $J=7.1, 11.7$  Гц), 2.68 (1H, д,  $J=11.0$  Гц), 2.93 (1H, д,  $J=11.0$  Гц), 3.41 (1H, дд,  $J=9.4, 16.8$  Гц), 3.75 (2H, с), 4.13 (1H, д,  $J=4.5$  Гц), 4.25 (1H, д,  $J=9.5$  Гц), 4.41 (1H, д,  $J=4.4$  Гц), 7.22–7.37 (5H, м).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.8 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  (м.д.): 13.5, 20.2, 20.2, 30.5, 31.9, 32.9, 34.2, 57.9, 58.0, 74.2, 86.7, 87.3, 127.4, 128.7, 129.0, 139.8.

Элементный анализ для  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ :

- вычислено: С 75.22; Н 8.77; N 4.87;
- найдено: С 75.31; Н 8.91; N 4.70.

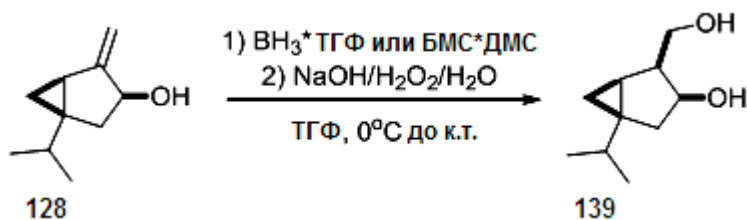
### 2.3.2 Получение диолов и триолов на основе (+)-сабинола

*Синтез (1R,3S,4S,5S)-4-гидроксиметил-1-изопропилбицикло[3.1.0] гексан-3-ола (139):*

*Метод А:* к охлажденному ( $0^\circ\text{C}$ ) раствору сабинола (128) (0,15 г, 1 ммоль) в 3 мл безводного ТГФ в атмосфере азота раствор добавляли по каплям 1М  $\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$ -комплекса (2 мл). После завершения добавления смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 часов. После завершения реакции гидроборирования добавляли 0,5 мл холодной воды и смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего последовательно добавляли 0,3 мл 3N водного раствора NaOH и 0,3 мл 35%  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин, затем гасили добавлением 5 мл ледяной воды и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Органические фазы собирали, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под пониженным давлением. Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле ( $R_f = 0,21$ , н-гексан/этилацетат=3/2).

*Метод Б:* к охлажденному ( $0^\circ\text{C}$ ) раствору сабинола (128) (0,15 г, 1 ммоль) в 5 мл безводного ТГФ в атмосфере аргона вводили 0,21 мл 95% -ного раствора комплекса боран диметилсульфида (БДМС) в ДМС, затем реакционную смесь отстаивали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Обработку реакционной смеси проводили по аналогии метода А. Очистка

продукта осуществлялась хроматографией на силикагеле ( $R_f=0,21$ , н-гексан/этилацетат=3/2).



Соединение (139): Метод А: 0,08 г (выход 47%); Метод Б: 0,12 г (выход 70%); бесцветные кристаллы;  $T_{пл}$ : 66–68°C;  $[\alpha]_D^{20} = +35$  ( $c = 0.250$ ; MeOH).

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (м.д.): 0.31–0.35 (1H, м), 0.85–0.89 (4H, м), 0.93 (3H, д,  $J=6.8$  Гц), 0.95–0.99 (1H, м), 1.37 (1H, септет,  $J=6.8$  Гц), 1.75 (1H, д,  $J=14.1$  Гц), 2.08 (1H, ддд,  $J=1.4, 6.8, 14.2$  Гц), 2.10 (1H, с), 2.46–2.53 (1H, м), 3.83 (1H, дд,  $J=9.0, 10.6$  Гц), 3.90 (1H, дд,  $J=5.5, 10.7$  Гц), 4.41 (1H, т,  $J=6.5$  Гц).

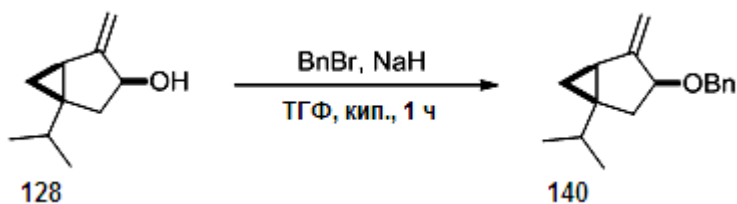
$^{13}C$  ЯМР (125.8 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (м.д.): 13.9, 19.8, 19.9, 24.2, 32.7, 33.0, 38.5, 47.7, 62.5, 73.3.

Элементный анализ для  $C_{10}H_{18}O_2$ :

- вычислено: С 70.55; Н 10.66;
- найдено: С 70.48; Н 10.79.

**Синтез (1R,3S,5R)-3-бензилокси-1-изопропил-4-метиленбицикло[3.1.0]гексана (140):**

К перемешиваемой суспензии NaN (6 ммоль) в безводном свежеперегнанном ТГФ (10 мл) добавляли раствор сабинола (128) (0,30 г, 2 ммоль) в безводном свежеперегнанном ТГФ (3 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. После 30-минутного перемешивания при комнатной температуре добавляли по каплям раствор бензилбромида (0,34 г, 2 ммоль) в ТГФ (3 мл) и реакционную смесь выдерживали при температуре кипения в течение 1 часа. Реакцию гасили добавлением  $H_2O$  (2 мл) и затем ТГФ удаляли под пониженным давлением примерно до 10% от исходного объема. После добавления ледяной воды (25 мл) к полученному остатку, водную фазу экстрагировали  $CH_2Cl_2$  (4×20 мл), затем органическую фазу сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и выпаривали под пониженным давлением. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле ( $R_f = 0,80$ , н-гексан/этилацетат=19: 1).



Соединение (140): 0,45 г (выход 92%); бледно-желтое маслянистое вещество;  $[\alpha]_D^{20} = +7$  ( $c = 0.250$ ; MeOH).



$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 0.69-0.73 (1H, м), 0.87 (3H, д,  $J=6.9$  Гц), 0.93 (3H, д,  $J=6.8$  Гц), 1.18–1.21 (1H, м), 1.46 (1H, септет,  $J=6.8$  Гц), 1.64 (1H, дд,  $J=2.4, 8.5$  Гц), 1.89 (1H, д,  $J=13.9$  Гц), 2.05 (1H, ддд,  $J=1.4, 7.3, 13.8$  Гц), 4.08 (1H, д,  $J=7.2$  Гц), 4.32 (1H, д,  $J=11.8$  Гц), 4.57 (1H, д,  $J=11.7$  Гц), 4.88 (1H, с), 5.11 (1H, с), 7.27–7.39 (5H, м).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.8 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 18.6, 19.7, 19.8, 29.1, 32.6, 35.7, 36.7, 69.8, 81.3, 108.4, 127.3, 127.7, 128.3, 138.7, 152.3.

Элементный анализ для  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}$ :

– вычислено: С 84.25; Н 9.15;

– найдено: С 84.43; Н 9.33.

*Общая процедура синтеза соединений (141) и (142):*

К раствору сабинола (128) или его производного (140) (0,66 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляли N-оксид 4-метилморфолина (0,33 мл, 50% водный раствор) и  $\text{OsO}_4$  (0,25 мл, 2% раствор трет-БуОН) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (5 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под пониженным давлением. Очистку полученного продукта осуществляли колоночной хроматографией на силикагеле (141  $R_f = 0,15$ , 142  $R_f = 0,40$ , н-гексан/этилацетат=3/2).



*(1R,2R,3S,5R)-2-гидроксиметил-5-изопропилбicyкло[3.1.0]гексан-2,3-диол (141):*

0,10 г (выход 81%); белый кристаллический порошок;  $T_{\text{пл}}$ : 148-150°C;  $[\alpha]_D^{20} = +4$  (с = 0.250; MeOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  (м.д.): 0.18-0.24 (1H, м), 0.82 (3H, д,  $J=6.8$  Гц), 0.84 (1H, т,  $J=4.1$  Гц), 0.90 (3H, д,  $J=6.8$  Гц), 0.96–1.01 (1H, м), 1.34 (1H, септет,  $J=6.8$  Гц), 1.46 (1H, д,  $J=13.2$  Гц), 2.09 (1H, ддд,  $J=1.0, 6.6, 13.0$  Гц), 3.42 (1H, дд,  $J=6.3, 11.0$  Гц), 3.55 (1H, дд,  $J=5.4, 11.0$  Гц), 3.69-3.73 (1H, м), 4.08 (1H, т,  $J=5.8$  Гц), 4.12 (1H, с), 4.42 (1H, д,  $J=4.1$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.8 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  (м.д.): 12.5, 19.8, 20.0, 30.0, 31.8, 32.3, 36.1, 63.8, 76.9, 83.4.

Элементный анализ для  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ :

– вычислено: С 64.49; Н 9.74;

– найдено: С 64.60; Н 9.88.

*(1R,2R,3S,5R)-3-бензилокси-2-гидроксиметил-5-изопропилbicyкло[3.1.0]гексан-2-ол (142):*

0,08 г (выход 44%); бесцветное полутвердое вещество;  $[\alpha]_D^{20} = +4$  ( $c = 0.250$ ; MeOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 0.41-0.46 (1H, м), 0.90 (3H, д,  $J=6.9$  Гц), 0.94–0.97 (1H, м), 0.98 (3H, д,  $J=6.8$  Гц), 1.04–1.08 (1H, м), 1.44 (1H, септет,  $J=6.8$  Гц), 1.88 (1H, д,  $J=13.9$  Гц), 2.11 (1H, ддд,  $J=1.6, 6.6, 13.9$  Гц), 3.66 (1H, д,  $J=11.4$  Гц), 3.73 (1H, д,  $J=6.5$  Гц), 3.94 (1H, д,  $J=11.4$  Гц), 4.27 (1H, д,  $J=11.8$  Гц), 4.57 (1H, д,  $J=11.8$  Гц), 7.26-7.37 (5H, м).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.8 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 13.2, 19.9, 20.1, 29.3, 31.7, 32.2, 33.3, 65.2, 71.4, 85.1, 85.8, 127.5, 127.7, 128.5, 138.2.

Элементный анализ для  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$ :

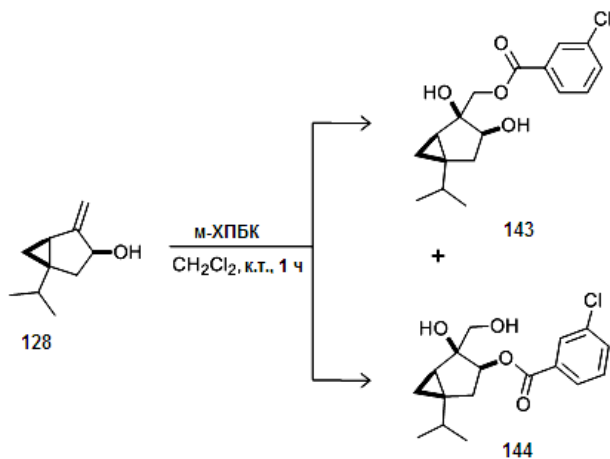
– вычислено: С 73.88; Н 8.75;

– найдено: С 73.99; Н 8.84.

*Методики проведения синтезов соединений (143) и (144):*

*Метод А:* к смеси сабинола (128) (1,00 г, 6,57 ммоль), растворенной в 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$  (3,40 г, 9,49 ммоль), растворенном в 100 мл воды ( $\text{pH}=9,2$ ), м-хлорпероксибензойная кислота (75% чистоты, 7,47 ммоль) была добавлена одной порцией при  $0^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при комнатной температуре. Когда реакция была завершена, согласно ТСХ (1 ч), две фазы были разделены и водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл). Объединенные органические фазы промывали 10% -ным раствором  $\text{NaOH}$  ( $3 \times 50$  мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая смесь соединений (143) и (144) (0,78 г, 37%, 143:144 = 2:1). Продукт (143) (0,30 г) выделяли в чистом виде путем перекристаллизации из  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n}$ -гексана.

*Метод Б:* к раствору сабинола (128) (0,50 г, 3,28 ммоль) в 25 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$  (1,70 г, 4,74 ммоль) в 50 мл воды ( $\text{pH}=9,2$ ) добавляли по каплям раствор м-хлорпероксибензойной кислоты (75% чистота, 3,74 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) в течение 10 мин при  $0^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при комнатной температуре. Когда реакция была завершена, согласно ТСХ (1 ч), две фазы были разделены и водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $3 \times 50$  мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали под пониженным давлением, получив соединение (144) в качестве единственного продукта.



*((1R,2S,3S,5R)-2,3-дигидрокси-5-изопропилбицикло[3.1.0]гексан-2-ил) метил-3-хлорбензоат (143):*

Метод А, 0,30 г (выход 14%); белые кристаллы;  $T_{пл.}$ : 93–96 °С;  $[\alpha]_D^{20} = +22$  ( $c = 0.250$ ; MeOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 0.48–0.52 (1H, м), 0.87 (3H, д,  $J=6.9$  Гц), 0.92 (3H, д,  $J=6.8$  Гц), 1.16 (1H, т,  $J=4.2$  Гц), 1.30–1.37 (2H, м), 1.89 (1H, д,  $J=14.3$  Гц), 2.10 (1H, ддд,  $J=1.1, 7.0, 14.2$  Гц), 2.54 (1H, уш. с), 2.81 (1H, уш. с), 3.95 (1H, д,  $J=7.0$  Гц), 4.30 (1H, д,  $J=11.6$  Гц), 4.39 (1H, д,  $J=11.6$  Гц), 7.40 (1H, т,  $J=7.9$  Гц), 7.55 (1H, д,  $J=8.0$  Гц), 7.96 (1H, д,  $J=7.9$  Гц), 8.04 (1H, с).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.8 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 13.7, 19.5, 19.7, 29.5, 32.4, 32.8, 35.2, 69.4, 72.9, 80.7, 127.9, 129.8, 129.8, 131.5, 133.3, 134.7, 165.6.

Элементный анализ для  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClO}_4$ :

– вычислено: С 62.86; Н 6.52;

– найдено: С 63.01; Н 6.60.

*(1R,3S,4S,5R)-4-гидрокси-4-гидроксиметил-1-изопропилбицикло[3.1.0]гексан-3-ил-3-хлорбензоат (144):*

Метод Б, 0,40 г (выход 38%); белый кристаллический порошок;  $T_{пл.}$ : 110–112 °С;  $[\alpha]_D^{20} = +12$  ( $c = 0.250$ ; MeOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 0.55–0.61 (1H, м), 0.91 (3H, д,  $J = 6.9$  Гц), 0.95 (3H, д,  $J = 6.8$  Гц), 1.23 (1H, т,  $J = 4.4$  Гц), 1.38 (1H, септет,  $J = 6.8$  Гц), 1.75 (1H, дд,  $J = 3.7, 8.6$  Гц), 1.87 (1H, д,  $J = 14.1$  Гц), 2.16 (1H, ддд,  $J = 1.5, 7.2, 14.2$  Гц), 2.19 (1H, уш. с), 3.03 (1H, уш. с), 3.83 (1H, д,  $J = 12.6$  Гц), 3.96 (1H, д,  $J = 12.6$  Гц), 4.37 (1H, д,  $J = 7.0$  Гц), 7.40 (1H, т,  $J = 7.9$  Гц), 7.55 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц), 7.91 (1H, д,  $J = 7.8$  Гц), 8.00 (1H, с).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.8 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 15.1, 19.9, 20.0, 27.7, 32.9, 33.2, 35.2, 66.9, 73.7, 94.0, 128.3, 130.2, 132.6, 133.8, 134.3, 135.1, 166.8.

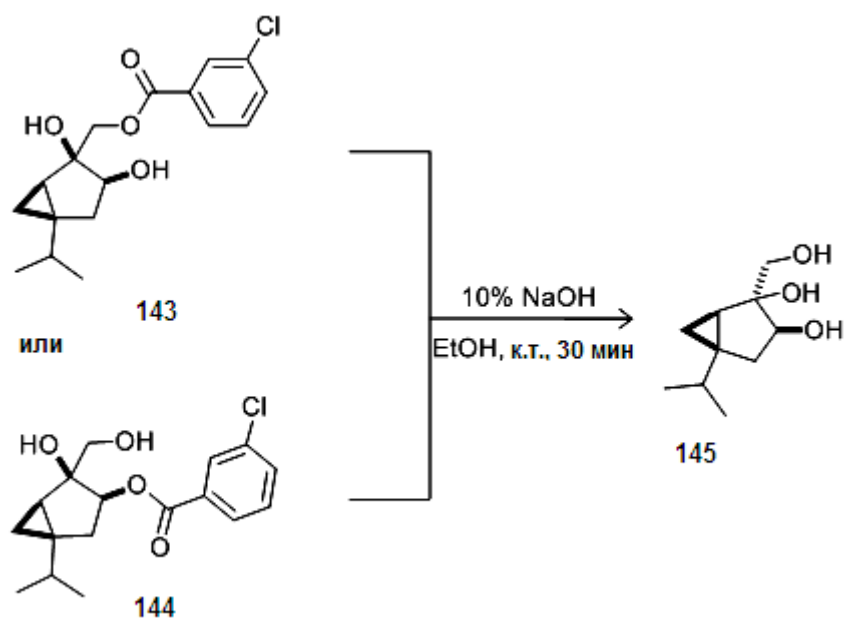
Элементный анализ для  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClO}_4$ :

– вычислено: С 62.86; Н 6.52;

– найдено: С 62.97; Н 6.75.

*Синтез (1R,2S,3S,5R)-2-гидроксиметил-5-изопропилбицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (145):*

К раствору соединения (143) или (144) (33 мг, 0,10 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли 10%-ный холодный водный раствор NaOH (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали под пониженным давлением для выпаривания этанола, после чего водный остаток экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×3 мл). Объединенный органический экстракт промывали насыщенным раствором соли, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали под пониженным давлением.



Соединение (145): 17 мг (выход 91%); белый кристаллический порошок;  $T_{пл.}$ : 90–92 °С;  $[\alpha]_D^{20} = +45$  (с = 0.250; MeOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  (м.д.): 0.22–0.26 (1H, м), 0.80 (3H, д,  $J=6.8$  Гц), 0.85 (3H, д,  $J=6.8$  Гц), 0.94 (1H, т,  $J=3.9$  Гц), 1.03 (1H, дд,  $J=3.5, 8.5$  Гц), 1.23 (1H, септет,  $J=6.8$  Гц), 1.55 (1H, д,  $J=13.6$  Гц), 1.89 (1H, ддд,  $J=1.0, 7.1, 13.6$  Гц), 3.21 (1H, дд,  $J=6.4, 11.1$  Гц), 3.33 (1H, дд,  $J=5.6, 11.1$  Гц), 3.64–3.68 (1H, м), 3.95 (1H, с), 4.44 (1H, д,  $J=3.8$ ), 4.55 (1H, т,  $J=5.9$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.8 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  (м.д.): 13.2, 19.4, 19.5, 29.2, 31.2, 32.0, 35.0, 66.8, 71.1, 80.8.

Элементный анализ для  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ :

- вычислено: С 64.49; Н 9.74;
- найдено: С 64.69; Н 9.83.

### 2.3.3 Получение триазолов и мочевины на основе (+)-сабинола

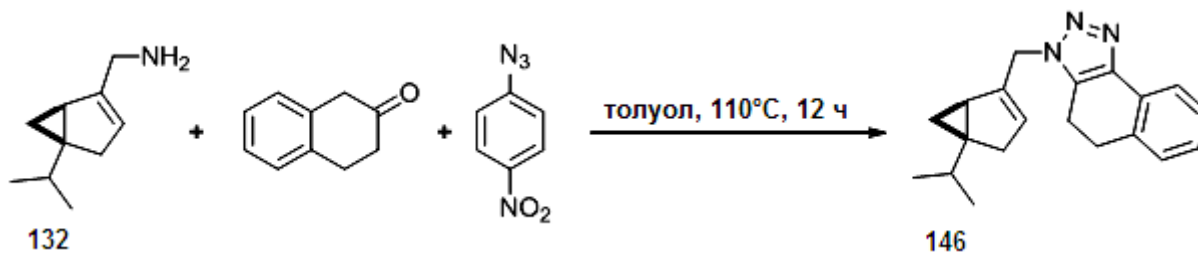
#### Метод синтеза 1,2,3-триазолов:

В высушенную в сушильном шкафу реакционную трубку с винтовой крышкой, снабженную магнитной мешалкой, добавляли кетон, амин, 4-нитрофенилазид и молекулярные сита  $4\text{Å}$  (50 мг). Смесь растворяли в толуоле и перемешивали при 100–110 °С в течение 11–12 часов. Полученную реакционную смесь затем непосредственно очищали колоночной хроматографией (силикагель), сначала с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента для удаления 4-нитроанилина, образующегося во время реакции, с последующим использованием смеси гептана и этилацетата в качестве элюента с получением соответствующего 1,2,3-триазола [118].

*Синтез 3-((5-изопропилбицикло[3.1.0]гекс-2-ен-2-ил) метил)-4,5-дигидро-3Н-нафто[1,2-d][1,2,3] триазола (146):*

По вышеуказанной методике реагенты  $\beta$ -тетралон (80 мг, 0,55 ммоль), (5-изопропилбицикло [3.1.0] гекс-2-ен-2-ил) метанамин (132) (100 мг, 0,66 ммоль), 4-нитрофенилазид (90 мг, 0,55 ммоль),  $4\text{Å}$  молекулярные сита (80 мг) и толуол

(0,5 мл) смешивались для проведения реакции. Время реакции составило 12 ч. Продукт очищали флеш-хроматографией (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и гептан/этилацетат = 6:4).



Соединение (146): 151 мг (выход 90%); коричневое полутвердое вещество.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.д.): 0.00-0.02 (1H, м), 0.76 (1H, дд, J=3.93, 7.50 Гц), 0.86 (3H, д, J=6.83 Гц), 0.90 (3H, д, J = 6.79 Гц), 1.35-1.45 (2H, м), 2.18-2.29 (1H, м), 2.39-2.49 (1H, м), 2.84-2.91 (2H, м), 3.03-3.09 (2H, м), 5.02 (2H, дд, J = 1.75, 3.46 Гц), 5.19 (1H, с), 7.17-7.24 (2H, м), 7.28-7.34 (1H, м), 7.95 (1H, дд, J = 0.50, 7.86 Гц).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.д.): 19.10, 19.89, 20.15, 21.78, 28.08, 28.73, 32.68, 34.25, 36.48, 48.77, 122.15, 125.70, 127.43, 127.46, 128.24, 128.91, 132.77, 133.52, 142.84, 143.73.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>

– вычислено: [M+H]<sup>+</sup>: 306.1971;

– найдено: [M+H]<sup>+</sup>: 306.1970.

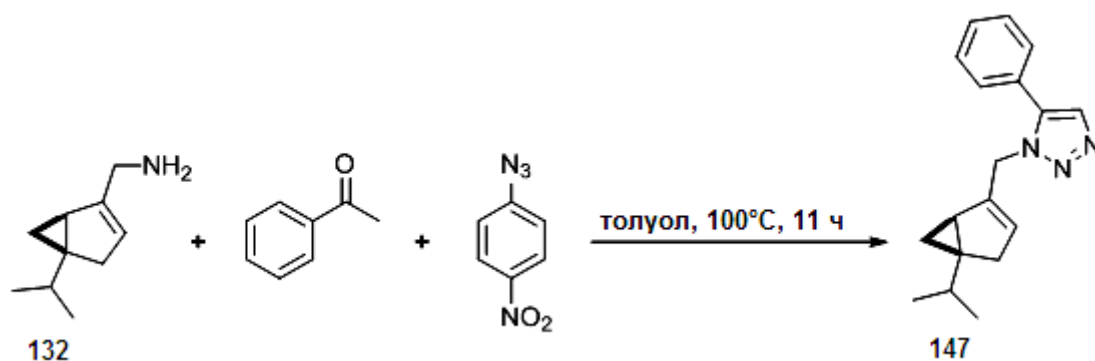
Элементный анализ для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>:

– вычислено: C 78.65; H 7.59; N 13.76;

– найдено: C 78.61; H 7.62; N 13.74.

*Синтез 1-((5-изопропилбicyclo[3.1.0]гекс-2-ен-2-ил) метил)-5-фенил-1H-1,2,3-триазола (147):*

По вышеуказанной методике реагенты ацетофенон (66 мг, 0,55 ммоль), (5-изопропилбicyclo [3.1.0] гекс-2-ен-2-ил) метанамин (132) (100 мг, 0,66 ммоль), 4-нитрофенилазид (90 мг, 0,55 ммоль), уксусная кислота (10 мг, 0,17 ммоль), 4Å молекулярные сита (80 мг) и толуол (0,5 мл) смешивались для проведения реакции. Время реакции составило 12 ч. Продукт очищали флеш-хроматографией (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и гептан/этилацетат = 7:3).



Соединение (147): 80 мг (выход 52%); оранжевое полутвердое вещество.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): -0.03 (1H, т,  $J = 3.46$  Гц), 0.75 (1H, дд,  $J = 3.85, 7.47$  Гц), 0.86 (3H, д,  $J = 6.87$  Гц), 0.90 (3H, д,  $J = 6.79$  Гц), 1.33-1.44 (2H, м), 2.12-2.22 (1H, м), 2.32-2.42 (1H, м), 4.95 (1H, с), 5.02-5.08 (2H, м), 7.30-7.55 (5H, м), 7.73 (1H, с).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 19.90, 20.12, 21.67, 28.25, 32.73, 34.21, 36.39, 48.91, 125.38, 127.29, 128.76, 129.01, 129.48, 133.01, 137.99, 143.48.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3$

– вычислено:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 280.1814;

– найдено:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 280.1813.

Элементный анализ для  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3$ :

– вычислено: С 77.38; Н 7.58; N 15.04;

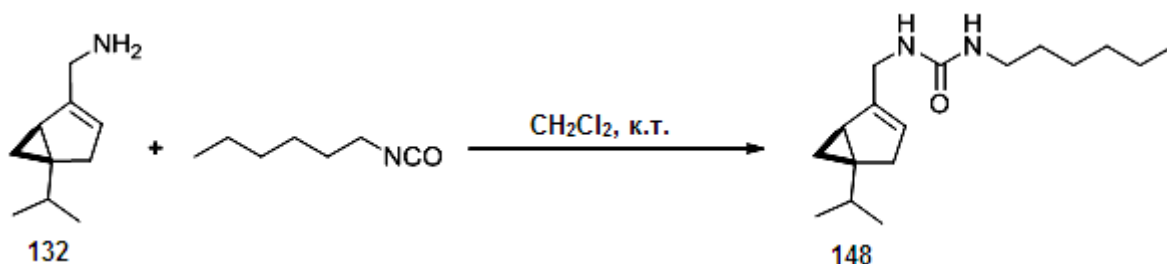
– найдено: С 77.33; Н 7.61; N 15.08.

*Общая процедура синтеза мочевины:*

Амин растворяли в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в атмосфере азота, и полученный раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Соответствующий изоцианат добавляли по каплям в течение 1 мин, ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель выпаривали под пониженным давлением и затем полученную реакционную смесь непосредственно очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель), промывая смесью гептана и этилацетата в качестве элюента [119].

*1-гексил-3-((5-изопропилбицикло[3.1.0]гекс-2-ен-2-ил) метил) мочевины (148):*

Реакционная смесь: гексилизотиоцианат (84 мг, 96 мкл 0,66 ммоль), (5-изопропилбицикло [3.1.0] гекс-2-ен-2-ил) метанамин (132) (100 мг, 0,66 ммоль) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл). Время реакции составило 1 час. Продукт очищали флэш-хроматографией (гептан/этилацетат = 6:4).



Соединение (148): 175 мг (выход 95%); желтое маслянистое вещество.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 0.03 (1H, т,  $J = 3.35$  Гц), 0.80 (1H, дд,  $J = 3.68, 7.51$  Гц), 0.89 (3H, д,  $J = 6.75$  Гц), 0.93 (3H, д,  $J = 6.79$  Гц), 1.22-1.54 (13 H, м), 2.16-2.26 (1H, м), 2.36-2.46 (1H, м), 3.11-3.20 (2H, м), 3.76-3.93 (2H, м), 5.18 (1H, с), 5.20-5.30 (2H, м).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 14.16, 19.92, 20.22, 21.75, 22.72, 26.72, 28.51, 30.33, 31.68, 32.81, 33.89, 36.40, 40.67, 41.23, 122.21, 146.93, 158.68.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$

– вычислено:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 279.2437;



- найдено:  $[M+H]^+$ : 279.2437.
- Элементный анализ для  $C_{17}H_{30}N_2O$ :
- вычислено: C 73.33; H 10.86; N 10.06;
- найдено: C 73.38; H 10.90; N 10.03.

#### 2.4 Метод проведения модельной реакции бензальдегида с диэтилцинком в присутствии хирального катализатора

К соответствующему катализатору (0,1 ммоль) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли 1М раствор  $Et_2Zn$  в н-гексане (3 мл, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 25 мин при комнатной температуре и затем к раствору добавляли бензальдегид (1 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре еще в течение 20 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором  $NH_4Cl$  (15 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (10 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и выпаривали в вакууме. Полученные вторичные спирты (R- и S- 1-фенил-1-пропанола) очищали колоночной флэш-хроматографией ( $R_f=0,54$ , н-гексан/этилацетат=4/1). Энантиомерный избыток и абсолютную конфигурацию полученных соединений определяли с помощью ВЭЖХ-анализа с применением хирального сорбента на колонке Chiralcel OD-H с нижеперечисленными условиями [120]:

- Хиральное соединение: R- и S- 1-фенил-1-пропанола;
- Подвижная фаза:  $V_{(н-гексан)}/V_{(2-пропанол)}= 95: 5$ ;
- Скорость: 0,7 мл/мин;
- Длина волны детектора: 215 нм;
- Данные по времени удерживания:  $t_{R1} = 6,29$  мин для R-изомера,  $t_{R2} = 6,73$  мин для S-изомера.

#### 2.5 Рентгеноструктурный анализ (1R,3S,4S,5S)-4-гидроксиметил-1-изопропилбицикло[3.1.0]гексан-3-ола (139)

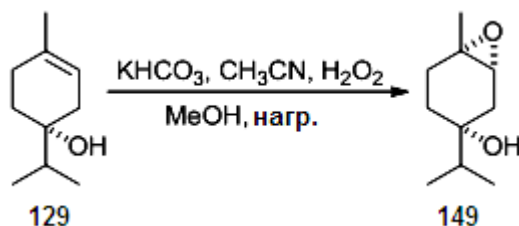
Монокристаллы выращивали путем нагревания соединения (139) в гептане до почти полного растворения, а затем раствор охлаждали на ледяной бане. Данные интенсивности рентгеновских лучей были собраны при  $-123^\circ C$  на генераторе Rigaku UltraX 18S (зеркала Xenocs, Mo  $K\alpha$ -излучение,  $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) с использованием пластины изображения MAR345. Изображения были интерпретированы и интегрированы с CrysAlisPRO, и была применена внедренная коррекция поглощения. Используя Olex2 [121], структура была определена с помощью программы решения структуры ShelXS [122] с применением Direct Methods и уточнены с помощью пакета ShelXL [123], используя минимизацию наименьших квадратов на  $F_2$ . Неводородные атомы были очищены анизотропно, а атомы водорода – с помощью изотропных температурных факторов, зафиксированные в 1,2 раза  $U_{eq}$  исходных атомов (1,5 для групп  $-CH_3$  и  $-OH$ ). Номер CCDC 1814013 содержит дополнительные кристаллографические данные. Эти данные можно получить бесплатно через сайт [www.ccdc.cam.ac.uk/structures/](http://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/).

Кристаллические данные для  $C_{10}H_{18}O_2$  ( $M=170,24$  г/моль): орторомбическая, пространственная группа  $P212121$  (№19),  $a=6,1474(2)\text{\AA}$ ,  $b=8,1525(3)\text{\AA}$ ,  $c=19,6783(6)\text{\AA}$ ,  $V=986,21(6)\text{\AA}^3$ ,  $Z=4$ ,  $T=150,15$  К,  $\mu$  (MoK $\alpha$ ) =  $0,078$  мм<sup>-1</sup>,  $D_{\text{calc}}=1,147$  г/см<sup>3</sup>, 8206 измеренных отражений ( $10,216 \leq 2\theta \leq 52,006$ ), 1915 уникальных ( $R_{\text{int}}=0,0310$ ,  $R_{\text{sigma}}=0,0189$ ), которые использовались во всех расчетах. Конечный  $R_1$  составил  $0,0328$  ( $I > 2\sigma(I)$ ), а  $wR_2 - 0,0848$ .

## 2.6 Методики синтеза производных (R)-терпинен-4-ола

*Синтез (R)-терпинен-4-ол эпоксида (149):*

(R)-Терпинен-4-ол (129) (97% чистота, 11,3 г, 73 ммоль), ацетонитрил (5,5 г, 134 ммоль) и бикарбонат калия (1,3 г) добавляли к метанолу (10 мл). Смесь нагревали до 60-65°C, после чего добавляли пероксид водорода (7,9 мл 30%-ного раствора, 82 ммоль) со скоростью 0,15 мл/мин с помощью шприца. Через 15 минут после завершения добавления смесь охлаждали, затем метанол и остаточный ацетонитрил выпаривали под пониженным давлением. Оставшиеся органические вещества растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным раствором соли. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением сырого продукта (12,23 г), содержащего 95,4 % по массе цис-1,2-эпокситерпирен-4-ола (149) (согласно ГХ-МС анализу) [124].



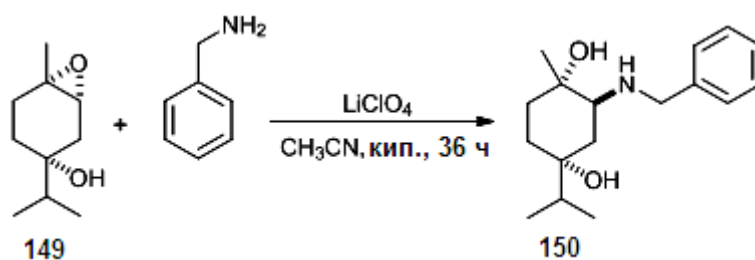
*Метод проведения реакции цис-1,2-эпокситерпирен-4-ола (149) с первичными и вторичными аминами:*

К раствору эпокси спирта (149) (170,25 мг, 1 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл) добавляли раствор амина (2,5 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл) и  $\text{LiClO}_4$  (106,39 мг, 1 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24-36 ч. Когда реакция была завершена (согласно ТСХ мониторингу), смесь выпаривали досуха под пониженным давлением, остаток растворяли в воде (5 мл) и затем экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  ( $3 \times 10$  мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с соответствующим соотношением смеси гексана и этилацетата в качестве элюента [125].

*Синтез (1S,2S,4R)-2-(бензиламино)-4-изопропил-1-метилциклогексан-1,4-диола (150):*

Реакция проводилась между эпокси спиртом (149) и бензиламином при кипячении с обратным холодильником в течение 36 ч. Соединение (150) очищали колоночной хроматографией с использованием системы растворителей гексан/этилацетат = 3:2.





Соединение (150): 237 мг (выход 85%); бледно-желтое полутвердое вещество.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 0.91 (6H, дд,  $J=1.48, 6.83$  Гц), 1.25 (3H, с), 1.32-1.42 (1H, м), 1.42-1.52 (1H, м), 1.59 (1H, септет,  $J=6.87$  Гц), 1.66 (1H, дт,  $J=2.80, 14.21$  Гц), 1.84 (2H, дублет квинт.,  $J=2.84, 13.30$  Гц), 2.11 (1H, дд,  $J=3.23, 14.24$  Гц), 3.53 (1H, с), 3.68 (2H, дд,  $J=12.40, 14.60$  Гц), 7.19-7.29 (1H, м), 7.26-7.35 (4H, м).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.8 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 16.67, 16.74, 23.24, 26.52, 29.50, 33.97, 38.20, 46.00, 55.33, 74.42, 75.29, 126.87, 128.13, 128.38, 141.39.

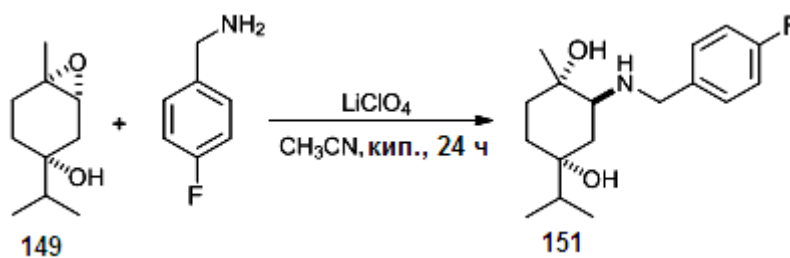
Элементный анализ для  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ :

– вычислено: С 73.61; Н 9.81; N 5.05;

– найдено: С 73.63; Н 9.85; N 5.02.

Синтез (1*S*,2*S*,4*R*)-2-((4-фторбензил)амино)-4-изопропил-1-метилциклогексан-1,4-диола (151).

Реакция проводилась между эпокси спиртом (149) и 4-фторбензиламином при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Соединение (151) очищали колоночной хроматографией с использованием системы растворителей гексан/этилацетат = 1:1.



Соединение (151): 198 мг (выход 67%); белый порошок;  $T_{\text{пл.}}$ : 76-77°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 0.92 (6H, дд,  $J = 1.25, 6.85$  Гц), 1.24 (3H, с), 1.32-1.40 (1H, м), 1.42-1.49 (1H, м), 1.58 (1H, септет,  $J = 6.85$  Гц), 1.67 (1H, дт,  $J = 2.80, 14.26$  Гц), 1.76-1.91 (2H, м), 1.95 (NH, уш. с), 2.10 (1H, дд,  $J = 3.23, 14.23$  Гц), 3.51 (1H, с), 3.64 (2H, дд,  $J = 11.94, 14.30$  Гц), 3.77 (OH-4, уш. с), 6.97 (2H, т,  $J = 8.68$  Гц), 7.26 (2H, дд,  $J = 5.68, 8.38$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.8 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 16.65, 16.71, 23.35, 26.48, 29.52, 33.90, 38.31, 45.29, 55.27, 74.46, 75.33, 115.01 и 115.17 (д), 129.48 и 129.55 (д), 137.15 и 137.17 (д), 160.86 и 162.80 (д).

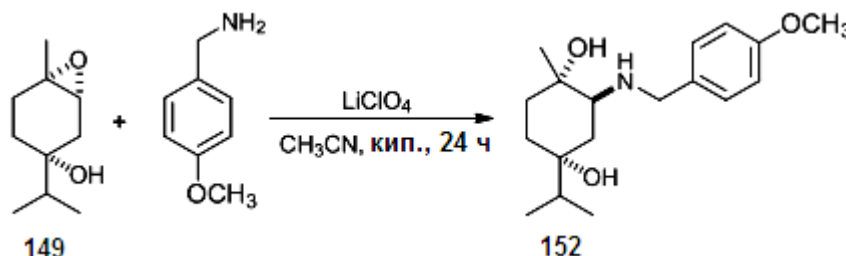
Элементный анализ для  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FNO}_2$ :

– вычислено: С 69.12; Н 8.87; F 6.43; N 4.74;

– найдено: С 69.15; Н 8.83; F 6.45; N 4.72.

*Синтез (1S,2S,4R)-4-изопропил-2-((4-метоксибензил) амино)-1-метилциклогексан-1,4-диола (152).*

Реакция проводилась между эпокси спиртом (149) и 4-метоксибензиламином при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Соединение (152) очищали колоночной хроматографией с использованием системы растворителей гексан/этилацетат =1:1.



Соединение (152): 204 мг (выход 66%); желтый порошок;  $T_{пл.}$ : 93-94°C.

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (м.д.): 0.94 (6H, д,  $J = 6.85$  Гц), 1.26 (3H, с), 1.34-1.44 (1H, м), 1.44-1.54 (1H, м), 1.61 (1H, септет,  $J = 6.85$  Гц), 1.68 (1H, дт,  $J = 2.60, 14.20$  Гц), 1.79-1.93 (2H, м), 2.13 (1H, дд,  $J = 3.15, 14.31$  Гц) + 2.15 (NH, с), 3.54 (1H, с), 3.64 (2H, дд,  $J = 12.50, 12.81$  Гц), 3.80 ( $OCH_3$ , с) + 3.82 (ОН-4, с), 3.86 (2H, д,  $J = 8.55$  Гц), 6.86 (2H, д,  $J = 8.55$  Гц), 7.25 (2H, д,  $J = 8.50$  Гц).

$^{13}C$  ЯМР (125.8 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (м.д.): 16.67, 16.74, 23.29, 26.49, 29.51, 33.91, 38.26, 45.36, 55.18, 55.31, 74.48, 75.28, 113.77, 129.20, 133.60, 158.54.

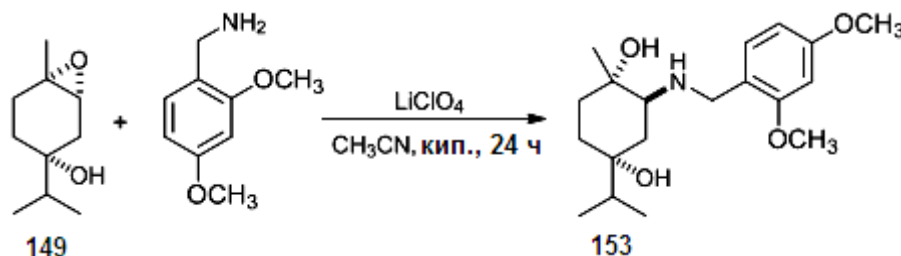
Элементный анализ для  $C_{18}H_{29}NO_3$ :

– вычислено: С 70.32; Н 9.51; N 4.56;

– найдено: С 70.33; Н 9.50; N 4.58.

*Синтез (1S,2S,4R)-2-((2,4-диметоксибензил) амино)-4-изопропил-1-метилциклогексан-1,4-диола (153):*

Реакция проводилась между эпокси спиртом (149) и 2,4-диметоксибензиламином при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Соединение (153) очищали колоночной хроматографией с использованием системы растворителей гексан/этилацетат =3:2.



Соединение (153): 250 мг (выход 74%); белый порошок;  $T_{пл.}$ : 113-114°C.

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (м.д.): 0.90 (6H, дд,  $J = 2.45, 6.85$  Гц), 1.23 (3H, с), 1.33-1.43 (1H, м), 1.45-1.53 (1H, м), 1.57 (1H, септет,  $J = 6.85$  Гц), 1.66 (1H, дт,  $J = 2.95, 14.41$  Гц), 1.80 (2H, дублет квинт.,  $J = 2.88, 13.22$  Гц), 2.01 (1H, дд,  $J = 3.05, 14.45$  Гц), 2.09 (NH, уш. с), 3.59 (3H, с), 3.65 (ОН, уш. с), 3.78

(2OCH<sub>3</sub>, д, J = 2.25 Гц), 6.41 (1H, д, J = 2.35 Гц), 6.42 (1H, д, J = 1.70 Гц), 7.15 (1H, дд, J = 1.70, 7.15 Гц).

<sup>13</sup>C ЯМР (125.8 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.д.): 16.67, 16.71, 22.89, 26.47, 29.55, 33.95, 38.14, 40.79, 55.15, 55.23, 55.40, 74.19, 75.10, 98.56, 103.95, 121.87, 130.20, 158.41, 159.94.

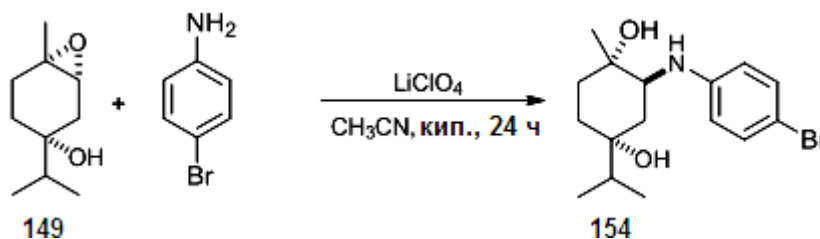
Элементный анализ для C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>:

– вычислено: С 67.63; Н 9.26; N 4.15;

– найдено: С 67.66; Н 9.23; N 4.15.

*Синтез (1S,2S,4R)-2-((4-бромфенил) амино)-4-изопропил-1-метилциклогексан-1,4-диола (154):*

Реакция проводилась между эпокси спиртом (149) и 4-броманилином при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Соединение (154) очищали колоночной хроматографией с использованием системы растворителей гексан/этилацетат =1:1.



Соединение (154): 270 мг (выход 79%); бледно-желтое полутвердое вещество.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.д.): 0.90 (6H, дд, J = 3.40, 6.85 Гц), 1.35 (3H, с), 1.38-1.51 (1H, м), 1.56 (1H, септет, J = 6.85 Гц), 1.68-1.73 (2H, м), 1.74-1.79 (1H, м), 1.88 (1H, дд, J = 3.13, 14.59 Гц), 1.93 (NH, уш. с), 1.98-2.08 (1H, м), 3.20 (OH-1, уш. с), 3.88 (1H, с), 3.99 (OH-4, уш. с), 6.55-6.60 (2H, м), 7.18-7.22 (2H, м).

<sup>13</sup>C ЯМР (125.8 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.д.): 16.55, 16.56, 23.37, 28.29, 29.68, 33.70, 38.33, 56.42, 73.16, 75.06, 110.21, 118.48, 131.81, 145.38.

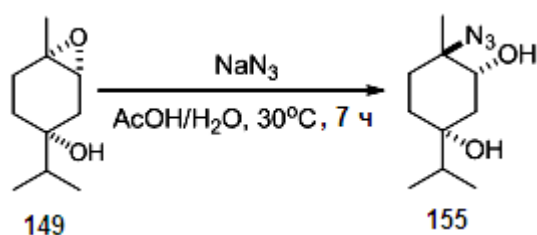
Элементный анализ для C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>2</sub>:

– вычислено: С 56.15; Н 7.07; Br 23.35; N 4.09;

– найдено: С 56.13; Н 7.04; Br 23.38; N 4.11.

*Синтез (1R,3R,4R)-4-азидо-1-изопропил-4-метилциклогексан-1,3-диола (155):*

Оксид терпинен-4-ола (149) (2,92 г, 17 ммоль) добавляли к раствору NaN<sub>3</sub> (7,15 г, 110 ммоль) в 65 мл 40% водной уксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 7 ч при 30°C. В конце реакции смесь обрабатывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×50 мл), затем избыток уксусной кислоты нейтрализовали NaOH (10%). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под пониженным давлением. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием системы растворителей гексан/этилацетат =9:1.



Соединение (155): 1,94 г (выход 54%); бесцветное полутвердое вещество.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 0.89 (6H, д,  $J = 6.90$  Гц), 1.40 (3H, с), 1.42-1.55 (2H, м), 1.56 (1H, септет,  $J = 6.90$  Гц), 1.67 (1H, тд,  $J = 4.10, 13.76$  Гц), 1.74 (1H, дт,  $J = 2.68, 14.61$  Гц), 1.82 (1H, дд,  $J = 3.18, 14.58$  Гц), 1.90 (ОН, уш. с), 1.98 (1H, тд,  $J = 4.08, 14.03$  Гц), 3.51 (1H, с), 4.25 (ОН, уш. с).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.8 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 16.58, 16.60, 22.27, 26.59, 29.82, 33.68, 38.49, 63.64, 72.70, 75.22.

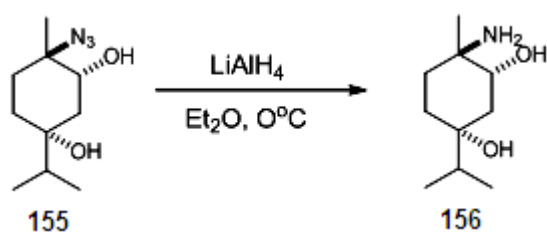
Элементный анализ для  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ :

– вычислено: С 56.32; Н 8.98; N 19.70;

– найдено: С 56.34; Н 8.96; N 19.71.

*Синтез (1R,3R,4R)-4-амино-1-изопропил-4-метилциклогексан-1,3-диола (156):*

Азидодиол (155) (1,75 г, 8,20 ммоль) растворяли в безводном  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 мл), перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в ледяной бане и добавляли постепенно  $\text{LiAlH}_4$  (0,38 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, после чего избыток  $\text{LiAlH}_4$  удалили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь фильтровали через слой целита, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали в вакууме. Полученный концентрат очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием системы растворителей  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=3:2$ .



Соединение (156): 1,46 г (выход 95%); бесцветные кристаллы;  $T_{\text{пл.}}=104-105^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 0.89 (6H, д,  $J = 6.90$  Гц), 1.40 (3H, с), 1.42-1.55 (2H, м), 1.56 (1H, септет,  $J = 6.90$  Гц), 1.67 (1H, тд,  $J = 4.10, 13.76$  Гц), 1.74 (1H, дт,  $J = 2.68, 14.61$  Гц), 1.82 (1H, дд,  $J = 3.18, 14.58$  Гц), 1.90 (ОН, уш. с), 1.98 (1H, тд,  $J = 4.08, 14.03$  Гц), 3.51 (1H, с), 4.25 (ОН, уш. с).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (125.8 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.д.): 16.58, 16.60, 22.27, 26.59, 29.82, 33.68, 38.49, 63.64, 72.70, 75.22.

Элементный анализ для  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ :

– вычислено: С 64.13; Н 11.30; N 7.48;

– найдено: С 64.15; Н 11.32; N 7.45.

## 2.7 Методика определения биологической активности

### *Методика определения цитотоксической активности*

Делительную воронку на 55 мл заполняют искусственной морской водой, добавляют 200 мг яиц *Artemia salina* и выдерживают в течение 3-х дней при мягкой подаче воздуха до высвобождения рачков из яиц. Одну сторону трубы покрывают алюминиевой фольгой, и 5 мин спустя, личинки, которые собираются на яркой стороне делительной воронки, вынимают пипеткой Пастера.

20-40 личинок помещают в 990 мл морской воды в каждой из 24 микроплошек. Подсчитывание мертвых личинок производится под микроскопом. Добавляют по 10 мл раствора диметилсульфоксида на 10 мг/мл образца. В качестве препарата сравнения используют актиномицин Д или стауроспорин. Для отрицательного контроля добавляют только 10 мл ДМСО. После 24 ч инкубации и дальнейшем выдерживании микроплошки в течение 24 ч (для обеспечения неподвижности) подсчитывают мертвые личинки под микроскопом.

Смертность Р определяют по следующей формуле (2):

$$P = \frac{A-N-B}{Z} \times 100 \quad (2)$$

где А - количество мертвых личинок после 24 ч;

Н - количество мертвых личинок до проведения теста;

В - среднее количество мертвых личинок в отрицательном контроле;

Z - общее количество личинок.

### *Методика определение антирадикальной активности методом DPPH.*

Для определения ингибирования 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилрадикала (DPPH) к 0,1 мл исследуемого образца в диапазоне концентраций 0,1; 0,25; 0,5; 0,75; 1 мг/мл добавляют 3 мл  $6 \times 10^{-5}$  М раствора радикала. Исследования проводят в пробирках, завернутые в черный полиэтилен. После интенсивного перемешивания растворы оставляют в темноте и через 30 минут производят измерения оптической плотности при длине волны 520 нм. Значения величины антирадикальной активности (АРА) исследуемых соединений определяют по следующей формуле (3):

$$ARA (\%) = A_0 - A_t / A_0 \times 100 \quad (3)$$

где  $A_0$  - оптическая плотность контрольной пробы;

$A_t$  - оптическая плотность рабочего раствора.

Измерение оптической плотности исследуемых соединений производят при 520 нм на приборе Cary 60 UV-Vis. Полученную антирадикальную активность сравнивают с антирадикальной активностью бутилгидроксианизола (ВНА).

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

#### 3.1 Исследование компонентного состава эфирного масла *Juniperus sabina* L.

Надземную часть растения *Juniperus sabina* L. (можжевельник казацкий, семейство *Cupressaceae*) собирали в мае 2017 г. в окрестностях села Аксу-Аяулы Карагандинской области (87 км к югу от Караганды), РК.

Выделение эфирного масла из высушенных надземных частей растения осуществлялось методом гидродистилляции на полупромышленном аппарате Alfa Ether 7У. Для определения компонентного состава эфирных масел применялся метод газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Изучение химического состава ЭМ проводилось с целью выявления основных компонентов и их количественного содержания. Стоит отметить, что компонентный состав ЭМ данных растений был изучен ранее [17, С. 32; 126].

Выход эфирного масла в пересчете на воздушно-сухое сырье составило 0.95%. Хроматограмма эфирного масла *Juniperus sabina* L. представлена на рисунке 26.

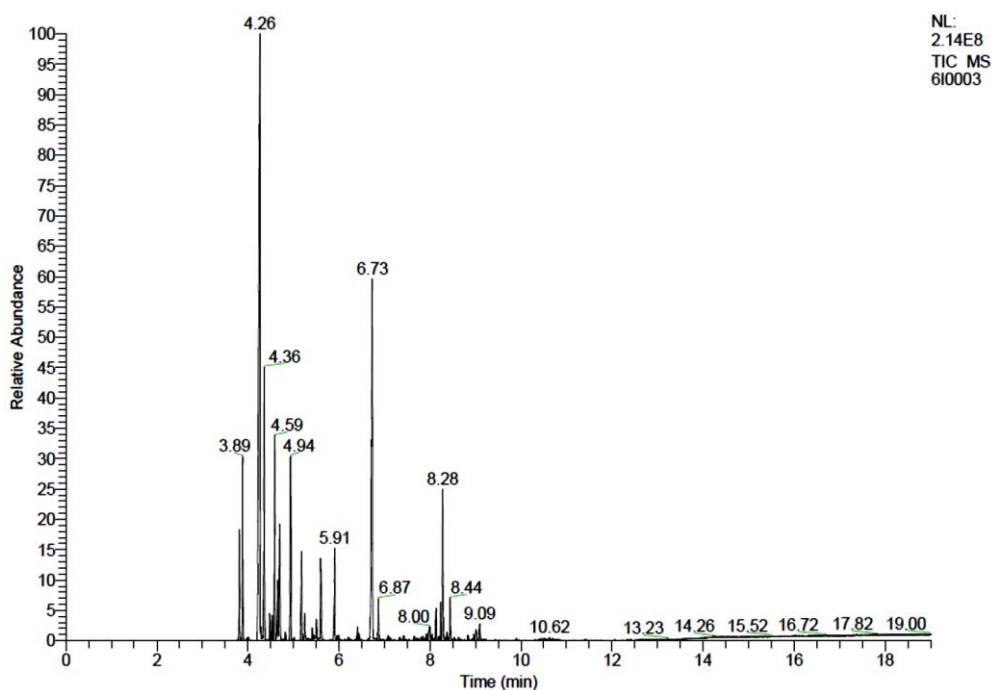
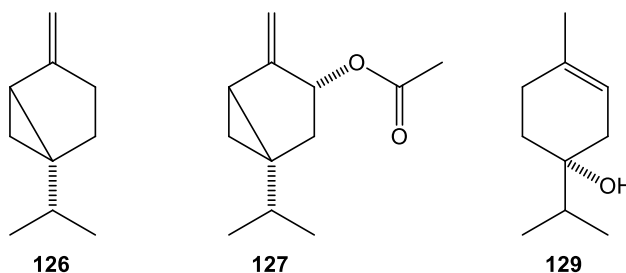


Рисунок 26 – Хроматограмма эфирного масла *Juniperus sabina*



Летучий состав *Juniperus sabina* L. содержит высокую долю сабинена (126) – 37.92%, транс-сабинил ацетата (127) – 31.47% и терпинен-4-ола (129) – 10.87%.

Компонентный состав эфирного масла с указанием индексов удерживания и относительного содержания веществ приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Состав эфирного масла *Juniperus sabina*

RI	Компонент	Содержание, %	RI	Компонент	Содержание, %
931	$\beta$ -Туйен	0.40	1195	4-цис-Деценаль	0.18
939	1R- $\alpha$ -Пинен	1.97	1235	L-изопулегол	0.13
976*	Сабинен	37.92	1261	(S)-(-)-Метил цитронеллат	0.11
980	(-)- $\beta$ -Пинен	0.14	1273	10-Ундецил-1-ол	1.15
991	Мирцен	2.48	1285	Сафрол	0.12
1011	3-Карен	0.37	1286	Изотуйил ацетат	0.25
1018	$\alpha$ -Терпинен	0.48	1287	транс-Линалил ацетат	0.28
1026	о-Цимол	0.19	1290*	транс-Сабинил ацетат	31.47
1030	L-Лимонен	1.56	1323	Метил геранат	0.08
1061	$\gamma$ -Терпинен	0.73	1350	Терпинил ацетат	0.62
1067	цис-Сабинен гидрат	0.10	1495	$\alpha$ -Мууролен	0.08
1086	Терпинолен	0.47	1513	$\gamma$ -Кадинен	0.08
1095	транс-Сабинен гидрат	0.20	1534	$\beta$ -Кадинен	0.47
1096	3-Туйанон	0.10	1541	цис-Ланцеол	0.08
1098	Линалол	1.82	1549	Элемол	0.17
1102	$\alpha$ -Туйон	1.19	1578	Гермакрен D-4-ol	0.08
1121	цис-2-p-Ментен-1-ол	0.15	1627	Эпикубебол	0.39
1133	(+)-Изотуйол	0.26	1640	Эпи- $\alpha$ -кадинол	0.71
1139	цис-Сабинол	1.10	1645	$\alpha$ -Мууролол	0.61
1175*	R-4-терпинеол	10.87	1875	транс-Сесквисабинен гидрат	0.08
1189	Терпинеол	0.34	2302	Абиета-7,13-диен-3-он	0.10
Итого					100%
*выделены основные компоненты					

Таким образом, методом хромато-масс спектрометрии был исследован компонентный состав эфирного масла можжевельника казацкого, в результате чего идентифицировано 42 соединения, составляющих 100% летучего состава, из которого на долю монотерпенов приходится 46.52%, на монотерпеноиды – 48.38%, на сесквитерпены – 0.63% и на сесквитерпеноиды – 2.12%.

### 3.2 Препаративное извлечение и очистка монотерпеноидов

Наша цель заключалась в разработке эффективной процедуры для препаративного разделения кислородсодержащих монотерпенов ЭМ, которые позволили бы выделить вещества с чистотой не менее 95% в количествах



(более 1 г), достаточных для использования в качестве исходных соединений при химической трансформации.

### 3.2.1 Выделение сабинил ацетата и R-терпинен-4-ола из эфирного масла *Juniperus sabina* L.

Процесс извлечения монотерпенов из эфирного масла был осуществлен с применением методов дистилляции и хроматографии [127].

Нами был испробован метод тонкопленочной молекулярной дистилляции для фракционирования эфирного масла можжевельника казацкого [128]. Процесс разделения начинался с постепенного введения эфирного масла (фиолетовый) под вакуумом (50 МБар) в дистиллятор (рисунок 27), где оно переходило в очень тонкую пленку за счет вращающегося специального инструмента в цилиндре, в результате которого происходило быстрое испарение с поверхности. Нагретые стены (оранжевый) до 50°C и высокий вакуум (желтый) приводили в действие более летучие компоненты, дистиллят (красный), к близко расположенному внутреннему конденсатору, тогда как менее летучие компоненты, остатки (синий), продолжали стекать вниз по цилиндру. В зависимости от применения желаемым продуктом является либо дистиллят, либо остаток [128, Р. 161]. В нашем случае это была остаточная фракция. Температура конденсатора поддерживалась в пределах 5-5.5°C. Исходный объем масла до перегонки составлял 100 мл. После процесса перегонки получили 2 фракций (дистиллят и остаток) с объемным соотношением 55/45%, соответственно.

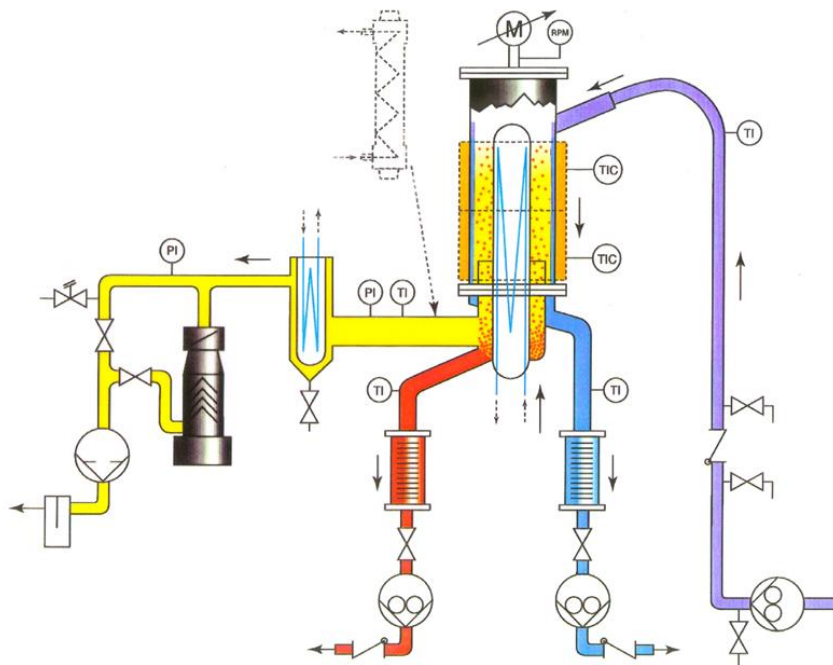


Рисунок 27 – Процесс разделения эфирного масла на тонкопленочном молекулярном дистилляторе WFS-2J-2 Pore

На втором этапе с помощью газохроматографического (ГХ-МС) анализа с масс детектором было установлено отсутствие целевых монотерпеноидов в



легкой фракции, а содержание сабинил ацетата и терпинен-4-ола в тяжелой (остаточной) фракции установлено как ~ 60% и ~ 20%, соответственно.

Вся технология извлечения сабинил ацетата и терпинен-4-ола из эфирного масла представлена на рисунке 28.

Простейшим и наиболее эффективным методом фракционирования терпеноидов является их распределительная хроматография на силикагеле. При разделении на колонке с силикагелем смеси веществ с близкими полярностями, таких как монотерпеновые углеводороды, используется изократическое элюирование пентаном. Сбор нескольких мелких фракций приводит к разделению или обогащению определенных веществ в разных фракциях. На третьем этапе нами была проведена колоночная хроматография 45 мл остаточной фракции на силикагеле марки Merck Kieselgel 60, соотношение вещества и сорбента ~ 1:20. Элюирующая система состояла из гексана и этилацетата, в процессе разделения процентное содержание последнего увеличивали, т.е. повышали полярность системы. При элюировании системой состоящей по объему из 3% этилацетата и 97% гексана был выделен сабинил ацетат (127) = 27 мл (>98% согласно ГХ-МС анализу), а при 8% содержании этилацетата – терпинен-4-ол (129) = 9 мл (>95% согласно ГХ-МС анализу) [129, 130].

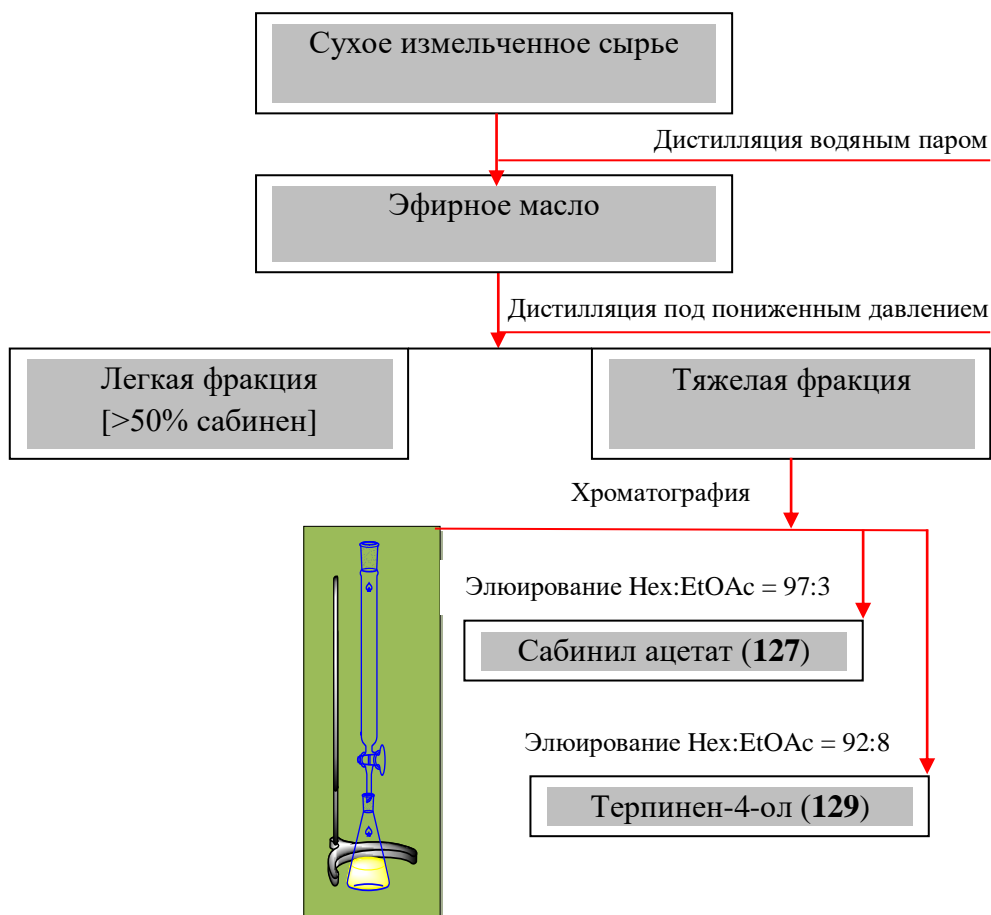


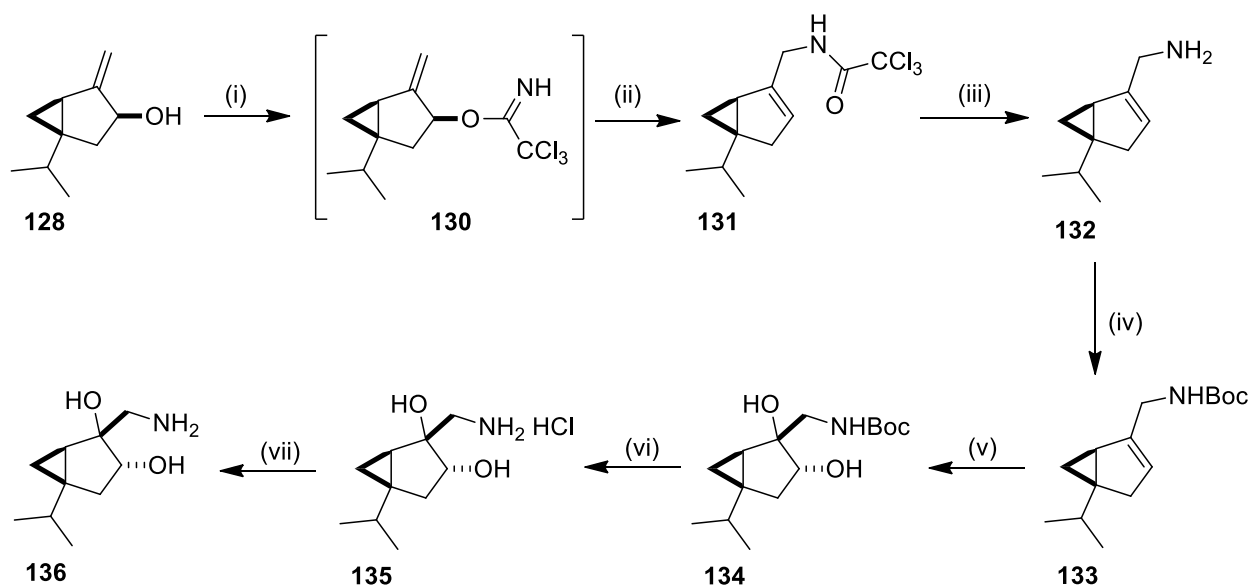
Рисунок 28 – Технология извлечения монотерпеноидов из эфирного масла *Juniperus sabina* L.

### 3.3 Стереоселективный синтез хиральных би- и тридентатных лигандов на основе (+)-сабинола, определение их тонкой структуры и практическое применение

Нами были получены ряд хиральных ди- и трифункциональных синтонов на основе сабинановой системы, такие как 3-амино-1,2-диолы, диолы и триолы, синтез которых проводился на основе монотерпеноида (+)-сабинола, выделенного из природного источника [131]. Мы также решили оценить полученные синтоны в качестве катализаторов в асимметричной реакции присоединения  $\text{Et}_2\text{Zn}$  к бензальдегиду. Полученные аминокдиолы, диолы и триолы также могут служить полезными строительными блоками для синтеза новых гетероциклических систем и биологически активных соединений [132, 133].

#### 3.3.1 Синтез и трансформационные превращения 3-амино-1,2-диолов на основе (+)-сабинола

Сабинол (*128*) превращался в трихлорацетимидат (*130*) в присутствии трихлорацетонитрила и 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена в качестве сильного основания (рисунок 29). Реакция перегруппировки Овермана [134] соединения (*130*) путем нагревания в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  привело к амиду (*131*). Поскольку были обнаружены трудности при снятии защиты с N-трихлорацетиламинокдиолов в похожих исследованиях [135], мы изменили защитную группу на *трет*-бутилкарбонатную (Boc) в двухстадийном процессе через енамин (*132*) [136].



i –  $\text{CCl}_3\text{CN}$ , ДБУ, безводн  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , к.т., 2 ч; ii – безводн  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , безводн ксилол, кип, 12 ч, 77%; iii – 2 N водн  $\text{NaOH}$ ,  $\text{EtOH}$ , к.т., 2 ч, 72%; iv –  $\text{Boc}_2\text{O}$ , ТЭА, ДМАП, ТГФ, к.т., 22 ч, 95%; v –  $\text{OsO}_4$ , NMO, ацетон/ $\text{H}_2\text{O}$ , к.т., 12 ч, 93%; vi – 5% водн  $\text{HCl}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , к.т., 24 ч, 77%; vii – 15% водн  $\text{KOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , к.т., 83%

Рисунок 29 – Синтез 3-амино-1,2-диолов на основе (+)-сабинола

Стереоспецифическое дигидроксилирование (*133*) с применением системы из OsO<sub>4</sub> и N-метилморфолин N-оксида продуцировал защищенный (1R,2R,3R,5R)-аминодиол (*134*) в виде единственного диастереомера (на основе исследования <sup>1</sup>H-ЯМР спектра реакционной смеси). Катализируемое кислотой удаление защитной группы привело к получению первичного аминодиол гидрохлорида (*135*) с общим выходом 41%.

Относительную конфигурацию соединения (*134*) определяли спектральным анализом NOESY [137]. Наблюдались явные корреляции ядерных эффектов Оверхаузера между метильными группами изопропильной группы в положении 5 и H-1, OH-2, а также между H-6 и H-3, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Согласно этим пространственным взаимодействиям, структура соединения (*134*) была установлена, как показано на рисунке 30.

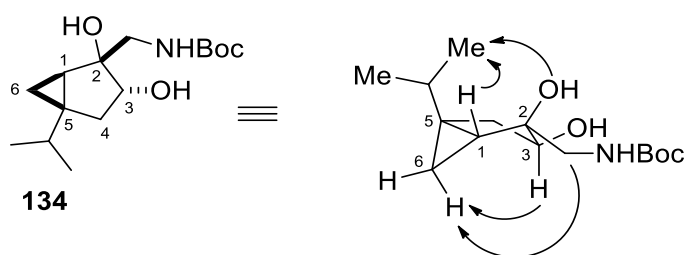
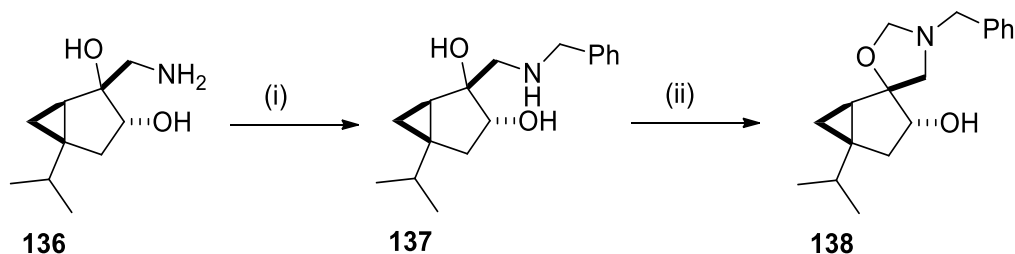


Рисунок 30 – Определение относительной конфигурации соединения (*134*) по NOESY спектру

Аминодиол (*136*) трансформировали в N-бензильное производное (*137*) путем восстановительного алкилирования за счет конденсации с бензальдегидом с последующим восстановлением боргидридом натрия (рисунок 31). Затем была исследована региоселективность кольцевого замыкания соединения (*137*) с формальдегидом. Реакция оказалась высоко региоселективной, в результате чего был получен только спирооксазолидин (*138*), тогда как конденсированная 1,3-оксазиновая структура не была обнаружена из неочищенного продукта с помощью <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии.



i – PhCHO, абс EtOH, 2 ч, потом NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 48 ч, к.т., 56%; ii – 35% водн CH<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O, к.т., 1 ч, 90%

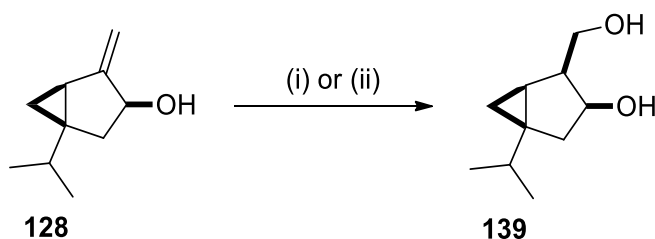
Рисунок 31 – Трансформационные превращения 3-амино-1,2-диолов на основе (+)-сабинола

Это наблюдение показывает сходство с более ранними результатами, полученные в результате замыкания кольца 3-амино-1,2-диола на основе пинана [138], и контрастирует с аналогами на основе карана [139, 140].

### 3.3.2 Синтез и трансформационные превращения диолов и триолов на основе (+)-сабинола

Поскольку диолы и триолы на основе монотерпенов могут служить в качестве хиральных катализаторов или могут быть использованы в качестве отличных исходных материалов для синтеза более сложных 1,3-гетероциклов [141, 142], мы решили изучить получение и некоторые превращения диолов и триолов на основе (+)-сабинола (128).

Реакция гидроборирования сабинола (128) с  $\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$  или  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  с последующей обработкой  $\text{H}_2\text{O}_2$  привела к цис-бициклическому диолу (139) в высоко стереоспецифической реакции. Помимо спектрального анализа NOESY относительная конфигурация (139) определялась рентгеноструктурным методом анализа (рисунок 32).



i –  $\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$ , TGF,  $0^\circ\text{C}$  до к.т., 2.5 ч, после  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ , TGF, к.т., 30 мин, 47%;  
 ii –  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ , TGF,  $0^\circ\text{C}$  до к.т., 18 ч, после  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ , TGF, к.т., 30 мин, 70%

Рисунок 32 – Синтез диола (139)

Плоскости двух циклов в структуре (139) образуют угол  $76,90(14)^\circ$ . Циклопентановое кольцо имеет конформацию конверта с атомом C1 в вершине. Заместитель O6-H6 занимает аксиальное положение, тогда как заместители изопропил и O8-H8 находятся в экваториальных положениях. В кристаллической упаковке обе гидроксильные группы участвуют в водородных связях [ $\text{O}6 \dots \text{O}8(-1/2+x, -1/2-y, 1-z) = 2.6796(18) \text{ \AA}$ ,  $\text{O}8 \dots \text{O}6(1+x, y, z) = 2.7223(16) \text{ \AA}$ ], что приводит к двойной цепи молекул, вращающихся в направлении оси *a* (рисунок 33).

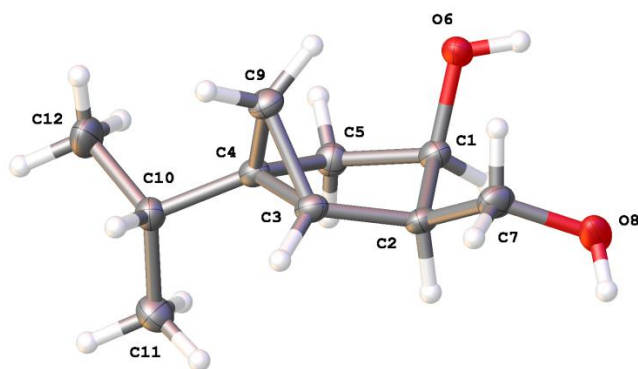
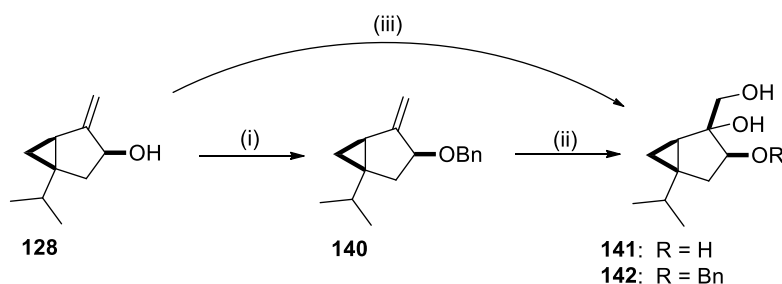


Рисунок 33 – Кристаллическая структура соединения (139)

Синтез триолов на основе сабинановой системы также начинался с (+)-сабинола (128). Для этого исходную молекулу подвергали химической реакции с системой OsO<sub>4</sub>/N-метилморфолин N-оксид, что обеспечивал триол (141) в качестве единственного продукта в высоко стереоспецифической реакции. Чтобы сравнить каталитическое значение гидроксильных функций, O-бензильное производное (142) получали бензилированием (+)-сабинола (128) бензилбромидом с последующим стереоспецифическим дигидроксилированием (рисунок 34).



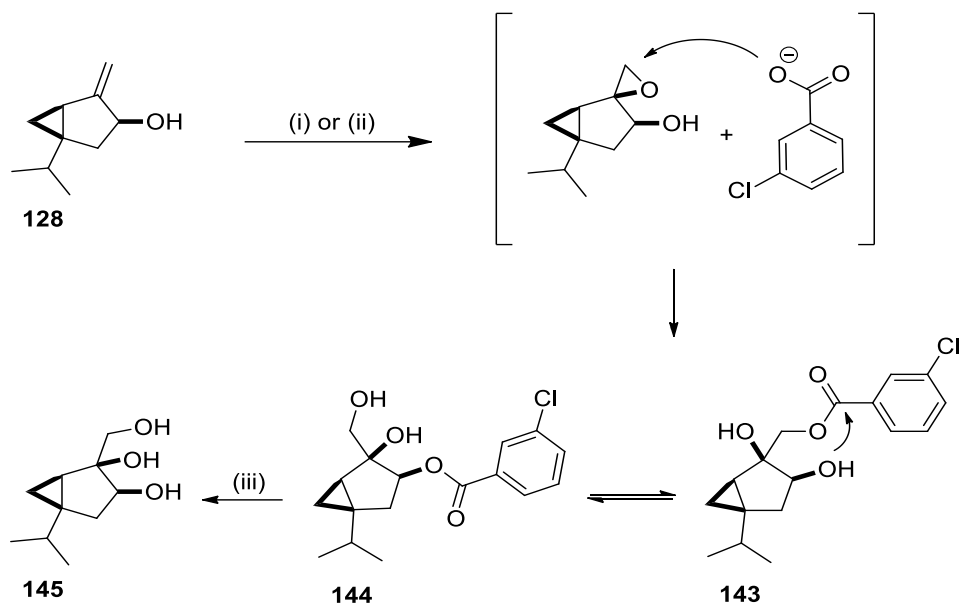
i – BnBr, NaN, ТГФ, кип, 1 ч, 92%; ii-iii – OsO<sub>4</sub>, NMO, ацетон/Н<sub>2</sub>О, к.т., 12 ч, 44-81%

Рисунок 34 – Синтез триолов на основе сабинановой системы

Реакция сабинола (128) с m-ХПБК не дала желаемого эпоксида. Было предположено, что образовавшийся эпоксид подвергался процессу открытия кольца *in situ* после электрофильной атаки сформированной m-хлорбензойной кислоты, приводящей к сложному эфиру (143) (рисунок 35) [143-145].

Промежуточный эпоксид не мог быть изолирован даже при применении различных условий, таких как температура, NaHCO<sub>3</sub> или Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, или буферные растворы. Для соединения (143) наблюдалась ацильная миграция его структурному изомеру (144) в обычных условиях. Интересно отметить, что в условиях слабощелочной обработки (насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub>) образовывался только изомер (144), тогда как, применяя сильные щелочные условия (10% раствор NaOH), – смесь из двух региоизомеров. Ацильная миграция чистых продуктов также может наблюдаться при <sup>13</sup>C-ЯМР-анализе в

растворе  $\text{CDCl}_3$ . Следует отметить, что Гарсайд в своей работе сообщал о сходной реакции сабинола с надуксусной кислотой; однако они наблюдали перегруппировку цикла и образование ацетил-*p*-ментан-1,2,4-триола [146].



i – *m*-ХПБК,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  буф. *p-p*, (pH = 9.2), к.т., 1 ч, обработка 10%  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ , 37% (смесь 143 и 144); ii – *m*-ХПБК,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  буф. *p-p* (pH = 9.2), к.т., 1 ч, обработка насыщ. *p-p*  $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ , 38% (144); iii – 10%  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{EtOH}$ , к.т., 30 мин, 91%

Рисунок 35 – Реакция сабинола (128) с *m*-ХПБК

Доказательством того, что соединения (143) и (144) являются региоизомерами, является получение одного и того же продукта (145) при их гидролизе в щелочных условиях. Относительная конфигурация триола (145) была установлена спектральным анализом NOESY, и выяснилось, что соединение (145) является диастереоизомером триола (141).

### 3.3.3 Спектральный анализ производных (+)-сабинола

Доказательство химических структур новых синтезированных би- и тридентантных лигандов на основе (+)-сабинола (128) осуществлялось с помощью  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров. Абсолютные конфигурации молекул и положения атомов были установлены с помощью двумерных спектров ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HSQC, HMBC, NOSY). Данные по  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрам производных сабинола обобщены и представлены в таблицах 6-9.

*Амид, амины и 3-амино-1,2-диола на основе сабинола*

*Соединение (131).* В спектре ПМР (Приложение А), записанного в  $\text{CDCl}_3$ , наблюдаются следующие синглеты: сигнал при 5.13 м.д. принадлежит химическому сдвигу (ХС) протона  $=\text{CH}$  кратной связи, а при 6.79 м.д. – протону амидной группы. Мультиплету в области 1.39-1.52 м.д. соответствуют протоны двух  $\text{CH}$ -групп в 1-ом и 8-ом положениях. Метильные протоны изопропильной группы дают два дублета в областях 0.90 и 0.95 м.д. Сигналы протонов  $\text{CH}_2$ -групп характеризуются следующими ХС: а) дублет и дублет

дублетов при 2.25 и 2.45 м.д. соответствуют протонам в 4-ом положении углеродного атома; б) триплет и дублет дублетов при 0.08 и 0.84 м.д. характерны протонам в 6-ом положении; в) мультиплет в области 3.98-4.16 м.д. относится протонам СН<sub>2</sub>-группы в 7-ом положении.

В спектре <sup>13</sup>С ЯМР (Приложение А) резонансы при 21.8 и 36.4 м.д. относятся вторичным углеродам соответственно в 6 и 4-ом положениях. Углерод, связанный с амидной группой, имеет ХС 41.8 м.д. Сигналы при 19.8 и 20.1 м.д. принадлежат углеродам метильных групп, тогда как третичные атомы углерода в 1, 3 и 8-ом положениях отмечаются соответствующими ХС 28.4, 124.0 и 32.8 м.д. Четвертичным углеродам во 2 и 5-ом положениях принадлежат сигналы при 144.1 и 34.0 м.д. Также наблюдаются характерные сигналы трихлорацетамидной группы: 92.9 м.д. (-ССl<sub>3</sub>) и 161.8 м.д. (=C=O).

*Соединение (132).* В спектре ПМР (Приложение Б), записанного в CDCl<sub>3</sub>, сигналы протонов СН<sub>2</sub>-групп характеризуются следующими ХС: а) дублет и дублет дублетов при 2.22 и 2.41 м.д. соответствуют протонам в 4-ом положении углеродного атома; б) триплет и дублет дублетов при 0.05 и 0.80 м.д. характерны протонам в 6-ом положении; в) дублет дублетов при 3.37 м.д. относится протонам СН<sub>2</sub>-группы в 7-ом положении. Метильные протоны изопропильной группы дают два дублета в областях 0.90 и 0.95 м.д. Синглет в области 5.13 м.д. принадлежит ХС протона =СН кратной связи. Мультиплету в области 1.41-1.47 м.д. соответствуют протоны NH<sub>2</sub>-группы, а также протоны двух СН-групп в 1-ом и 8-ом положениях.

В спектре <sup>13</sup>С ЯМР (Приложение Б) резонансы при 21.7 и 36.4 м.д. относятся вторичным углеродам соответственно в 6 и 4-ом положениях. Углерод, связанный с аминогруппой, имеет ХС 42.7 м.д. Сигналы при 19.8 и 20.1 м.д. принадлежат углеродам метильных групп, тогда как третичные атомы углерода в 1, 3 и 8-ом положениях отмечаются соответствующими ХС 28.7, 119.9 и 32.8 м.д. Четвертичным углеродам во 2 и 5-ом положениях принадлежат сигналы при 151.2 и 33.7 м.д.

*Соединение (133).* В ПМР спектре (Приложение В), записанного в CDCl<sub>3</sub>, наблюдаются синглеты при 3.81 м.д. для двух протонов метиленовой группы в 7-ом положении, 4.59 м.д. для протона аминогруппы и 5.15 м.д. для водорода при кратной связи. В области 1.44-1.47 м.д. расположен мультиплет, которому соответствуют два протона от двух СН-групп, расположенные в 1 и 8-ом положениях. 9 метильных протонов *трет*-бутилкарбонатной (Вос) защитной группы резонируют в качестве синглета при 1.45 м.д. Остальные сигналы сопоставимы с теми, которые описаны для соединения (132).

В спектре <sup>13</sup>С ЯМР (Приложение В) наблюдаются сигналы, характерные для углеродов *трет*-бутилкарбонатной (Вос) защитной группы: карбонильная группа (=C=O) имеет сигнал при 155.9 м.д., другой четвертичный углерод при эфирной связи (-O-C≡) резонирует при 79.2 м.д., а три метиловых углерода дают один сигнал при 28.4 м.д. Остальные сигналы сопоставимы с теми, которые описаны для соединения (132).

*Соединение (134).* В ПМР спектре (Приложение Г), записанного в CDCl<sub>3</sub>, наблюдаются синглеты при 5.03 м.д. для протона аминогруппы и при 1.45 м.д.

для девяти метильных протона *трет*-бутилкарбонатной (Вос) защитной группы. Протоны при третичных атомах углерода характеризуются следующими химическими сдвигами: а) дублет дублетов при 1.19 м.д. для протона в 1-ом положении; б) септет при 1.34 м.д. для протона в 8-ом положении; в) триплет при 3.58 м.д. является сигналом водорода, расположенного рядом с гидроксильной группой. По два дублет дублетных сигнала наблюдаются для протонов  $\text{CH}_2$ -групп в 4-ом (при 1.66 и 2.05 м.д.) и 7-ом положениях (при 3.22 и 3.30 м.д.). Два водорода в 6-ом положении отмечаются наличием дублет дублетного сигнала при 0.30 м.д. и мультиплета в области 0.38-0.44 м.д. Метильные протоны изопропильной группы дают два дублета в области 0.88 и 0.97 м.д. Сигналы протонов гидроксильных групп не проявлены в спектре ПМР из-за их способности обмена с дейтерием растворителя.

В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР (Приложение Г) резонансы при 73.3 и 80.0 м.д. относятся углеродам, которые связаны с гидроксильными группами, соответственно в 3 и 2-ом положениях. Углерод при аминогруппе имеет химический сдвиг 47.0 м.д. Сигналы при 19.7 и 19.8 м.д. принадлежат метильным углеродам изопропильной группы, тогда как третичные атомы углерода в 1 и 8-ом положениях имеют соответствующие химические сдвиги 28.9 и 32.6 м.д. Четвертичный углерод в 5-ом положении резонирует при 31.3 м.д. Вторичным углеродам в 4 и 6-ом положениях соответствуют сигналы при 34.4 и 13.3 м.д. Также имеются сигналы, характерные для *трет*-бутилкарбонатной (Вос) защитной группы: карбонильная группа ( $=\text{C}=\text{O}$ ) имеет сигнал при 157.7 м.д., другой четвертичный углерод при эфирной связи ( $-\text{O}-\text{C}\equiv$ ) резонирует при 79.1 м.д., а три метиловых углерода дают один сигнал при 28.4 м.д.

*Соединение (135)*. В ПМР спектре (Приложение Д), записанного в  $\text{D}_2\text{O}$ , наблюдается двухпротонный синглет при 3.10 м.д. для протонов  $\text{CH}_2$ -группы в 7-ом положении. Два водорода в 6-ом положении отмечаются наличием дублет дублетного сигнала при 0.41 м.д. и мультиплета в области 0.54-0.59 м.д. Дублет дублетов при 3.66 м.д. является сигналом водорода, расположенного рядом с гидроксильной группой в третьем положении. Сигналы протонов аминогруппы и двух гидроксильных групп не проявлены в спектре ПМР из-за их способности обмена с дейтерием растворителя. Остальные сигналы сопоставимы с теми, которые описаны для соединения (134), за исключением удаленных сигналов *трет*-бутилкарбонатной (Вос) защитной группы.

В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР (Приложение Д) резонансы при 72.8 и 77.0 м.д. относятся углеродам, которые связаны с гидроксильными группами, соответственно в 3 и 2-ом положениях. Углерод при аминогруппе имеет химический сдвиг 45.0 м.д. Остальные сигналы сопоставимы с теми, которые описаны для соединения (134), за исключением удаленных сигналов *трет*-бутилкарбонатной (Вос) защитной группы.

*Соединение (137)*. В ПМР спектре (Приложение Е), записанного в  $\text{CDCl}_3$ , наблюдается пятипротонный мультиплет при 7.26-7.36 м.д. для протонов фенильного ядра. Два дублетных сигнала характерны для протонов



метиленовой группы бензильного радикала (3.79 и 3.85 м.д.) и для  $\text{CH}_2$ -группы в 7-ом положении (2.62 и 2.91 м.д.). Химические сдвиги протонов в 4-ом положении представлены двумя дублет дублетными сигналами при 1.63 и 2.02 м.д. Два водорода в 6-ом положении отмечаются наличием дублет дублетного сигнала при 0.22 м.д. и мультиплета в области 0.32-0.36 м.д. Протоны при третичных атомах углерода характеризуются следующими химическими сдвигами: а) дублет дублетов при 1.14 м.д. для протона в 1-ом положении; б) септет при 1.32 м.д. для протона в 8-ом положении; в) триплет при 3.52 м.д. является сигналом водорода, расположенного рядом с гидроксильной группой. Метильные протоны изопропильной группы дают два дублета в областях 0.87 и 0.97 м.д. Сигналы протонов аминогруппы и двух гидроксильных групп не проявлены в спектре ПМР из-за их способности обмена с дейтерием растворителя.

В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР (Приложение Е) резонансы при 75.0 и 77.6 м.д. относятся углеродам, которые связаны с гидроксильными группами, соответственно в 3 и 2-ом положениях. Углерод в 7-ом положении при аминогруппе имеет химический сдвиг 55.0 м.д. Сигналы при 19.6 и 19.7 м.д. принадлежат метильным углеродам изопропильной группы, тогда как третичные атомы углерода в 1 и 8-ом положениях имеют соответствующие химические сдвиги 29.5 и 32.8 м.д. Четвертичный углерод в 5-ом положении резонирует при 31.7 м.д. Вторичным углеродам в 4 и 6-ом положениях соответствуют сигналы при 34.1 и 13.1 м.д. Для метиленового углерода бензильного радикала установлен химический сдвиг 54.2 м.д. Кроме того наблюдаются характеристические сигналы ароматического кольца: 127.2, 128.2, 128.5 и 139.7 м.д.

*Соединение (138).* В ПМР спектре (Приложение Ж), записанного в ДМСО, наблюдаются: дублет при 4.25 м.д. – сигнал протона гидроксильной группы и дублет дублетов при 3.41 м.д. – сигнал водорода, расположенного рядом с гидроксильной группой, которые имеют общую константу  $J=9.5$  Гц. Двухпротонный синглет с химическим сдвигом 3.75 м.д. является сигналом протонов метиленовой группы бензильного радикала. Протоны метиленового мостика между атомами кислорода и азота в оксазолиновом кольце характеризуются двумя дублетными сигналами при 4.13 и 4.41 м.д. Остальные сигналы сопоставимы с химическими сдвигами соединения (137).

В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР (Приложение Ж) резонансы при 74.2 и 86.7 м.д. относятся углеродам, которые связаны с кислородными атомами, соответственно в 3 и 2-ом положениях. Для метиленового углерода бензильного радикала установлен химический сдвиг 57.9 м.д. Углероды в оксазолиновом цикле резонируют при 58.0 м.д. и 87.3 м.д. ( $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}=\text{O}$ ). Остальные сигналы сопоставимы с химическими сдвигами соединения (137).

#### *Диолы и триолы на основе сабинола*

*Соединение (139).* В ПМР спектре (Приложение И), записанного в  $\text{CDCl}_3$ , наблюдаются мультиплеты в областях 0.95-0.99 и 2.46-2.53 м.д. для протонов в 1 и 2-ом положениях, соответственно; мультиплетам при 0.31-0.35 и 0.85-0.89 м.д. принадлежат два протона метиленовой группы циклопропанового кольца.

Триплет с химическим сдвигом 4.41 м.д. является сигналом протона при гидроксильной группе в 3-ем положении, тогда как два дублет дублетных сигнала при 3.83 и 3.90 м.д. принадлежат двум протонам при первичной спиртовой группе. Сигналы протонов двух гидроксильных групп не проявлены в спектре ПМР из-за их способности обмена с дейтерием растворителя.

В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР (Приложение И) углероды, связанные с кислородными атомами, соответственно в 3 и 7-ом положениях имеют химические сдвиги 73.3 и 62.5 м.д. Для третичных углеродов в 1 и 2-ом положениях молекулы характерны сигналы при 24.2 и 47.7 м.д.

*Соединение (140).* В ПМР спектре (Приложение К), записанного в  $\text{CDCl}_3$ , наблюдаются два синглетных сигнала при 4.88 и 5.11 м.д., характерные для протонов  $\text{CH}_2$ -группы при кратной связи. Протоны при третичных атомах углерода в положениях 1, 2 и 8 отмечаются химическими сдвигами при 1.64 м.д. (дублет дублетов), 4.08 м.д. (дублет) и 1.46 м.д. (септет), соответственно. Имеются также сигналы, характерные для бензильного радикала: два дублета при 4.32 и 4.57 м.д. принадлежат  $\text{CH}_2$ -группе, тогда как пятипротонный мультиплет в области 7.27-7.39 м.д. относится фенильному остатку.

В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР (Приложение К) установлены сигналы при кратной связи: четвертичный атом углерода во 2-ом положении имеет химический сдвиг 152.3 м.д., а вторичный углерод в 7-ом положении – 108.4 м.д. Характеристические резонансы для бензильного радикала: 69.8 м.д. для  $\text{CH}_2$ -группы, химические сдвиги 127.3, 127.7, 128.3 и 138.7 м.д. являются сигналами ароматических углеродов.

*Соединение (142).* В ПМР спектре (Приложение М), записанного в  $\text{CDCl}_3$ , наблюдаются сигналы, сопоставимые с сигналами соединения (140). Исключение составляют сигналы протонов  $\text{CH}_2$ -группы в 7-ом положении, для которых характерны два дублетных сигнала при 3.66 и 3.94 м.д. Сигналы протонов двух гидроксильных групп не проявлены в спектре ПМР из-за их способности обмена с дейтерием растворителя.

В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР (Приложение М) можно выделить сигналы углеродов, имеющие химические связи с атомами кислорода: 85.1, 85.8 и 65.2 м.д. – химические сдвиги атомов углерода во 2, 3 и 7-ом положениях, соответственно.

*Соединения (141) и (145).* В ПМР спектрах (Приложения Л, Р), записанных в ДМСО, отличительными сигналами двух соединений являются химические сдвиги протонов гидроксильных групп. Протон первичной спиртовой группы (ОН-7) резонирует в качестве триплета при 4.08 м.д. (триол 141) и 4.55 м.д. (триол 145), протон вторичной спиртовой группы (ОН-3) характеризуется дублетом в областях 4.42 м.д. (141) и 4.44 м.д. (145); гидроксильный протон при четвертичном атоме углерода во 2-ом положении проявляется в качестве синглета при 4.12 м.д. (141) и 3.95 м.д. (145). Мультиплетности и химические сдвиги остальных сигналов аналогичны.

В спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР (Приложения Л и Р) соединений (141) и (145) заметно различаются сигналы углеродов во 2, 3 и 7-ом положениях: 83.4, 76.9 и 63.8 м.д. – химические сдвиги атомов углерода в указанных положениях для

соединения (141), тогда как 80.8, 71.1 и 66.8 м.д. – химические сдвиги в соединении (145). Углеродные сигналы остальных атомов сопоставимы.

*Соединения (143) и (144).* В ПМР спектрах (Приложения Н, П), записанных в  $\text{CDCl}_3$ , отличительными сигналами двух соединений являются химические сдвиги протонов гидроксильных групп. Протон третичной спиртовой группы (ОН-2) резонирует в качестве синглета при 2.54 м.д. (диол 143) и 1.59 м.д. (диол 144), протон вторичной спиртовой группы (ОН-3) характеризуется синглетом в области 2.81 м.д. (соединение 143), а протону первичной спиртовой группы (ОН-7) присущ синглет в области 3.03 м.д. (соединение 144). Водород при 1-ом атоме углерода отмечается в качестве дублет дублетного сигнала при 1.75 м.д. для соединения (144), тогда как в соединении (143) ему присущ мультиплет в области 1.30-1.37 м.д. Мультиплетности и химические сдвиги остальных сигналов аналогичны.

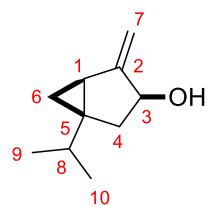
В спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР (Приложения Н, П) соединений (143) и (144) имеются заметные различия между сигналами углеродов в 1, 2, 3, 6 и 7-ом положениях: 29.5, 80.7, 72.9, 13.7 и 69.4 м.д. – химические сдвиги атомов углерода в указанных положениях для соединения (143), тогда как 27.7, 94.0, 73.7, 15.1 и 66.9 м.д. – химические сдвиги в соединении (144).

Таблица 6 –  $^1\text{H}$  ЯМР данные соединений (131-135), (137-138)

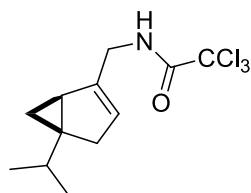
№	$-\text{C}^1\text{H}$	$-\text{C}^3\text{H}$	$-\text{C}^4\text{H}_2$	$-\text{C}^6\text{H}_2$	$-\text{C}^7\text{H}_2$	$-\text{C}^8\text{H}$	$-\text{C}^9\text{H}_3$ $-\text{C}^{10}\text{H}_3$	$\text{C}^2-\text{OH}$ $\text{C}^3-\text{OH}$	$-\text{NHR}$	$-\text{CH}_2-$ $\text{Ph}$	$-\text{Ph}$	$-\text{O}-\text{C}$ $\text{H}_2-\text{N}=\text{}$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
131	1.39-1.52 (м)	5.26 (с)	2.25 (д) $J=17.7$ Гц; 2.45 (дд) $J=2.2, 17.7$ Гц	0.08 (т) $J=3.4$ Гц; 0.84 (дд) $J=3.8, 7.5$ Гц	3.98-4.16 (м)	1.39-1.52 (м)	0.90 (д) $J=6.9$ Гц; 0.95 (д) $J=6.8$ Гц	–	$\text{R}=\text{C}(\text{O})\text{CCl}_3$ 6.79 (NH, с)	–	–	–
132	1.41-1.47 (м)	5.13 (с)	2.22 (д) $J=17.3$ Гц; 2.41 (дд) $J=2.0, 17.3$ Гц	0.05 (т) $J=3.2$ Гц; 0.80 (дд) $J=3.5, 7.5$ Гц	3.37 (дд) $J=15.4, 15.6$ Гц	1.41-1.47 (м)	0.90 (д) $J=6.8$ Гц; 0.95 (д) $J=6.8$ Гц	–	$\text{R}=\text{H}$ 1.41-1.47 (NH <sub>2</sub> , м)	–	–	–
133	1.44-1.47 (м)	5.15 (с)	2.21 (д) $J=17.5$ Гц; 2.40 (дд) $J=2.0, 17.4$ Гц	0.04 (т) $J=3.1$ Гц; 0.80 (дд) $J=3.7, 7.5$ Гц	3.81 (с)	1.44-1.47 (м)	0.89 (д) $J=6.8$ Гц; 0.94 (д) $J=6.7$ Гц	–	$\text{R}=\text{Boc}$ 1.45 (3CH <sub>3</sub> , с); 4.59 (NH, с)	–	–	–
134	1.19 (дд) $J=3.6, 8.5$ Гц	3.58 (т) $J=8.1$ Гц	1.16 (дд) $J=9.6, 11.5$ Гц; 2.05 (дд) $J=7.3, 12.2$ Гц	0.30 (дд) $J=3.9, 5.4$ Гц; 0.38-0.44 (м)	3.22 (дд) $J=6.8, 14.2$ Гц; 3.30 (дд) $J=5.2, 14.3$ Гц	1.34 (септет) $J=6.8$ Гц;	0.88 (д) $J=6.9$ Гц; 0.97 (д) $J=6.8$ Гц	Дейтерий обменные	$\text{R}=\text{Boc}$ 1.45 (3CH <sub>3</sub> , с); 5.03 (NH, с)	–	–	–
135	1.30 (дд) $J=3.6, 8.5$ Гц	3.66 (дд) $J=7.9, 8.7$ Гц	1.75 (дд) $J=10.0, 11.7$ Гц; 2.15 (дд) $J=7.4, 12.3$ Гц	0.41 (дд) $J=3.9, 5.4$ Гц; 0.54-0.59 (м)	3.10 (с)	1.47 (септет) $J=6.8$ Гц	0.85 (д) $J=6.9$ Гц; 0.97 (д) $J=6.8$ Гц	Дейтерий обменные	$\text{R}=\text{H}$ NH <sub>2</sub> - Дейтерий обменный	–	–	–

Продолжение таблицы 6

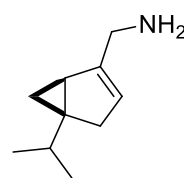
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
137	1.44 (дд) $J=3.7, 8.5$ Гц	3.52 (т) $J=7.8$ Гц	1.63 (дд) $J=9.8, 11.5$ Гц; 2.02 (дд) $J=7.3, 12.3$ Гц	0.22 (дд) $J=4.0, 5.3$ Гц; 0.32-0.36 (м)	2.62 (д) $J=11.9$ Гц; 2.91 (д) $J=11.9$ Гц	1.32 (септет) $J=6.8$ Гц	0.87 (д) $J=6.9$ Гц; 0.97 (д) $J=6.8$ Гц	Дейтерий обменные	R=CH <sub>2</sub> Ph NH- Дейтерий обменный	3.79 (д) $J=13.2$ Гц; 3.85 (д) $J=13.2$ Гц	7.26-7.36 (5H, м)	–
138	1.17-1.21 (м)	3.41 (дд) $J=9.4, 16.8$ Гц	1.56 (дд) $J=10.1, 11.2$ Гц; 1.78 (дд) $J=7.1, 11.7$ Гц	0.27-0.32 (м)	2.68 (д) $J=11.0$ Гц; 2.93 (д) $J=11.0$ Гц	1.28 (септет) $J=6.8$ Гц	0.84 (д) $J=6.8$ Гц; 0.93 (д) $J=6.8$ Гц	4.25 (д) $J=9.5$ Гц	–	3.75 (2H, с)	7.22-7.37 (5H, м)	4.13 (д) $J=4.5$ Гц; 4.41 (д) $J=4.4$ Гц



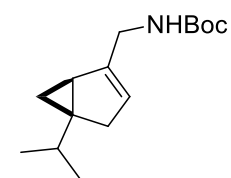
128



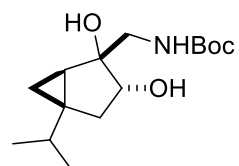
131



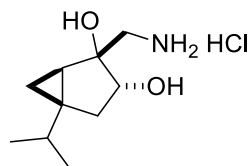
132



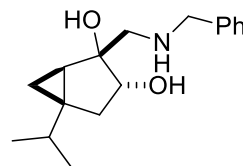
133



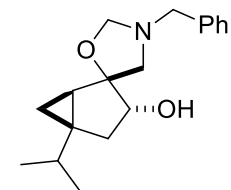
134



135



137



138

Таблица 7 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР данные соединений (131-135), (137-138)

№	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9 C-10	-NHR	-CH <sub>2</sub> - Ph	-Ph	-O- CH <sub>2</sub> - N=
131	28.4	144.1	124.0	36.4	34.0	21.8	41.8	32.8	19.9, 20.2	R= -C(O)CCl <sub>3</sub> 92.9 (-CCl <sub>3</sub> ); 161.8 (=C=O)	-	-	-
132	28.7	151.2	119.9	36.4	33.7	21.7	42.7	32.8	19.8, 20.1	-	-	-	-
133	28.3	146.3	122.1	36.3	33.7	21.6	41.1	32.7	19.8, 20.1	R=Boc 28.4 (3CH <sub>3</sub> ); 79.2 (-O-C≡); 155.9 (=C=O)	-	-	-
134	28.9	80.0	73.3	34.4	31.3	13.3	47.0	32.6	19.7, 19.8	R=Boc 28.4 (3CH <sub>3</sub> ); 79.1 (-O-C≡); 157.7 (=C=O)	-	-	-
135	26.7	77.0	72.8	33.2	32.0	11.8	45.0	31.6	18.6, 19.1	-	-	-	-
137	29.5	77.6	75.0	34.1	31.7	13.1	55.0	32.8	19.6, 19.7	-	54.2	127.2, 128.2, 128.5, 139.7	
138	30.5	86.7	74.2	34.2	31.9	13.5	58.0	32.9	20.2, 20.2	-	57.9	127.4, 128.7, 129.0, 139.8	87.3

Таблица 8 –  $^1\text{H}$  ЯМР данные соединений (139-145)

№	$-\text{C}^1\text{H}$	$-\text{C}^3\text{H}$	$-\text{C}^4\text{H}_2$	$-\text{C}^6\text{H}_2$	$-\text{C}^7\text{H}_2$	$-\text{C}^8\text{H}$	$-\text{C}^9\text{H}_3$ $-\text{C}^{10}\text{H}_3$	$\text{C}^2-\text{OH}$ $\text{C}^3-\text{OH}$ $\text{C}^7-\text{OH}$	$-\text{C}^2\text{H}$	$-\text{Bn}$	$-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{m}-\text{Cl}-\text{Ph}$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
139	0.95-0.99 (м)	4.41 (т) $J=6.5$ Гц	1.75 (д) $J=14.1$ Гц; 2.08 (дд) $J=1.4, 6.8,$ 14.2 Гц	0.31-0.35 (м); 0.85-0.89 (м)	3.83 (дд) $J=9.0, 10.6$ Гц; 3.90 (дд) $J=5.5, 10.7$ Гц	1.37 (септет) $J=6.8$ Гц	0.85-0.89 (м) Гц; 0.93 (д) $J=6.8$ Гц	$\text{C}^3-\text{OH}$ $\text{C}^7-\text{OH}$ Дейтерий обменные	2.46-2.53 (м)	–	–
140	1.64 (дд) $J=2.4,$ 8.5 Гц	4.08 (т) $J=7.2$ Гц	1.89 (д) $J=13.9$ Гц; 2.05 (дд) $J=1.4, 7.3,$ 13.8 Гц	0.69-0.73 (м); 1.18-1.21 (м)	4.88 (с); 5.11 (с)	1.46 (септет) $J=6.8$ Гц	0.87 (д) $J=6.9$ Гц; 0.93 (д) $J=6.8$ Гц	–	–	4.32 (1H, д) $J=11.8$ Гц; 4.57 (1H, д) $J=11.7$ Гц; 7.27-7.39 (5H, м)	–
141	0.96-1.01 (м)	3.69-3.73 (м)	1.46 (д) $J=13.2$ Гц; 2.09 (дд) $J=1.0, 6.6,$ 13.0 Гц	0.18-0.24 (м); 0.84 (т) $J=4.1$ Гц	3.42 (дд) $J=6.3, 11.0$ Гц; 3.55 (дд) $J=5.4, 11.0$ Гц	1.34 (септет) $J=6.8$ Гц	0.82 (д) $J=6.8$ Гц; 0.90 (д) $J=6.8$ Гц	$\text{C}^2-\text{OH}$ : 4.12 (с) $\text{C}^3-\text{OH}$ : 4.42 (д) $J=4.1$ Гц $\text{C}^7-\text{OH}$ : 4.08 (т) $J=5.8$ Гц			–
142	1.04-1.08 (м)	3.73 (д) $J=6.5$ Гц	1.88 (д) $J=13.9$ Гц; 2.11 (дд) $J=1.6, 6.6,$ 13.9 Гц	0.41-0.46 (м); 0.94-0.97 (м)	3.66 (д) $J=11.4$ Гц; 3.94 (д) $J=11.4$ Гц	1.44 (септет) $J=6.8$ Гц	0.90 (д) $J=6.9$ Гц; 0.98 (д) $J=6.8$ Гц	$\text{C}^2-\text{OH}$ $\text{C}^7-\text{OH}$ Дейтерий обменные	–	4.27 (1H, д) $J=11.8$ Гц; 4.57 (1H, д) $J=11.8$ Гц; 7.26-7.37 (5H, м)	–

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
143	1.30-1.37 (м)	3.95 (д) $J=7.0$ Гц	1.89 (д) $J=14.3$ Гц; 2.10 (ддд) $J=1.1, 7.0,$ 14.2 Гц	0.48-0.52 (м); 1.16 (т) $J=4.2$ Гц	4.30 (д) $J=11.6$ Гц; 4.39 (д) $J=11.6$ Гц	1.30-1.37 (м)	0.87 (д) $J=6.9$ Гц; 0.92 (д) $J=6.8$ Гц	$C^2-OH$ : 2.54 (с) $C^3-OH$ : 2.81 (с)	–	–	7.40 (т) $J=7.9$ Гц; 7.55 (д) $J=8.0$ Гц; 7.96 (т) $J=7.9$ Гц; 8.04 (с)
144	1.75 (дд) $J=3.7,$ 8.6 Гц	4.37 (д) $J=7.0$ Гц	1.87 (д) $J=14.1$ Гц; 2.16 (ддд) $J=1.5, 7.2,$ 14.2 Гц	0.55-0.61 (м); 1.23 (т) $J=4.2$ Гц	3.83 (д) $J=12.6$ Гц; 3.69 (д) $J=12.6$ Гц	1.38 (септет) $J=6.8$ Гц	0.91 (д) $J=6.9$ Гц; 0.95 (д) $J=6.8$ Гц	$C^2-OH$ : 1.59 (с) $C^7-OH$ : 3.03 (с)	–	–	7.40 (т) $J=7.9$ Гц; 7.55 (д) $J=8.0$ Гц; 7.91 (т) $J=7.8$ Гц; 8.00 (с)
145	1.03 (дд) $J=3.5,$ 8.5 Гц	3.64-3.68 (м)	1.55 (д) $J=13.6$ Гц; 1.89 (ддд) $J=1.0, 7.1,$ 13.6 Гц	0.22-0.26 (м); 0.94 (т) $J=3.9$ Гц	3.21 (дд) $J=6.4, 11.1$ Гц; 3.33 (дд) $J=5.6, 11.1$ Гц	1.23 (септет) $J=6.8$ Гц	0.80 (д) $J=6.8$ Гц; 0.85 (д) $J=6.8$ Гц	$C^2-OH$ : 3.95 (с) $C^3-OH$ : 4.44 (д) $J=3.8$ Гц $C^7-OH$ : 4.55 (т) $J=5.9$ Гц	–	–	–

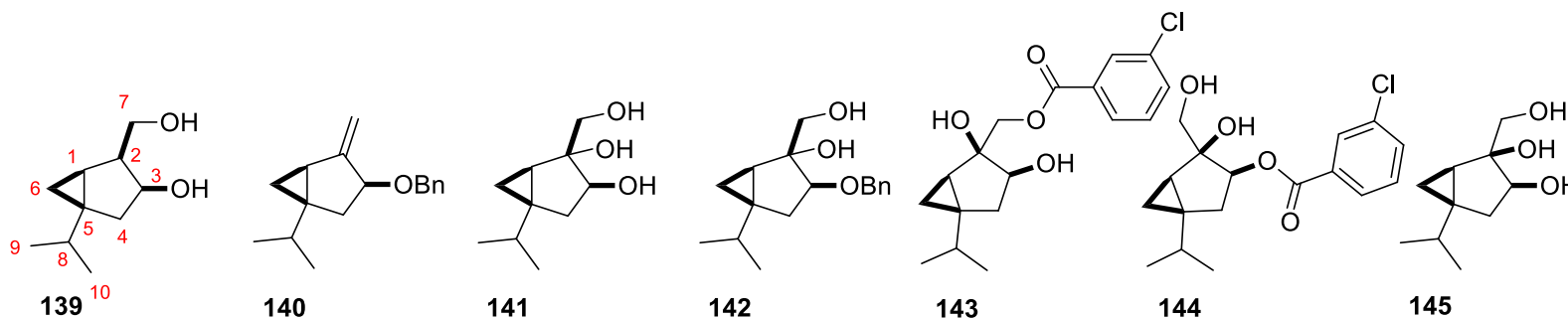




Таблица 9 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР данные соединений (139-145)

№	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9 C-10	-CH <sub>2</sub> - Ph	-Ph	-O-C(O)- m-Cl-Ph
139	24.2	47.7	73.3	38.5	33.0	13.9	62.5	32.7	19.8, 19.9	–	–	–
140	29.1	152.3	81.3	35.7	36.7	18.6	108.4	32.6	19.7, 19.8	69.8	127.3, 127.7, 128.3, 138.7	–
141	30.0	83.4	76.9	36.1	32.3	12.5	63.8	31.8	19.8, 20.0	–	–	–
142	29.3	85.1	85.8	31.7	33.3	13.2	65.2	32.2	19.9, 20.1	71.4	127.5, 127.7, 128.5, 138.2	–
143	29.5	80.7	72.9	35.2	32.8	13.7	69.4	32.4	19.5, 19.7	–	–	Ph: 127.9, 129.8, 129.9, 131.5, 133.3, 134.7 C=O: 165.6
144	27.7	94.0	73.7	35.2	33.2	15.1	66.9	32.9	19.9, 20.0	–	–	Ph: 128.3, 130.2, 132.6, 133.8, 134.3, 135.1 C=O: 165.6
145	29.2	80.8	71.1	35.0	32.0	13.2	66.8	31.2	19.4, 19.5	–	–	–

3.3.4 Применение аминокдиолов, диолов и триолов на основе сабинола в качестве хиральных лигандов в энантиоселективном присоединении диэтилцинка к бензальдегиду

Применение синтезированных 3-амино-1,2-диолов (136-138), 1,3-диола (139) и триолов (141-145) в качестве катализаторов при этилировании бензальдегида приводило к 1-фенил-1-пропанол энантиомерам (R) и (S) (рисунок 36).

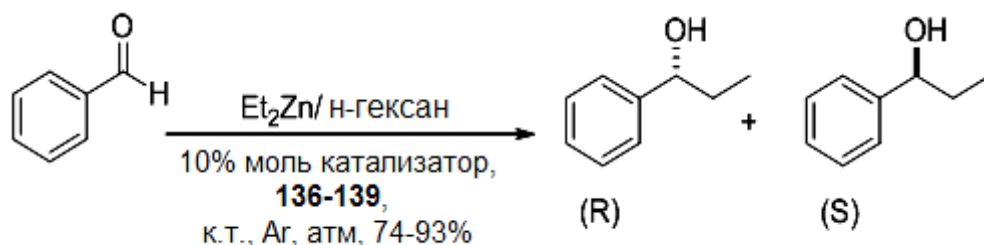


Рисунок 36 – Каталитическое присоединение диэтилцинка к бензальдегиду

Энантиомерную чистоту полученного вторичного спирта определяли с помощью ВЭЖХ-анализа [147]. Катализаторы применяли в 10% молярном отношении, реакцию проводили в н-гексане при комнатной температуре. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Присоединение диэтилцинка к бензальдегиду, катализируемое различными типами диолов, триолов и аминокдиолов при комнатной температуре

Катализатор (10 моль%)	Выход (%)	ee (%)	Конфигурация основного продукта
136	88	44	S
137	98	66	S
138	98	58	S
139	73	6	S
141	88	12	S
142	87	17	S
143	73	9	S
144	95	4	S
145	81	8	S

При присоединении  $\text{Et}_2\text{Zn}$  в растворе н-гексана к бензальдегиду в присутствии диола (139) или триолов (141-145) были получены соответствующие спирты с низкой энантиоселективностью. Стереоселективность не была улучшена путем изменения растворителя до толуола и при снижении температуры реакции. Увеличенная, но все же умеренная асимметричная индукция наблюдалась при использовании аминокдиольных производных (136-138). Образование S-энантиомера было преобладающим во всех случаях [148].

В заключение нами были синтезированы новые хиральные аминокдиолы, диолы и триолы на основе сабинола (134-139) и (141-145), структура которых доказана с помощью современных физико-химических методов анализа. Наши результаты показали, что функционализация (+)-сабинола происходила с высокой стереоселективностью, что приводило только одному диастереомерному продукту в каждом случае. Стереоселективность по отношению к реакции восстановления бензальдегида, однако, оказалась ниже по сравнению с другими трифункциональными катализаторами на основе монотерпена. Предполагается, что из-за заметного стерического влияния бициклической кольцевой системы и свободно вращающейся гидроксиметильной или аминометильной группы устойчивое переходное состояние не может быть образовано при взаимодействии катализаторов и  $\text{Et}_2\text{Zn}$ . С этой точки зрения, аминокдиолы оказались более эффективными катализаторами по сравнению с диол или триол производными.

С другой стороны, из-за наблюдаемой различной реакционной способности функциональных групп (вызванной стерическим препятствием бициклической системы сабинанового скелета) полученные аминокдиолы, диолы и триолы могут служить полезными строительными блоками для синтеза новых гетероциклических кольцевых систем и биологически активных соединений.

### **3.4 Синтез и спектральная характеристика триазолов и мочевины на основе (+)-сабинола**

В настоящее время наиболее распространенными способами доступа к 1,4- и 1,5-дизамещенным 1,2,3-триазолам являются реакции циклоприсоединения азидо-алкина, катализируемые Cu и Ru, соответственно. Однако ограниченный доступ к терминальным алкинам и токсичность катализаторов тяжелых металлов препятствуют более широкому применению данных методов.

Синтез триазолов выполнялся по методу, разработанному профессором Дехайном и его исследовательской группой [149]. Согласно данной методике непосредственное и селективное получение 1,5-дизамещенных 1,2,3-триазолов осуществляется из доступных строительных блоков таких, как первичные амины, енолизуемые кетоны и в качестве возобновляемого источника двух атомов азота 4-нитрофенилазид с помощью органокаскадного процесса. Реакция протекает через последовательность (а) образования основания Шиффа, (б) реакции 3+2 присоединения с 4-нитрофенилазидом, (в) реакции таутомеризации енамина и (г) ароматизации с потерей 4-нитроанилина (рисунок 37). Такой каскадный процесс, который сочетает в себе множественные индивидуальные преобразования в одной операции, особенно привлекателен в синтезе триазола, так как исключается выделение промежуточных продуктов, которые могут быть трудоемкими. Кроме того, амины и кетоны являются недорогими и обильно присутствуют среди природных биологически активных соединений.

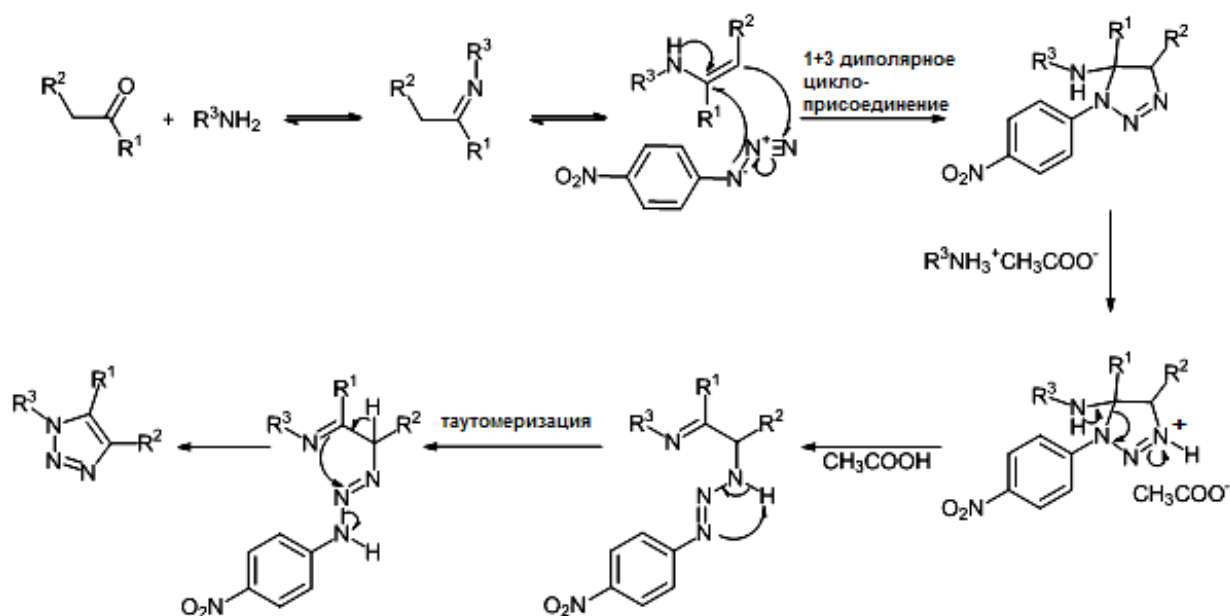
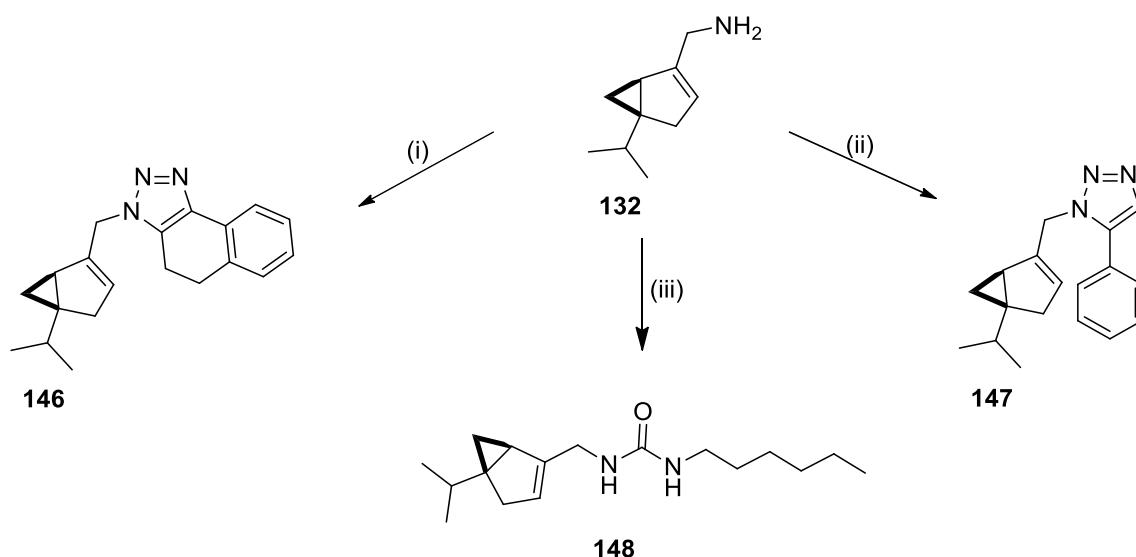


Рисунок 37 – Предполагаемый механизм образования триазолов из енолизуемых кетонов, первичных аминов и 4-нитрофенилазида

Для получения триазолов по вышеуказанной методике в качестве исходного амина взято соединение (132), которое синтезировано из сабинола реакцией перегруппировки Овермана с последующим снятием трихлорацетатной защитной группы. В результате трехкомпонентной реакции аллиламина (132), 4-нитрофенилазида и соответствующего кетона, представленного ацетофеноном или  $\beta$ -тетралоном, были синтезированы 2 новых триазола, выделенные в виде оранжевых полутвердых веществ (рисунок 38). Температурный режим реакций поддерживался в пределах 100-110°C в течение 11-12 ч с использованием 4Å молекулярных сит для адсорбции выделенных в процессе молекул воды в качестве побочных продуктов, тем самым ускоряя и смещая направление реакции вправо. Выходы реакций составили 52% и 90% для продуктов (146) и (147), соответственно [150].

Для синтеза уреида (148) нами применялась широко распространенная в практике реакция между аминами и изоцианатами. В результате взаимодействия аллиламина (132) и гексил изоцианата был получен продукт в виде желтого маслянистого вещества с 95% выходом. Реакцию можно охарактеризовать такими положительными показателями, как простота процедуры выполнения, скорость (1 час) и высокий выход продукта.



i – β-тетралон, 4-нитрофенилазид, 4Å молекулярные сита, толуол, 110°C, 12 ч, 90%;  
 ii – ацетофенон, 4-нитрофенилазид, CH<sub>3</sub>COOH, 4Å молекулярные сита, толуол, 100°C, 11 ч, 52%;  
 iii – гексил изоцианат, безводный CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, кт, 1 ч, 95%

Рисунок 38 – Синтез триазолов и уреида на основе сабинановой системы

*Спектральные данные триазолов и мочевины на основе сабинола*

Химические структуры соединений (146-148) с нумерацией атомов согласно IUPAC представлены на рисунке 39.

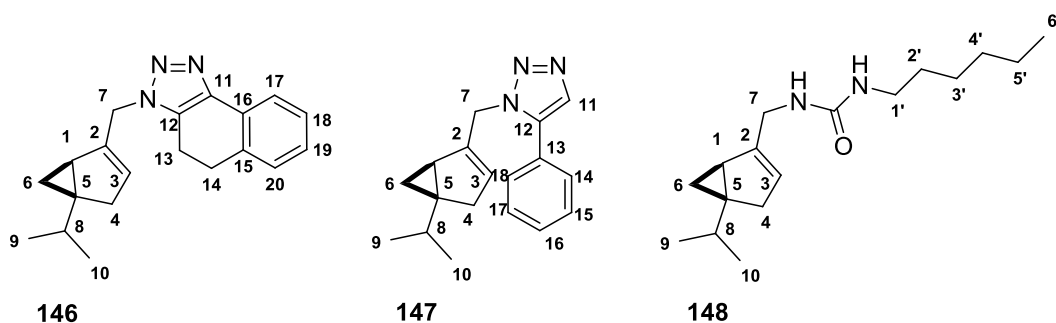


Рисунок 39 – Химическая структура соединений (146-148) с нумерацией атомов согласно IUPAC

В масс-спектре (Приложение X) триазола (147) наблюдается молекулярный ион с  $m/z$  280.1813 [M+H]. Данные по протонному и углеродному спектрам представлены в таблице 11.

Таблица 11 – <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР данные соединения (147)

№ атома	δ ( <sup>13</sup> C) м.д.	DEPT	δ ( <sup>1</sup> H) м.д.	Мультиплетность (J, Hz)
1	2	3	4	5
1	28.25	CH	1.33-1.44	м
2	143.48	C	-	-
3	125.38	CH	4.95	с

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5
4	36.38	CH <sub>2</sub>	2.12-2.22 2.32-2.42	м м
5	34.21	C	-	-
6	21.67	CH <sub>2</sub>	-0.03 0.75	т (J = 3.46 Гц) дд (J = 3.85, 7.47 Гц)
7	48.91	CH <sub>2</sub>	5.02-5.08	м
8	32.73	CH	1.33-1.44	м
9	19.90	CH <sub>3</sub>	0.86	д (6.87 Гц)
10	20.12	CH <sub>3</sub>	0.90	д (6.79 Гц)
11	129.48	CH	7.73	с
12	137.99	C	-	-
13	133.01	C	-	-
14	127.29	CH	7.30-7.55	м
15	129.01	CH		
16	128.76	CH		
17	129.01	CH		
18	127.29	CH		

В спектре ПМР (Приложение Т) триазола (147), записанного в CDCl<sub>3</sub>, наблюдается пятипротонный мультиплет в области 7.30-7.55 м.д., относящийся фенильной группе. Синглет с химическим сдвигом 7.73 м.д. характерен протону в гетероядерном цикле. Остальные сигналы сопоставимы с данными протонного спектра молекулы (132), кроме химического сдвига протонов CH<sub>2</sub>-группы в 7-ом положении, для которого наблюдается смещение с 3.37 м.д. (аллиламин 132) до 5.02-5.08 м.д. (триазол 147).

В <sup>13</sup>C ЯМР спектре (Приложение Т) триазола (147) наблюдаются резонансы, характерные углеродам триазолового кольца при 129.48 (CH) и 137.99 (C) м.д. Также имеются 4 углеродных сигнала фенильной группы в областях 127.29, 128.76, 129.01 и 133.01 м.д.

В масс-спектре (Приложение Ф) триазола (146) наблюдается молекулярный ион с m/z 306.1970 [M+H]. Данные по протонному и углеродному спектрам представлены в таблице 12.

Таблица 12 – <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР данные соединения (146)

№ атома	δ ( <sup>13</sup> C) м.д.	DEPT	δ ( <sup>1</sup> H) м.д.	Мультиплетность (J, Hz)
1	2	3	4	5
1	28.08	CH	1.35-1.45	м
2	133.52	C	-	-
3	125.70	CH	5.19	с
4	36.48	CH <sub>2</sub>	2.18-2.29 2.39-2.49	м м
5	34.24	C	-	-
6	21.78	CH <sub>2</sub>	0.00-0.02 0.76	м дд (J = 3.93, 7.50 Гц)
7	48.77	CH <sub>2</sub>	5.02	дд (J = 1.75, 3.46 Гц)

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5
8	32.68	CH	1.35-1.45	м
9	19.10	CH <sub>3</sub>	0.86	д (6.83 Hz)
10	19.89	CH <sub>3</sub>	0.90	д (6.79 Hz)
11	142.84	C	-	-
12	143.72	C	-	-
13	20.15	CH <sub>2</sub>	2.84-2.91	м
14	28.72	CH <sub>2</sub>	3.03-3.09	м
15	132.77	C	-	-
16	128.91	C	-	-
17	122.15	CH	7.17-7.24,	(2H, м)
18	127.43	CH	7.28-7.34, 7.95	(1H, м)
19	127.46	CH		(1H, дд, J = 0.50, 7.86 Гц)
20	128.24	CH		

В спектре ПМР (Приложение С) соединения (146), записанного в CDCl<sub>3</sub>, можно выделить сигналы, характерные ароматической системе: мультиплеты в областях 7.17-7.24 и 7.28-7.34 м.д., а также дублет дублетов при 7.95 м.д. Двухпротонные мультиплеты в областях 2.84-2.91 и 3.03-3.09 м.д. принадлежат метиленовым протонам, расположенные в 13 и 14 положениях. Остальные сигналы сопоставимы с данными протонного спектра молекулы (132), кроме химического сдвига протонов CH<sub>2</sub>-группы в 7-ом положении, для которого наблюдается смещение с 3.37 м.д. (аллиламин 132) до 5.02 м.д. (триазол 146).

В <sup>13</sup>C ЯМР (Приложение С) соединения (146) спектре наблюдаются резонансы, характерные углеродам триазольного цикла при 142.84 и 143.72 м.д. Также имеются сигналы 6 ароматических углеродов при 122-128 м.д.

В масс-спектре (Приложение Ц) уреида (148) наблюдается молекулярный ион с m/z 279.2437 [M+H]. Данные по <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектрам представлены в таблице 13.

Таблица 13 – <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР данные соединения (148)

№ атома	δ ( <sup>13</sup> C) м.д.	DEPT	δ ( <sup>1</sup> H) м.д.	Мультиплетность (J, Hz)
1	2	3	4	5
1	28.51	CH	1.22-1.54	м
2	146.93	C	-	-
3	122.21	CH	5.18	с
4	36.40	CH <sub>2</sub>	2.16-2.26 2.36-2.46	м м
5	33.89	C	-	-
6	21.75	CH <sub>2</sub>	0.03 0.80	т (J = 3.35 Гц) дд (J = 3.68, 7.51 Гц)
7	41.23	CH <sub>2</sub>	3.76-3.93	м
8	32.81	CH	1.22-1.54	м
9	19.92	CH <sub>3</sub>	0.89	д (6.75 Hz)
10	20.22	CH <sub>3</sub>	0.93	д (6.79 Hz)
1'	40.67	CH <sub>2</sub>	3.11-3.20	м

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5
2'	30.33	CH <sub>2</sub>	1.22-1.54	м
3'	26.72	CH <sub>2</sub>		
4'	31.68	CH <sub>2</sub>		
5'	22.72	CH <sub>2</sub>		
6'	14.16	CH <sub>3</sub>		
	158.68	C=O	-	-
	-	2NH	5.20-5.30	м

В спектре ПМР (Приложение У) соединения (148), записанного в CDCl<sub>3</sub>, наблюдается двухпротонный мультиплет NH-группы в области 5.20-5.30 м.д. Два мультиплета в областях 1.22-1.54 и 3.11-3.20 м.д., сумма интегралов которых равна 13 протонам, принадлежат гексил радикалу. Остальные сигналы сопоставимы с данными спектра молекулы (132).

В <sup>13</sup>C ЯМР спектре (Приложение У) соединения (148) наблюдается характерный сигнал карбонильного углерода при 158.68 м.д. Также имеются 6 углеродных сигнала гексильного радикала, расположенные в областях 14-40 м.д.

### 3.5 Биологическая активность новых производных (+)-сабинола из эфирного масла *Juniperus sabina* L.

В данной работе нами были исследованы цитотоксическая и антирадикальная активности новых производных сабинола (131), (132) и (146).

Биологические виды активностей изучались на базе Института прикладной химии ЕНУ им. Л.Н. Гумилева. На цитотоксическую и антирадикальную виды активностей тестировались лишь 3 производных сабинола. Так как все производные сабинола имели схожую молекулярную структуру с идентичными каркасами, то предполагалось, что для всех остальных производных показатели по этим видам биологической активности должны иметь приблизительно равные значения.

#### 3.5.1 Определение цитотоксической активности

Цитотоксическую активность определяли по выживаемости морских личинок *Artemia salina* при их инкубировании в растворах испытуемых веществ с концентрациями 1, 5 и 10 мг/мл [151-153]. Экспериментальные данные по цитотоксической активности производных сабинола, а именно соединений (131), (132) и (146), представлены в таблицах 14-16.



Таблица 14 – Результаты цитотоксической активности производных сабинола с концентрациями 10 мг/мл

Соединение	Количество личинок в контроле		Количество личинок в образце			% выживших личинок в контроле	% выживших личинок в образце	Смертность, А, %	Наличие нейротоксичности, %
	выж.	погиб	выж.	погиб.	пар.				
131	25	1	0	23	0	96	0	96	0
132	25	1	0	25	0	96	0	96	0
146	26	1	2	23	0	96	8	88	0

Таблица 15 – Результаты цитотоксической активности производных сабинола с концентрациями 5 мг/мл

Соединение	Количество личинок в контроле		Количество личинок в образце			% выживших личинок в контроле	% выживших личинок в образце	Смертность, А, %	Наличие нейротоксичности, %
	выж.	погиб	выж.	погиб.	пар.				
131	25	1	0	26	0	96	0	96	0
132	25	1	0	24	0	96	0	96	0
146	26	1	2	26	0	96	7	89	0

Таблица 16 – Результаты цитотоксической активности производных сабинола с концентрациями 1 мг/мл

Соединение	Количество личинок в контроле		Количество личинок в образце			% выживших личинок в контроле	% выживших личинок в образце	Смертность, А, %	Наличие нейротоксичности, %
	выж.	погиб	выж.	погиб.	пар.				
131	25	1	0	27	0	96	0	96	0
132	25	1	10	12	0	96	46	50	0
146	26	1	2	24	0	96	8	88	0

На основании результатов, приведенных в таблицах 14-16, можно предположить, что соединения (131), (132) и (146) во всех испытанных концентрациях проявляют цитотоксичность – смертность личинок составляет 50-96%.

### 3.5.2 Определение антирадикальной активности методом DPPH

Изучена антирадикальная активность синтезированных производных сабинола (131), (132) и (146) методом DPPH [154]. Согласно этой методике антирадикальную активность оценивают по способности молекул ингибировать

2,2-дифенил-1-пикрилгидразилрадикал (DPPH). Значения величины антирадикальной активности (АРА) исследуемых объектов определяли по формуле:

$$АРА (\%) = A_0 - A_t / A_0 * 100$$

где  $A_0$  – оптическая плотность контрольного образца;

$A_t$  – оптическая плотность рабочего образца.

Оптическую плотность исследуемых растворов зависимость от концентрации измеряли на спектрофотометре при длине волны 520 нм. Значения оптической плотности растворов исследуемых соединений (131), (132) и (146) при концентрациях 0.10, 0.25, 0.50, 0.75 и 1.00 мг/мл, полученные экспериментальным путем, приведены в таблице 17.

Таблица 17 – Изменение оптической плотности растворов исследуемых соединений (131), (132) и (146) при разных концентрациях

Исследуемые вещества	Значения оптической плотности по концентрациям (мг/мл)				
	0,1	0,25	0,5	0,75	1,0
Бутилгидроксианизол (ВНА)	0,1362	0,1333	0,1257	0,1202	0,1145
131	0,4933	0,5014	0,4947	0,4933	0,4931
132	0,4803	0,4698	0,4615	0,4543	0,4405
146	0,6645	0,6651	0,6605	0,6514	0,6192

Антирадикальную активность исследуемых растворов сравнивали с антирадикальной активностью бутилгидроксианизола (ВНА). Значения антирадикального эффекта, рассчитанные по приведенной выше формуле, приведены в таблице 18.

Таблица 18 – Антирадикальная активность (%) производных сабинола (131), (132) и (146) при разных концентрациях

Исследуемые вещества	Концентрация веществ (мг/мл)				
	0,1	0,25	0,5	0,75	1,0
Бутилгидроксианизол (ВНА)	80,82	81,23	82,30	83,08	83,88
131	15,73	14,35	15,49	15,73	15,77
132	14,89	16,74	18,21	19,50	21,93
146	13,44	13,37	13,96	15,15	19,34

Графическая зависимость антирадикальной активности от концентраций стандартного вещества и исследуемых соединений (131), (132) и (146) изображена на рисунке 40.

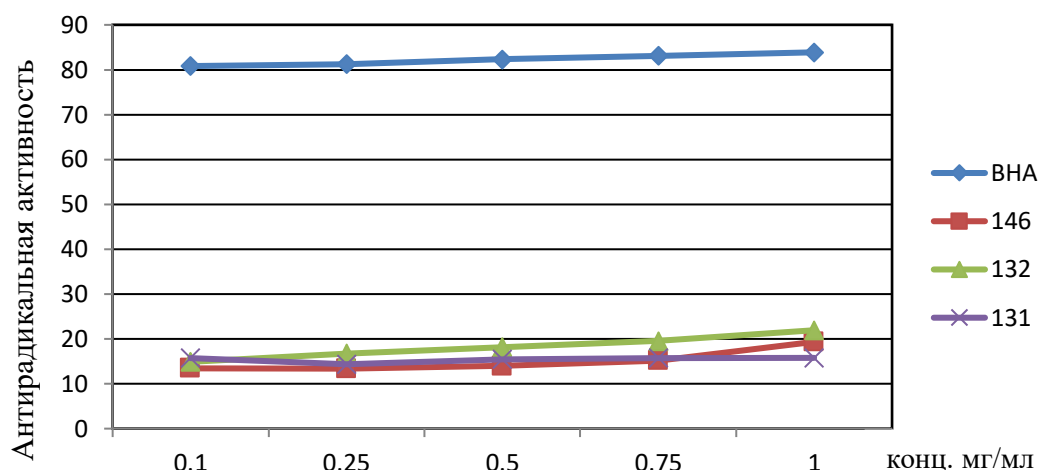


Рисунок 40 – Динамика антирадикальной активности при изменении концентрации веществ

На основании анализа данных таблицы 18 и рисунка 40 видно, что все исследованные вещества имеют низкую антирадикальную активность по сравнению с ВНА.

### 3.6 Стереоселективный синтез аминодиолов на основе терпинен-4-ола и их спектральный анализ

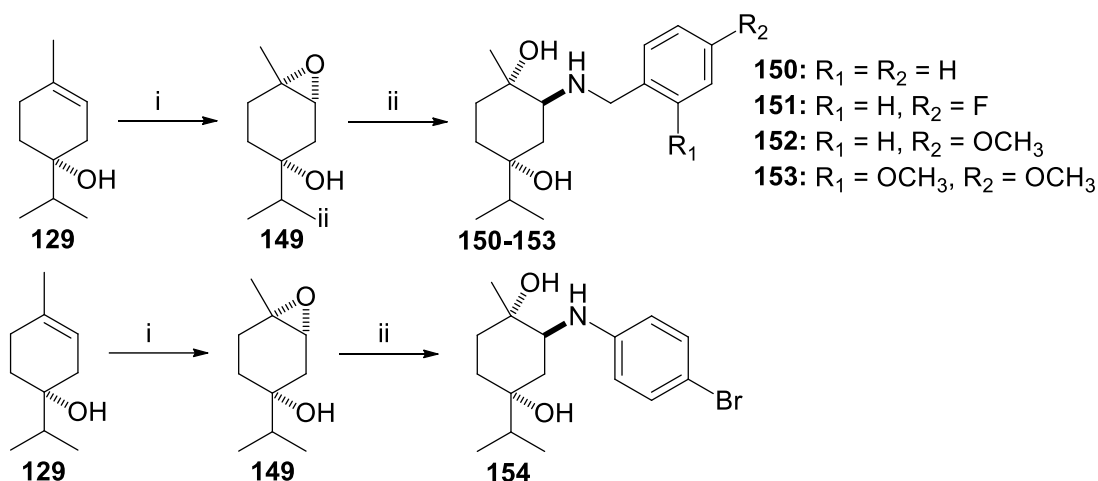
Терпинен-4-ол (*129*) является природным монотерпеноидом и встречается в качестве основного компонента эфирных масел *Melaleuca alternifolia* (масло чайного дерева) и *Zingiber montanum* (Koenig) Link ex Dietr [155, 156]. Было обнаружено, что терпинен-4-олу присущи такие биологические активности как противовоспалительные, антибактериальные, противовирусные, противогрибковые и антиоксидантные свойства [157-161]. Кроме того, недавнее исследование показало, что антибактериальное действие монотерпена (*129*) вызвано его гидрофобной структурой, которая отвечает за ее способность проникать через клеточные мембраны патогенов [162].

Противоопухолевые активности терпинен-4-ола были зарегистрированы в нескольких линиях раковых клеток. Исследование Banjerdpongchai и Khaw-on показало, что монотерпеноид (*129*) ответственен за гибель аутофагической клетки в лейкозных клетках HL-60 человека за счет стимуляции накопления белков LC3-I / II, ATG5 и Beclin-1, которые необходимы для аутофагии в клетках млекопитающих [163]. Другие исследования также показали, что терпинен-4-ол 1 оказывает противоопухолевое действие на клетки рака легкого человека, а также индуцирует апоптоз в клеточных линиях колоректального рака HCT116 и RKO посредством генерации реакционноспособных видов кислорода [164].

Несмотря на то, что были проведены многочисленные исследования с целью выявления различных фармакологических свойств терпинен-4-ола, молекула (*129*) все еще остается плохо изученной с точки зрения химической трансформации, которая может привести к продуктам с более высокими показателями биологических свойств и селективностью действия. В этом

исследовании мы стремились синтезировать ряд аминоспиртовых производных терпинен-4-ола с помощью реакции эпоксидирования с последующим открытием оксиранового кольца первичными и вторичными аминами [165, 166].

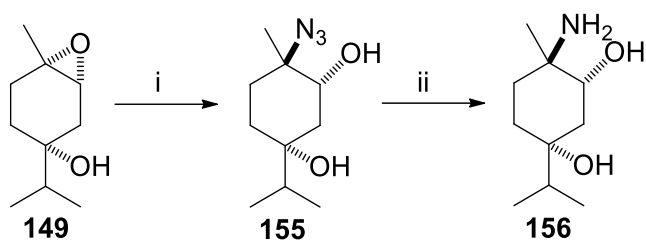
Цис-эпокси спирт (149) получали путем стереоселективной реакции эпоксидирования системой ацетонитрил/пероксид водорода в соответствии с литературным методом [167]. Известно, что перхлорат лития в ацетонитриле является предпочтительной средой для нуклеофильного открытия эпоксидов [168] и такая система применена нами для аминолита эпокси спирта (149) с первичными аминами (бензиламин, 4-фторбензиламин, 4-метоксибензиламин, 2,4-диметоксибензиламин и 4-броманилин). Аминодиолы были синтезированы стереоселективно посредством открытия и занятия аминами менее замещенного положения в оксирановом кольце, получая транспродукты с выходами 66-85% (рисунок 41).



i – 2 экв. CH<sub>3</sub>CN, 2 экв. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 0.2 экв. KHCO<sub>3</sub>, MeOH, 60-65°C, 94%; ii – 4 экв. амина, 1 экв. LiClO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, кипячение, 24-36 ч

Рисунок 41 – Синтез вторичных аминодиолов на основе *p*-ментановой системы

Другой синтетический путь, приводящий к аминодиолу, был выполнен в 3 этапа. В отличие от предыдущего метода в данном случае было использовано кислотное нуклеофильное открытие оксиранового цикла азидом натрия в среде уксусной кислоты и воды. В результате стереоселективной реакции был выделен единственный продукт 1R-азидо-2R,4R-диол (155) с 54% выходом. Дальнейшее восстановление азидной группы до амина с использованием алюмогидрида лития привело к 1R-амино-2R,4R-диолу (156) с 95% выходом (рисунок 42).



i – 6.5 экв.  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $30^\circ\text{C}$ , 7 ч, 54%; ii – 1.2 экв.  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1.5 ч, 95%

Рисунок 42 – Синтетический путь к 1-амино-2,4-диолу (156)

### 3.6.1 Спектральный анализ производных терпинен-4-ола

Доказательство химических структур новых синтезированных 2-амино-1,4-диолов (150-154), 1-азидо-2,4-диола (155) и 1-амино-2,4-диола (156) на основе (R)-терпинен-4-ола (129) осуществлялось с помощью  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров. Абсолютные конфигурации молекул и положения атомов были установлены с помощью двумерных спектров ЯМР (COSY, HSQC, HMBC).

*Соединение (150)*. Спектр ПМР (рисунок 43), записанный в  $\text{CDCl}_3$ , дает информацию о 14 интегрированных протонах, тогда как согласно расчетам должно быть 17: два протона гидроксильных групп и третий протон вторичной аминогруппы являются невидимыми из-за тенденции обмена с дейтерием  $\text{D}_2\text{O}$ , часто присутствующий в  $\text{CDCl}_3$ . В спектре наблюдается дублет дублетов при 0.91 м.д., который соответствует двум метильным сигналам изопропильной группы, а трехпротонный синглет при 1.25 м.д. относится к метильной группе. Применяя эмпирическое правило множественности (n+1), ясно, что септет при 1.59 м.д. соответствует сигналу СН изопропильной группы. Существуют также характерные химические сдвиги протонов фенильной группы - мультиплеты при 7.16-7.35 м.д.

Avance III 1H YTE-5 in cdcl3

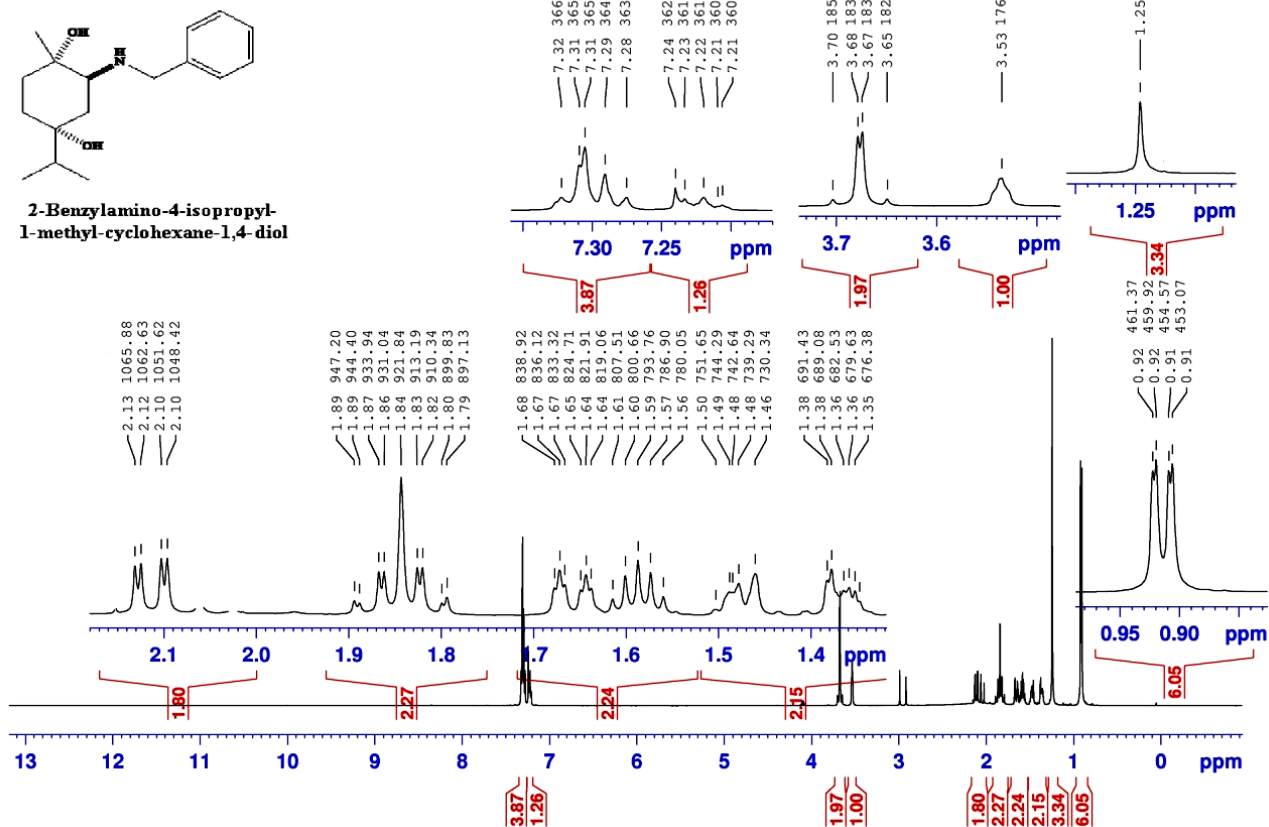


Рисунок 43 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения (150)

В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР, записанного в  $\text{CDCl}_3$ , были найдены 15 углеродных сигналов, тогда как согласно расчётам должно быть 17: фенильные углероды в 2' и 6', 3' и 5' положениях магнитно эквивалентны и дают аналогичные сигналы при 128,13 и 128,38 м.д., соответственно. С помощью методики DEPT установлено, что отрицательные резонансы при 26,52, 29,50 и 33,97 м.д. соответствуют  $\text{CH}_2$ -группам, а сигналы с химическими сдвигами 55,33 и 75,29 м.д., которые не проявляются в спектре DEPT, принадлежат четвертичным атомам углерода. Ценная информация о химической структуре молекулы (150) была дополнена данными экспериментов по двумерной спектроскопии, которые приведены в таблице 19, а также схематически представлены на рисунках 44 и 45.

Таблица 19 –  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, DEPT,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY и HMBC спектральные данные соединения (150)

№ атома	$\delta$ ( $^{13}\text{C}$ ) м.д.	DEPT	$\delta$ ( $^1\text{H}$ ) м.д.	Мультиплетность (J, Гц)	$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY	HMBC
1	55.33	C	-	-	-	7
2	74.42	CH	3.53	c	3 <sup>a</sup> , 3 <sup>b</sup> , 11	7
3	33.97	$\text{CH}_2$	1.66 (a) 2.11 (b)	дт (2.8, 14.21 Hz) дд (3.23, 14.24 Hz)	3 <sup>b</sup> , 2 3 <sup>a</sup> , 2	
4	75.29	C	-	-	-	9, 10

Продолжение таблицы 19

5	26.52	CH <sub>2</sub>	1.42-1.52 (a) 1.84 (b)	м дквинт (2.84, 13.30)	5 <sup>b</sup> =6 <sup>b</sup> 5 <sup>a</sup> , 6 <sup>a</sup>	7
6	29.50	CH <sub>2</sub>	1.32-1.42 (a) 1.84 (b)	м дквинт (2.84, 13.30)	5 <sup>b</sup> =6 <sup>b</sup> 5 <sup>a</sup> , 6 <sup>a</sup>	
7	23.24	CH <sub>3</sub>	1.25	с	9, 10	
8	38.20	CH	1.59	септет (6.87 Hz)	9, 10	9, 10
9	16.67	CH <sub>3</sub>	0.91	дд (1.48, 6.83)	7, 8	10
10	16.74	CH <sub>3</sub>	0.91	дд (1.48, 6.83)	7, 8	9
1'	141.39	С	-	-		7'
2', 6'	128.13	2СН	7.26-7.35	м	-	7'
3', 5'	128.38	2СН	7.26-7.35	м	-	
4'	126.87	СН	7.19-7.26	м	-	
7'	46.00	CH <sub>2</sub>	3.68	дд (12.40, 14.60 Hz)	2	
ОН <sup>1</sup>			дейтерий обменные			
ОН <sup>4</sup>						
NH						

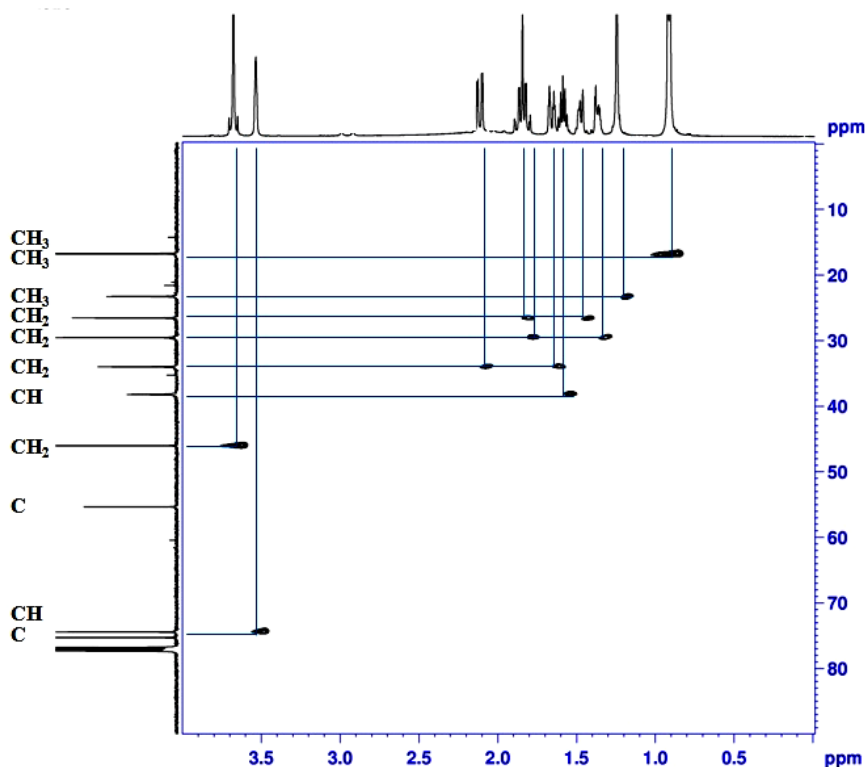


Рисунок 44 – HSQC спектр соединений (150)

Используя эксперимент HSQC, были установлены протон-углеродные односвязные корреляции, где протоны лежат вдоль наблюдаемой оси F2 (X), а атомы углерода - вдоль оси F1 (Y). Согласно спектральным данным HSQC (рисунок 44) было обнаружено, что третичный углерод при 38.20 м.д. коррелирует с протонным сигналом при 1.59 м.д. изопропильной группы (септет), тогда как другой третичный углерод при 74.42 м.д. - с протонным резонансом при 3.53 м.д. (синглет), расположенный рядом с аминогруппой.

Протонный сигнал при 3.68 м.д., коррелирующий с  $\text{CH}_2$ -группой при 46.00 м.д., резонирует как дублет дублетов и имеет высокую вероятность быть частью бензильной группы. Оставшиеся вторичные атомы углерода при 26,52, 29,50 и 33,97 м.д. коррелируют с остальными не упомянутыми протонными сигналами и являются фрагментами циклогексанового кольца.

Положение отдельных атомов углерода определяли с помощью двумерного эксперимента НМВС (рисунок 45).

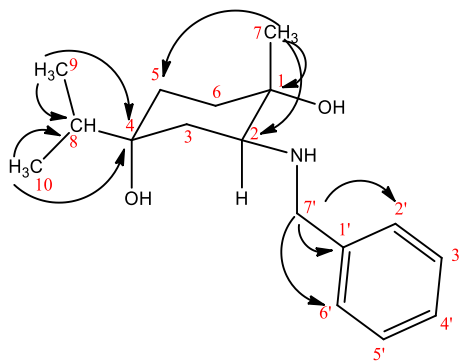


Рисунок 45 – НМВС корреляция соединения (150)

Установление принадлежности химических сдвигов в спектрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР определенным протонным и углеродным атомам молекулы (150) облегчает задачу в интерпретации спектральных данных соединений (151-154), которые имеют общую монотерпеновую часть и различаются лишь заместителями в фенильном фрагменте молекул.

Данные по  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрам производных терпинен-4-ола (151-154) обобщены и представлены в таблицах 20 и 21. Так как протонные и углеродные сигналы терпеновых фрагментов молекул (151-154) почти совпадают, ниже обсуждаются спектральные данные, которые характерны определенной молекуле из всех представленных аналогов.

*Соединение (151).* В ПМР спектре, записанного в  $\text{CDCl}_3$ , наблюдаются сигналы гидроксильных протонов в 1-ом и 4-ом положениях, резонирующие в качестве уширенных синглетов при 1.95 и 3.77 м.д., соответственно. Для бензильной части молекулы наблюдаются двухпротонные дублет дублетов в области 7.26 м.д. для атомов водорода в 2' и 6' положениях и триплет в области 6.97 м.д. для протонов в 3' и 5' положениях.

В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР установлены характеристические резонансы для бензильного радикала: 45.29 м.д. для  $\text{CH}_2$ -группы, химические сдвиги в области 115.01-162.80 м.д. являются сигналами ароматических углеродов.

*Соединение (152).* В ПМР спектре, записанного в  $\text{CDCl}_3$ , проявляются однопротонные синглеты при 2.15 и 3.82 м.д., соответствующие гидроксильным протонам в 1-ом и 4-ом положениях, а также трехпротонный синглет метокси группы в области 3.80 м.д. Для бензильной части молекулы наблюдаются двухпротонные дублеты в областях 6.86 и 7.25 м.д. для магнитно эквивалентных протонов во 2' и 6', 3' и 5' положениях, соответственно.



В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР можно выделить сигнал углерода метокси группы при 55.31 м.д. Магнитно эквивалентные ароматические углероды во 2' и 6' положениях дают один сигнал при 129.20 м.д., а углероды в 3' и 5' положениях – общий химический сдвиг 113.77 м.д. Четвертичные ароматические углероды резонируют в областях 133.60 и 158.54 м.д.

*Соединение (153).* В ПМР спектре, записанного в  $\text{CDCl}_3$ , наблюдаются сигналы протонов гидроксигруппы в 1-ом и 4-ом положениях, резонирующие в качестве уширенных синглетов при 2.09 и 3.65 м.д., соответственно. Шестипротонный дублет при 3.78 м.д. принадлежит метокси группам, расположенные в бензольном кольце. Для бензильной части молекулы наблюдаются дублеты в областях 6.41 и 6.42 м.д. для протонов в 3' и 6' положениях, соответственно. Дублет дублетов при 7.15 м.д. соответствует атому водорода в 5' положении.

В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР можно выделить сигналы углеродов метокси группы при 55.25 и 55.40 м.д. Установлены характеристические резонансы для бензильного радикала: 40.79 м.д. для  $\text{CH}_2$ -группы, химические сдвиги в области 98.56-159.94 м.д. являются сигналами ароматических углеродов.

*Соединение (154).* В ПМР спектре, записанного в  $\text{CDCl}_3$ , проявляются однопротонные уширенные синглеты в областях 1.95 и 3.99 м.д., которые соответствуют гидроксильным протонам в 1 и 4-ом положениях, а также аминогруппе при 3.20 м.д. Для магнитно эквивалентных протонов в 3' и 5', 2' и 6' положениях характерны двухпротонные мультиплеты в областях 6.55-6.60 и 7.18-7.22 м.д., соответственно.

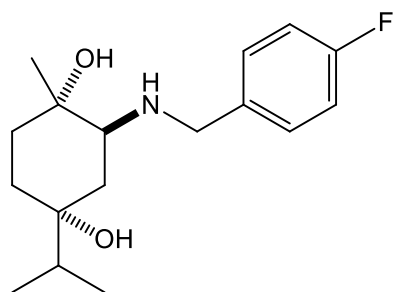
В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР магнитно эквивалентные ароматические углероды во 2' и 6' положениях дают один сигнал при 110.21 м.д., а углероды в 3' и 5' положениях – общий химический сдвиг 131.81 м.д. Четвертичные ароматические углероды резонируют в областях 118.48 м.д. и 145.31 м.д.

Таблица 20 –  $^1\text{H}$  ЯМР данные соединений (151-154)

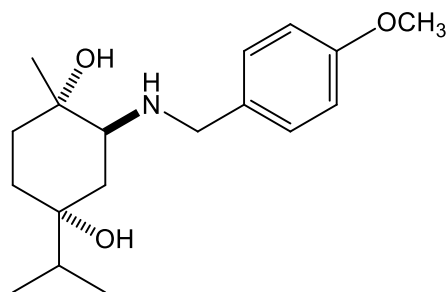
№	$-\text{C}^2\text{H}$	$-\text{C}^3\text{H}_2$	$-\text{C}^5\text{H}_2$	$-\text{C}^6\text{H}_2$	$-\text{C}^7\text{H}_3$	$-\text{C}^8\text{H}$	$-\text{C}^{09}\text{H}_3$ $-\text{C}^{10}\text{H}_3$	$-\text{C}^{2'}\text{H}$ $-\text{C}^{6'}\text{H}$	$-\text{C}^{3'}\text{H}$ $-\text{C}^{5'}\text{H}$	$-\text{CH}_2-\text{P}$ $\text{h}$	$-\text{NH}$ $-\text{OH}-1$ $-\text{OH}-4$	$-\text{OCH}_3$
151	3.51 (1H, c)	1.67 (1H, дт) $J=2.80, 14.26$ Гц; 2.10 (1H, дд) $J=3.23, 14.23$ Гц	1.42-1.49 (1H, м); 1.76-1.91 (2H, м)	1.32-1.40 (1H, м); 1.76-1.91 (2H, м)	1.24 (3H, c)	1.58 (1H, септет) $J=6.85$ Гц	0.92 (6H, дд) $J=1.25,$ 6.85 Гц	7.26 (2H, дд) $J=5.68,$ 8.38 Гц	6.97 (2H, т) $J=8.68$ Гц	3.64 (2H, дд) $J=11.94,$ 14.30 Гц	1.95 (OH- 1, уш. c); 3.77 (OH- 4, уш. c)	–
152	3.54 (1H, c)	1.68 (1H, дт) $J=2.60, 14.20$ Гц; 2.13 (1H, дд) $J=3.15, 14.31$ Гц	1.44-1.54 (1H, м); 1.79-1.93 (2H, м)	1.34-1.44 (1H, м); 1.79-1.93 (2H, м)	1.26 (3H, c)	1.61 (1H, септет) $J=6.85$ Гц	0.94 (6H, дд) $J=1.25,$ 6.85 Гц	7.25 (2H, д) $J=8.50$ Гц	6.86 (2H, д) $J=8.55$ Гц	3.86 (2H, д) $J=8.55,$ Гц	2.15 (OH-1, c); 3.82 (OH- 4, c)	3.80 (3H, c)
153	3.59 (3H, c)	1.66 (1H, дт) $J=2.95, 14.41$ Гц; 2.01 (1H, дд) $J=3.05, 14.45$ Гц	1.45-1.53 (1H, м); 1.80 (2H, дквинт) $J=2.88,$ 13.22 Гц	1.33-1.43 (1H, м); 1.80 (2H, дквинт) $J=2.88,$ 13.22 Гц	1.23 (3H, c)	1.57 (1H, септет) $J=6.85$ Гц	0.90 (6H, дд) $J=1.25,$ 6.85 Гц	$-\text{C}^{2'}\text{H}$ : – $-\text{C}^{6'}\text{H}$ : 6.42 (1H, д) $J=1.70$ Гц	6.41 (1H, д) $J=2.35$ Гц; 7.15 (1H, дд) $J=1.70,$ 7.15 Гц	3.59 (3H, c)	2.09 (OH-1, c); 3.65 (OH- 4, уш. c)	3.78 (6H, д) $J=2.25$ Гц
154	3.88 (1H, c)	1.74-1.79 (1H, м); 1.88 (1H, дд) $J=3.13, 14.59$ Гц	1.98-2.08 (1H, м); 1.68-1.73 (2H, м)	1.38-1.51 (1H, м); 1.68-1.73 (2H, м)	1.35 (3H, c)	1.56 (1H, септет) $J=6.85$ Гц	0.90 (6H, дд) $J=1.25,$ 6.85 Гц	7.18- 7.22 (2H, м)	6.55- 6.60 (2H, м)	–	1.95 (OH- 1, уш c); 3.20 (NH- 1, уш. c); 3.99 (OH- 4, уш. c);	–

Таблица 21 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР данные соединений (151-154)

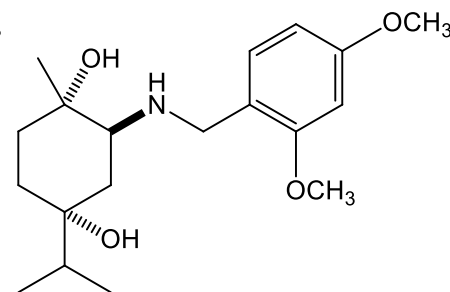
№	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9 C-10	C-1'	C-2' C-6'	C-3' C-5'	C-4'	-CH <sub>2</sub> - Ph	-OCH <sub>3</sub>
151	55.27	74.46	33.90	75.33	26.48	29.52	23.35	38.31	16.65 16.71	137.15 137.17	129.48 129.55	115.01 115.17	160.86 162.80	45.29	–
152	55.18	74.48	33.91	75.28	26.49	29.51	23.29	38.26	16.67 16.74	133.60	129.20	113.77	158.54	45.36	55.31
153	55.15	74.19	33.95	75.10	26.47	29.55	22.89	38.14	16.65 16.71	121.87	159.94 (C-2') 130.20 (C-6')	98.56 (C-3') 103.95 (C-5')	158.41	40.79	55.25 55.40
154	56.42	73.16	33.70	75.06	28.29	29.68	23.37	38.33	16.55 16.56	145.31	110.21	131.81	118.48	–	–



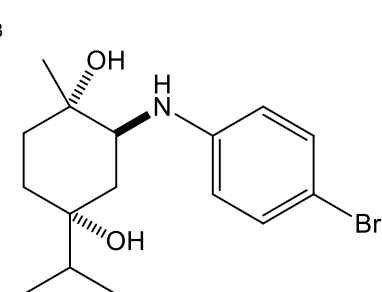
151



152



153



154

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из актуальных направлений в химии биологически активных веществ является химическая модификация природных молекул, которая является одним из способов, с помощью которой можно увеличить или расширить спектр их биологического действия. Кроме того, она позволяет изучить зависимость биологической активности от строения вещества, присутствия тех или иных функциональных групп.

В данной диссертационной работе получены следующие основные результаты:

– Методом хромато-масс спектрометрии был исследован компонентный состав эфирного масла растения *Juniperus sabina* L., взятое в качестве объекта исследования и источника монотерпеноидов. В результате проведенного эксперимента установлено, что ЭМ можжевельника казацкого содержит 42 соединений, в сумме дающих 100% летучего состава. Для препаративного извлечения представляют интерес сабинен, *транс*-сабинил ацетат и терпинен-4-ол в ЭМ *Juniperus sabina* L. с количественным содержанием 37.92%, 31.47% и 10.87%, соответственно.

– Разработана эффективная технология для препаративного разделения кислородсодержащих монотерпенов, которая позволила выделить (+)-сабинол и R-терпинен-4-ол из ЭМ *Juniperus sabina* L. с чистотой не менее 95% в количествах (более 1 г), достаточных для использования в качестве исходных соединений при химической трансформации.

– Стереоселективно синтезирован ряд 2-амино-1,3-диолов на основе бициклической сабинановой системы. Синтетический путь к первичному аминодиолу (136), лежал через основную реакцию перегруппировки Овермана, замены защитной трихлорацетамидной группы на *трет*-бутилкарбонатную, реакций дигидроксилирования и снятия протекторной группы. Весь процесс синтеза целевой молекулы (136) состоял из 7 стадий с показателями выходов продуктов реакций >77%. Далее аминодиол (136) трансформировали в N-бензил производный вторичный аминодиол (137), а затем был получен конечный продукт кольцевого замыкания спирооксазолидин (138) с выходом 90%.

– (+)-Сабинол применялся в качестве исходного соединения для стереоселективного получения диолов и триолов. Синтез диола осуществлялся за счет реакции гидроборирования-окисления с применением боргидридных комплексов  $\text{BH}_3 \cdot \text{TГФ}$  или  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ , приводящие к продукту с выходами 47% и 70%, соответственно. Синтез двух диастреоизомерных триолов осуществлен разными синтетическими путями: первый – стереоселективным дигидроксилированием сабинола системой  $\text{OsO}_4/\text{N}$ -метилморфолин N-оксид и, второй - щелочным гидролизом региоизомерных сложных эфиров, образованных при реакции эпокидирования сабинола с м-ХПБК.

– Селективно получены два 1,5-дизамещенных 1,2,3-триазола трехкомпонентной реакцией, состоящей из первичного амина на основе

бициклической монотерпеновой системы, енолизуемых кетонов и 4-нитрофенилазида с помощью органокаскадного процесса с выходами продуктов >50%. В результате взаимодействия первичного амина и гексил изоцианата был получен уреид в виде желтого маслянистого вещества с 95% выходом.

– Стереоселективно и с высокими выходами синтезированы шесть новых 2-амино-1,4-диолов на основе *p*-ментановой системы с помощью последовательных реакций эпоксицирования R-терпинен-4-ола с последующим открытием оксиранового цикла первичными бензил и фенил аминами, замещенными в кольце различными функциональными группами.

– Доказательство химических структур новых синтезированных соединений на основе (+)-сабинола и R-терпинен-4-ола проводилось с помощью комбинацией  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР и Масс-спектрологии, элементного анализа, ГХ-МС, ВЭЖХ. Абсолютные конфигурации молекул и положения атомов были установлены с помощью двумерных спектров ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HSQC, HMBC, NOSY). Кроме того, структура диола исследована рентгеноструктурным анализом.

– Новые производные сабинола (131), (132) и (146) испытаны на антирадикальную и цитотоксическую активности и установлено, что все они обладают цитотоксичностью и не обладают свойством захвата свободных радикалов.

– Синтезированные новые хиральные аминодиолы, диолы и триолы на основе (+)-сабинола служили в качестве асимметричных катализаторов в модельной реакции присоединения диэтилцинка к бензальдегиду. В результате исследования установлено, что аминодиолы являются более эффективными катализаторами по сравнению с диол или триол производными с показателями  $ee > 44\%$ .

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать основные выводы:

1) Выбранные для трансформации монотерпеноиды сабинол и терпинен-4-ол из ЭМ можжевельника казацкого могут служить источниками получения новых производных ряда 2-амино-1,3-диолов, диолов и триолов, двух 1,5-дизамещенных 1,2,3-триазолов на основе сабинановой системы, а также шести новых 2-амино-1,4-диолов на основе *p*-ментановой системы;

2) Структуры новых синтезированных производных доказаны с помощью арсенала современных методов спектрального, хроматографического, рентгеноструктурного анализов с установлением тонкой структуры.

3) Новые производные при скрининге проявили цитотоксическую активность и не обладают антирадикальной активностью;

4) Синтезированные новые хиральные диолы, триолы и аминодиолы в модельной реакции использовали как ассиметрические катализаторы, наиболее эффективные – аминодиолы.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Adams R.P. The Junipers of the World: The Genus *Juniperus*. – 2<sup>nd</sup> edition. – Victoria: Trafford Publ., 2004. – 422 p.
- 2 Adams R.P., Demeke T. Systematic relationships in *Juniperus* based on random amplified polymorphic DNAs (RAPDs) // Taxon. – 1993. – Vol. 42. – P. 553-572.
- 3 135 Горяев М.И. Эфирные масла флоры СССР. – Алма-Ата: АН Казахской ССР, 1952. – 380 с.
- 4 Öztürk M., Tumen I., Ugur A., Aydogmus-Ozturk F., Topcu G. Evaluation of fruit extracts of six Turkish *Juniperus* species for their antioxidant, anticholinesterase and antimicrobial activities // J. Sci. Food Agric. – 2011. – Vol. 91. – P. 867–876.
- 5 Alm T. *Juniperus sabina* in Norwegian folk tradition // Blyttia. – 2003. – Vol. 61. – P. 186–189.
- 6 Asili J., Emami S.A., Rahimizadeh M., Fazly-Bazzaz B.S., Hassanzadeh M.K. Chemical and antimicrobial studies of *Juniperus sabina* L. and *Juniperus foetidissima* Willd. essential oils // J. Essent. Oil-Bear. Plants. – 2010. – Vol. 13. – P. 25–36.
- 7 Emami A., Shahidi N.H., Hassanzadeh M.K. Antioxidant activity of the essential oils of different parts of *Juniperus sabina* L. and *Juniperus foetidissima* Willd. (Cupressaceae) // Int. J. Essent. Oil Ther. – 2009. – Vol. 3. – P. 163–170.
- 8 Мырзагалиева А.Б., Медеубаева Б.З. К изучению эфирномасличности представителей семейства *Cupressaceae* Bartl. Флоры Восточного Казахстана // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 5. – С. 1021-1024.
- 9 Sampietro D.A., Gomez A.A., Jimenez C.M., Lizarraga E.F., Ibatayev Zh. A., Suleimen Y.M., Catalán C.A. Chemical composition and antifungal activity of essential oils from medicinal plants of Kazakhstan // Natural Product Research. – 2016. – Vol. 31. – P. 1464-1467.
- 10 Elisovetcaia D. Extraction of the essential oil from *Juniperus sabina* L. growing in the Republic of Moldova // Agrobiodiversity. – 2017. – Vol. 62. – P. 114-121.
- 11 Asili J., Emami S.A., Rahimizadeh M., Fazly-Bazzaz B.S., Hassanzadeh M.K. Chemical and antimicrobial studies of *Juniperus sabina* L. and *Juniperus foetidissima* Willd. essential oils // J. Essent. Oil Bear. Pl. – 2010. – Vol. 13. – P. 25–36.
- 12 Asgary S., Sahebkar A., Naderi G.A., Ardekani M.R.S., Kasher T., Aslani S., Airin A., Emami S.A. Essential oils from the fruits and leaves of *Juniperus sabina* possess inhibitory activity against protein glycation and oxidative stress: an in vitro phytochemical investigation // J. Essent. Oil Res. – 2013. – Vol. 25. – P. 70–77.
- 13 Emami S.A., Shahidi N.H., Hassanzadeh-Khayyat M. Antioxidant activity of the essential oils of different parts of *Juniperus sabina* L. and *Juniperus foetidissima* Willd. (Cupressaceae) // Int. J. Essen. Oil Ther. – 2009. – Vol. 3. – P. 163–170.

14 Khani A., Rashid B., Mirshekar A. Chemical composition and insecticidal efficacy of *Juniperus polycarpus* and *Juniperus sabina* essential oils against *Tribolium confusum* (Coleoptera: Tenebrionidae) // International Journal of Food Properties. – Vol. 20. – P. 1221-1229.

15 Abdel-Kader M.S., Soliman G.A., Alqarni M.H., Hamad A.M., Foudah A.I., Alqasoumi S.I. Chemical composition and protective effect of *Juniperus sabina* L. essential oil against CCl<sub>4</sub> induced hepatotoxicity // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2019. – Vol. 28. – P. 1-7.

16 Adams R.P., Nguyen S., Liu J. Geographic variation in the leaf essential oils of *Juniperus sabina* L. and *J. sabina* var. *arenaria* (E.H. Wilson) Farjon // J. Essent. Oil Res. – 2006. – Vol. 18. – P. 497-502.

17 Мырзагалиева А.Б., Медеубаева Б.З. Компонентный состав и биологическая активность эфирного масла *Juniperus sabina* флоры Восточного Казахстана // Евразийское научное объединение. – 2017. – № 1. – С. 30-34.

18 Salakhutdinov N.F., Volcho K., Yarovaya O. Monoterpenes as a renewable source of biologically active compounds // Pure and Applied Chem. – 2017. – Vol. 89 – P. 1105-1118.

19 Yadav N., Yadav R., Goyal A. Chemistry of terpenoids // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2014. – Vol. 27 – P. 272-278.

20 Garcia R., Alves E.S.S., Santos M.P., Aquije G.M.F.V., Fernandes A.A.R., Santos R.B., Ventura J.A., Fernandes P.M.B. Antimicrobial activity and potential use of monoterpenes as tropical fruits preservatives // Braz. J. Microbiol. – 2008. – Vol. 39. – P. 163-168.

21 Heuberger E., Ilmberger J., Hartter E., Buchbauer G. Physiological and behavioral effects of 1,8 cineol and (±)-linalool: A comparison of inhalation and massage aromatherapy // Nat. Prod. Commun. – 2008. – Vol. 3. – P. 1103-1110.

22 Kamatou G.P.P., Viljoen A.M. Linalool - A review of a biologically active compound of commercial importance // Nat. Prod. Commun. – 2008. – Vol. 3. – P. 1183-1192.

23 Duman A.D., Telci I., Dayisoğlu K.S., Digrak M., Demirtas I., Alma M.H. Evaluation of bioactivity of linalool - rich essential oils from *Ocimum basilicum* and *Coriandrum sativum* varieties // Nat. Prod. Commun. – 2010. – Vol. 5. – P. 969-974.

24 Trombetta D., Castelli F., Sarpietro M.G., Venuti V., Cristani M., Daniele C., Saija A., Mazzanti G., Bisignano G. Mechanisms of antibacterial action of three monoterpenes // Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – Vol. 49. – P. 2474-2478.

25 Naigre R., Kalck P., Roques C., Roux I., Michel G. Comparison of antimicrobial properties of monoterpenes and their carbonylated products // Planta Med. – 1996. – Vol. 62. – P. 275-277.

26 Moniczewski A., Librowski T., Lochyński S., Strub D. Evaluation of the irritating influence of carane derivatives and their antioxidant properties in a deoxyribose degradation test // Pharmacol. Rep. – 2011. – Vol. 63. – P. 120-129.

27 Librowski T., Moniczewski A. Strong antioxidant activity of carane derivatives // Pharmacol. Rep. – 2010. – Vol. 62. – P. 178-184.

28 Librowski T. Analgesic and anti-inflammatory activity of stereoisomers of carane derivatives in rodent test // Pharmacol. Rep. – 2005. – Vol. 57. – P. 802-810.

- 29 Librowski T., Czarnecki R., Lochyński S., Frąckowiak B., Pasenkiewicz-Gierula M., Grochowski J., Serda P. Comparative investigations of hydroxyamine carane derivative and its R,S-diastereoisomers with strong local anesthetic activity // *Pol. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 53. – P. 535-539.
- 30 Czarnecki R., Czerwińska K., Grochowska K., Grochowski J., Librowski T., Serda P. Molecular structure and antiaggregating activity of the potent local anaesthetic (-)-4-2-hydroxy-3-(N-isopropylamino)-propoxyimino-cis-carane // *Arzneimittelforschung.* – 1992. – Vol. 42. – P. 1279-1283.
- 31 Banthorpe D.V., Charlwood B.V., Francis M.J.O. The biosynthesis of monoterpenes // *Chem. Rev.* – 1972. – Vol. 72. – P. 115-155.
- 32 Crowell P.L. Prevention and therapy of cancer by dietary monoterpenes // *J. Nutr.* – 1999. – Vol. 129. – P. 775S-778S.
- 33 Charlwood B.V., Banthorpe D.V. The biosynthesis of monoterpenes // *Prog. Phytochem.* – 1978. – Vol. 5. – P. 65-125.
- 34 Haag J.D., Lindstrom M.J., Gould M.N. Limonene-induced regression of mammary carcinomas // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 4021-4026.
- 35 Jirtle R.L., Haag J.D., Ariazi E., Gould M.N. Increased mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor and transforming growth factor b1 levels during monoterpene-induced regression of mammary tumors // *Cancer Res.* – 1993. – Vol. 53. – P. 3849-3852.
- 36 Wattenberg L.W., Sparnins V.L., Barany G. Inhibition of N-nitrosodiethylamine carcinogenesis in mice by naturally occurring organosulfur compounds and monoterpenes // *Cancer Res.* – 1989. – Vol. 49. – P. 2689-2692.
- 37 Mastelic J., Jerkovic I., Blazevic I. et al. Comparative study on the antioxidant and biological activities of carvacrol, thymol, and eugenol derivatives // *J. Agr. Food Chem.* – 2008. – Vol. – 56. – P. 3989-3996.
- 38 Gould M.N., Moore C.J., Zhang R., Wang B. et al. Limonene chemoprevention of mammary carcinoma induction following direct *in situ* transfer of v-ha-ras // *Cancer Res.* – 1994. – Vol. 54. – P. 3540-3543.
- 39 Chaudhary S.C., Siddiqui M.S., Athar M., Alam M.S. D-Limonene modulates inflammation, oxidative stress and Ras-ERK pathway to inhibit murine skin tumorigenesis // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2012. – Vol. 31. – P. 798-811.
- 40 Maltzman T.H., Hurt L.M., Elson C.E. et al. The prevention of nitrosomethylurea-induced mammary tumors by D-limonene and orange oil // *Carcinogenesis (Lond.)*. – 1989. – Vol. 10. – P. 781-783.
- 41 Del Toro-Arreola S., Flores-Torales E., Torres-Lozano C., Del Toro-Arreola A., Tostado-Pelayo K., Guadalupe R.D.M., Daneri-Navarro A. Effect of D-limonene on immune response in BALB/c mice with lymphoma // *Int. Immunopharmacol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 829-838.
- 42 Mills, J.J., Chari, R.S., Boyer, I.J., Gould, M.N., Jirtle, R.L. Induction of apoptosis in liver tumors by the monoterpene perillyl alcohol // *Cancer Res.* – 1995. – Vol. 55. – P. 979-983.
- 43 D'Alessio P.A., Mirshahi M., Bisson J.F., Bene M.C. Skin repair properties of D-Limonene and perillyl alcohol in murine models // *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* – 2014. – Vol. 13. – P. 29-35.



- 44 Park S.N., Lim Y.K., Freire M.O., Cho E., Jin D., Kook J.K. Antimicrobial effect of linalool and  $\alpha$ -terpineol against periodontopathic and cariogenic bacteria // *Anaerobe*. – 2012. – Vol. 18. – P. 369-372.
- 45 Furneri P.M., Mondello L., Mandalari G., Paolino D., Dugo P., Garozzo A., Bisignano G. *In vitro* antimycoplasmal activity of *Citrus bergamia* essential oil and its major components // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 52. – P. 66-69.
- 46 Selehi P., Sonboli P., Mohammadi F. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Dicyclophora persica* Boiss from Iran // *Z. Naturforsch C*. – 2006. – Vol. 61. – P. 315-318.
- 47 Orhan I.E., Ozcelik B., Kan Y., Kartal M. Inhibitory effects of various essential oils and individual components against extended spectrum beta-lactamase (ESBL) produced by *Klebsiella pneumoniae* and their chemical compositions // *J. Food. Sci.* – 2011. – Vol. 76. – P. 538-546.
- 48 Aguiar R.W., Ootani M.A., Ascencio S.D. et al. Fumigant antifungal activity of *Corymbia citriodora* and *Cymbopogon nardus* essential oils and citronellal against three fungal species // *Scientific World Journal*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-8.
- 49 Jyvakorpi M.A. Comparison of topical Emla cream with Bonain's solution for anesthesia of the tympanic membrane during tympanocentesis // *Eur. Arch. Otorhinol.* – 1996. – Vol. 253. – P. 234-236.
- 50 Korting G.W., Weigand U.A. New case of reticular hyperplasia connected with volatile oils // *Hautarzt*. – 1975. – Vol. 26. – P. 352-356.
- 51 Friedman M., Henika P.R., Mandrell R.E. Bactericidal activities of plant essential oils and some of their isolated constituents against *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, and *Salmonella enteric* // *J. Food Prot.* – 2002. – Vol. 65. – P. 1545-1560.
- 52 De Sousa J.P., de Azerêdo G.A., de Araújo Torres R. et al. Synergies of carvacrol and 1,8-cineole to inhibit bacteria associated with minimally processed vegetables // *Int. J. Food Microbiol.* – 2012. – Vol. 154. – P. 145-151.
- 53 Kędzia B., Alkiewicz J., Han S. Significance of tea tree oil in phytotherapy: Application in therapy // *Post. Fitoterapii*. – 2000. – Vol. 3. – P. 33-37.
- 54 Wang W., Nan L., Meng L., Yuangang Z., Thomas E. Antibacterial activity and anticancer activity of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil compared to that of its main components // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17. – P. 2704-2713.
- 55 Juergens U.R., Dethlefsen U., Steinkamp G., Gilolissen A. et al. Concomitant therapy with Cineole (Eucalyptole) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind trial // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97. – P. 250-256.
- 56 Carson C.F., Riley T.V. Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* // *J. Appl. Bacteriol.* – 1995. – Vol. 78. – P. 264-269.
- 57 Gallucci N., Oliva M., Carezzano E., Zygadło J., Demo M. Terpenes antimicrobial activity against slime producing and nonproducing staphylococci // *Mol. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 21. – P. 132-136.
- 58 Ali S.M., Khan A.A., Ahmed I., Musaddiq M. et al. Antimicrobial activities of eugenol and cinnamaldehyde against the human gastric pathogen *Helicobacter pylori* // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2005. – Vol. 4. – P. 20.

- 59 Pei R.S., Zhou F., Ji B.P., Xu J. Evaluation of combined antibacterial effects of eugenol, cinnamaldehyde, thymol, and carvacrol against *E. coli* with an improved method // *J. Food Sci.* – 2009. – Vol. 74. – P. 379-383.
- 60 Standen M.D., Connellan P.A., Leach D.N. Natural killer cell activity and lymphocyte activation: investigating the effects of a selection of essential oils and components *in vitro* // *Int. J. Aromather.* – 2006. – Vol. 16. – P. 133-139.
- 61 Bernardes W.A., Lucarini R., Tozatti M.G. et al. Antibacterial activity of the essential oil from *Rosmarinus officinalis* and its major components against oral pathogens // *Z. Naturforsch. C.* – 2010. – Vol. 65. – P. 588-593.
- 62 Peixoto-Neves D., Silva-Alves K.S., Gomes M.D., Lima F.C. et al. Vasorelaxant effects of the monoterpenic phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 341-350.
- 63 Ferrero-Miliani L., Nielsen O.H., Andersen P.S., Girardin S.E. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation // *Clin. Exp. Immunol.* – 2007. – Vol. 147. – P. 227-235.
- 64 Miguel M.G. Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oil: a short revision // *Molecules.* – 2010. – Vol. 15. – P. 9252-9287.
- 65 Choi I.Y., Lim J.H., Hwang S. et al. Anti-ischemic and anti-inflammatory activity of (S)-cis-verbenol // *Free Radic. Res.* – 2010. – Vol. 44. – P. 541-551.
- 66 De Lima V.T., Vieira M.C., Kassuya C.A. et al. Chemical composition and free radical-scavenging, anticancer and anti-inflammatory activities of the essential oil from *Ocimum kilimandscharicum* // *Phytomedicine.* – 2014. – Vol. 21. – P. 1298-1302.
- 67 El-Readi M.Z., Eid H.H., Ashour M.L. et al. Variations of the chemical composition and bioactivity of essential oils from leaves and stems of *Liquidambar styraciflua* (Altingiaceae) // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 65. – P. 1653-1663.
- 68 Yang S.A., Jeon S.K., Lee E.J. et al. Comparative study of the chemical composition and antioxidant activity of six essential oils and their components // *Nat. Prod. Res.* – 2010. – Vol. 24. – P. 140-151.
- 69 Eccles R. Menthol and related cooling compounds // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 46. – P. 18-63.
- 70 Sałat K., Moniczewski A., Librowski T. Transient receptor potential channels - emerging novel drug targets for the treatment of pain // *Curr. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 20. – P. 1409-1436.
- 71 Li L., Li Z.W., Yin Z.Q., Wei Q., Jia R.Y. et al. Antibacterial activity of leaf essential oil and its constituents from *Cinnamomum longepaniculatum* // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 7. – P. 1721-1727.
- 72 Lochyński S., Kowalska K., Wawrzeńczyk C. Synthesis and odor characteristic of new derivatives from the carane system // *Flavour Fragrance J.* – 2002. – Vol. 17. – P. 181-188.
- 73 Lochyński S., Kudło J., Frąckowiak B., Holband J., Wójcik G. Stereochemistry of terpene derivatives: Synthesis of new chiral amino acids with potential neuroactivity // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2000. – Vol. 11. – P. 1295-1302.

74 Lochyński S., Frąckowiak B., Librowski T. et al. Stereochemistry of terpene derivatives: Hydrolytic kinetic resolution as a convenient approach to chiral aminohydroxyiminocaranes with local anaesthetic activity // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2002. – Vol. 13. – P. 873-878.

75 Perumalsamy H., Jung M.Y., Hong S.M., Ahn Y.J. Growth-Inhibiting and morphostructural effects of constituents identified in *Asarum heterotropoides* root on human intestinal bacteria. // *Altern. Med.* – 2013. – Vol. 13. – P. 245.

76 Cavaleiro C., Pinto E., Gonçalves M.J., Salgueiro L. Antifungal activity of *Juniperus* essential oils against dermatophyte, *Aspergillus* and *Candida* strains // *J. Appl. Microbiol.* – 2006. – Vol. 100. – P. 1333-1338.

77 Rivas da Silva A.C., Monteiro Lopes P., Barros de Azevedo M.M. et al. Biological activities of  $\alpha$ -pinene and  $\beta$ -pinene enantiomers // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17. – P. 6305-6316.

78 Al-Ja'fari A.H., Vila R., Freixa B. et al. Composition and antifungal activity of the essential oil from the rhizome and roots of *Ferula hermonis* // *Phytochemistry*. – 2011. – Vol. 72. – P. 1406-1413.

79 Tong M.M., Altman P.M., Barnetson R.St.C. Tea tree oil in the treatment of tinea pedis // *Australia J. Dermatol.* – 1992. – Vol. 33. – P. 145-149.

80 Armaka M., Papanikolaou E., Sivropoulou A., Arsenakis M. Antiviral properties of isborneol, a potent inhibitor of herpes simplex virus type 1 // *Antiviral Res.* – 1999. – Vol. 43. – P. 79-92.

81 Siti Humeirah A.G., Nor Azah M.A., Mastura M., Mailina J, Saiful J.A., Muhajir H., Puad A.M. Chemical constituents and antimicrobial activity of *Goniothalamus macrophyllus* (annonaceae) from Pasoh Forest Reserve, Malaysia // *Afr. J. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 5511-5515.

82 Mondello F., De Bernardis F., Girolamo A. *In vitro* and *in vivo* activity of tea tree oil against azole-susceptible and resistant human pathogenic yeasts // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2003. – Vol. 51. – P. 1223-1229.

83 Chen J., Lu M., Jing Y., Dong J. The synthesis of L-carvone and limonene derivatives with increased antiproliferative effect and activation of ERK pathway in prostate cancer cells // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 14. – P. 6539–6547.

84 Bateman T.D., Joshi A.L., Moon K. et al. Synthesis and anticancer activity of sclerophytin-inspired hydroisobenzofurans // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 19. – P. 6898–6901.

85 Hui Z., Zhang M., Cong L., Xia M., Dong J. Synthesis and antiproliferative effects of amino-modified perillyl alcohol derivatives // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19. – P. 6671-6682.

86 Szakonyi Z., Zupkó I., Sillanpää R., Fülöp F. Stereoselective synthesis and cytoselective toxicity of monoterpene-fused 2-imino-1,3-thiazines // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19. – P. 15918-15937.

87 Vandresen F., Falzirolli H., Almeida Batista S.A. et al. Novel R-(+)-limonene-based thiosemicarbazones and their antitumor activity against human tumor cell lines // *Eur. J. of Med. Chem.* – 2014. – Vol. 79. – P. 110-116.

- 88 Graebin C.S., Madeira M.F., Yokoyama-Yasunaka J.K.U. et al. Synthesis and *in vitro* activity of limonene derivatives against *Leishmania* and *Trypanosoma* // Eur. J. of Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 1524-1528.
- 89 De Oliveira R.B., de Souza-Fagundes E.M., Soares R.P.P. et al. Synthesis and antimalarial activity of semicarbazone and thiosemicarbazone derivatives // Eur. J. of Med. Chem. – 2008. – Vol. 43. – P. 1983-1988.
- 90 Jarrahpour A., Ebrahimi E., Sinou V. et al. Diastereoselective synthesis of potent antimalarial cis- $\beta$ -lactam agents through a [2+2] cycloaddition of chiral imines with a chiral ketene // Eur. J. of Med. Chem. – 2014. – Vol. 87. – P. 364-371.
- 91 Liao S., Shang S., Shen M., Rao X. et al. One-pot synthesis and antimicrobial evaluation of novel 3-cyanopyridine derivatives of (-)- $\beta$ -pinene // Bioorg. & Med. Chem. Let. – 2016. – Vol. 26. – P. 1512-1515.
- 92 Lin G.S., Duan W.G., Yang L.X., Huang M., Lei F.H. Synthesis and antifungal activity of novel myrtenal-based 4-methyl-1,2,4-triazole-thioethers // Molecules. – 2016. – Vol. 22. – P. 193.
- 93 Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Semenova M.D., Shtro A.A. et al. Synthesis and *in vitro* study of novel borneol derivatives as potent inhibitors of the influenza A virus // Med. Chem. Commun. – 2017. – Vol. 8. – P. 960-963.
- 94 Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Shernyukov A.V., Gatilov Y.V. et al. Discovery of a new class of antiviral compounds: Camphor imine derivatives // Eur. J. of Med. Chem. – 2015. – Vol. 13. – P. 263-273.
- 95 Stavrakov G., Valcheva V., Philipova I., Doytchinova I. Novel camphane-based anti-tuberculosis agents with nanomolar activity // Eur. J. of Med. Chem. – 2013. – Vol. 70. – P. 372-379.
- 96 Dobrikov G.M., Valcheva V., Nikolova Y., Ugrinova I. et al. Enantiopure antituberculosis candidates synthesized from (-)-fenchone // Eur. J. of Med. Chem. – 2014. – Vol. 77. – P. 243-247.
- 97 Zhu W., Liu X., Wang Y., Tong Y., Hu Y. Discovery of a novel series of  $\alpha$ -terpineol derivatives as promising anti-asthmatic agents: their design, synthesis, and biological evaluation // Eur. J. of Med. Chem. – 2017. – Vol. 143. – P. 419-425.
- 98 Ardashov O.V., Pavlova A.V., Il'ina I.V. et al. Highly potent activity of (1R,2R,6S)-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol in animal models of Parkinson's disease // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54. – P. 3866–3874.
- 99 Ju C., Song S., Hwang S., Kim C. et al. Discovery of novel (1S)-(-)-verbenone derivatives with anti-oxidant and anti-ischemic effects // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2013. – Vol. 23. – P. 5421–5425.
- 100 Atta Ur R. Studies in Natural Products Chemistry. – London: Elsevier, 1995. – 680 p.
- 101 Ho T.L. Enantioselective synthesis: natural products from chiral terpenes. – New York: John Wiley and Sons, 1992. – 336 p.
- 102 Szakonyi Z., Fülöp F. Monoterpene-based chiral  $\beta$ -amino acid derivatives prepared from natural sources: syntheses and applications // Amino Acids. – 2011. – Vol. 41. – P. 597-608.

- 103 Szakonyi Z., Hetényi A., Fülöp F. Synthesis and application of monoterpene-based chiral aminodiols // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64. – P. 1034-1039.
- 104 Szakonyi Z., Martinek T., Hetényi A., Fülöp F. Synthesis and transformations of enantiomeric 1,2-disubstituted monoterpene derivatives // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2000. – Vol. 11. – P. 4571-4579.
- 105 Gao Y., Klunder J.M., Hanson R.M., Masamune H. et al. Catalytic asymmetric epoxidation and kinetic resolution: modified procedures including in situ derivatization // *J. Am. Chem. Soc.* – 1987. – Vol. 109. – P. 5765-5780.
- 106 Xia Q.H., Ge H.Q., Ye C.P. et al. Advances in homogeneous and heterogeneous catalytic asymmetric epoxidation // *Chem. Rev.* – 2005. – Vol. 105. – P. 1603-1662.
- 107 Sharpless K.B., Behrens C.H., Katsuki T. et al. Stereo and regioselective openings of chiral 2,3-epoxy alcohols. Versatile routes to optically pure natural products and drugs. Unusual kinetic resolutions // *Pure Appl. Chem.* – 1983. – Vol. 55. – P. 589-604.
- 108 Chini M., Crotti P., Macchia F. Metal salts as new catalysts for mild and efficient aminolysis of oxiranes // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – Vol. 31. – P. 4661-4664.
- 109 Chini M., Crotti P., Flippin L.A. et al. Regiochemical control of the ring opening of 1,2-epoxides by means of chelating processes. Synthesis and reactions of some 2,3-epoxy-1-alkanol derivatives // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58. – P. 1221-1227.
- 110 Valpuesta M., Durante P., López-Herrera F.J. Completely regioselective oxirane opening of (2S, 3R, 4R)-N,N-dimethyl-2,3-epoxy-4,5-O-isopropylidene-4,5-dihydropentanoamide by nitrogen nucleophiles // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36. – P. 4681-4684.
- 111 Concellón J.M., Suárez J.R., del Solar V. Regioselective ring opening of amino epoxides with nitriles: an easy synthesis of (2R,3S)- and (2S,3S)-1,3-diaminoalkanol-2-ols with differently protected amine functions // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – P. 7447-7450.
- 112 Shivani A., Pujala B., Chakraborti A.K. Zinc (II) perchlorate hexahydrate catalyzed opening of epoxide ring by amines: applications to synthesis of (RS)/(R)-propranolols and (RS)/(R)/(S)-naftopidils // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72. – P. 3713-3722.
- 113 Kitamura M., Suga S., Kawai K., Noyori R. Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – Vol. 108. – P. 6071-6072.
- 114 Philipova I., Dimitrov V., Simova S. Synthesis of new enantiopure aminodiols and their use as ligands for the addition of diethylzinc to benzaldehyde // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1999. – Vol. 10. – P. 1381-1391.
- 115 Panev S., Linden A., Dimitrov V. Chiral aminoalcohols with a menthane skeleton as catalysts for the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2001. – Vol. 12. – P. 1313-1321.

- 116 Cherng Y.J., Fang J.M., Lu T.J. A new pinane-type tridentate modifier for asymmetric reduction of ketones with lithium aluminum hydride // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1995. – Vol. 6. – P. 89-92.
- 117 Cherng Y.J., Fang J.M., Lu T.J. Pinane-type tridentate reagents for enantioselective reactions: reduction of ketones and addition of diethylzinc to aldehydes // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64. – P. 3207-3212.
- 118 Thomas J., Jana S., John J., Liekens S., Dehaen W. A general metal-free route towards the synthesis of 1,2,3-triazoles from readily available primary amines and ketones // *Chem. Commun.* – 2016. – Vol. 52. – P. 2885-2888.
- 119 Tachibana Sh., Maegawa Yo., Nomura M. Synthesis and physiological activity of ureas and amides with carvone residues // *J. Oleo Sci.* – 2007. – Vol. 56. – P. 303-307.
- 120 Andrés C., Infante R., Nieto J. Perhydro-1,3-benzoxazines derived from (-)-8-aminomenthol as ligands for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2010. – Vol. 21. – P. 2230–2237.
- 121 Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J. et al. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program // *J. Appl. Crystallogr.* – 2009. – Vol. 42. – P. 339–341.
- 122 Sheldrick G.M. A short history of SHELX // *Acta Crystallogr. A*. – 2008. – Vol. 64. – P. 112–122.
- 123 Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr. Sect. C. Struct. Chem.* – 2015. – Vol. 71. – P. 3-8.
- 124 Frank W.C. Surprising stereoselectivity in the Payne epoxidation of terpinen-4-ol with acetonitrile/hydrogen peroxide // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1998. – Vol. 9. – P. 3745-3749.
- 125 Chini M., Crotti P., Macchia F. Efficient metal salt catalyzed azidolysis of epoxides with sodium azide in acetonitrile // *Tetrahedron Letter*. – 1990. – Vol. 31. – P. 5641-5644.
- 126 Sampietro D.A., Lizarraga E., Ibatayev Zh. A., Omarova A., Suleimen Ye. M. and Catalán C.A.N. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from the medicinal plants *Acantholippia deserticola*, *Achillea micrantha*, *Artemisia proceriformis* and *Libanostis buchtormensis* against phytopathogenic bacteria and fungi // *Nat. Prod. Res.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1-6.
- 127 Silvestre W.P., Medeiros F.R., Agostini F., Toss D., Pauletti G. F., Fractionation of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) essential oil using vacuum fractional distillation // *J. of Food Sci. and Tech.* – 2019. – Vol. 56. – P. 5422-5432.
- 128 Martinello M.A., Pagliero C., Allevi C.A. Deterpenation of orange essential oil by molecular distillation // *Int. J. of Eng. Trends and Tech.* – 2015. – Vol. 30. – P. 161-165.
129. Ташенов Е.О., Сүлеймен Е.М. Технология выделения сабинола из эфирного масла *Juniperus sabina* и химическая модификация на его основе // *Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине: сб. тр. V науч.-прак. конф.* – Москва, 2017. – С. 208-210.

130 French L.G. Isolation and structure elucidation of the terpene  $\beta$ -thujone from Cedar leaf oil // J. Cmem. Educ. – 2011. – Vol. 88. – P. 829-831.

131 Tashenov Ye.O., Daniels M., Robeyns K. et al. Stereoselective syntheses and application of chiral bi- and tridentate ligands derived from (+)-sabinol // Molecules. – 2018. – Vol. 23 – P. 771.

132 Szakonyi Z., Fülöp F. Monoterpene-based chiral  $\beta$ -amino acids derivatives from natural sources: syntheses and applications // Amino Acids. – 2011. – Vol. 41. – P. 597–608.

133 El Alami M.S.I., El Amrani M. A., Agbossou-Niedercorn F., Suisse I., Mortreux A. Chiral ligands derived from monoterpenes: application // Eur. J. of Chem. – 2015. – Vol. 21. – P. 1398–1413.

134 Fernandes R.A., Kattanguru P., Gholap S.P., Chaudhari D.A. Recent advances in the Overman rearrangement: synthesis of natural products and valuable compounds // Org. and Biomol. Chem. – 2017. – Vol. 15. – P. 2672-2710.

135 Gonda T., Szakonyi Z., Csámpai A., Haukka M., Fülöp F. Stereoselective synthesis and application of tridentate aminodiols derived from (+)-pulegone // Tetrahedron Asymmetry. – 2016. – Vol. 27. – P. 480–486.

136 Cheraiet Z., Ouarna S., Hessainia S., Berredjem M., Aouf N-E. *N-tert*-Butoxycarbonylation of structurally diverse amines and sulfamides under water-mediated catalyst-free conditions // ISRN Org. Chem. – 2012. – Vol. 404235. – P. 1-8.

137 Kumar A., Ernst R.R., Wuthrich K. A two-dimensional nuclear Overhauser enhancement (2D NOE) experiment for the elucidation of complete proton-proton cross-relaxation networks in biological macromolecules // Biochem. and Biophys. Res. Commun. – 1980. – Vol. 95. – P. 1-6.

138 Szakonyi Z., Hetényi A., Fülöp F. Synthesis of enantiomeric spirooxazolines and spirooxazolidines by the regioselective ring closure of (–)- $\alpha$ -pinene-based aminodiols // Arkivoc. – 2007. – Vol. 1. – P. 33–42.

139 Szakonyi Z., Csillag K., Fülöp F. Stereoselective synthesis of carane-based aminodiols as chiral ligands for the catalytic addition of diethylzinc to aldehydes // Tetrahedron Asymmetry. – 2011. – Vol. 22. – P. 1021–1027.

140 Szakonyi Z., Csámpai A., Fülöp F. Stereoselective synthesis and modelling-driven optimisation of carane-based aminodiols and 1,3-oxazines as catalysts for the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde // Chem. Eur. J. – 2016. – Vol. 22. – P. 7163–7173.

141 Cherng Y.J., Fang J.M., Lu T.J. Pinane-type tridentate reagents for enantioselective reactions: reduction of ketones and addition of diethylzinc to aldehydes // J. Org. Chem. – 1999. – Vol. 64. – P. 3207–3212.

142 Becerra-Martínez E., Ayala-Mata F., Velázquez-Ponce P. et al. Nucleophilic additions on acetyldioxanes derived from (–)-(1R)-myrtenal used as chiral auxiliaries: substituent effects on the stereochemical outcome // Tetrahedron Asymmetry. – 2017. – Vol. 28. – P. 1350–1358.

143 Chen X., Gu W., Jing X., Pan X. A new approach for synthesis of erythro 8-O-4' neolignans // Synth. Commun. – 2002. – Vol. 32. – P. 557–564.

- 144 Fang W., Wei Y., Tang X.-Y., Shi M. Gold(I)-catalyzed cycloisomerization of ortho-(propargyloxy)arenemethylenecyclopropanes controlled by adjacent substituents at aromatic rings // *Chem. Eur. J.* – 2017. – Vol. 23. – P. 6845–6852.
- 145 Hurlocker B., Hu, C., Woerpel K.A. Structure and reactivity of an isolable seven-membered-ring trans-alkene // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2015. – Vol. 54. – P. 4295–4298.
- 146 Garside P., Halsall T.G., Hornby G.M. Action of peracetic acid on (+)-sabinol // *J. Chem. Soc. C Org.* – 1969. – Vol. 1. – P. 716–721.
- 147 Andrés C., Infante R., Nieto J. Perhydro-1,3-benzoxazines derived from (-)-8-aminomenthol as ligands for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes // *Tetrahedron Asymmetry.* – 2010. – Vol. 21. – P. 2230–2237.
148. Tashenov Ye.O., Daniels M., Robeyns K. et al. Stereoselective syntheses and application of chiral bi- and tridentate ligands derived from (+)-sabinol // BOSS: abstracts of the 16<sup>th</sup> Belgian Organic Synthesis Symposium. – Brussels, 2018. – P.256.
- 149 Thomas J., Jana S., John J., Liekens S., Dehaen W. A general metal-free route towards the synthesis of 1,2,3-triazoles from readily available primary amines and ketones // *Chem. Commun.* – 2016. – Vol. 52. – P. 2885-2888.
- 150 Ташенов Е.О., Сүлеймен Е.О., Искакова Ж.Б. Сабинол негізінде жаңа триазол мен несепнәр туындылары және олардың биологиялық белсенділігі // *Вестник ЕНУ.* – 2018. – №2(123). – С. 34-42.
- 151 Ramachandran S., Vamsikrishna M., Gowthami K.V. et. al. Assessment of cytotoxic activity of *Agave cantula* using brine shrimp (*Artemia salina*) lethality bioassay // *Asian J. of Sci. Res.* – 2011. – Vol. 5. P. 90-94.
- 152 Suleimen E.M., Gorovoi P.G., Dudkin R.V., Drozdov K.A., Tashenov E.O., Iskakova Zh.B. Constituent composition and biological activity of essential oil from *Phlomis maximowiczii* // *Chem. of Nat. Comp.* – 2017. – Vol. 53(6). – P.1186-1188.
- 153 Tashenov Ye.O., Van Hecke, Suleimen Ye.M., Akatan K. Crystal structure and biological activity of tetra-tosyl derivative of quercetin // *Vestnik ENU.* – 2018. – Vol. 2 (123) – P. 28-33.
- 154 Сүлеймен Е.М., Искакова Ж.Б., Ибатаев Ж.А., Мұхтарова А.Б., Ташенов Е.О. Казак аршасы (*Juniperus sabina*) өсімдігі эфир майының биологиялық белсенділігі // *Постиндустриальный мир: зеленый рост и зеленая экономика: сб. тр. респуб. науч.-прак. конф.* – Усть-Каменогорск, 2016 – С. 128-132.
- 155 Carson C.F., Hammer K.A., Riley T.V. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2006. – Vol. 19. – P. 50-62.
- 156 Paisooksantivatana S., Bua-in Y. Essential oil and antioxidant activity of *Cassumunar Ginger* (Zingiberaceae: *Zingiber montanum* (Koenig) Link ex Dietr.) collected from various parts of Thailand // *Kasetsart Journal.* – 2009. – Vol. 43. – P. 467-475.



157 Hart P.H., Brand C., Carson C.F. Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes // *Inflammation Research*. – 2000. – Vol. 49. – P. 619-626.

158 Cha J.D., Jeong M.R., Jeong S.I. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Cryptomeria japonica* // *Phytotherapy Research*. – 2007. – Vol. 21. – P. 295–299.

159 Astani A., Reichling J., Schnitzler P. Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils // *Phytotherapy Research*. – 2010. – Vol. 24. – P. 673–679.

160 Barra A., Coroneo V., Dessi S., Cabras P., Angioni A. Characterization of the volatile constituents in the essential oil of *Pistacia lentiscus* L. from different origins and its antifungal and antioxidant activity // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2007. – Vol. 55. – P. 7093–7098.

161 Mondello F., De Bernardis F., Girolamo A., Cassone A., Salvatore G. In vivo activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic *Candida* species // *BMC Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 6. – P. 158.

162 Hac-Wydro K., Flasiński M., Broniatowski M., Soltys M. Studies on the behavior of eucalyptol and terpinen-4-ol-natural food additives and ecological pesticides-in model lipid membranes // *Langmuir*. – 2017. – Vol. 33. – P. 6916-6924.

163 Banjerdpongchai R., Khaw-on P. Terpinen-4-ol induces autophagic and apoptotic cell death in human leukemic HL-60 cells // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2013. – Vol. 14. – P. 7537-7542.

164 Nakayama K., Murata S., Ito H., Iwasaki K. et al. Terpinen-4-ol inhibits colorectal cancer growth via reactive oxygen species // *Oncology Letters*. – 2017. – Vol. 14. – P. 2015-2024.

165 Tashenov Ye.O., Suleimen Ye.M., Akatan K. Stereoselective synthesis of terpinen-4-ol-based aminoalcohols // *Vestnik ENU*. – 2018. – Vol. 2 (123) – P. 43-49.

166 Tashenov Ye.O., Suleimen Ye.M., Iskakova Zh. New derivatives of sabinol and terpinen-4-ol from *Juniperus sabina* L. essential oil and their biological activity // *Theoretical and experimental chemistry: abstracts of the VI<sup>th</sup> intern. sci. conf.* – Karaganda, 2017. – P.55

167 Frank W.C. Surprising stereoselectivity in the Payne epoxidation of terpinen-4-ol with acetonitrile/hydrogen peroxide // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1998. – Vol. 9. – P. 3745-3749.

168 Chini M., Crotti P., Macchia F. Efficient metal salt catalyzed azidolysis of epoxides with sodium azide in acetonitrile // *Tetrahedron Letter*. – 1990. – Vol. 31. – P. 5641-5644.

# ПРИЛОЖЕНИЕ А

## $^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$ ЯМР спектры соединения 131

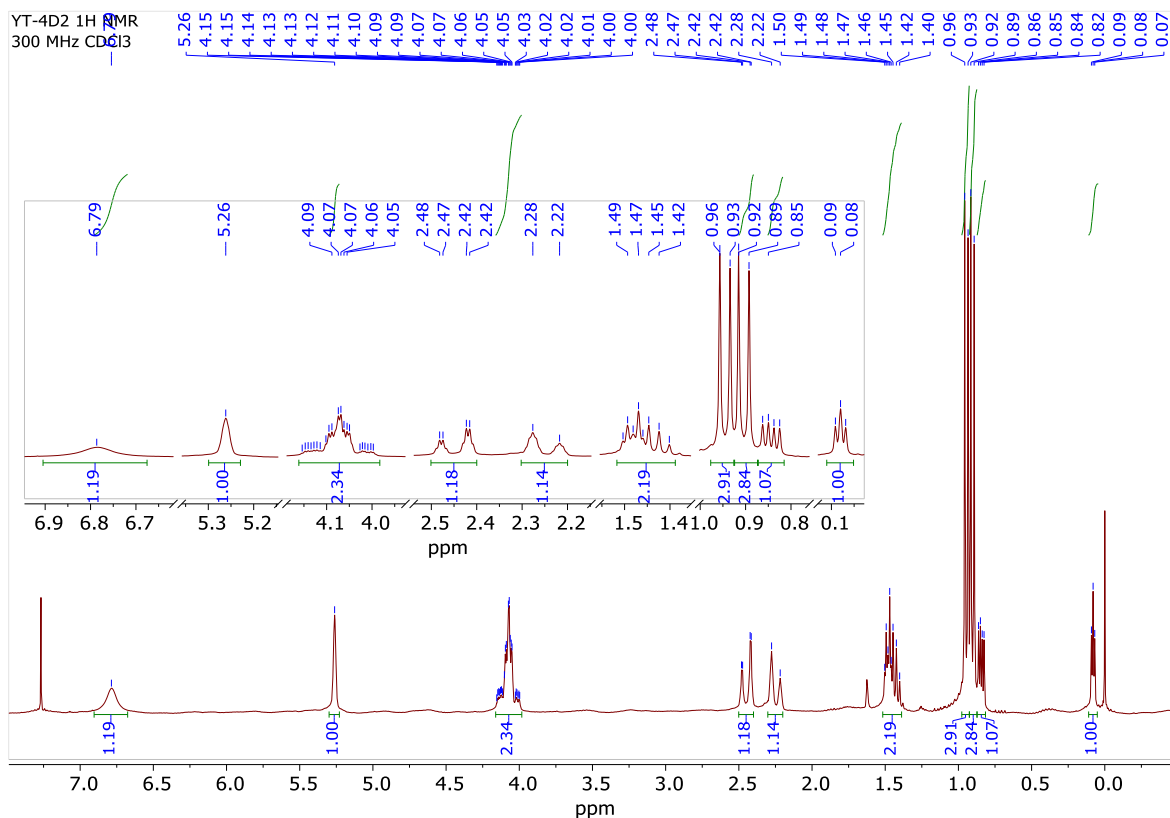


Рисунок А.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения 131

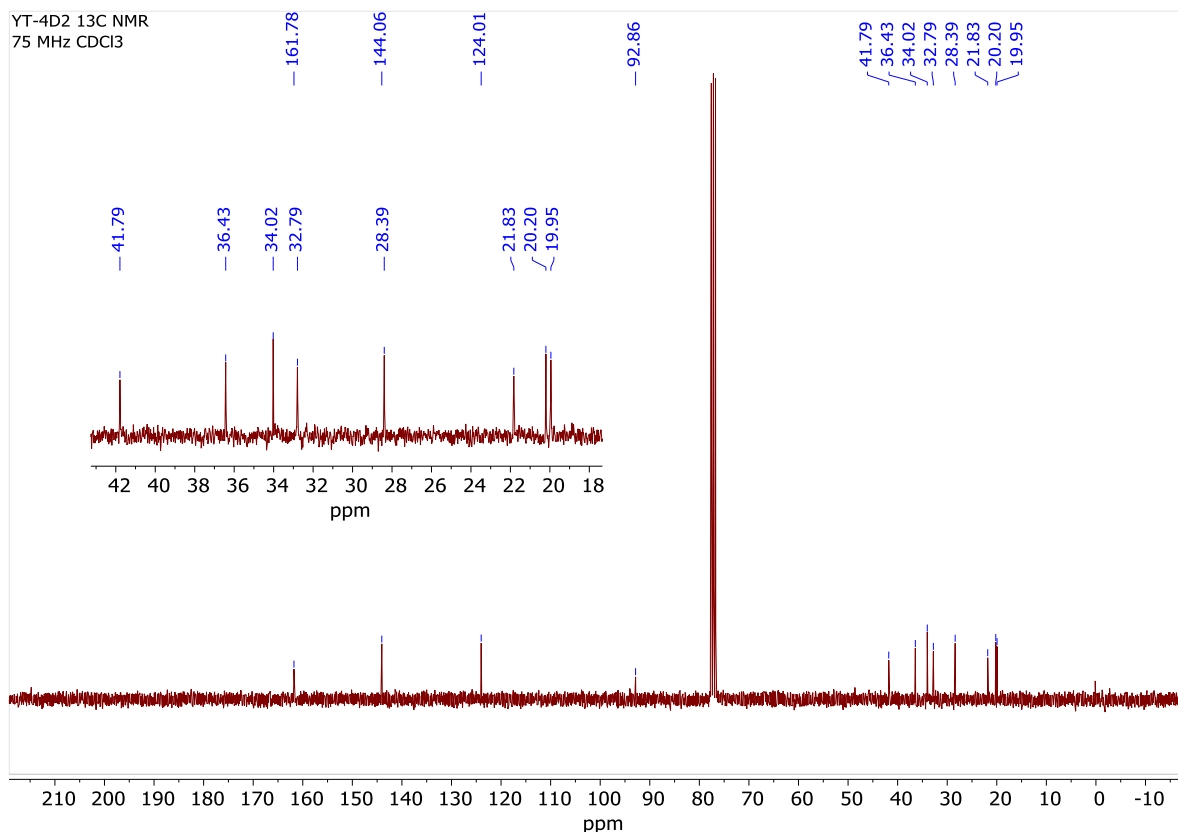


Рисунок А.2 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения 131

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### $^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$ ЯМР спектры соединения *132*

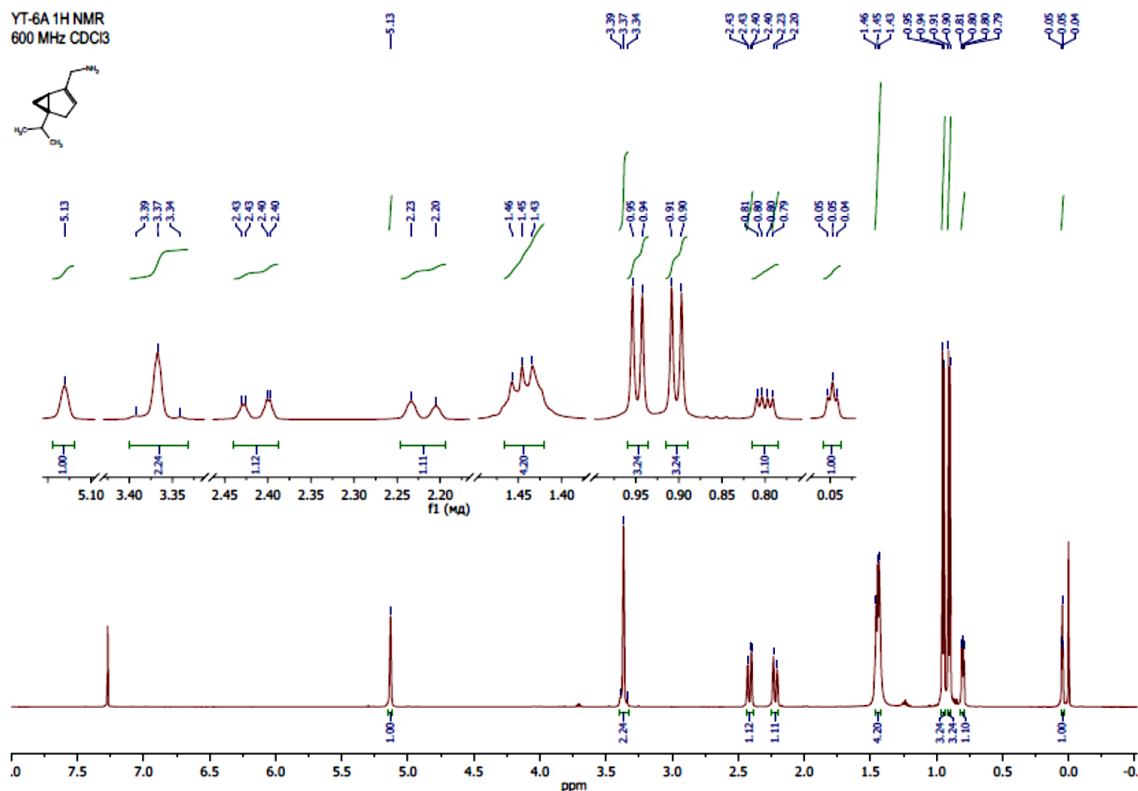


Рисунок Б.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения *132*

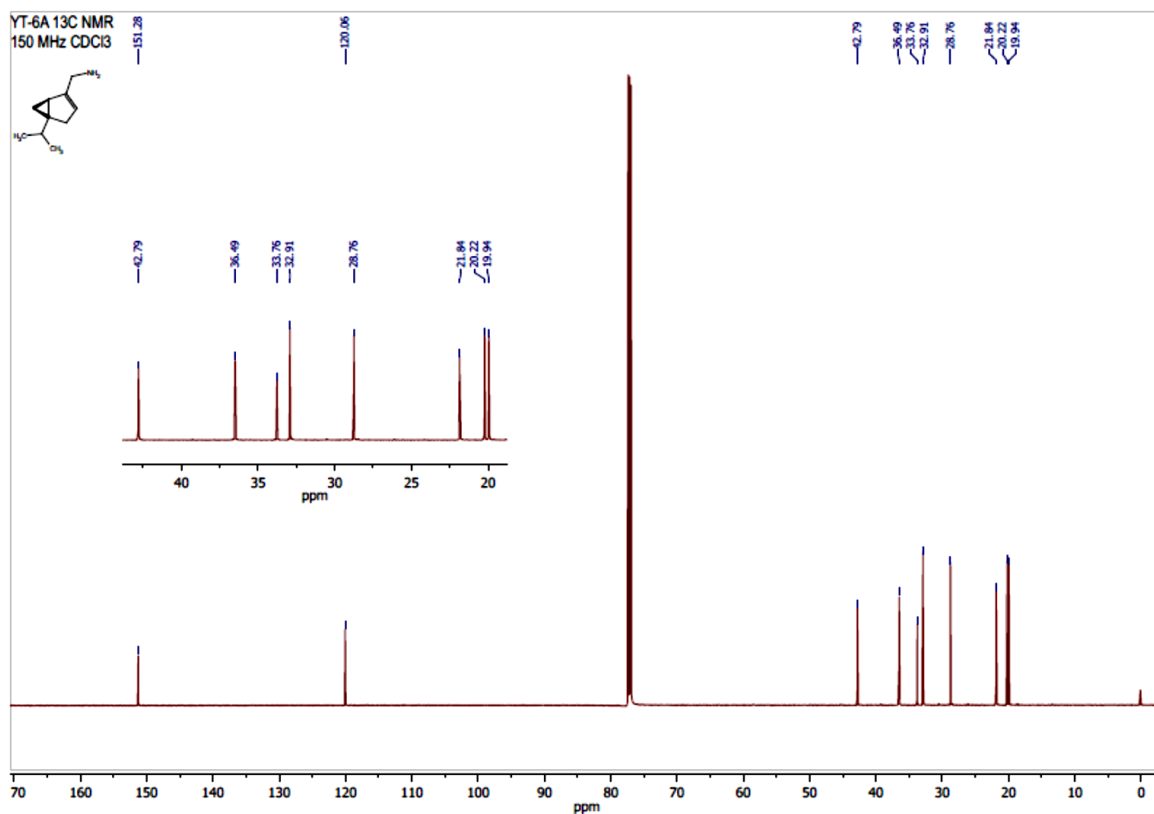


Рисунок Б.2 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения *132*

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### $^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$ ЯМР спектры соединения 133

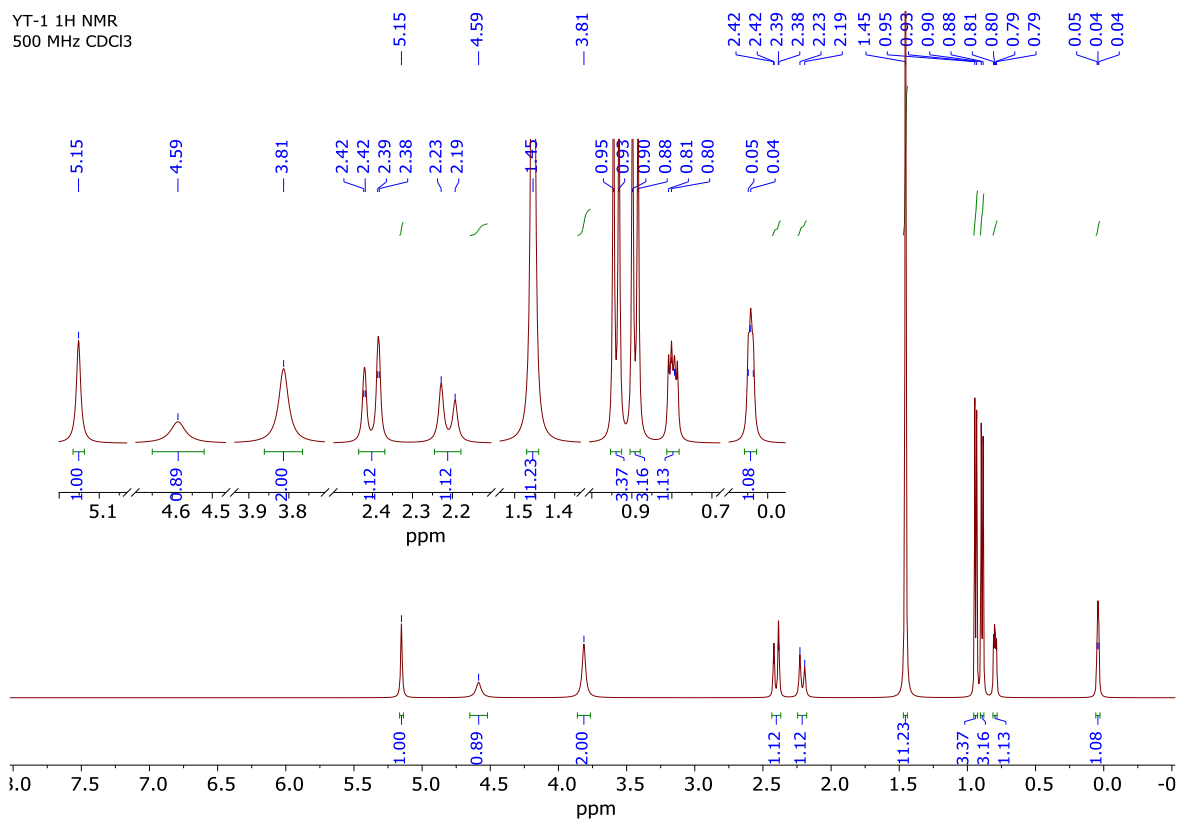


Рисунок В.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения 133

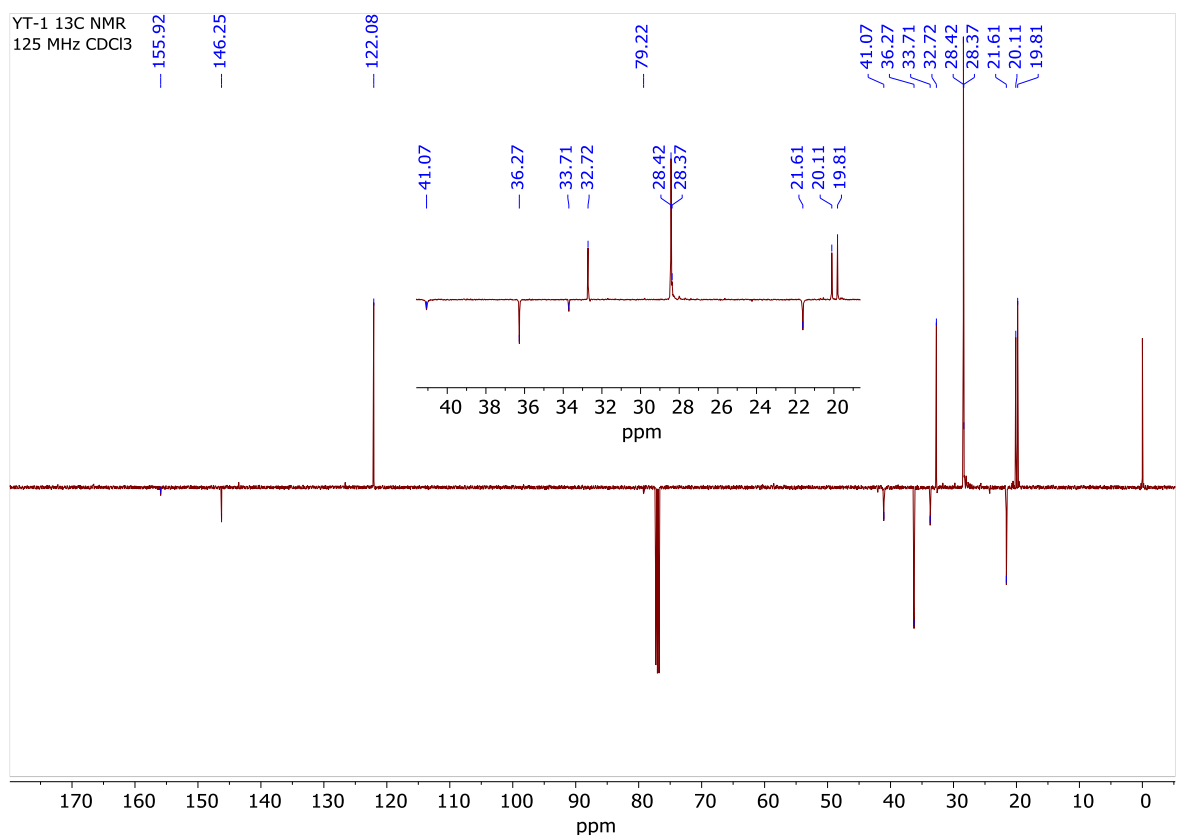


Рисунок В.2 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения 133

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

### $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ и 2D ЯМР спектры соединения 134

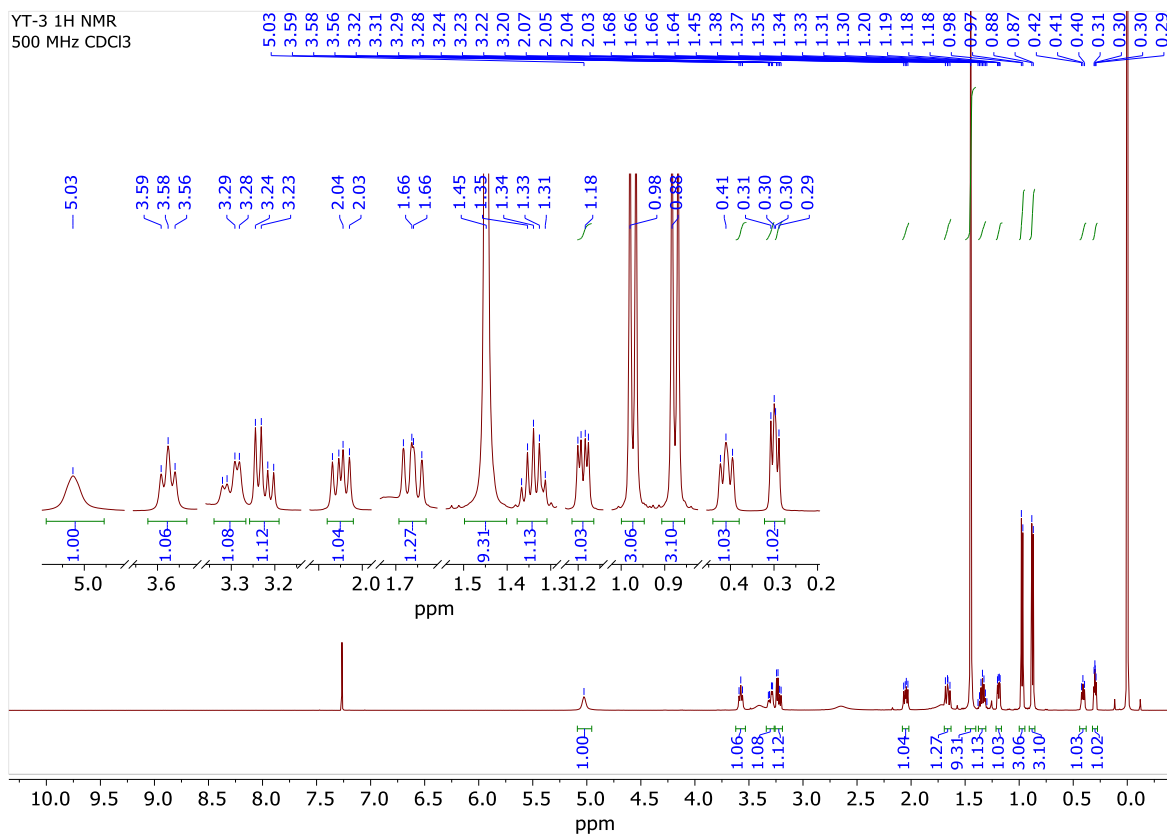


Рисунок Г.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения 134

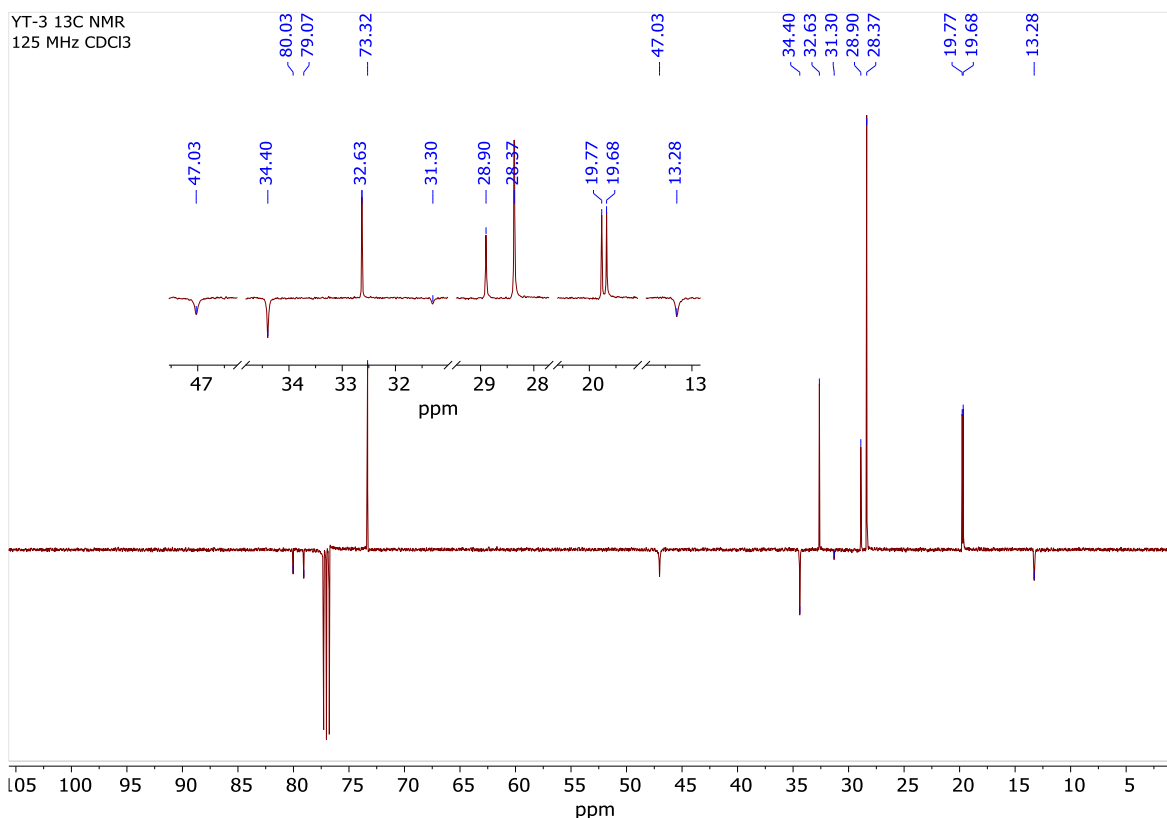


Рисунок Г.2 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения 134

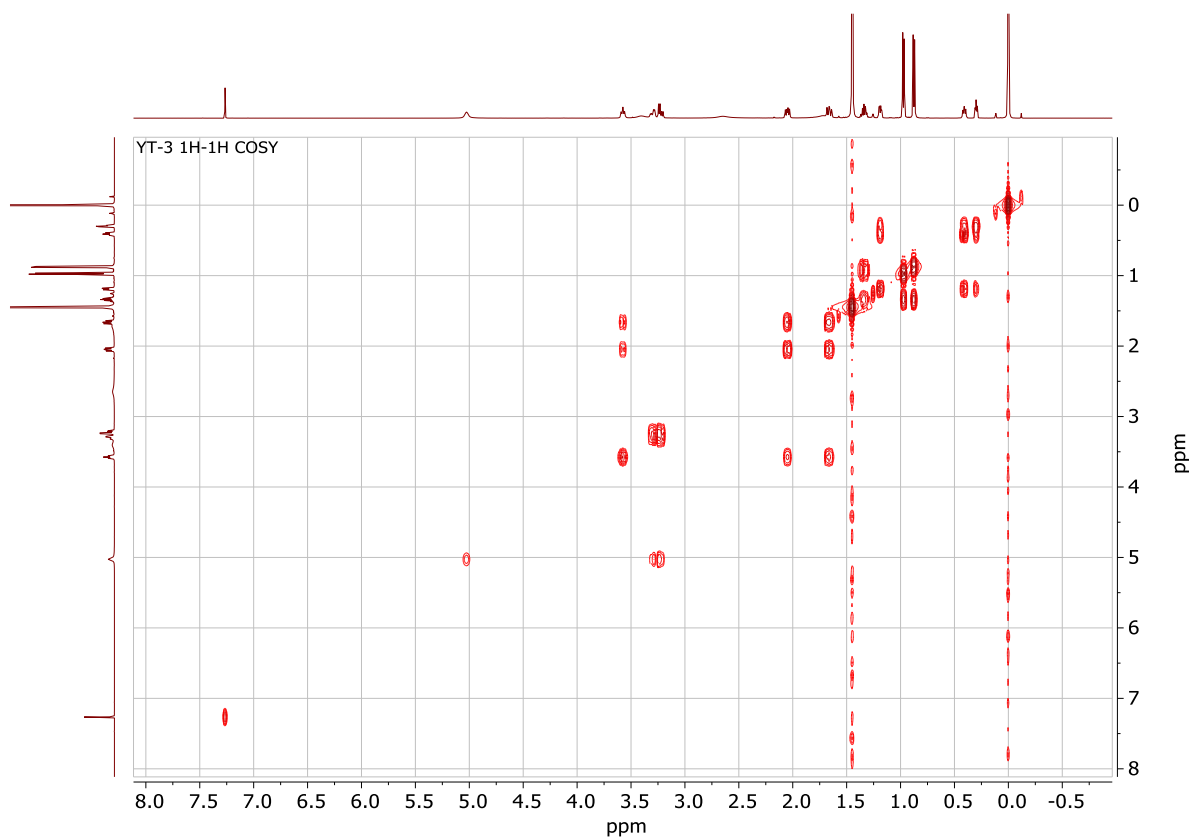


Рисунок Г.3 – COSY спектр соединения 134

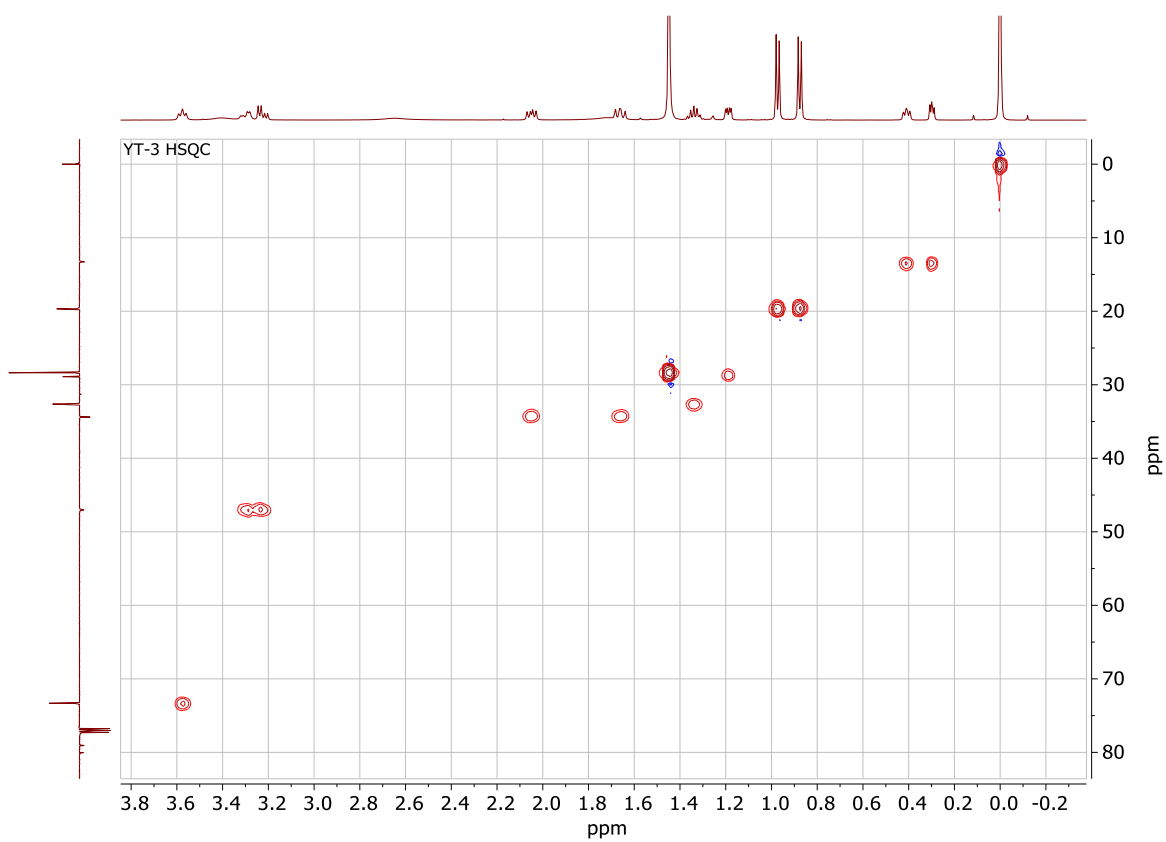


Рисунок Г.4 – HSQC спектр соединения 134

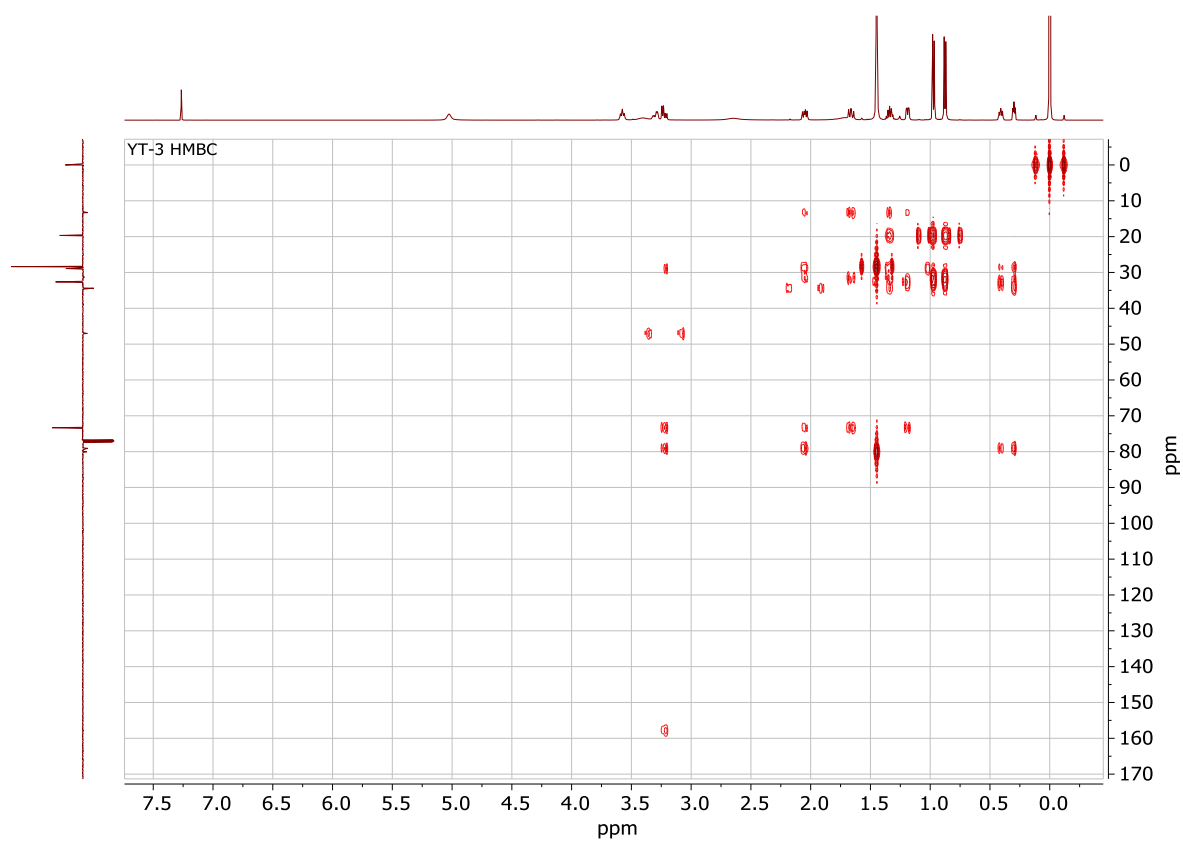


Рисунок Г.5 – HMBC спектр соединения 134

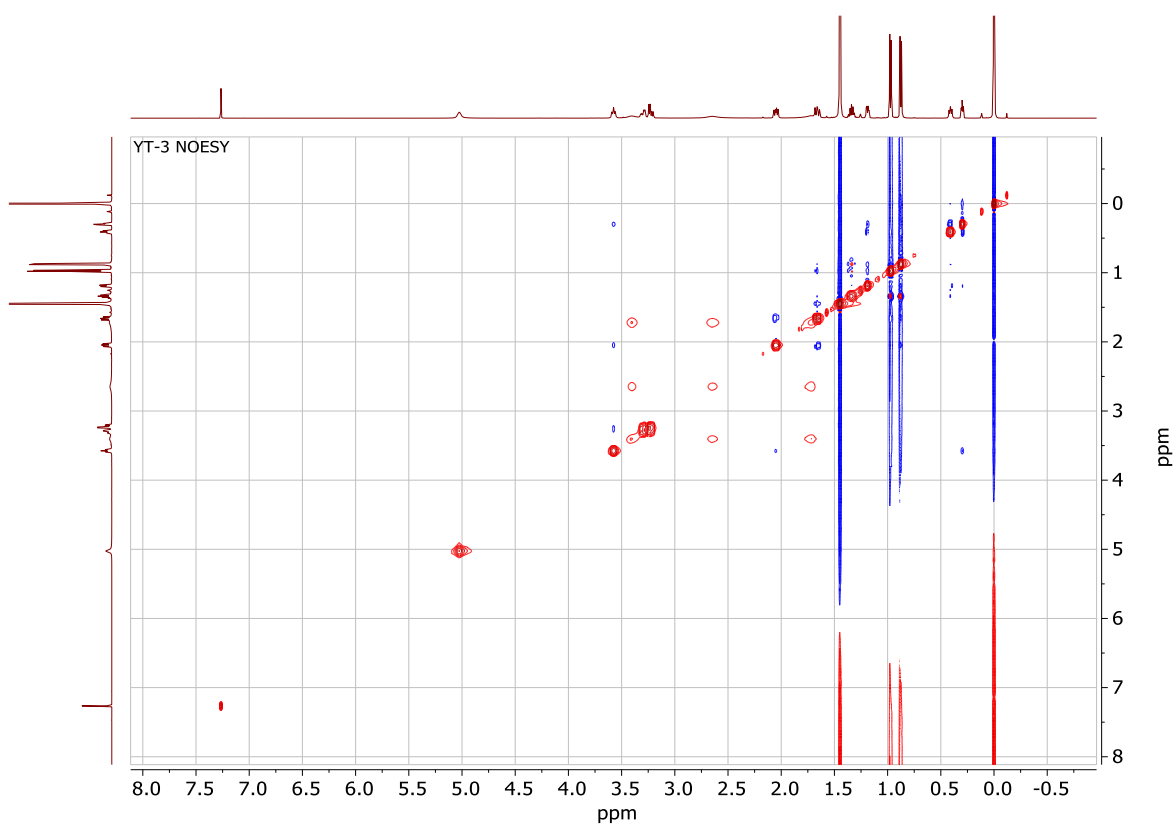


Рисунок Г.6 – NOESY спектр соединения 134

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д

### $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ и 2D ЯМР спектры соединения 135

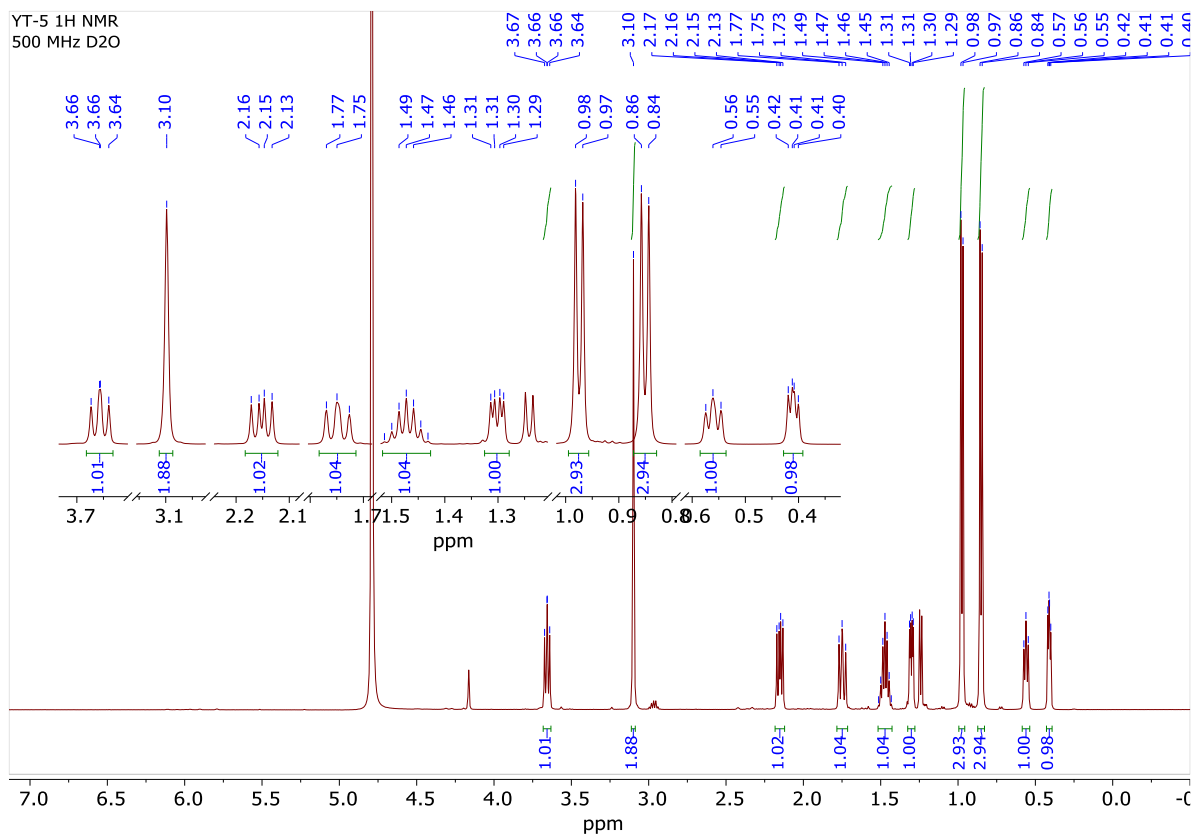


Рисунок Д.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения 135

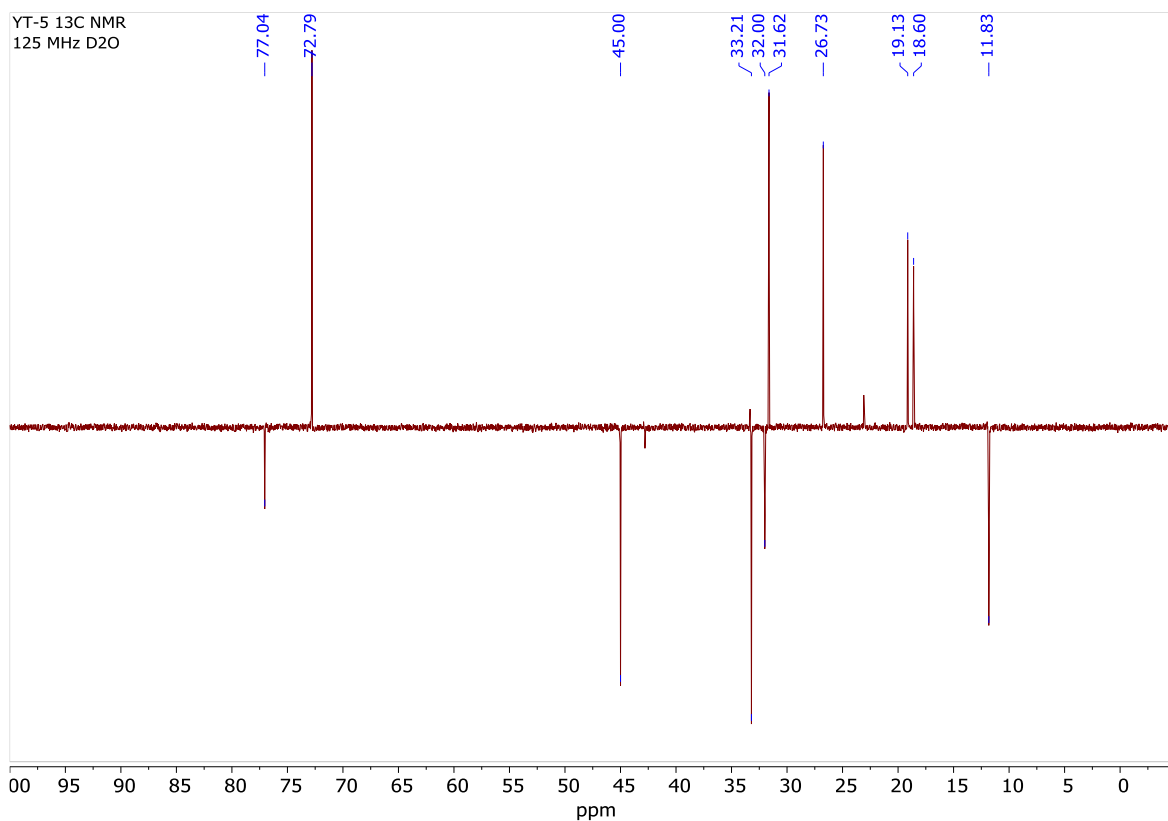


Рисунок Д.2 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения 135



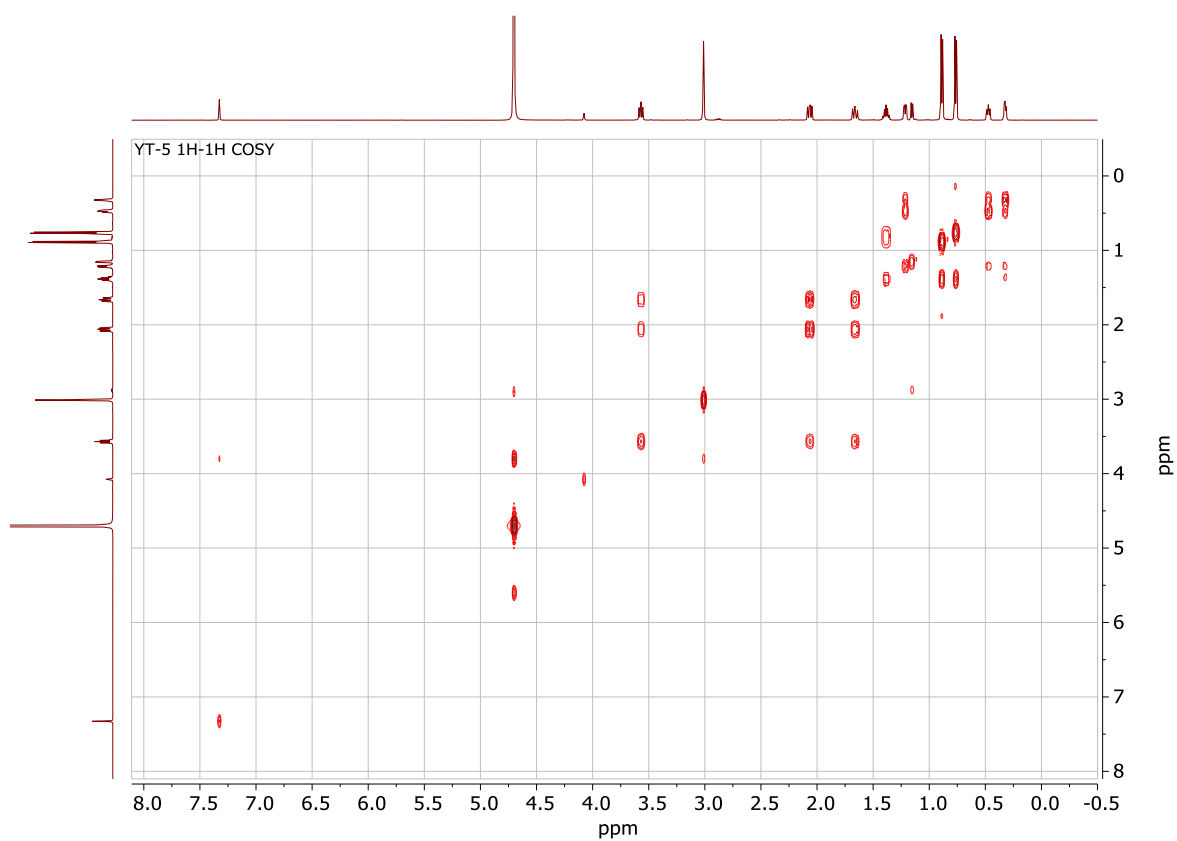


Рисунок Д.3 – COSY спектр соединения 135

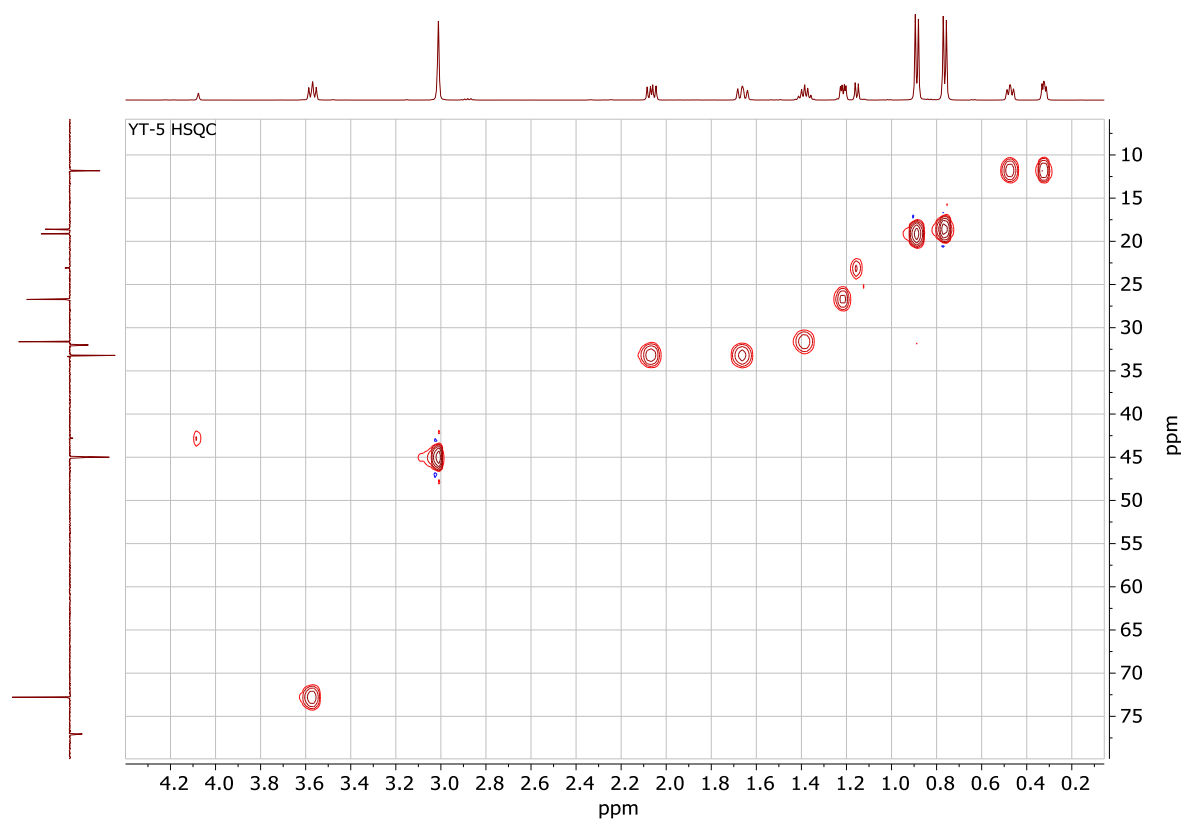


Рисунок Д.4 – HSQC спектр соединения 135

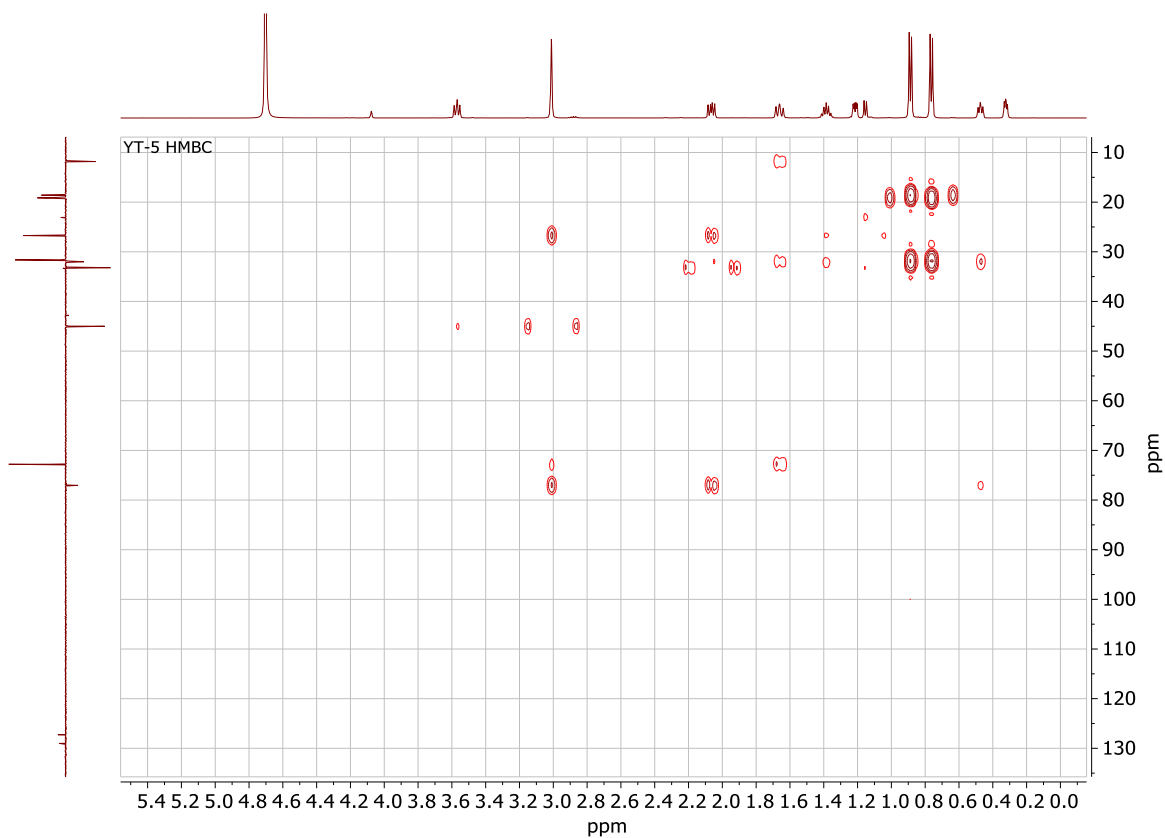


Рисунок Д.5 – HMBC спектр соединения 135

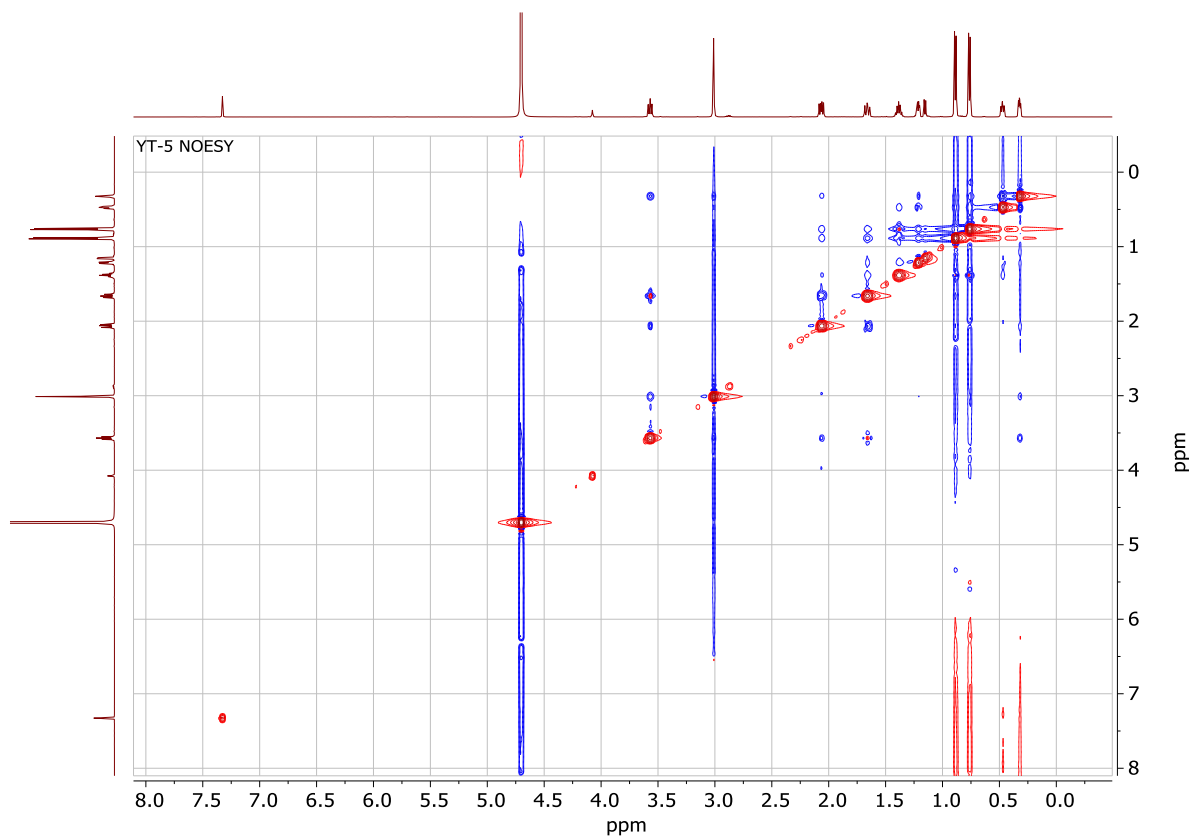


Рисунок Д.6 – NOESY спектр соединения 135

## ПРИЛОЖЕНИЕ Е

### $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ и 2D ЯМР спектры соединения *137*

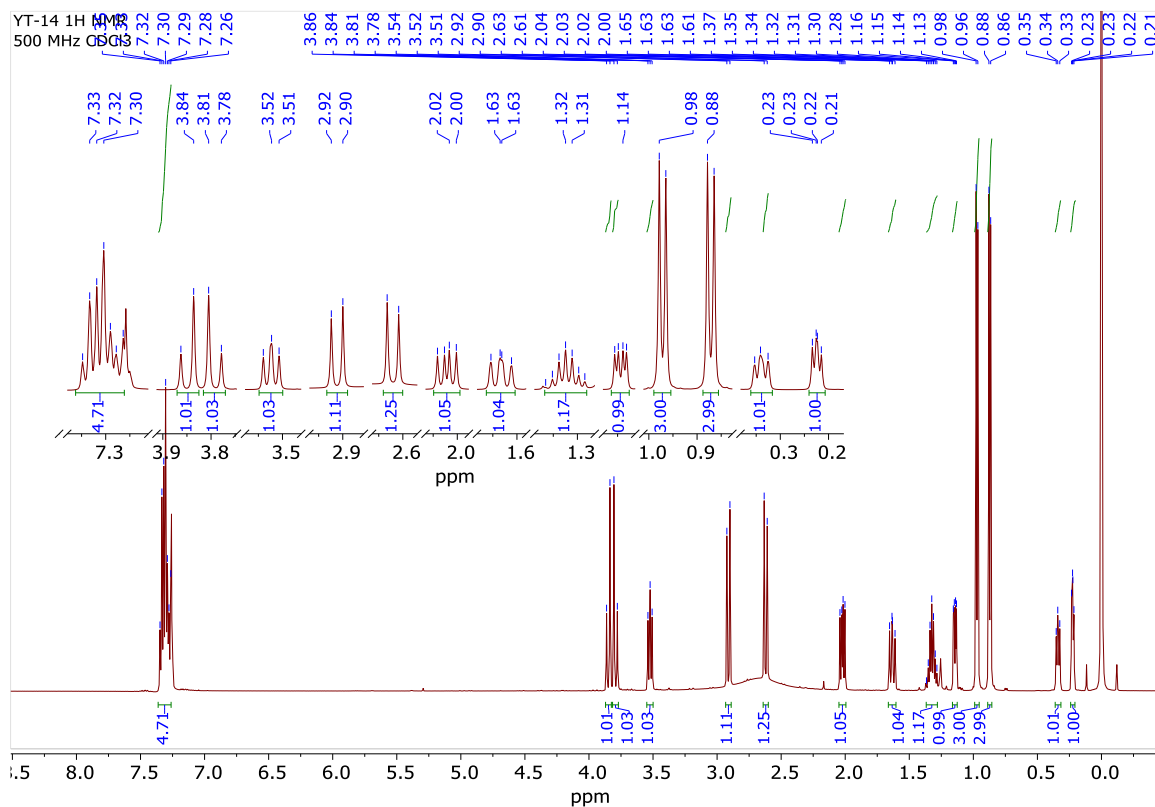


Рисунок Е.1 –  $^1\text{H}$  спектр соединения *137*

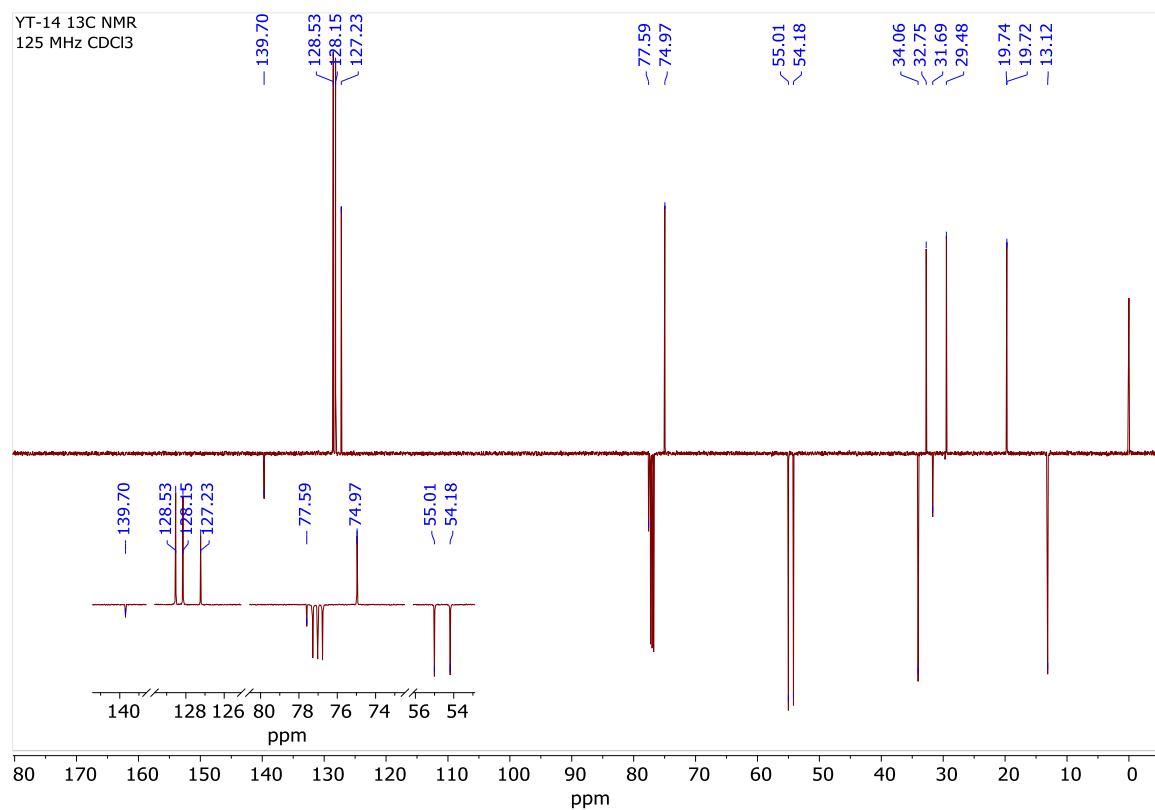


Рисунок Е.2 –  $^{13}\text{C}$  спектр соединения *137*

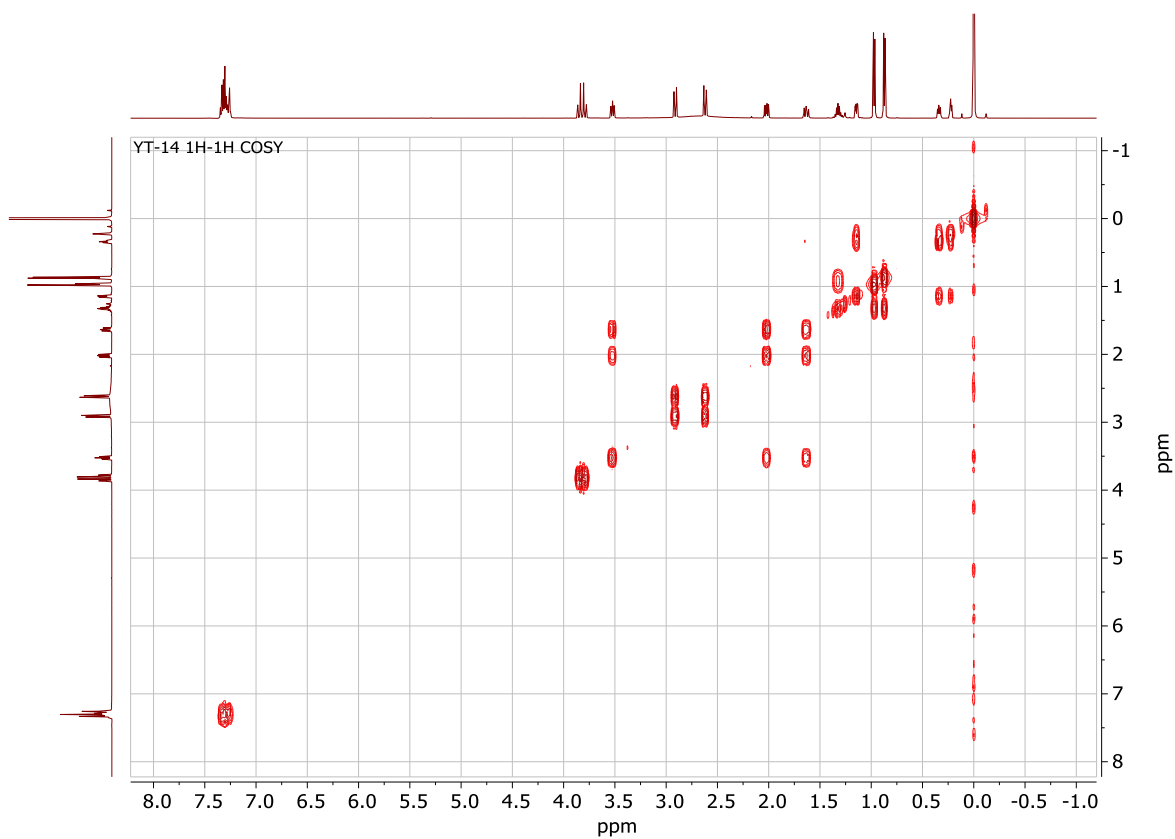


Рисунок Е.3 – COSY спектр соединения 137

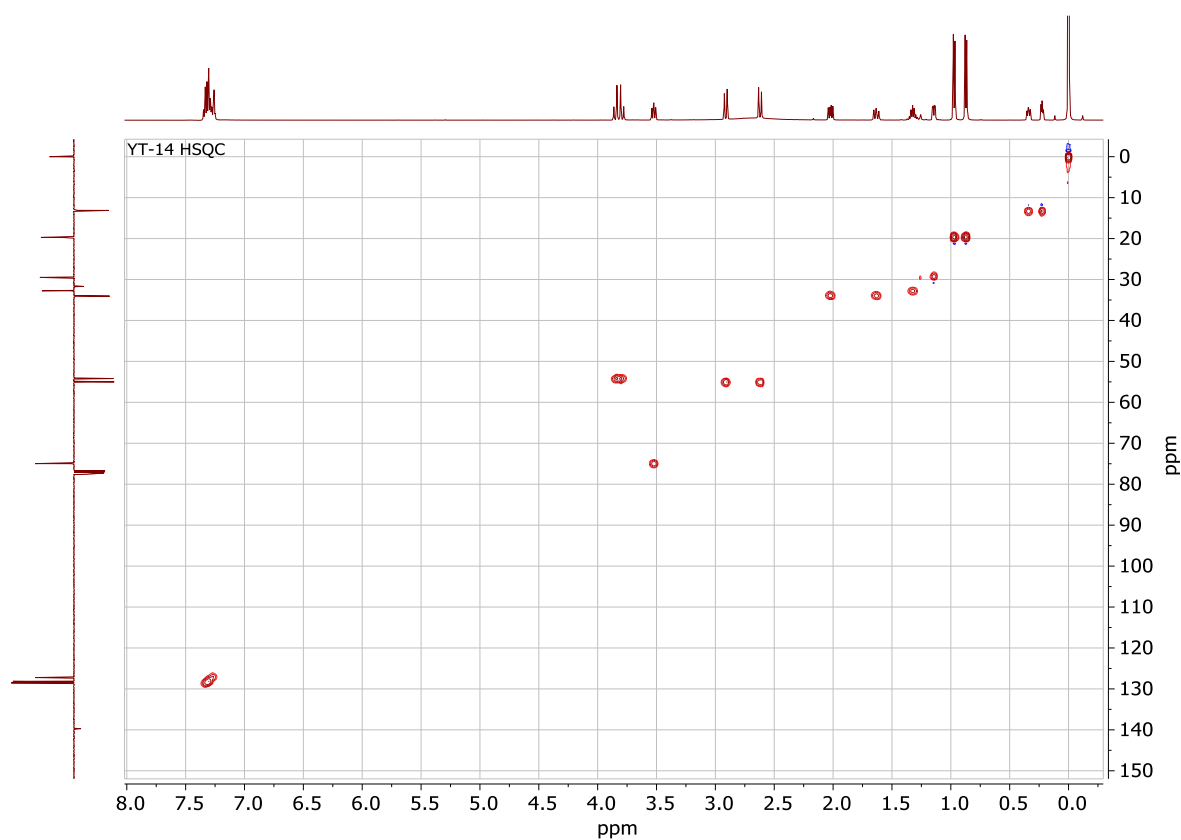


Рисунок Е.4 – HSQC спектр соединения 137

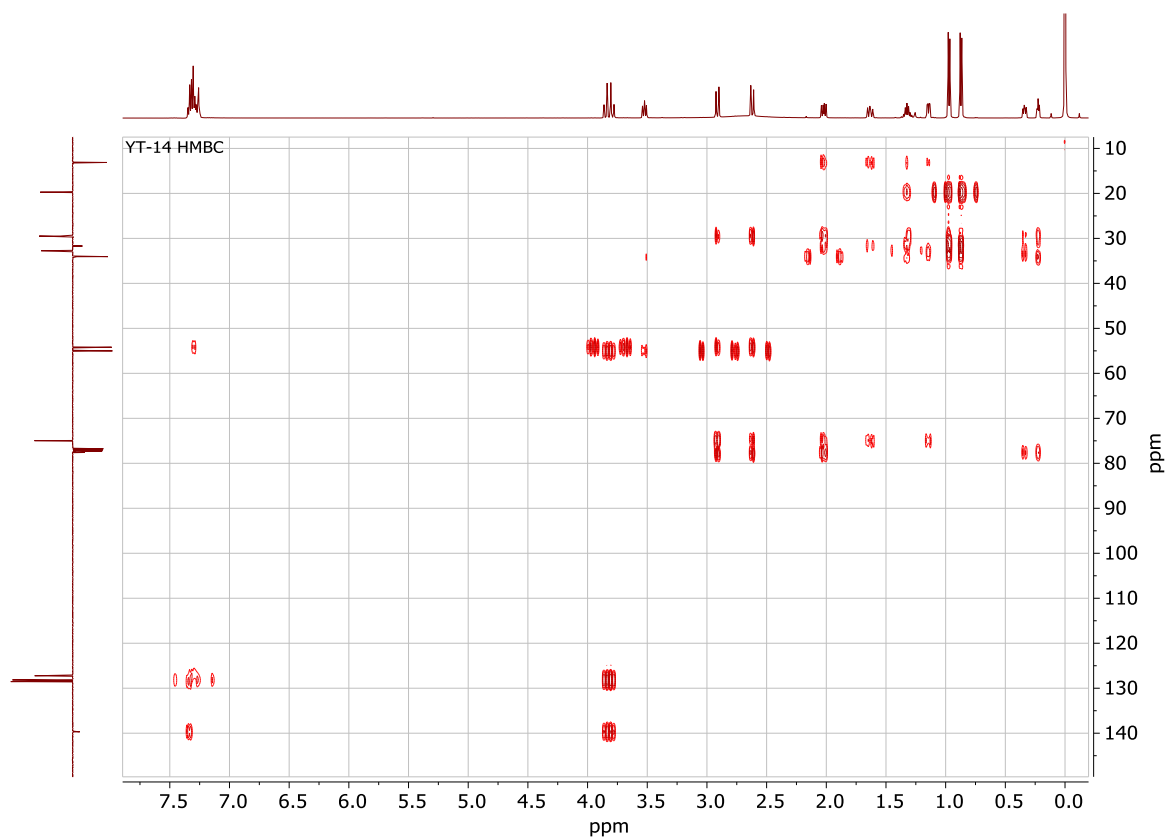


Рисунок Е.5 – HMBC спектр соединения 137

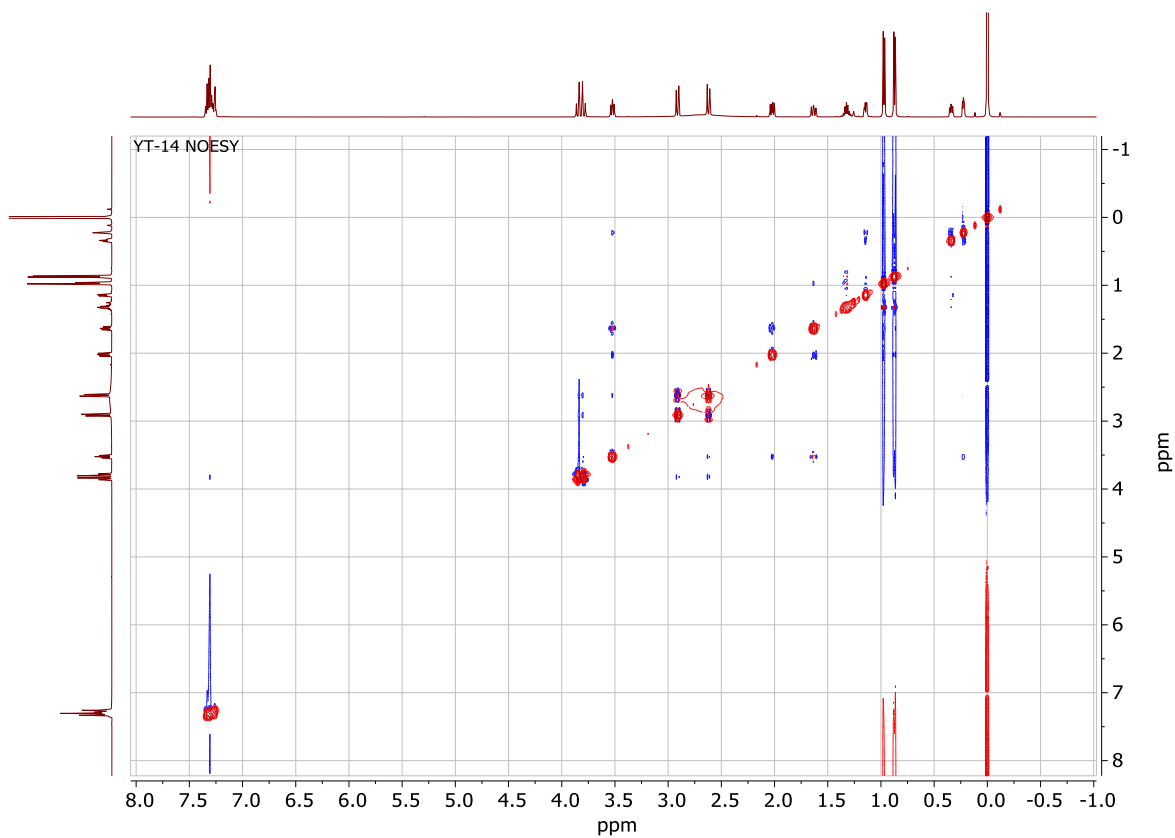


Рисунок Е.6 – NOESY спектр соединения 137

## ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

### $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ и 2D ЯМР спектры соединения 138

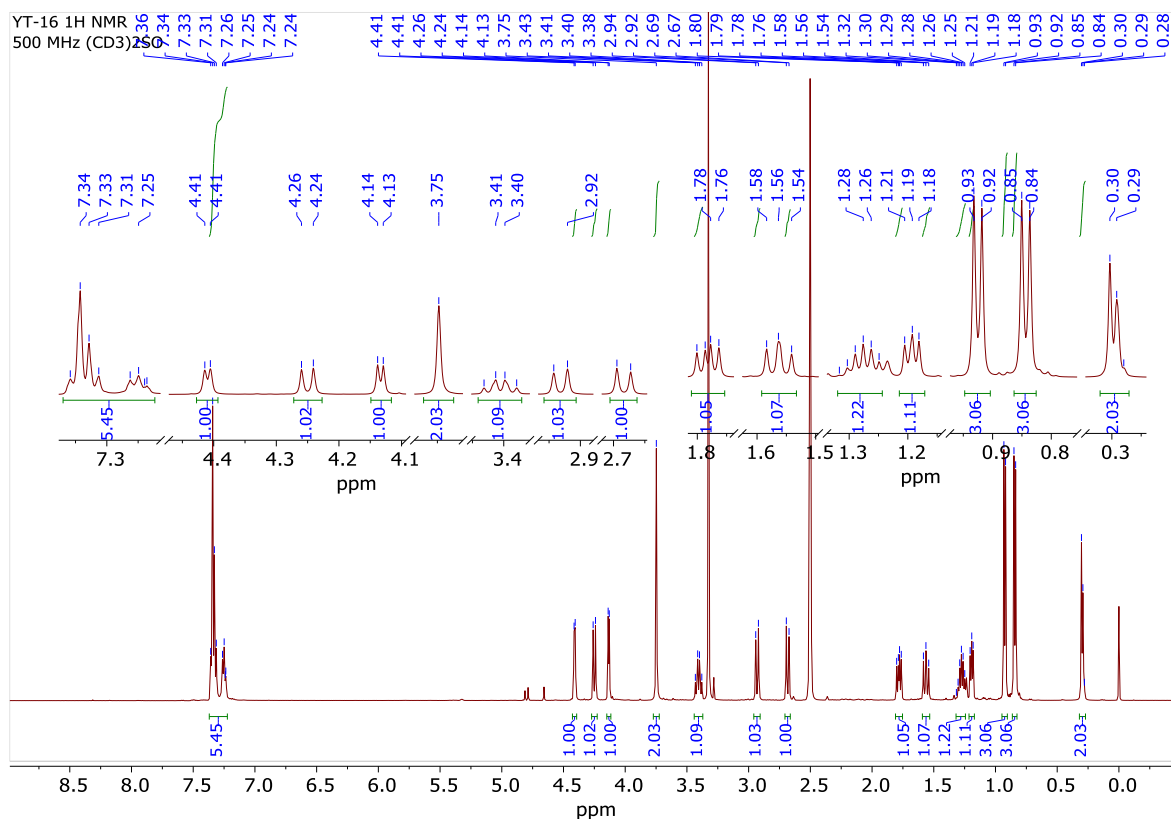


Рисунок Ж.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения 138

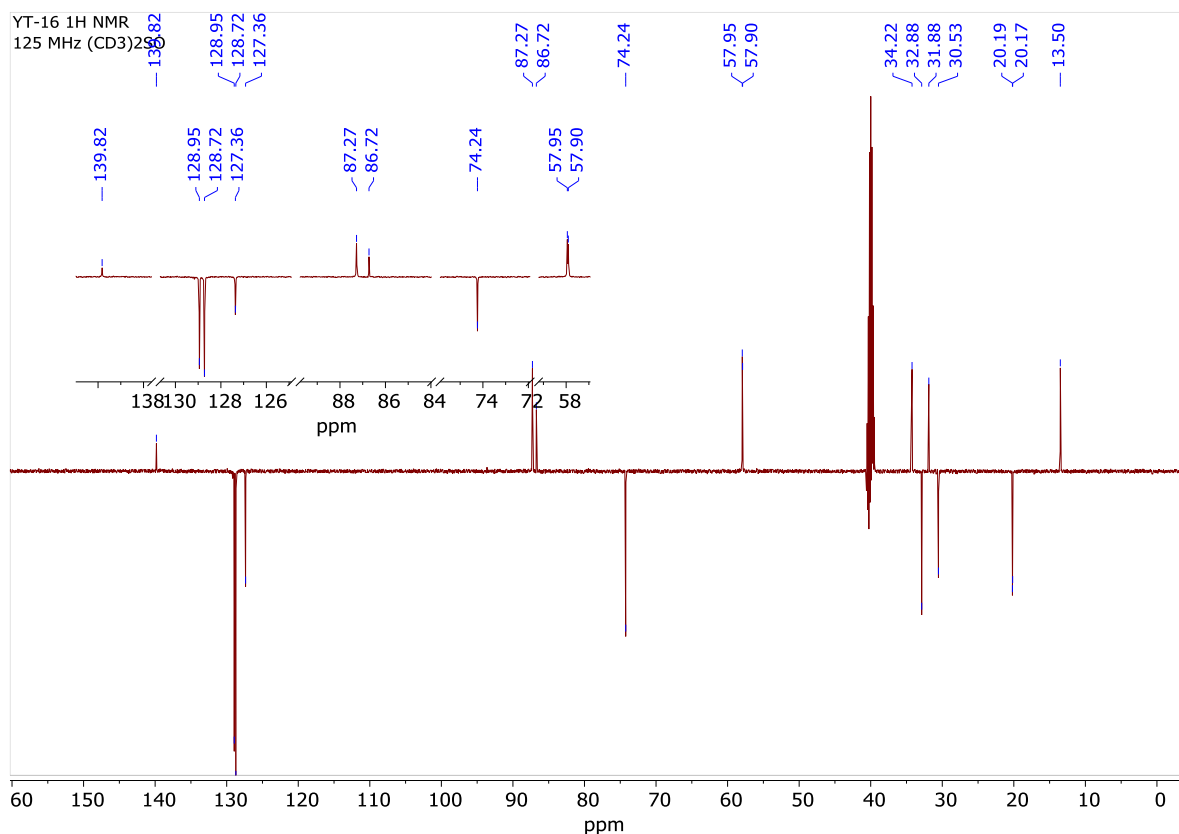


Рисунок Ж.2 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения 138

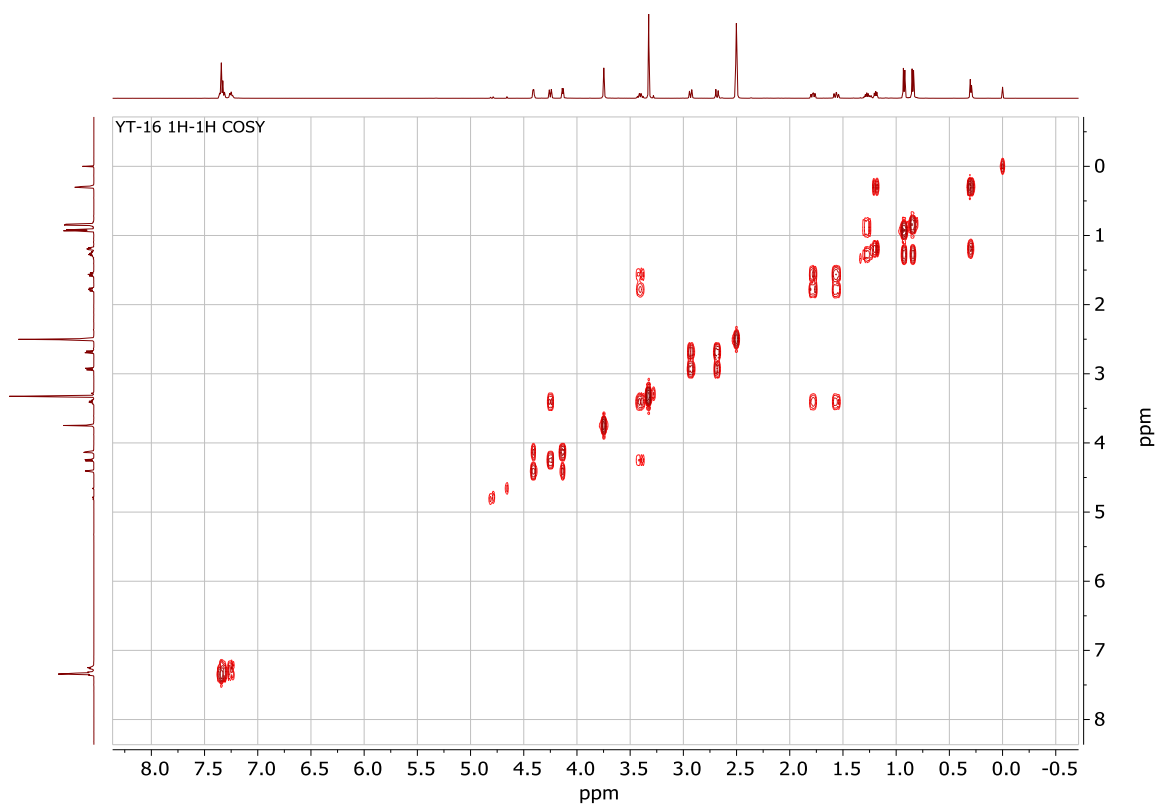


Рисунок Ж.3 – COSY спектр соединения 138

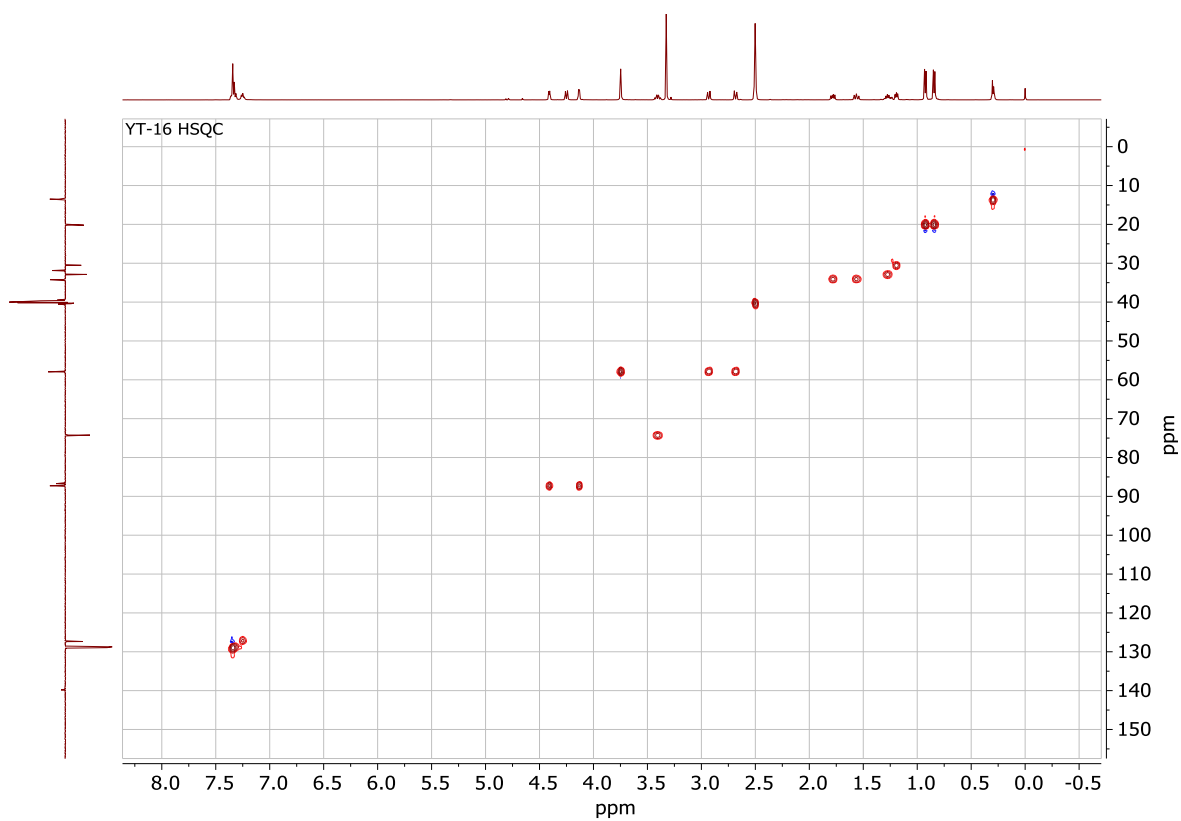


Рисунок Ж.4 – HSQC спектр соединения 138

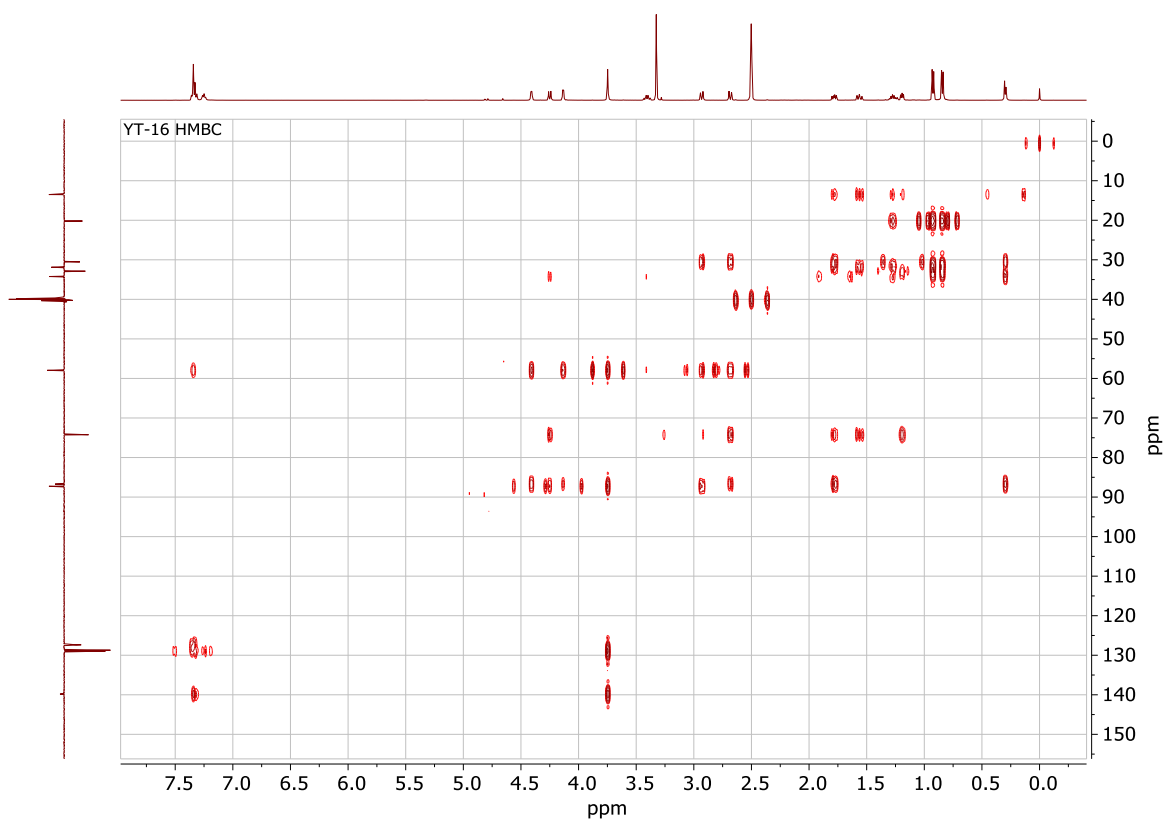


Рисунок Ж.5 – HMBC спектр соединения 138

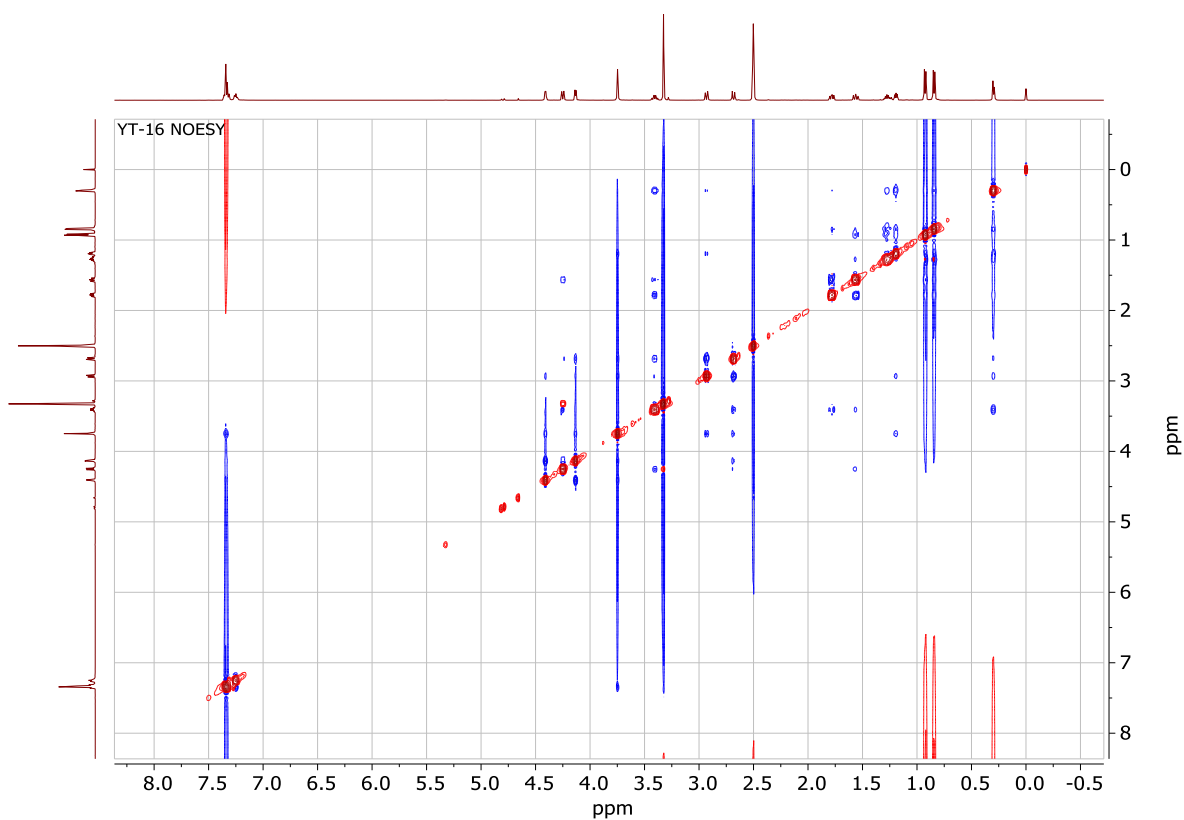


Рисунок Ж.6 – NOESY спектр соединения 138



## ПРИЛОЖЕНИЕ И

### $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ и 2D ЯМР спектры соединения 139

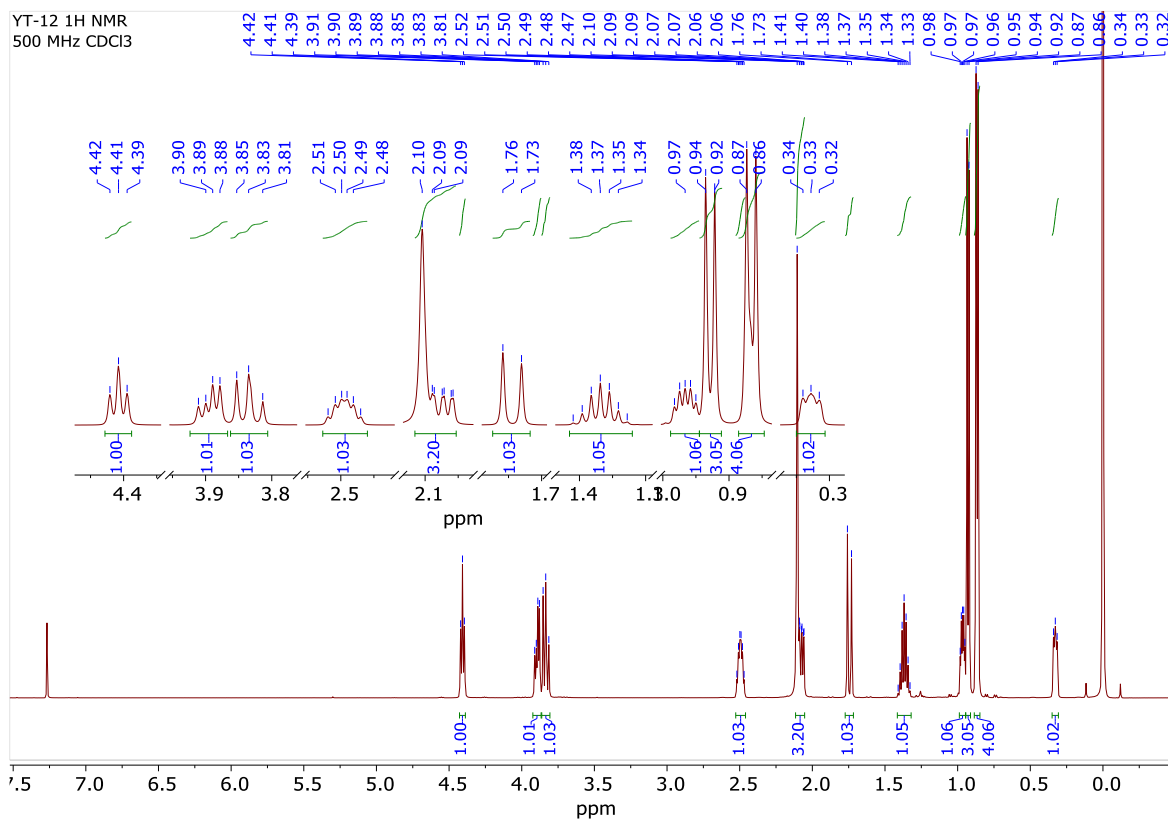


Рисунок И.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения 139

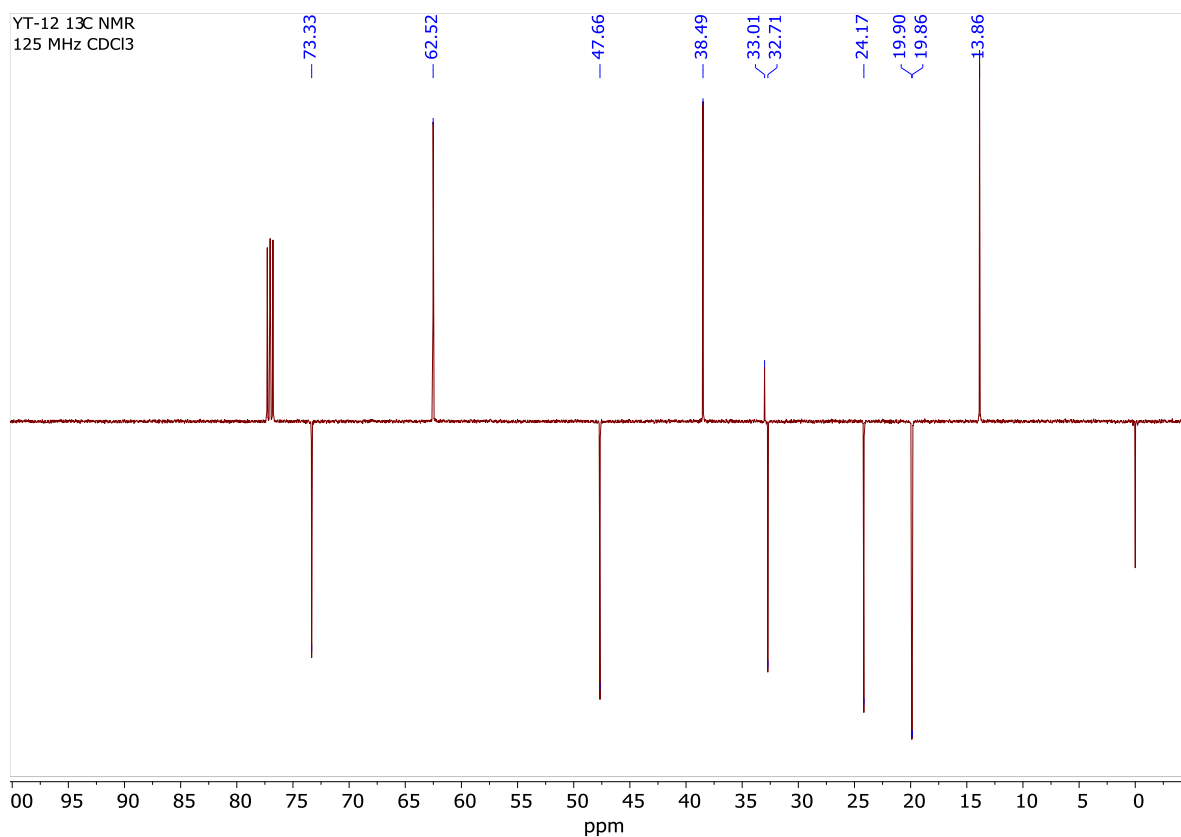


Рисунок И.2 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения 139

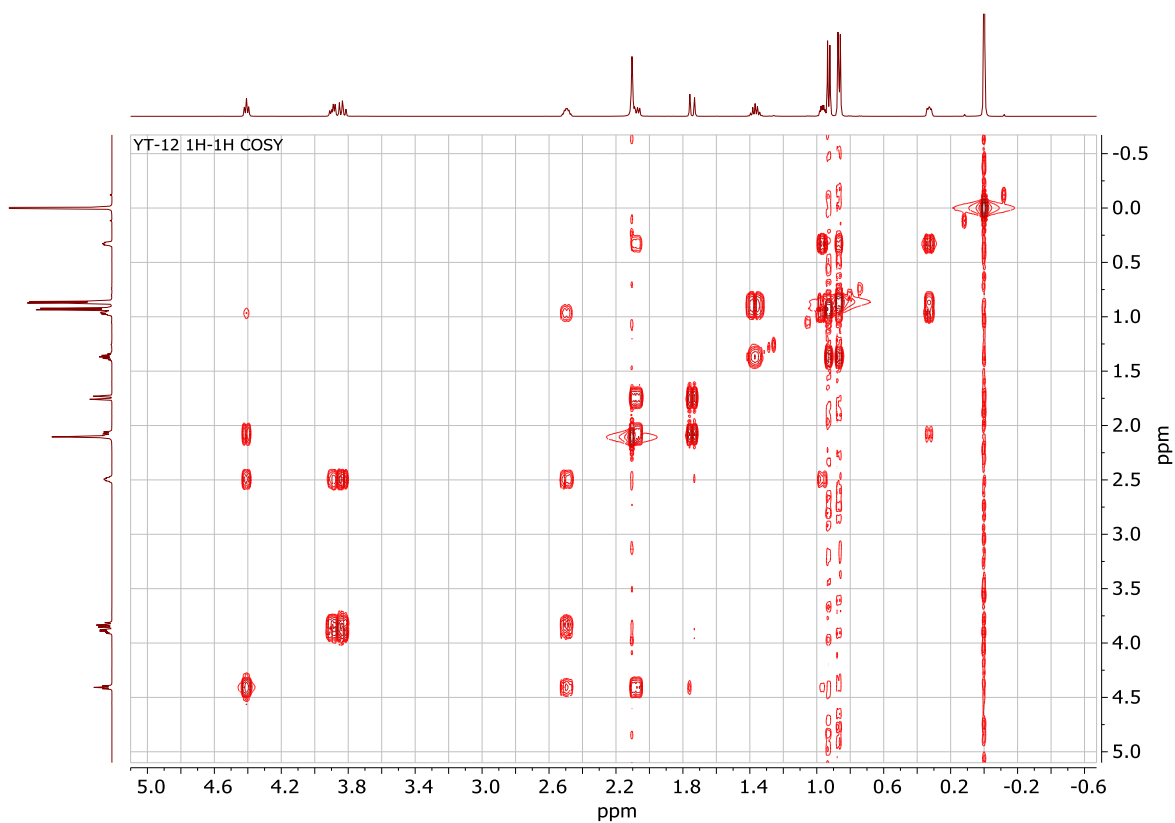


Рисунок И.3 – COSY спектр соединения 139

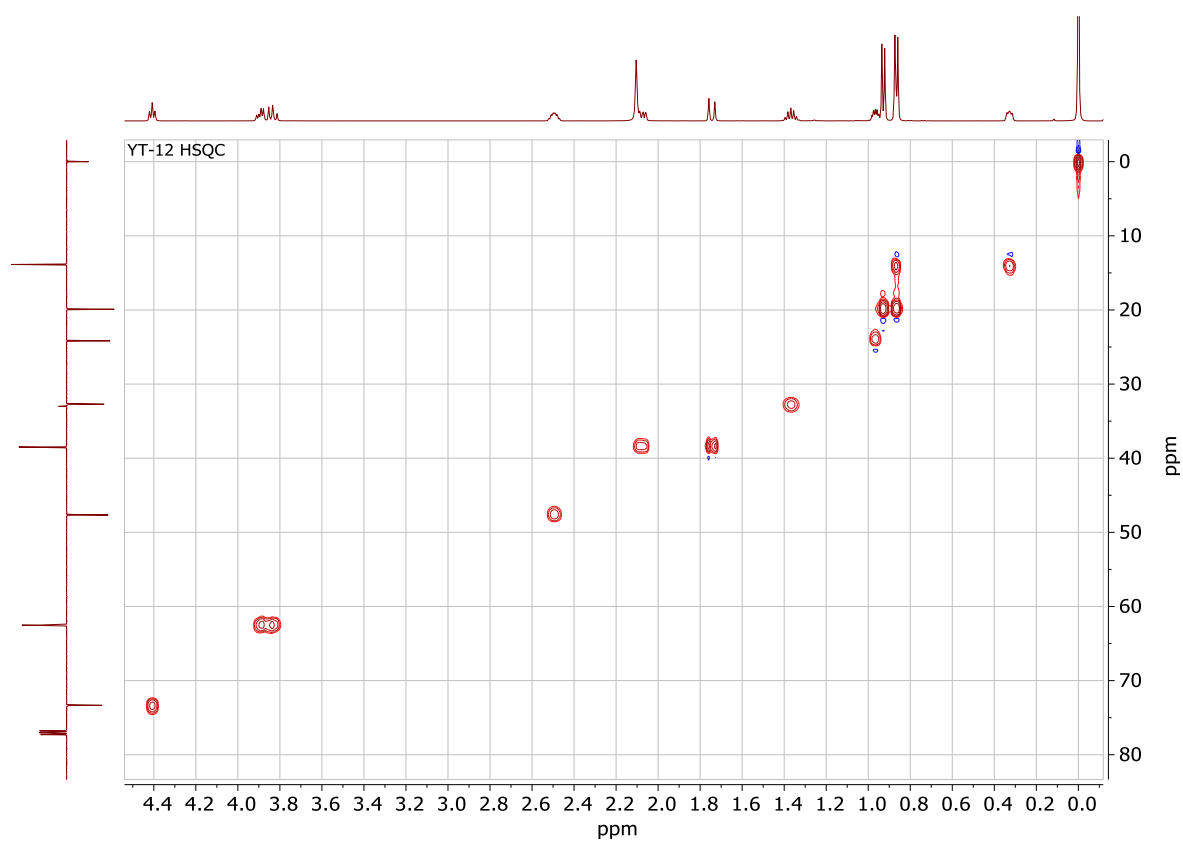


Рисунок И.4 – HSQC спектр соединения 139

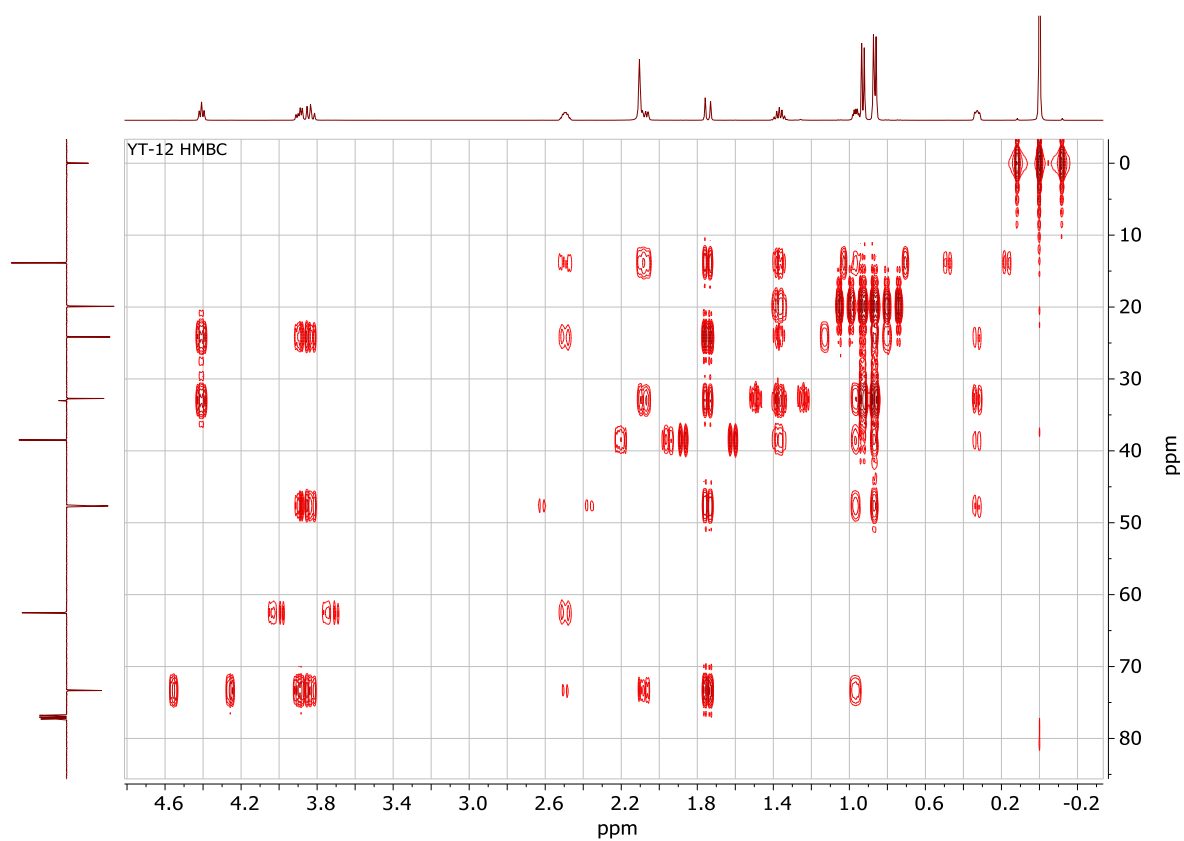


Рисунок И.5 – HMBC спектр соединения 139

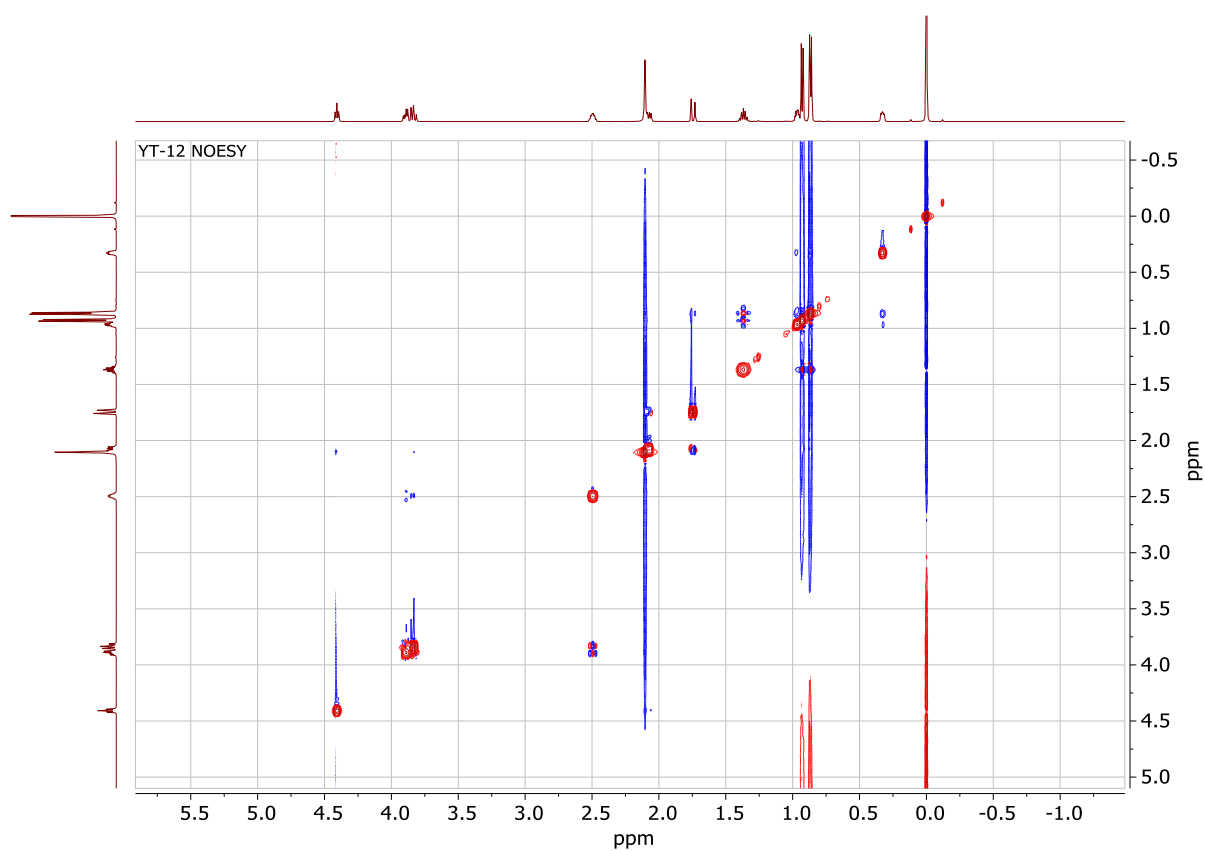


Рисунок И.6 – NOESY спектр соединения 139

## ПРИЛОЖЕНИЕ К

### $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ и 2D ЯМР спектры соединения *140*

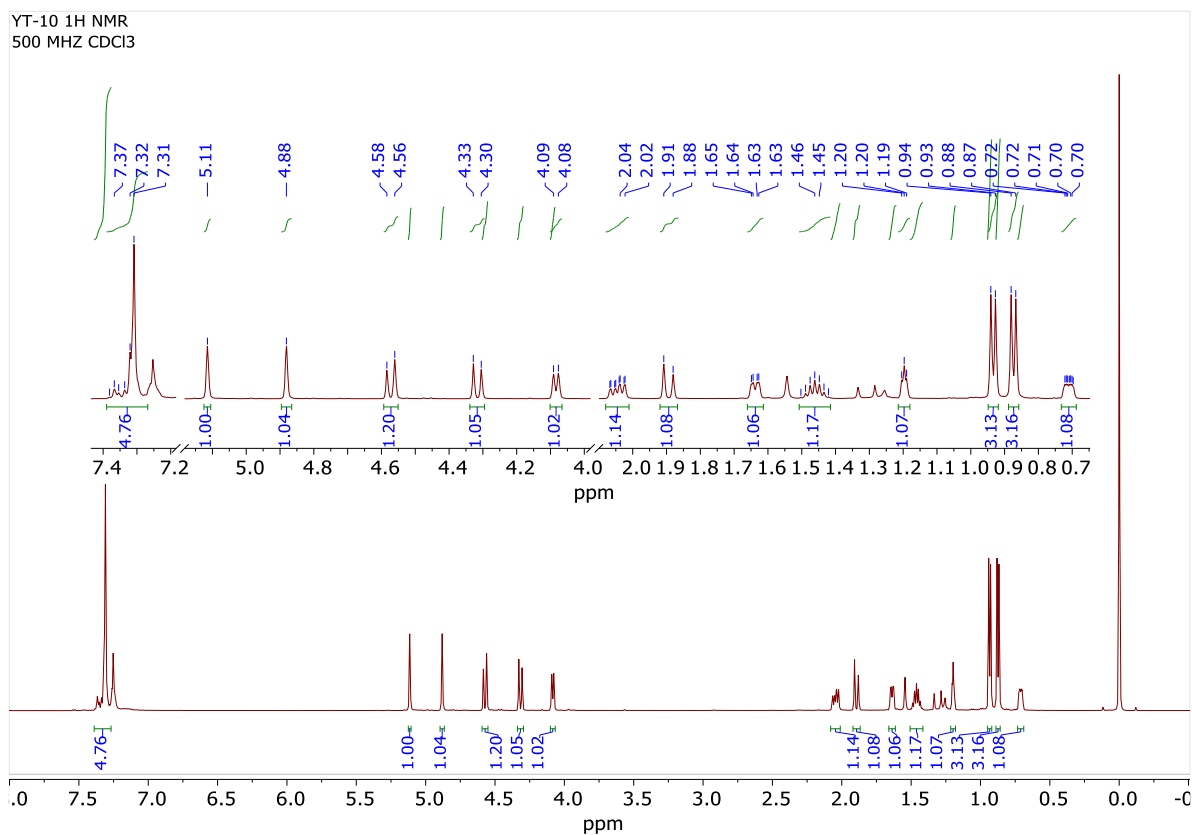


Рисунок К.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения *140*

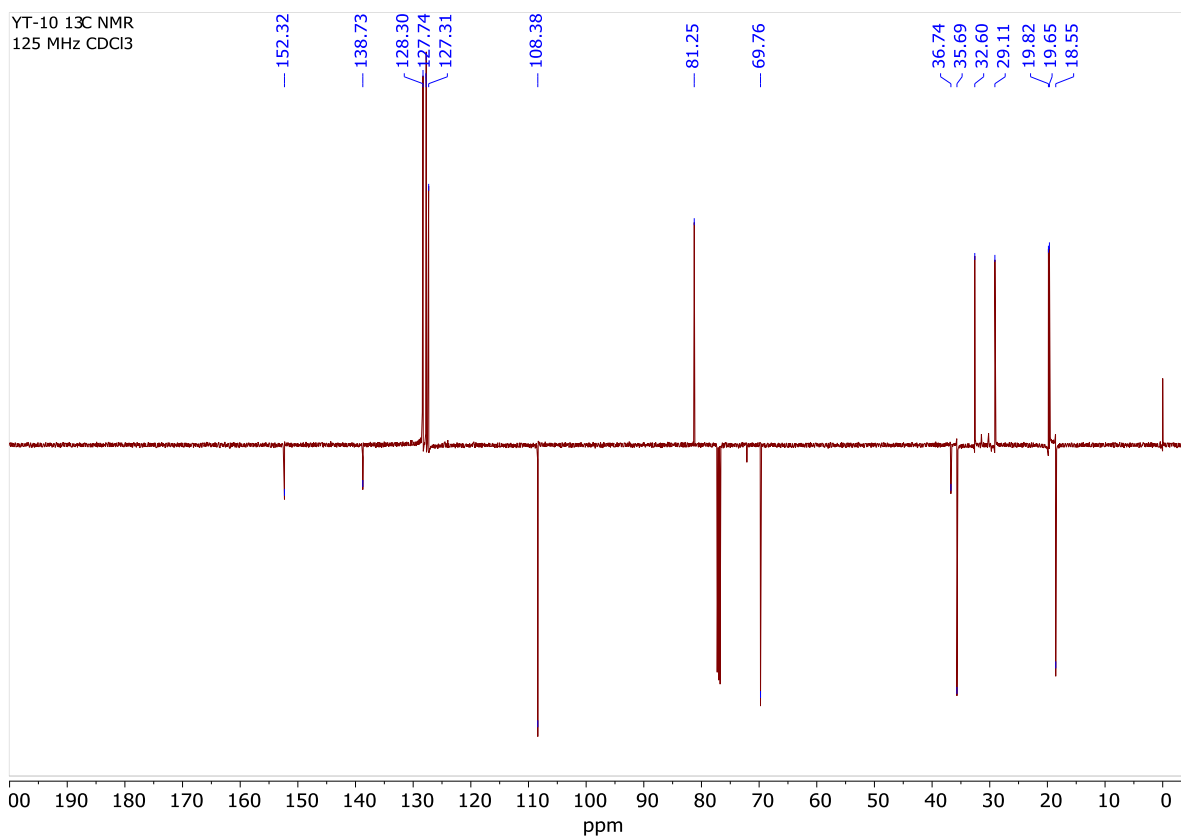


Рисунок К.2 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения *140*

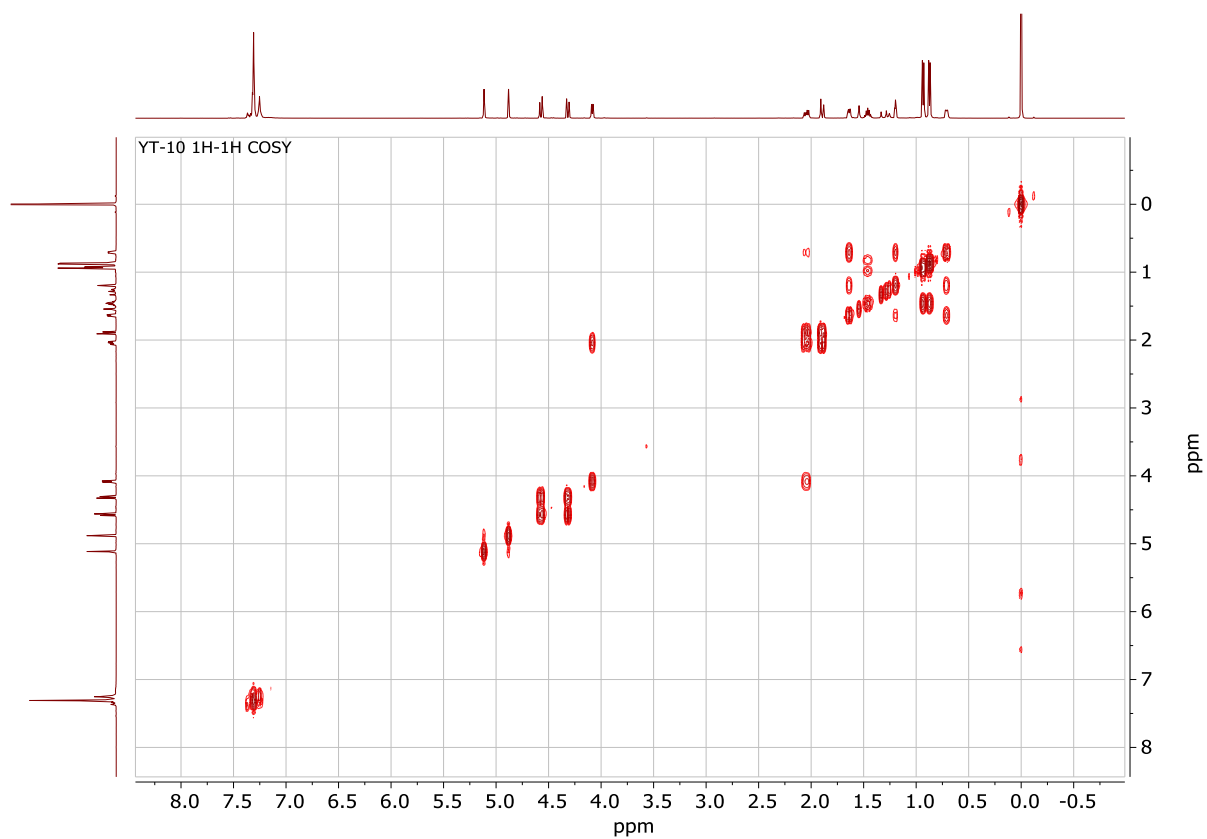


Рисунок К.3 – COSY спектр соединения *140*

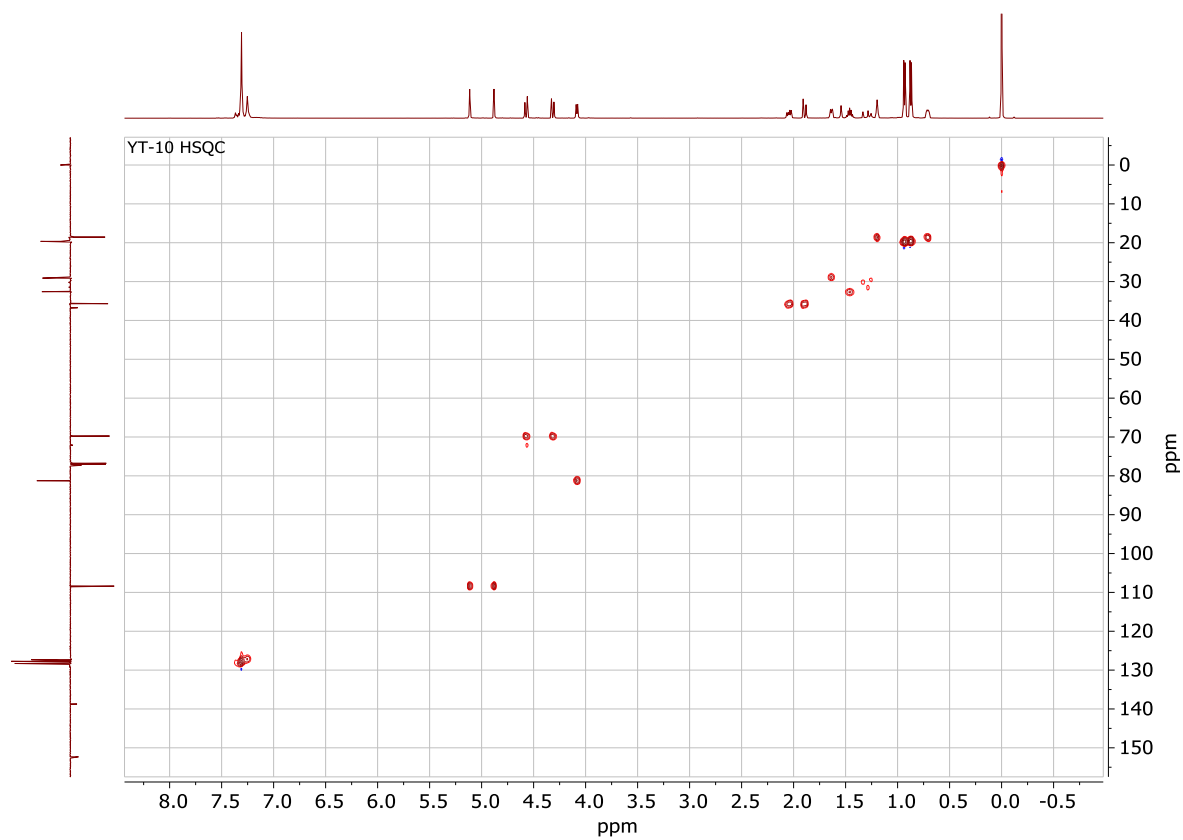


Рисунок К.4 – HSQC спектр соединения *140*

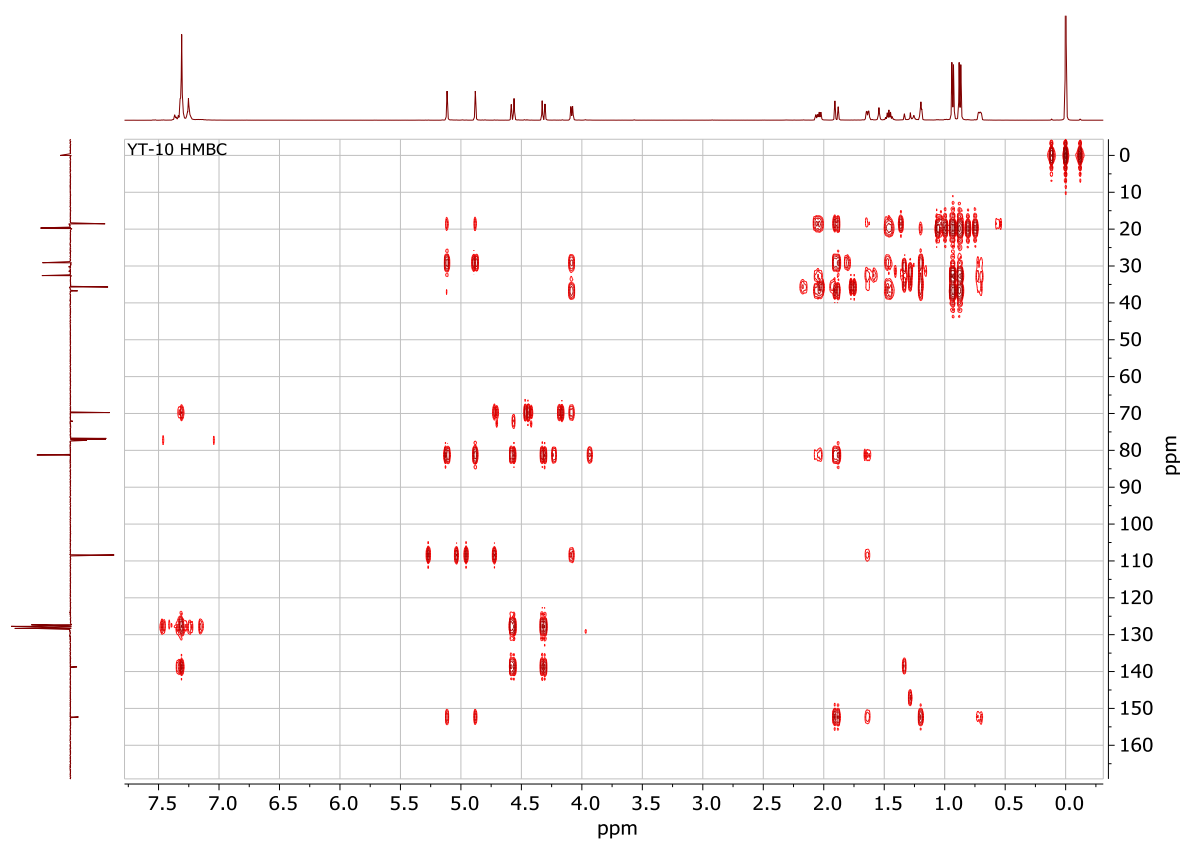


Рисунок К.5 – HMBC спектр соединения 140

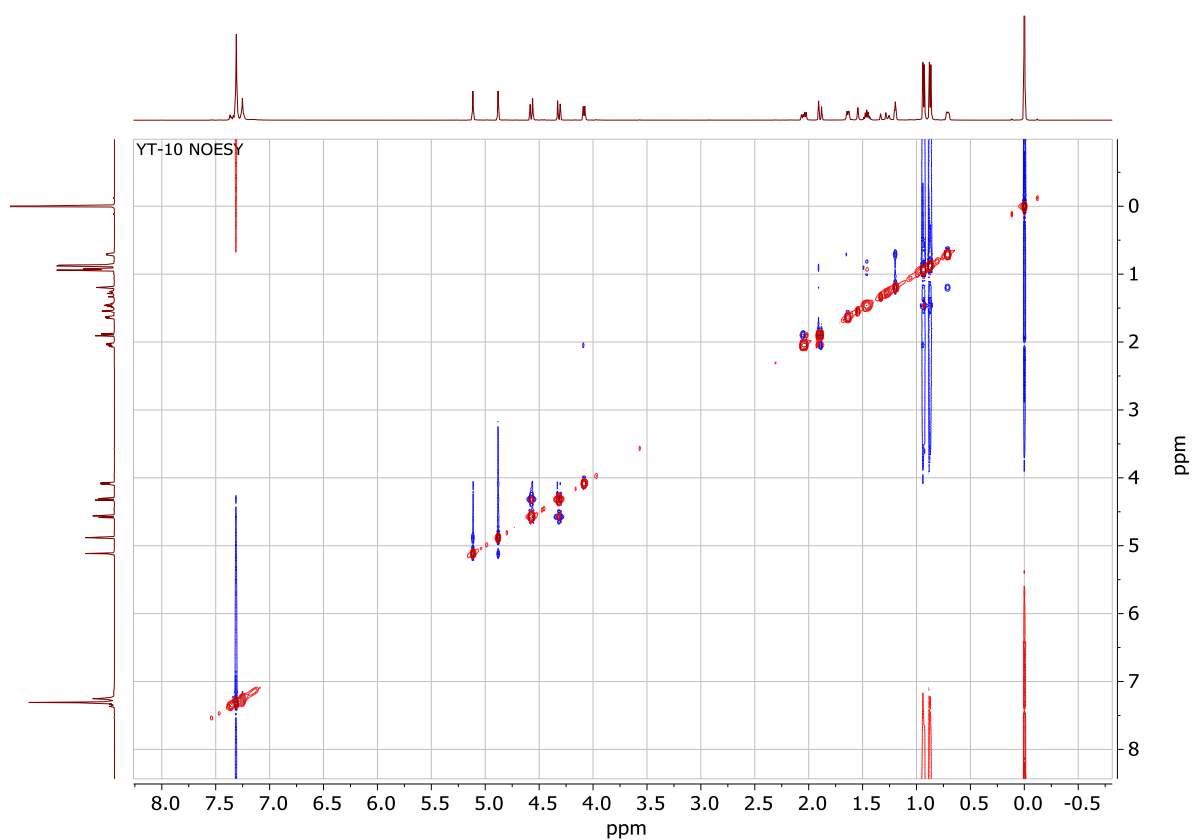


Рисунок К.6 – NOESY спектр соединения 140

## ПРИЛОЖЕНИЕ Л

### $^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$ ЯМР спектры соединения 141

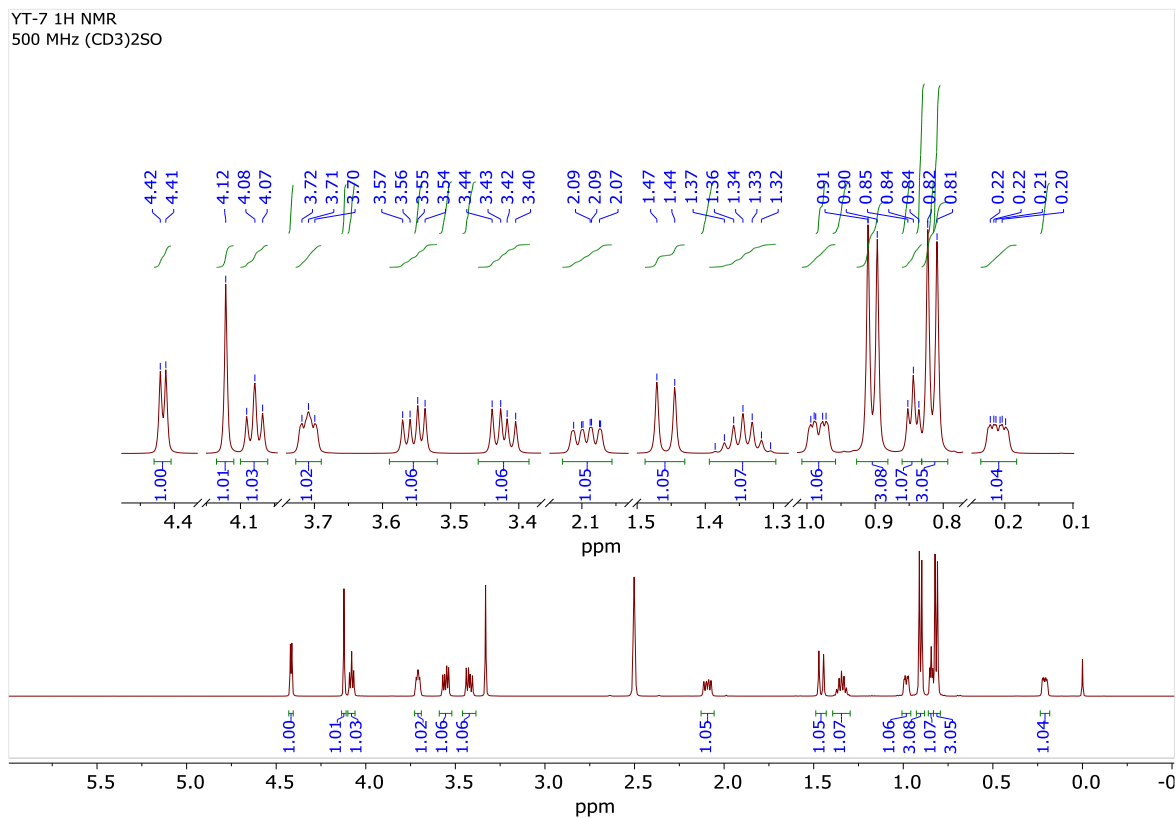


Рисунок Л.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения 141

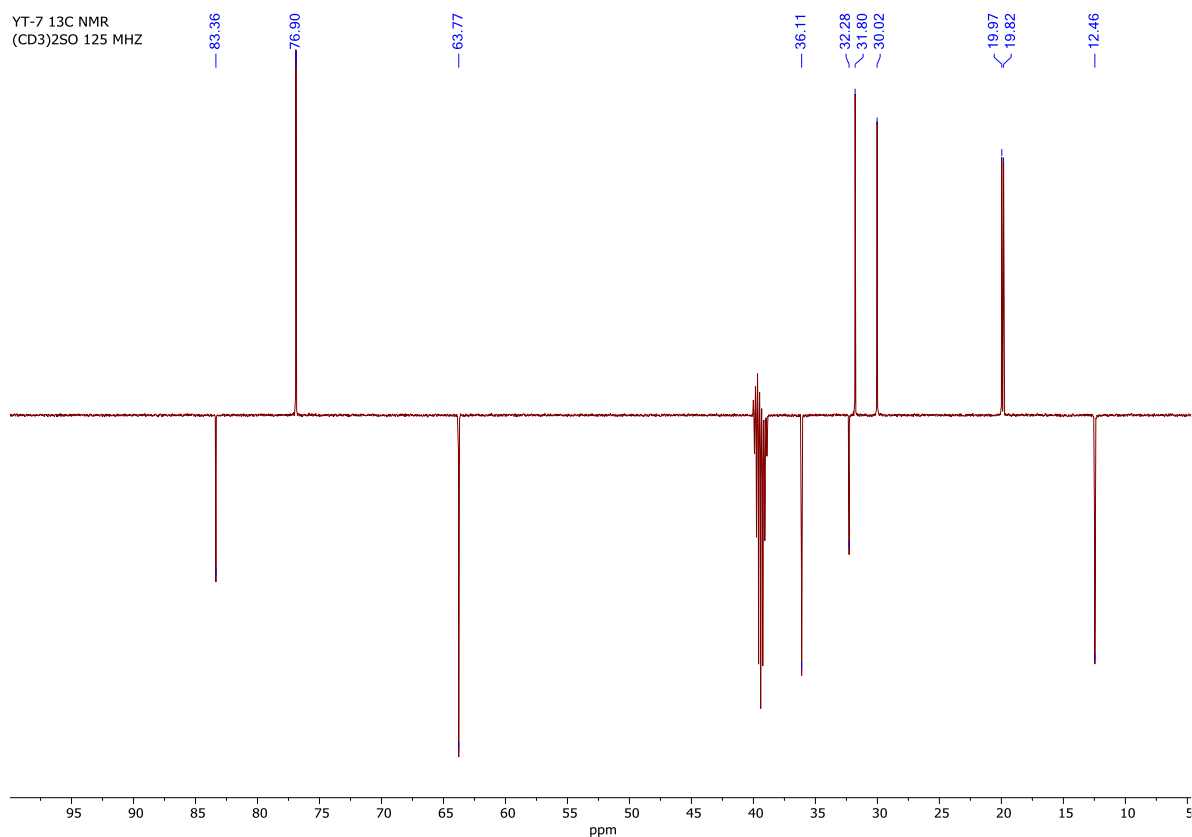


Рисунок Л.2 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения 141

# ПРИЛОЖЕНИЕ М

## $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ и 2D ЯМР спектры соединения 142

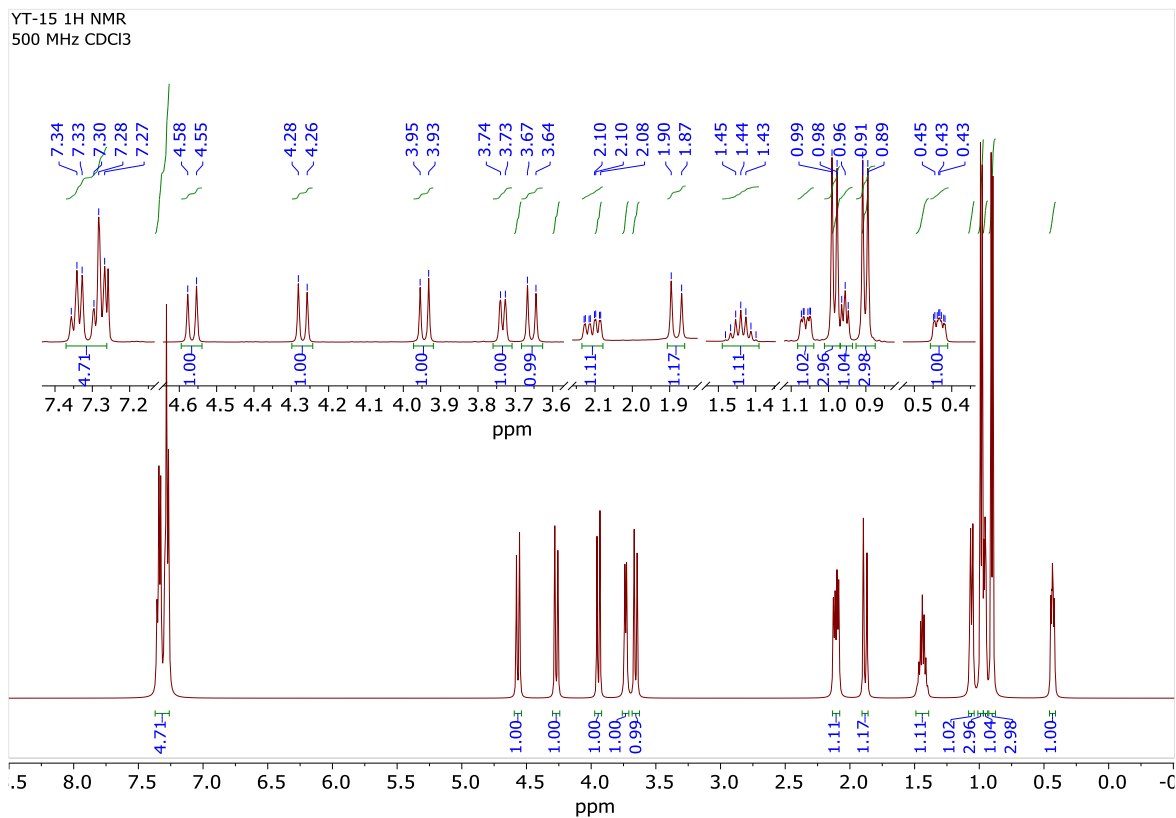


Рисунок М.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения 142

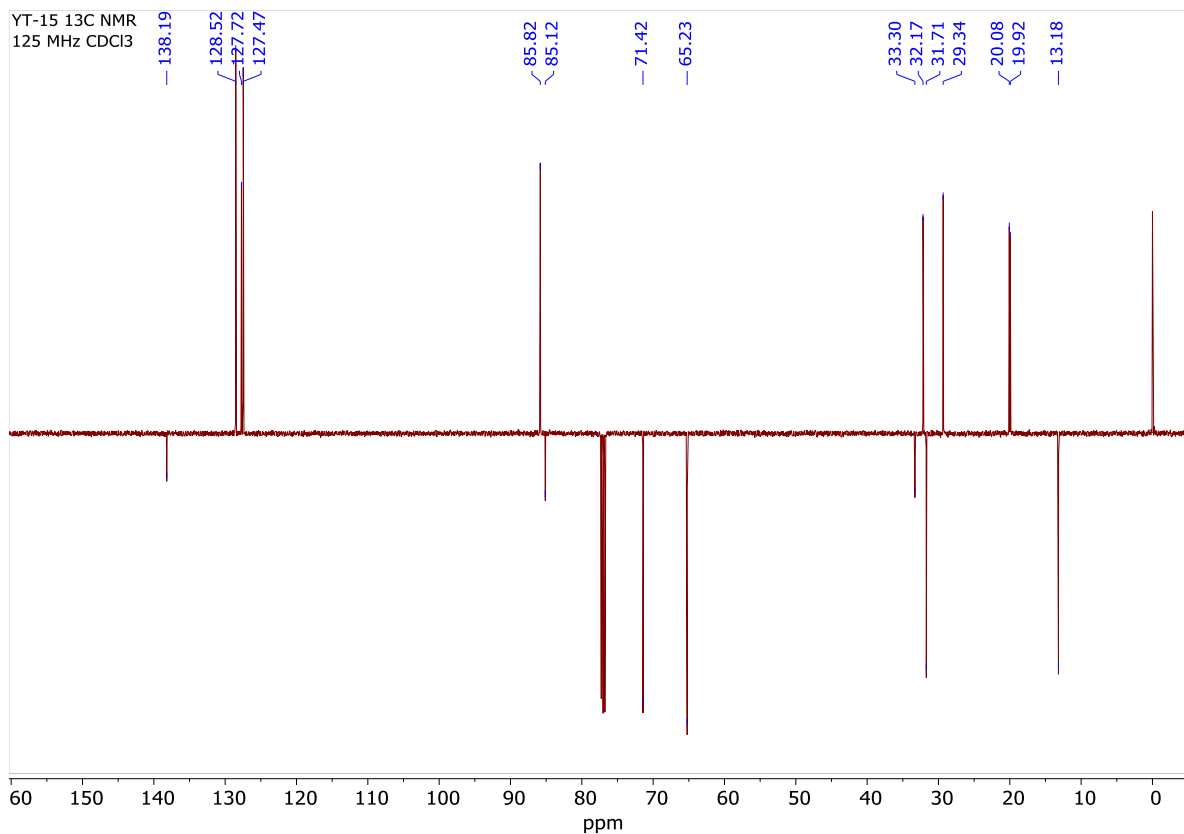


Рисунок М.2 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения 142



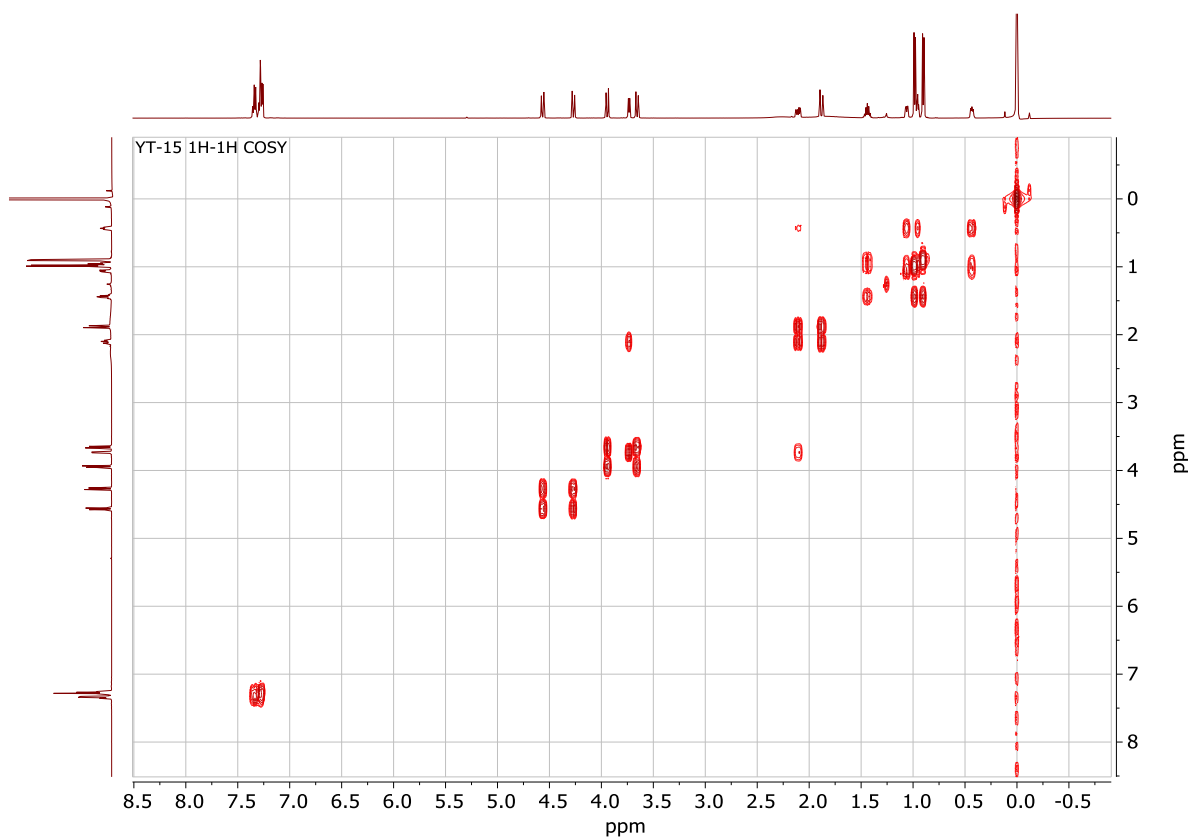


Рисунок М.3 – COSY спектр соединения 142

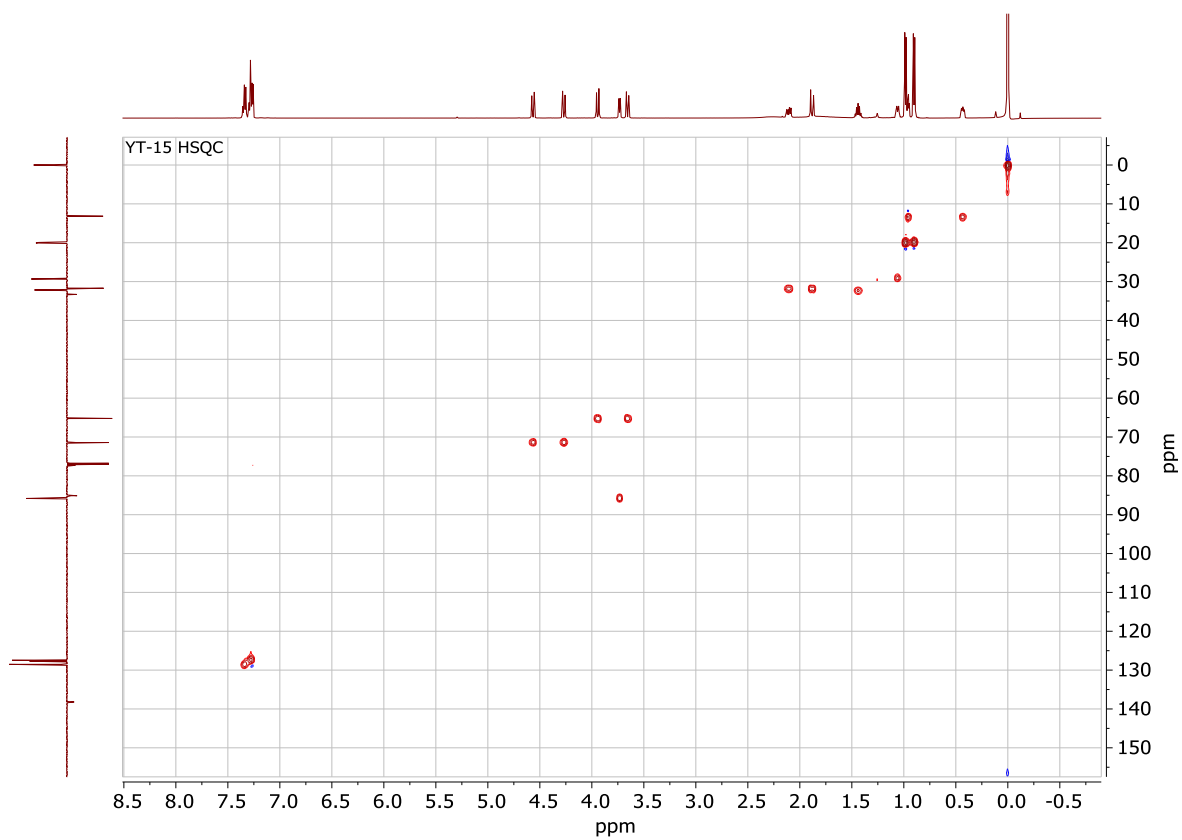


Рисунок М.4 – HSQC спектр соединения 142

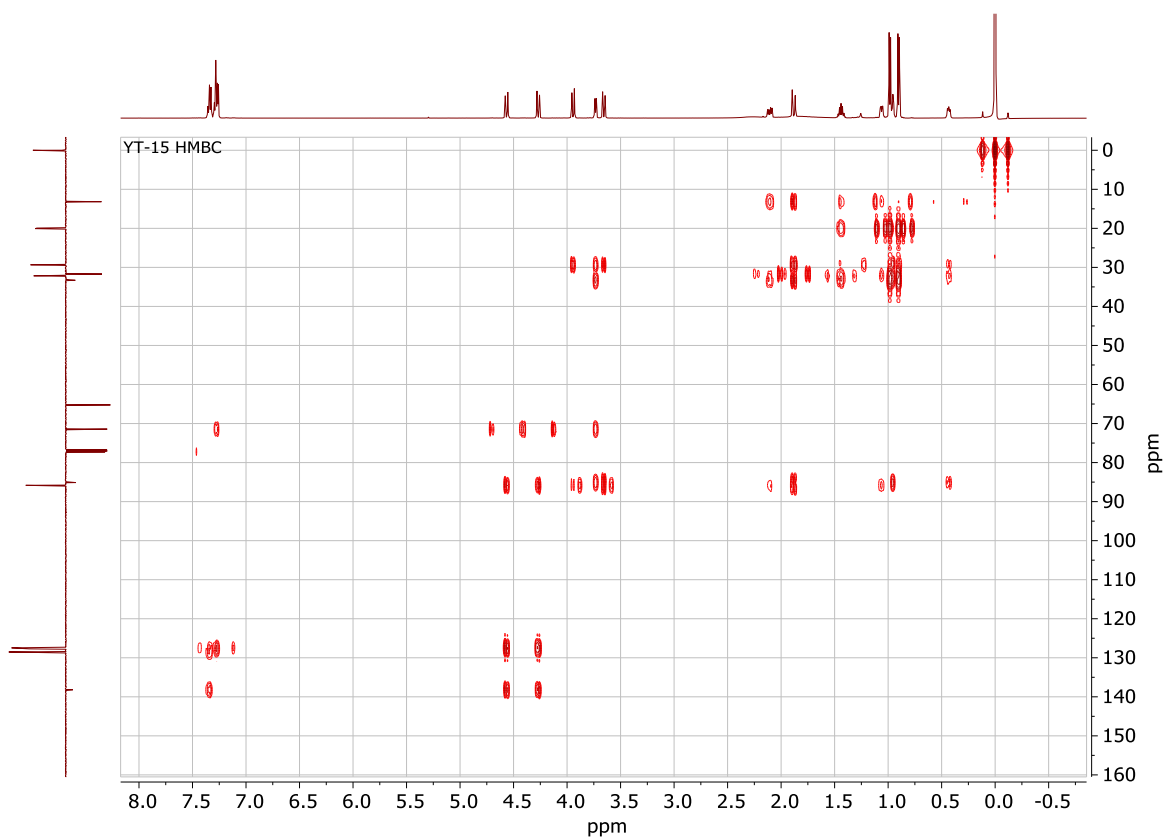


Рисунок М.5 – HMBC спектр соединения 142

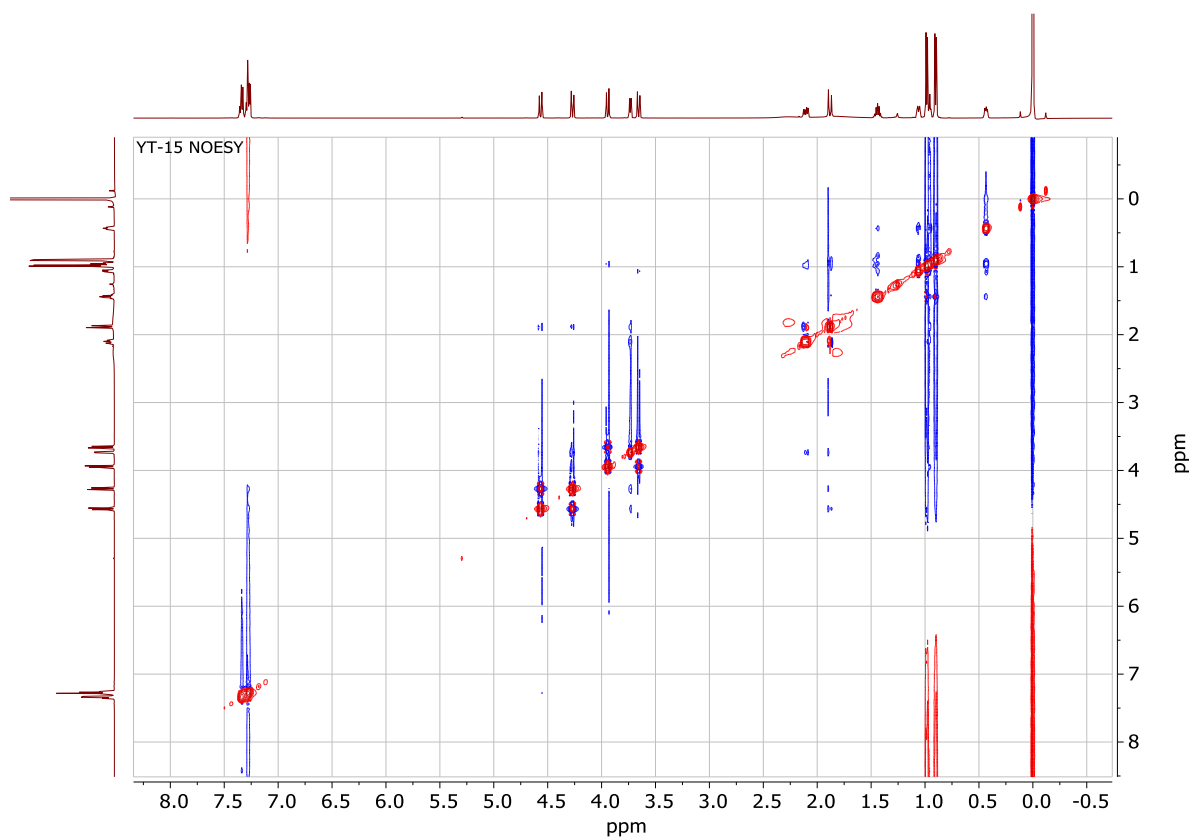


Рисунок М.6 – NOESY спектр соединения 142

## ПРИЛОЖЕНИЕ Н

### $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ и 2D ЯМР спектры соединения 143

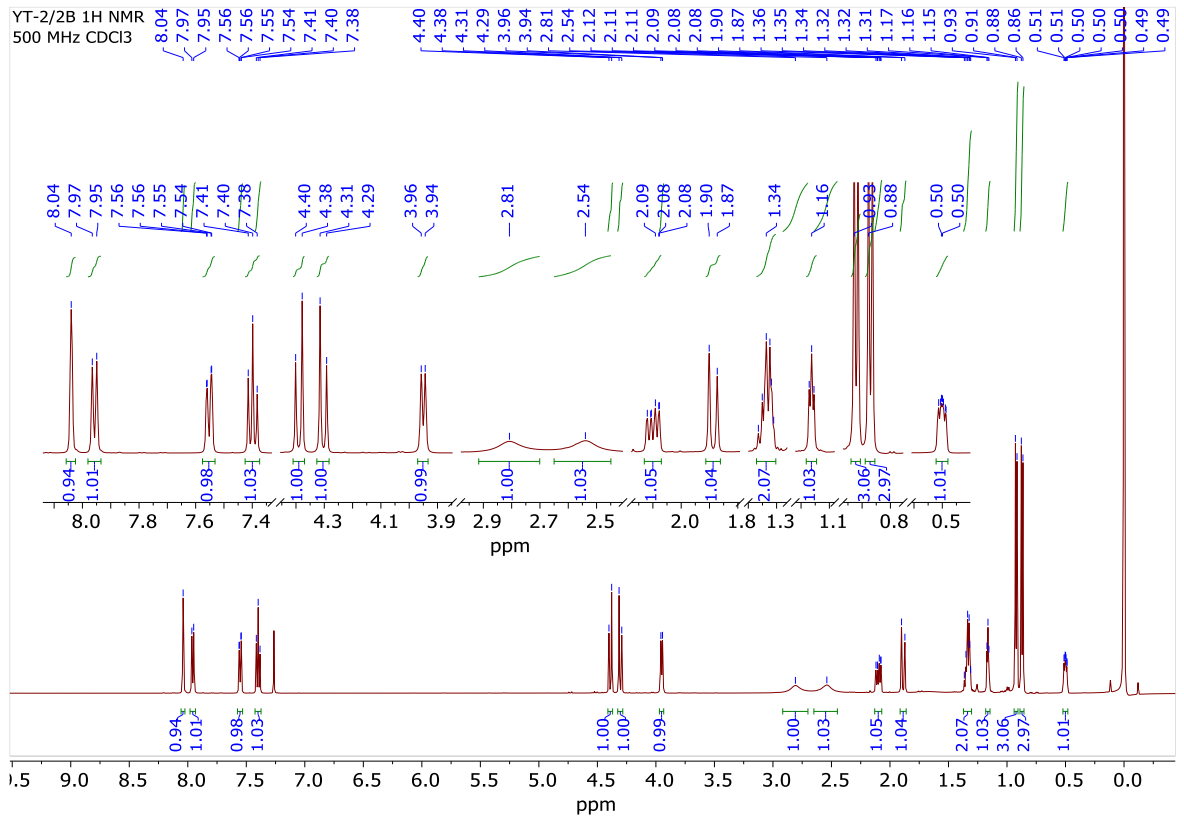


Рисунок Н.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения 143

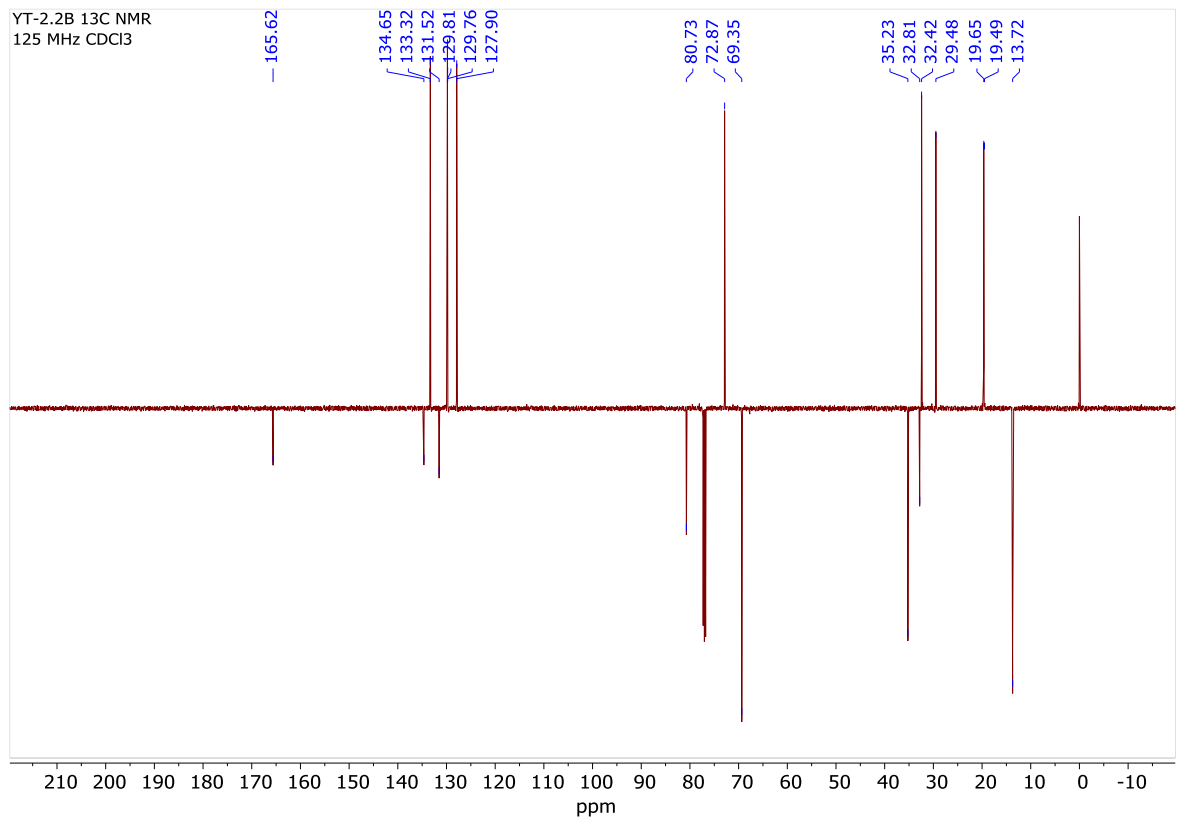


Рисунок Н.2 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения 143

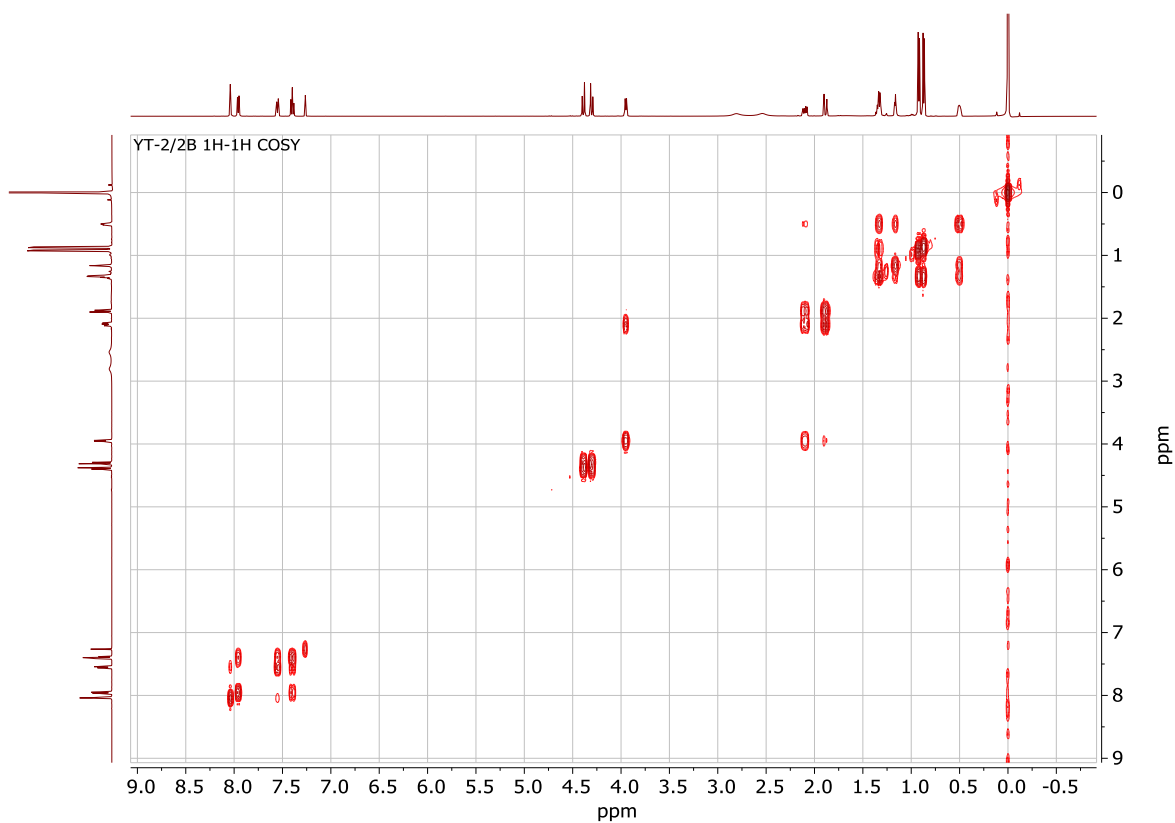


Рисунок Н.3 – COSY спектр соединения 143

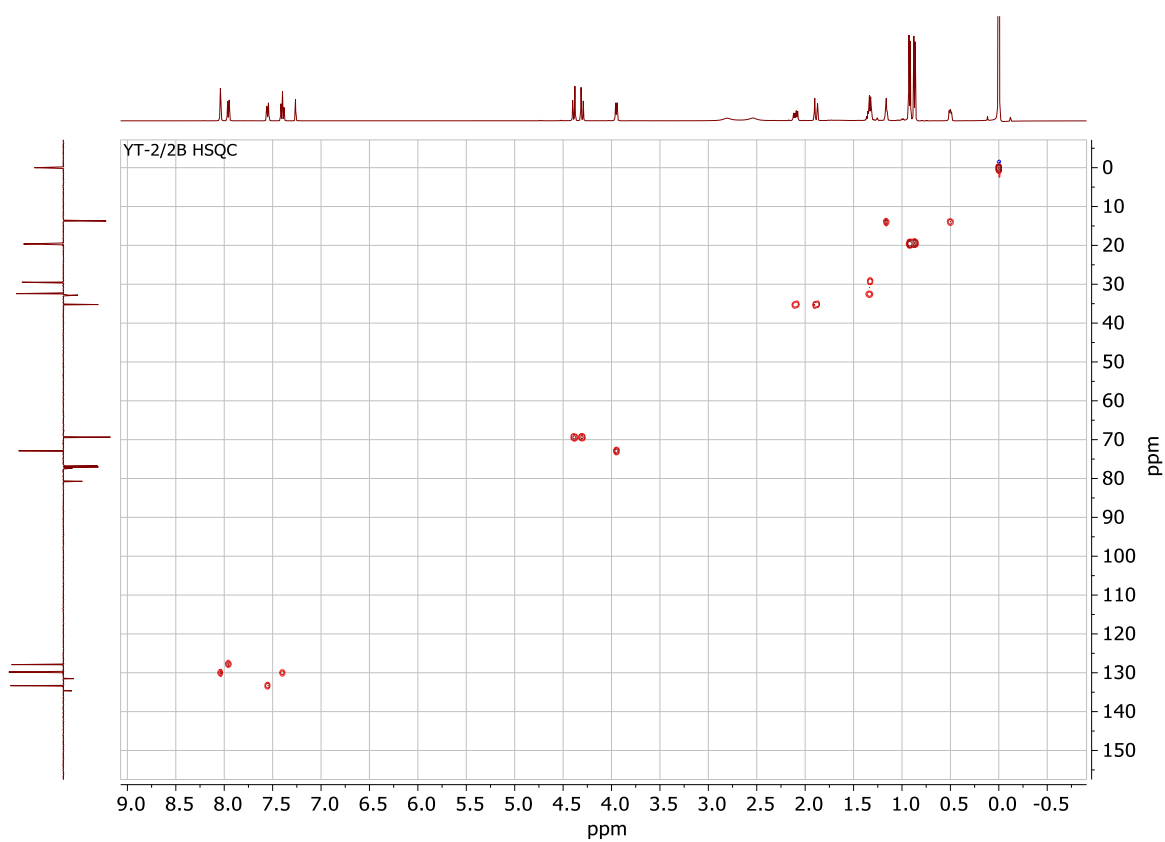


Рисунок Н.4 – HSQC спектр соединения 143

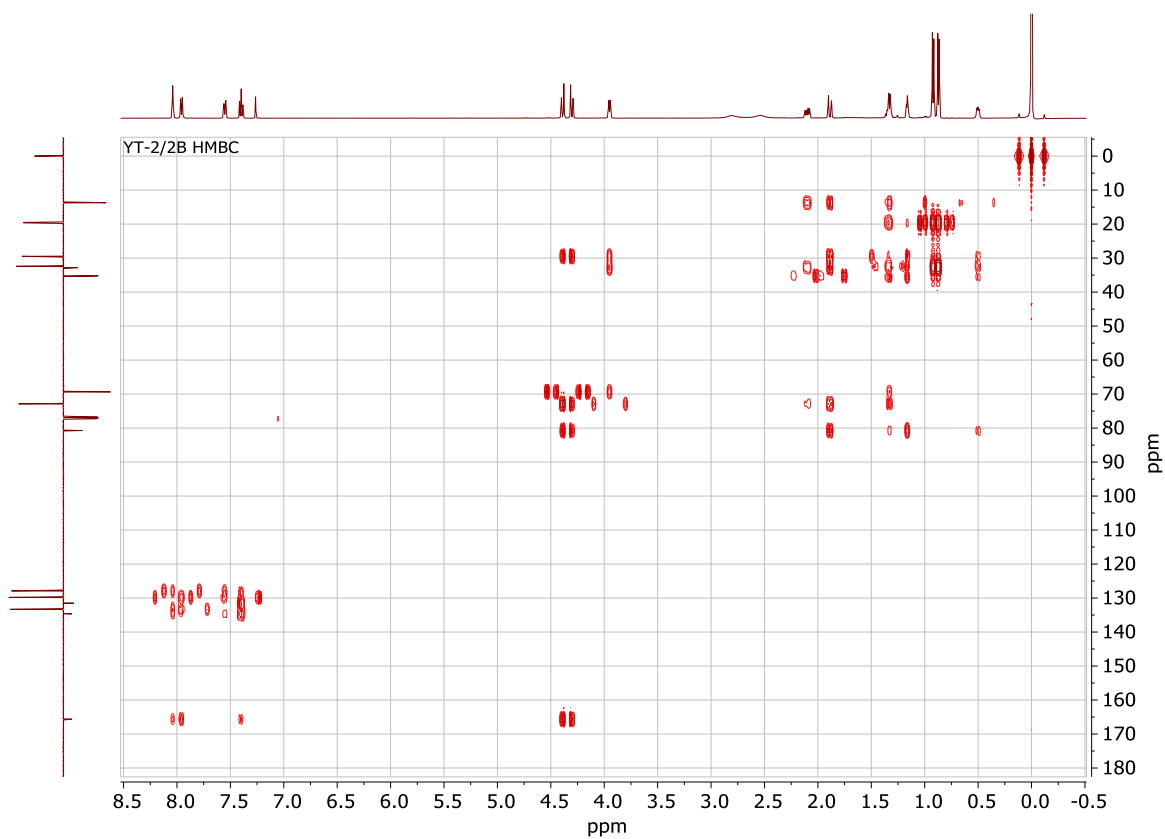


Рисунок Н.5 – HMBC спектр соединения 143

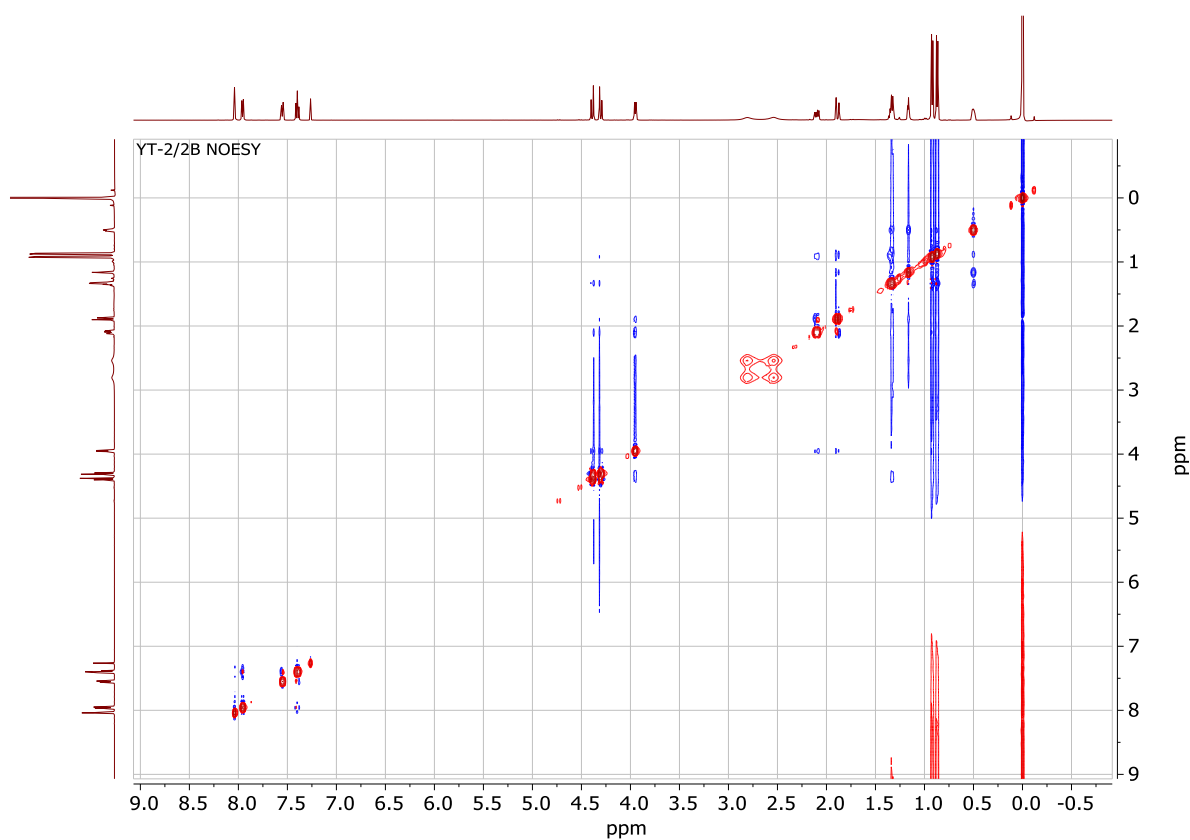


Рисунок Н.6 – NOESY спектр соединения 143

## ПРИЛОЖЕНИЕ П

### $^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$ ЯМР спектры соединения 144

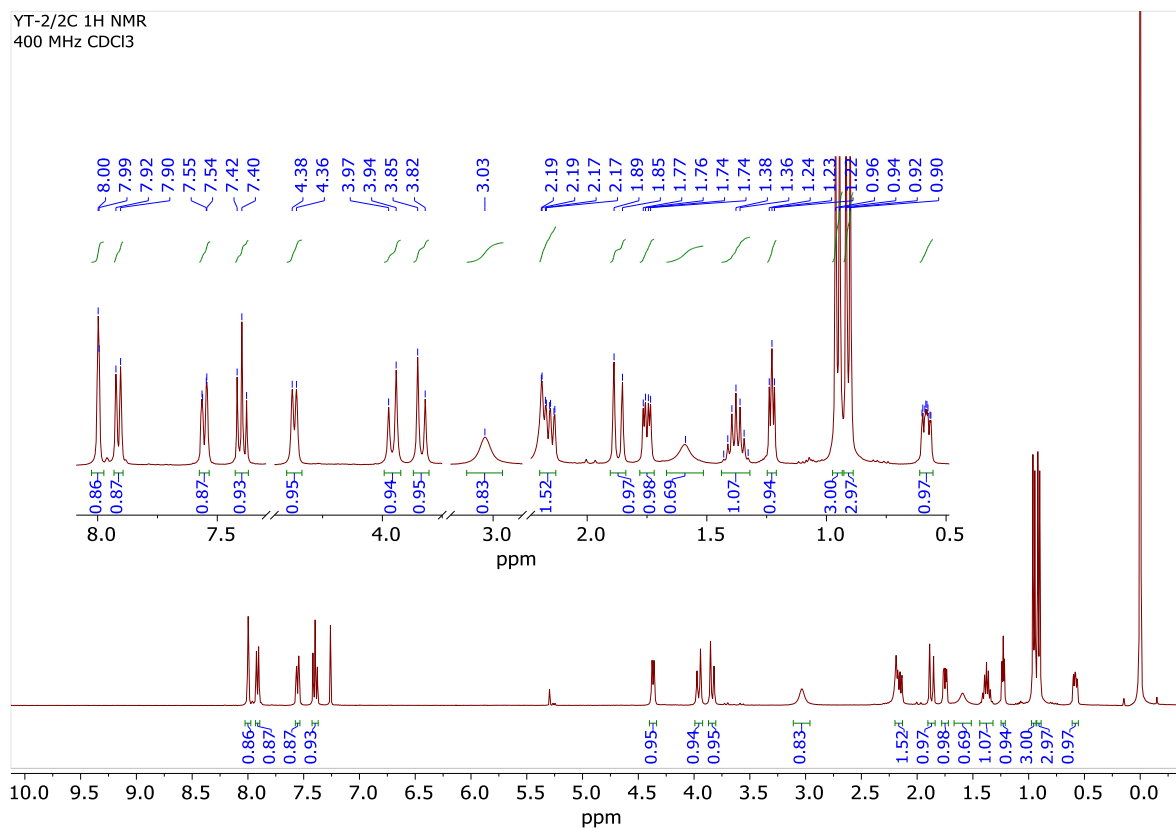


Рисунок П.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения 144

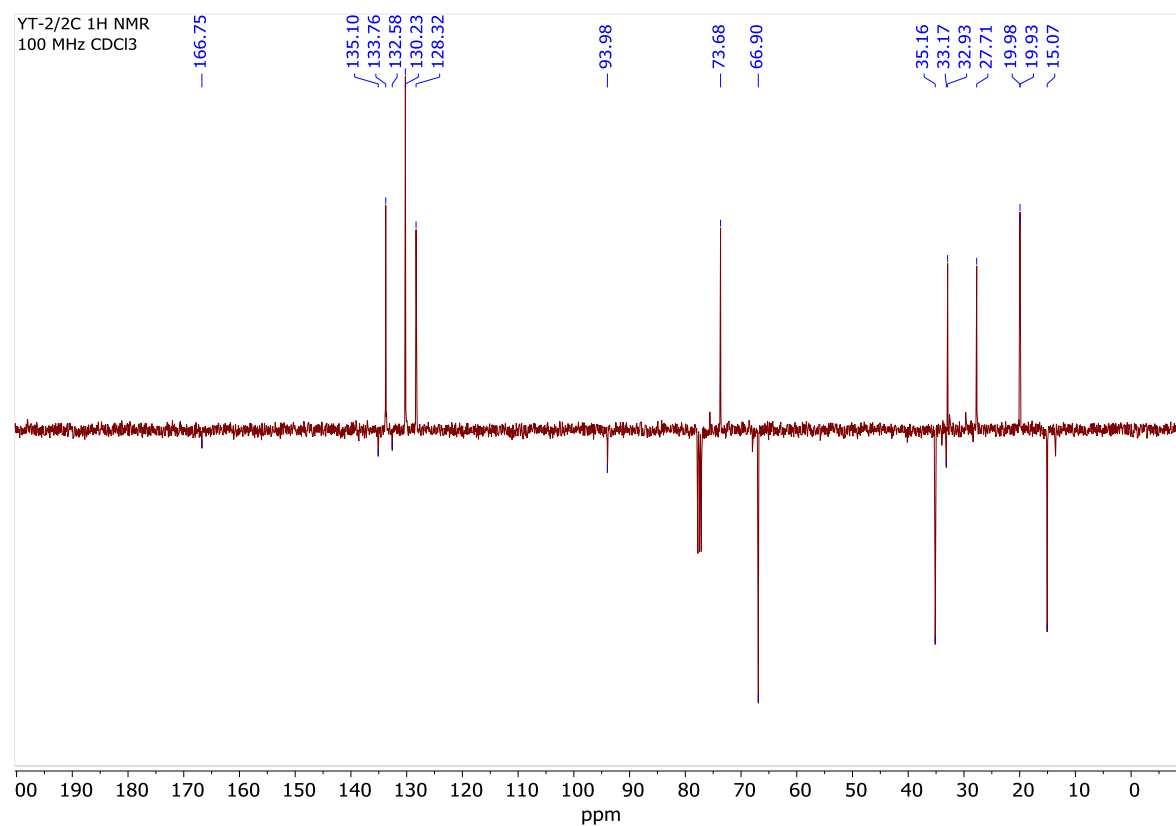


Рисунок П.2 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения 144

## ПРИЛОЖЕНИЕ Р

### $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ и 2D ЯМР спектры соединения 145

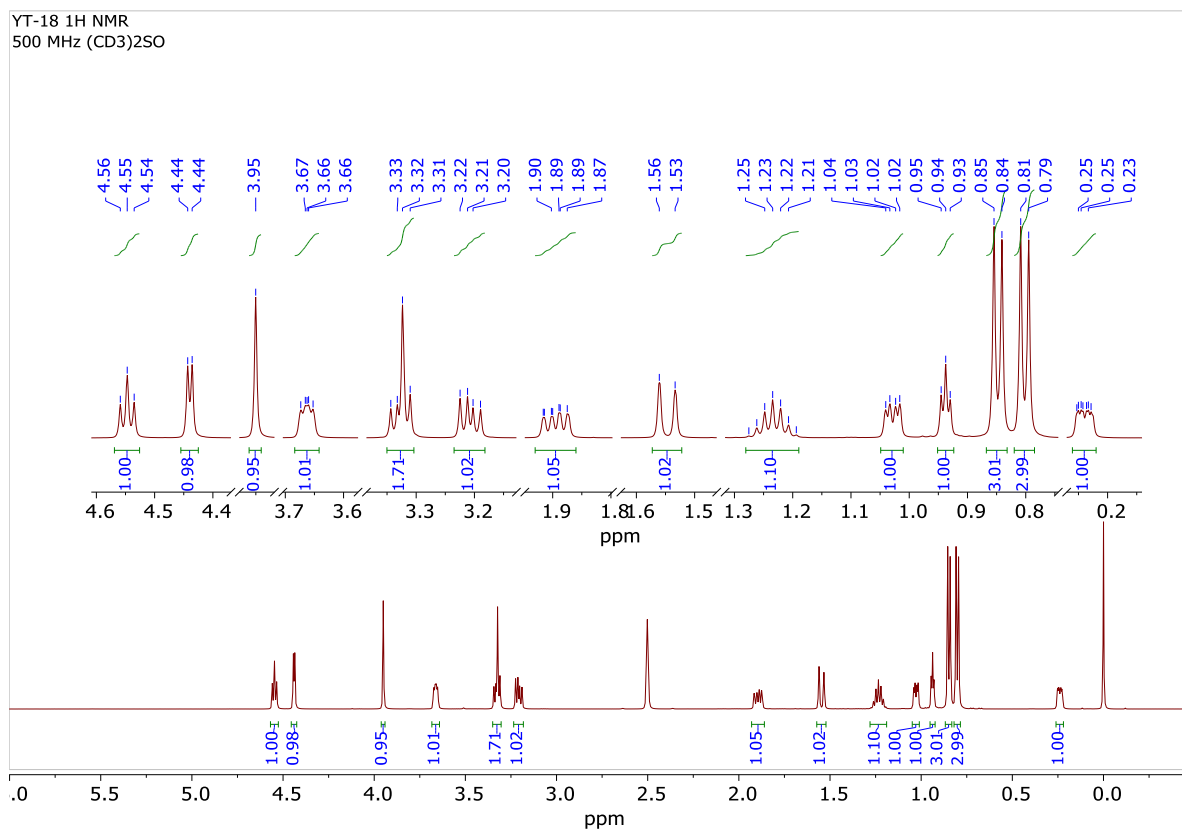


Рисунок Р.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения 145

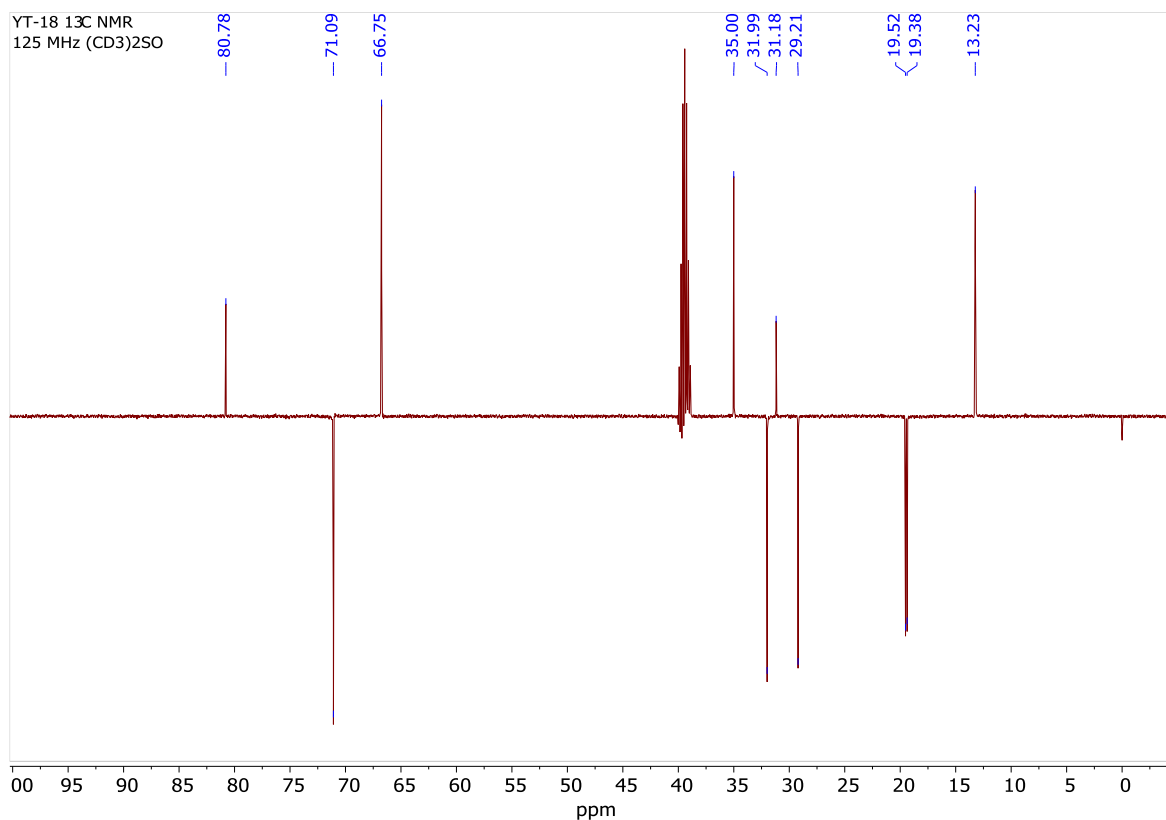


Рисунок Р.2 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения 145

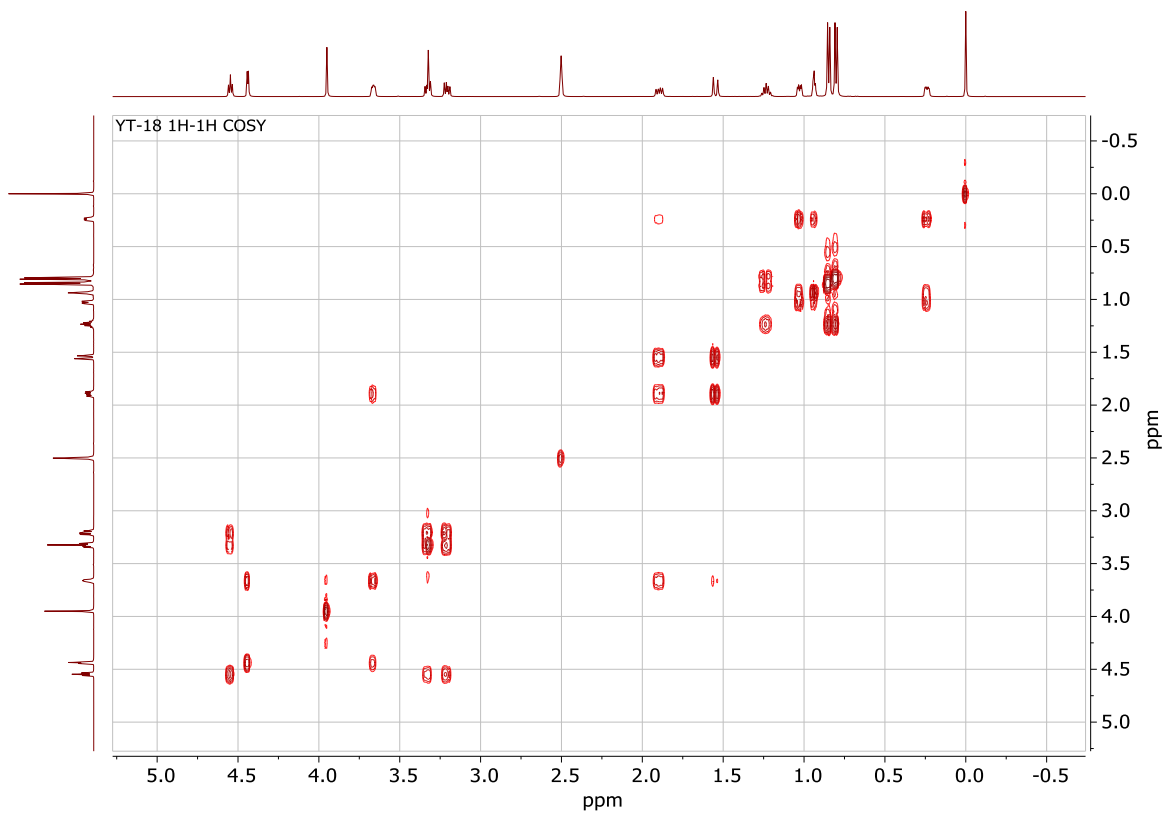


Рисунок Р.3 – COSY спектр соединения 145

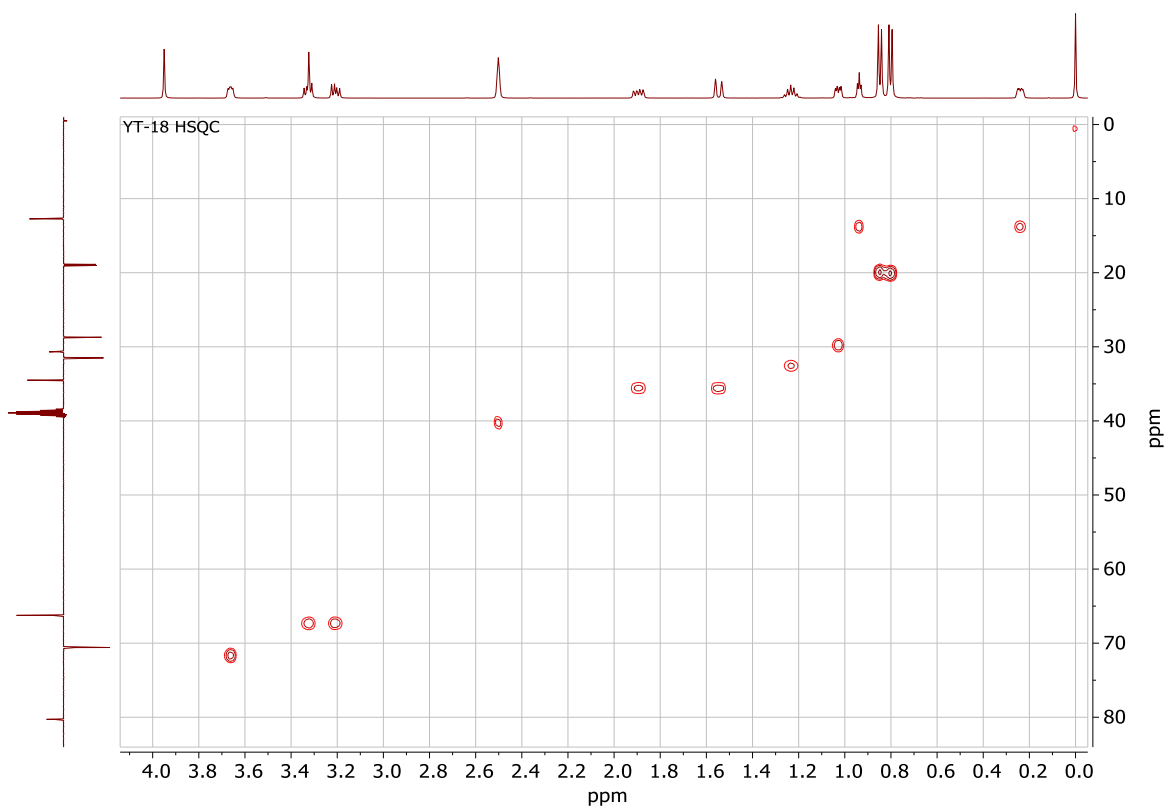


Рисунок Р.4 – HSQC спектр соединения 145



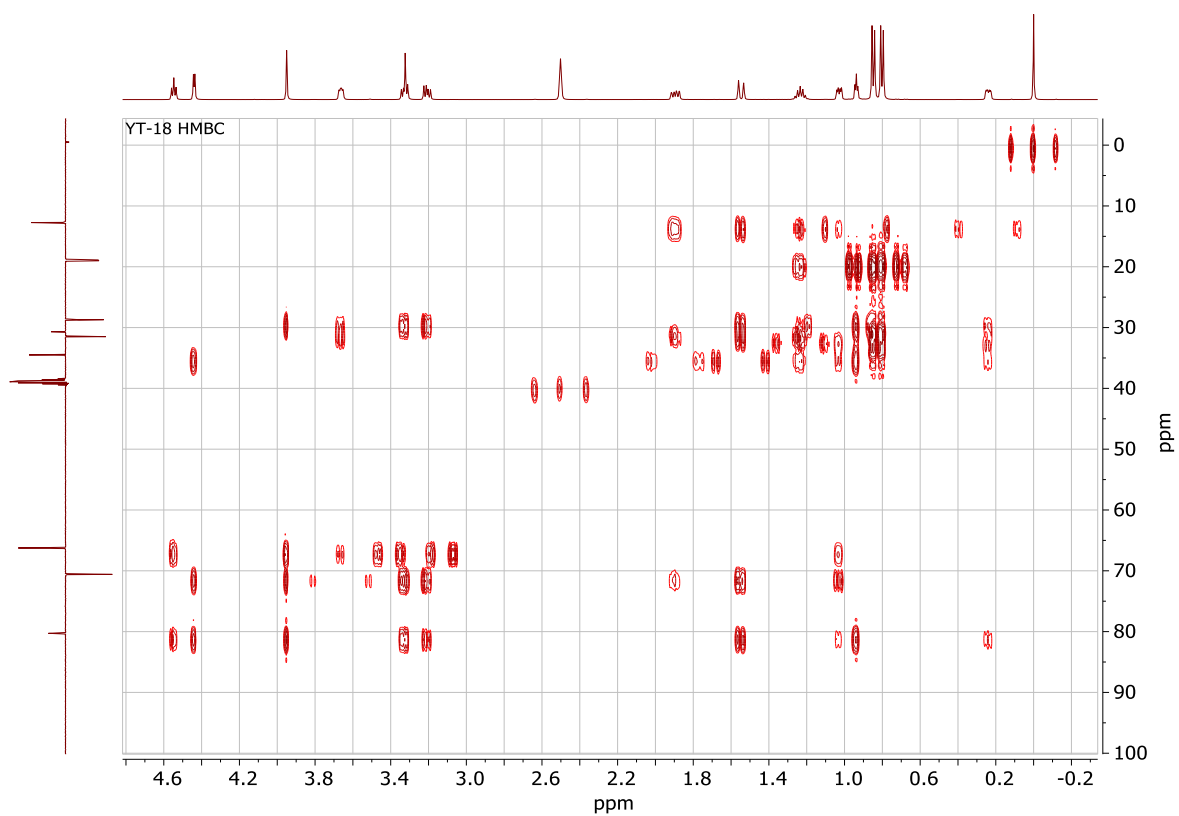


Рисунок Р.5 – HMBC спектр соединения 145

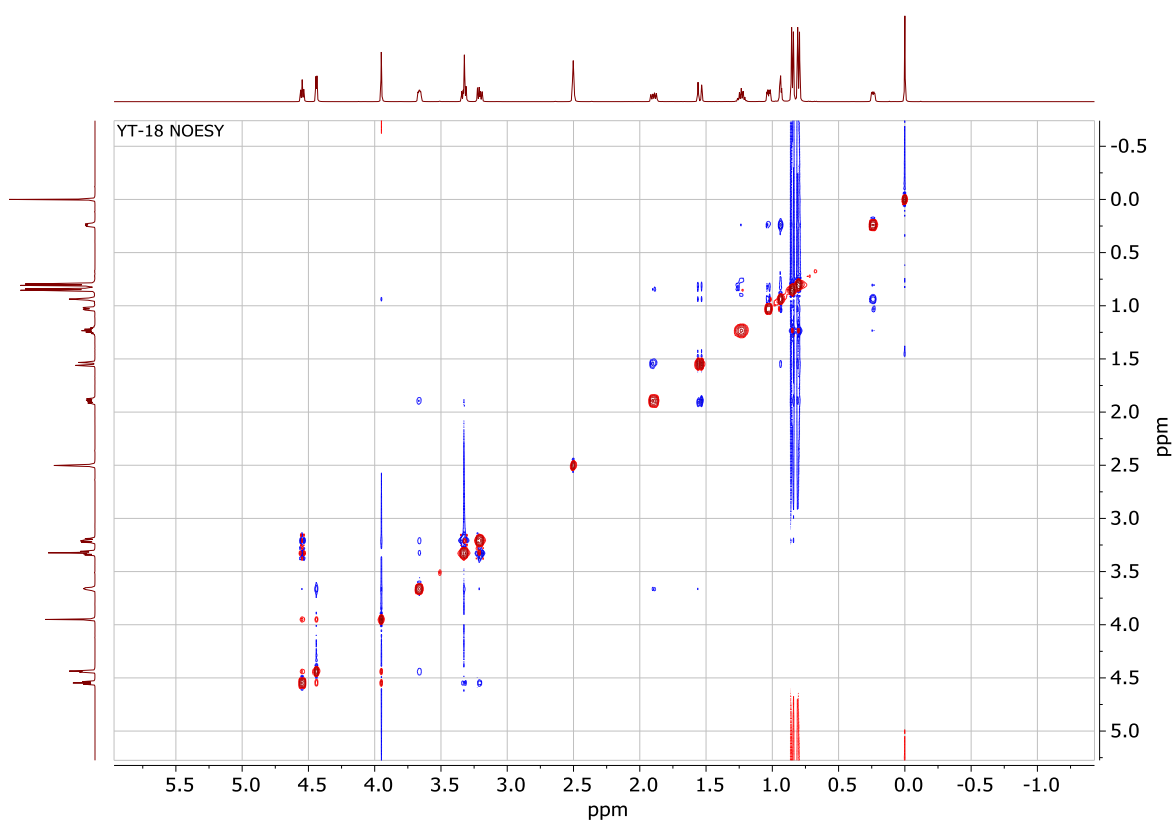


Рисунок Р.6 – NOESY спектр соединения 145

## ПРИЛОЖЕНИЕ С

### $^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$ ЯМР спектры соединения 146

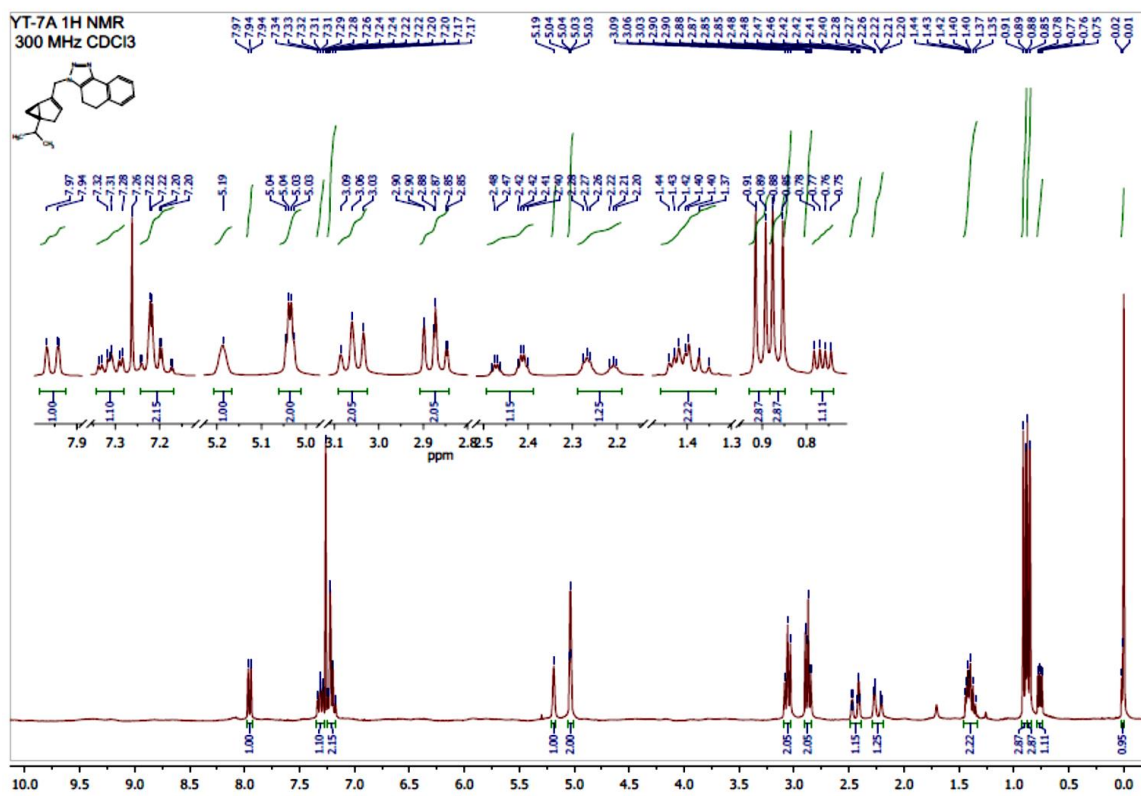


Рисунок С.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения 146

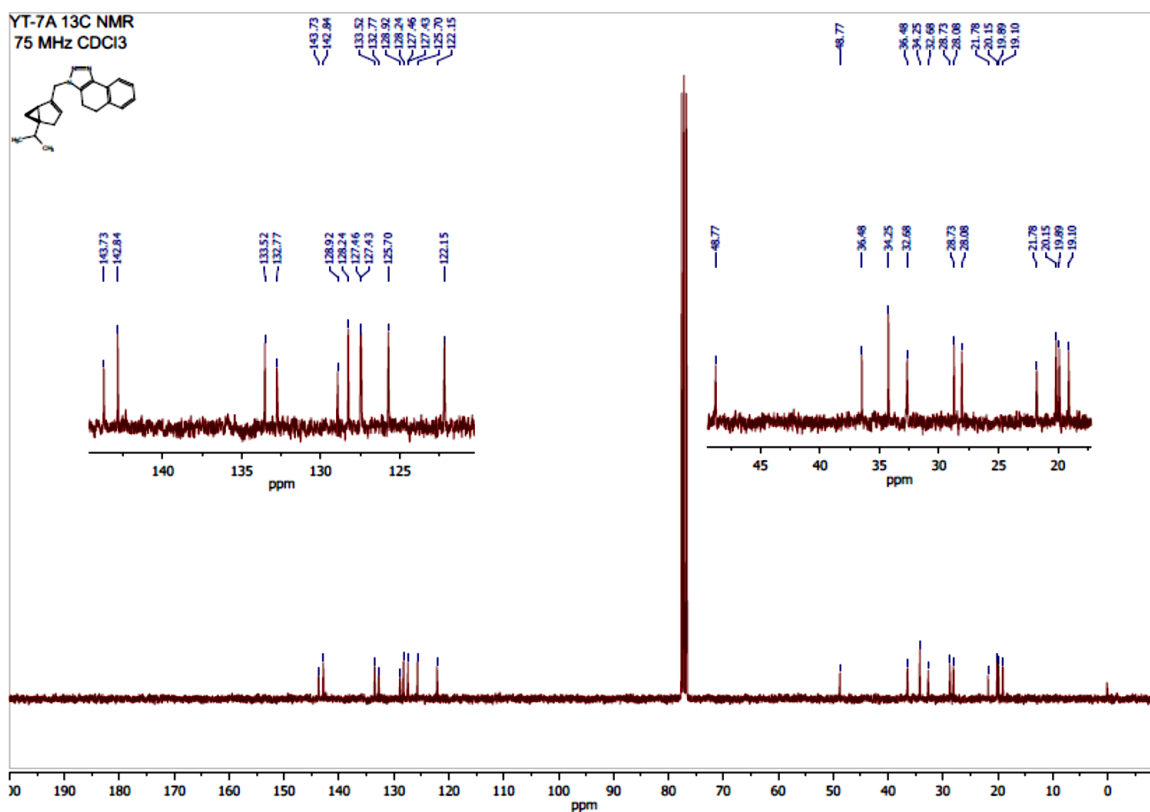


Рисунок С.2 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения 146

## ПРИЛОЖЕНИЕ Т

### $^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$ ЯМР спектры соединения 147

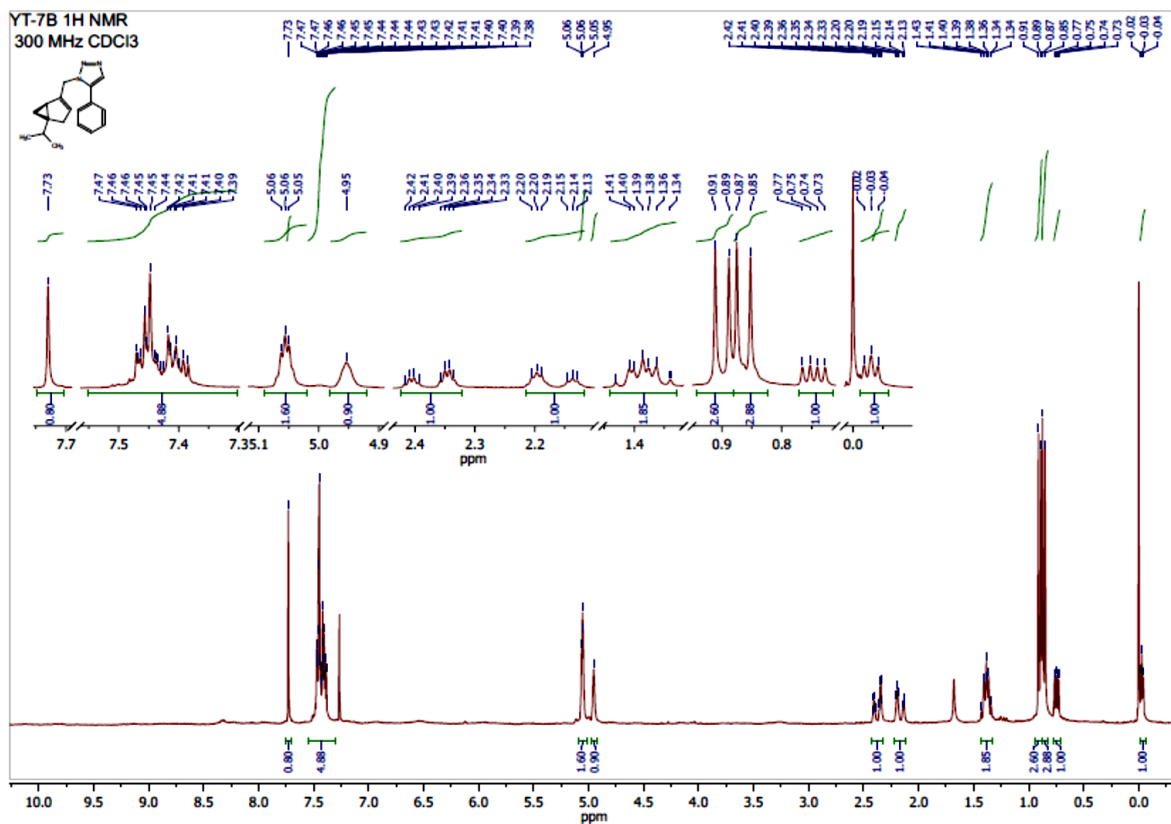


Рисунок Т.1 -  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения 147

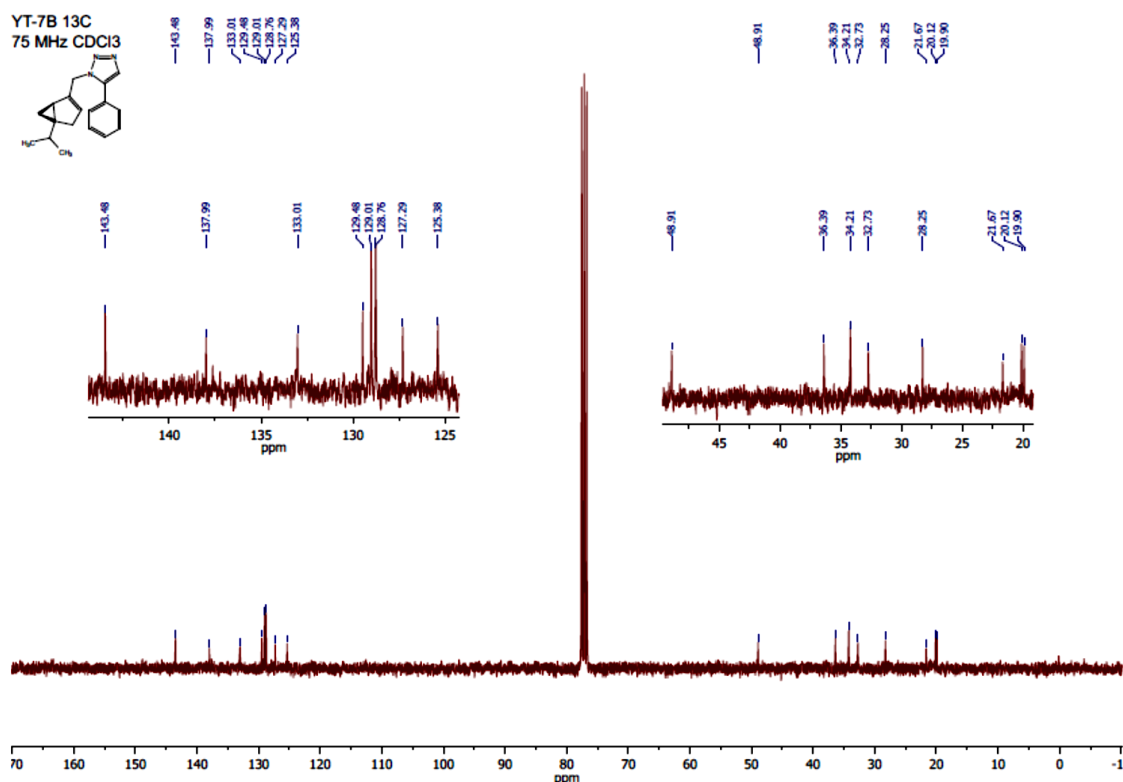


Рисунок Т.2 -  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения 147

## ПРИЛОЖЕНИЕ У

### $^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$ ЯМР спектры соединения 148

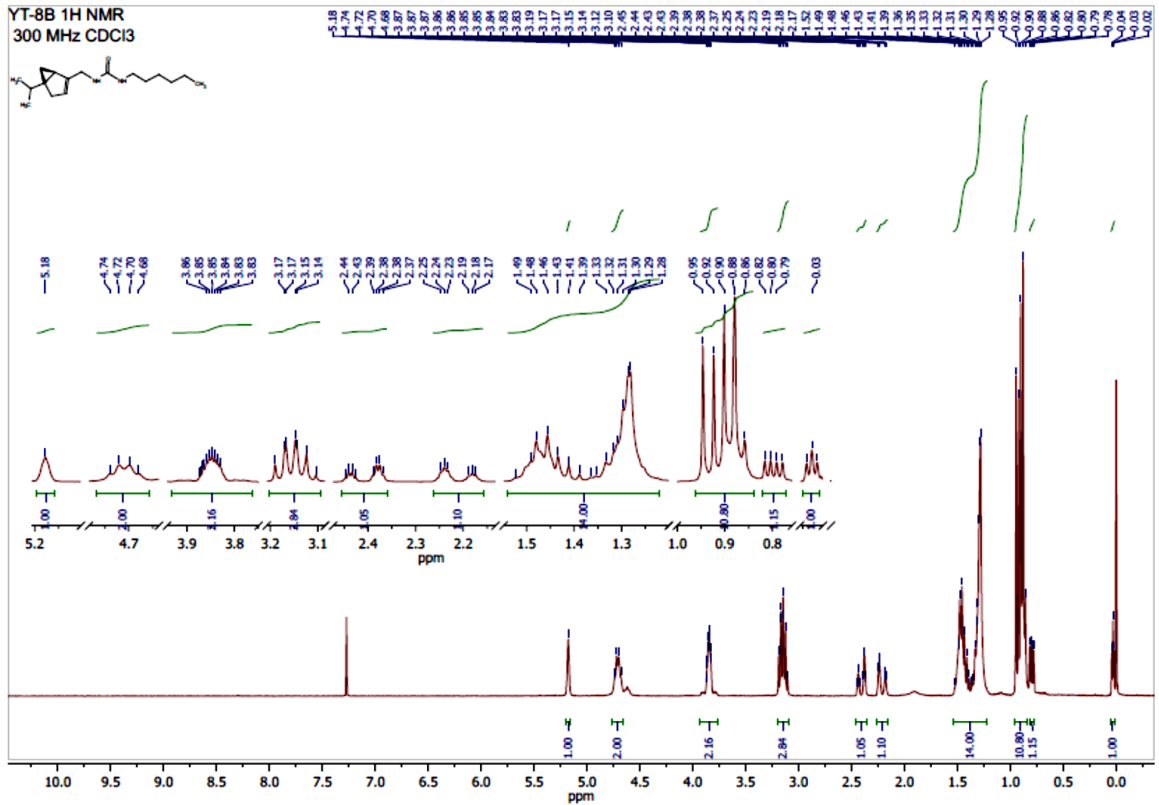


Рисунок У.1 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения 148

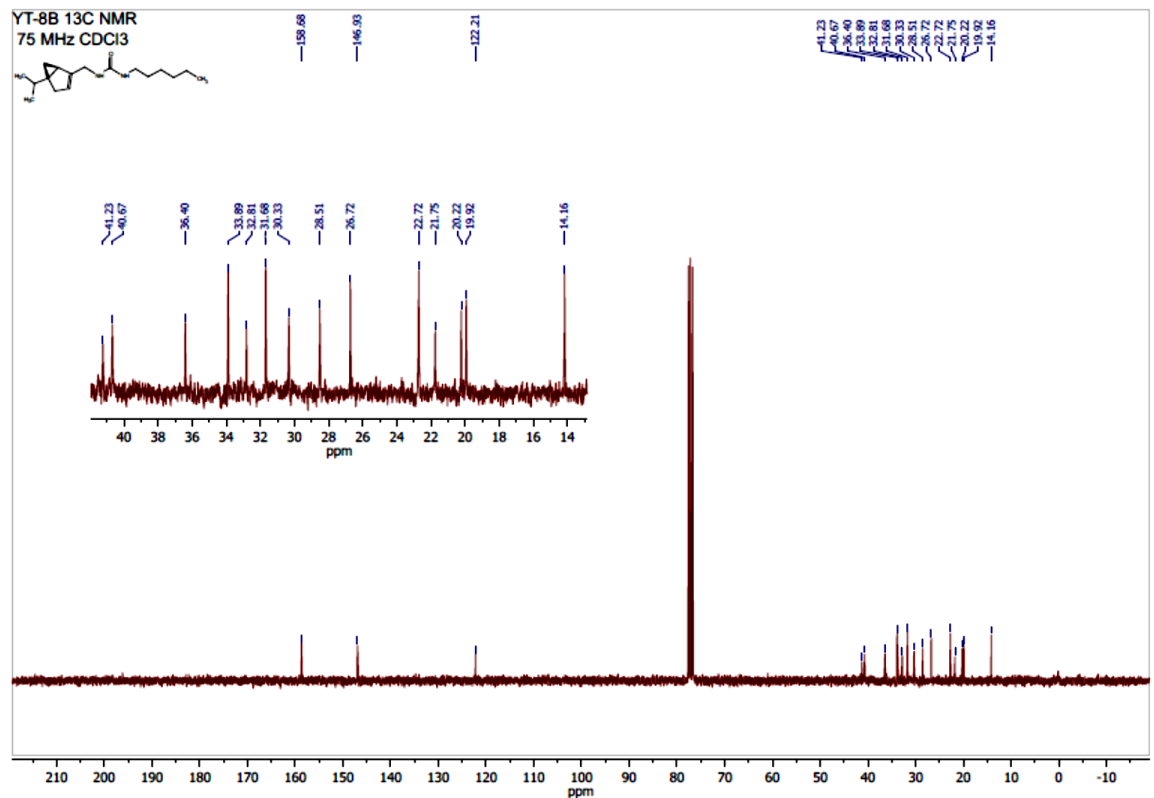
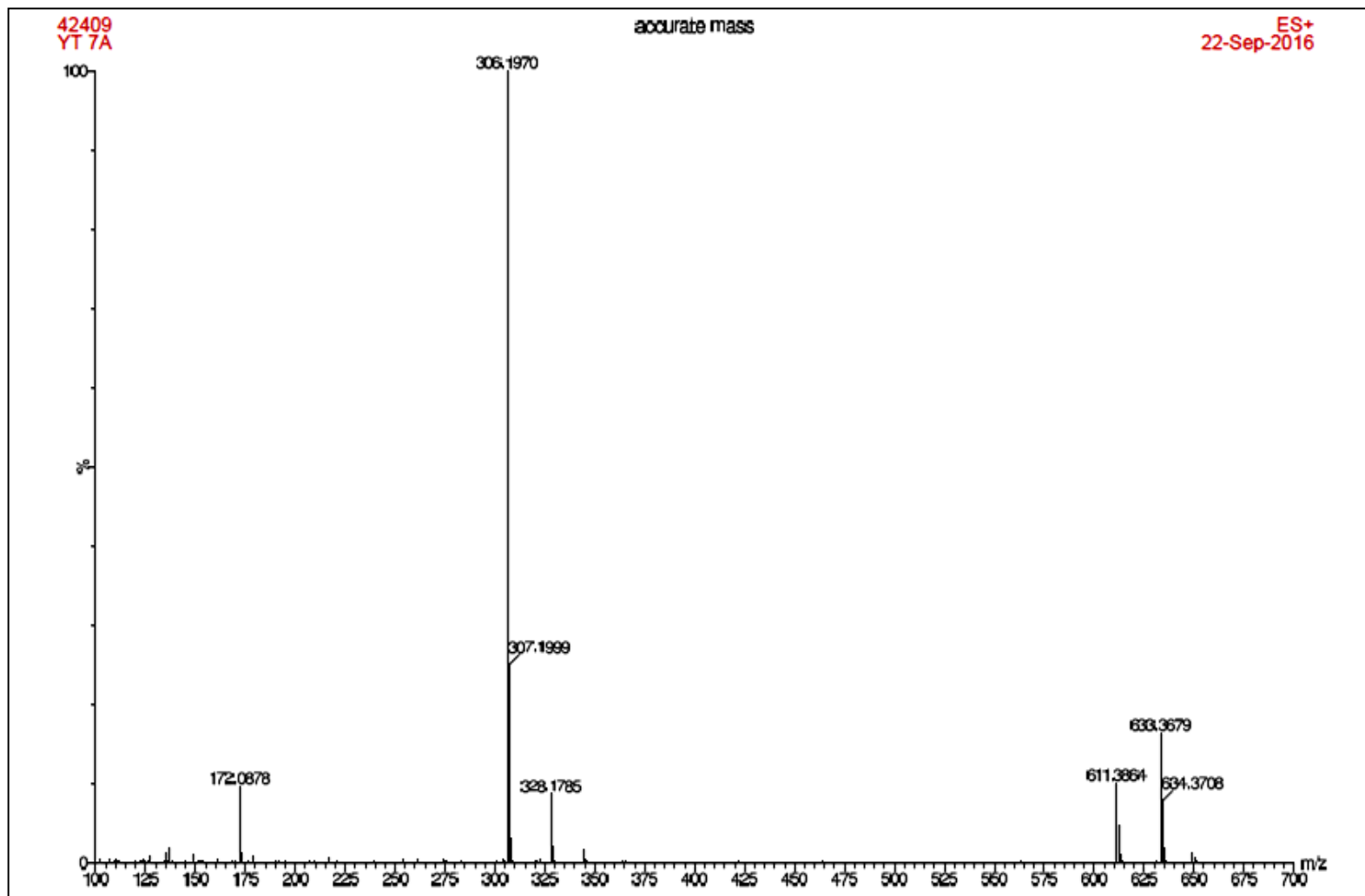


Рисунок У.2 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр соединения 148

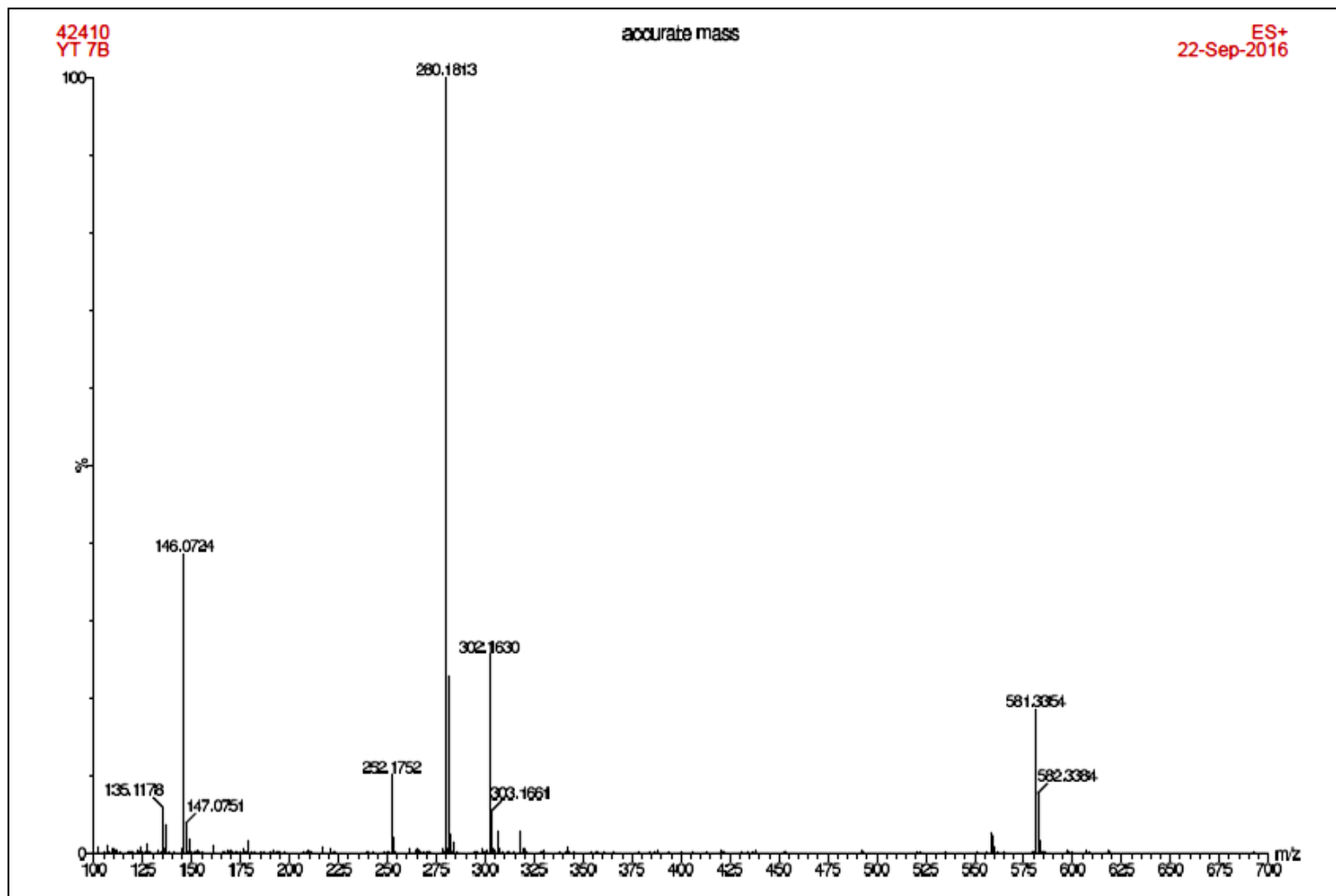
# ПРИЛОЖЕНИЕ Ф

Масс-спектр соединения 146



# ПРИЛОЖЕНИЕ X

Масс-спектр соединения 147



## ПРИЛОЖЕНИЕ Ц

### Масс-спектр соединения 148

