

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ, КУЛЬТУРЫ И ИССЛЕДОВАНИЙ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ИНСТИТУТ ХИМИИ**

На правах рукописи
УДК: 547.5 547.7/.8 547.91

КУРЛАТ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
ПРОИЗВОДНЫХ
3,7,7-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[4.1.0]ГЕПТАНОВ
НА ОСНОВЕ (+)-3-КАРЕНА**

143.01 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора химических
наук

КИШИНЁВ, 2021

Диссертация выполнена в лаборатории Органического Синтеза и Биофармацевтики
Института Химии

Научный руководитель:

МАКАЕВ Флюр - доктор хабилитат химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

ГУЦУ Якоб - доктор хабилитат химических наук, профессор,
Государственный Университет Молдовы

ЧОКЫРЛАН Александру - доктор химических наук, доцент, Институт Химии

Состав специализированного научного совета:

КУЛЬЧИЦКИ Вячеслав - доктор хабилитат химических наук, доцент (*председатель*)

ГОРИНЧОЙ Елена - доктор химических наук, доцент, (*научный секретарь*)

БОБЕЙКА Валентин - доктор хабилитат химических наук, профессор

ЗАДОРОЖНЫЙ Александр - доктор химических наук, доцент

МАЩЕНКО Наталья - доктор химических наук, доцент

Защита состоится “18” февраля 2021 года в 14.00 часов на заседании специализированного
научного совета **D 05.143.01-01** при Институте Химии.

Адрес: MD-2028, ул. Академическая, 3, Кишинёв, Республика Молдова

(<http://www.chem.asm.md>)

С авторефератом и диссертацией можно ознакомиться в Центральной Научной
Библиотеке «Андрей Лупан» и на сайте Национального Совета по Аккредитации и
Аттестации (<http://www.cnaa.acad.md>).

Автореферат был разослан “15” января 2021 года

Ученый секретарь специализированного научного совета:

Горинчой Елена, доктор химических наук,
доцент

Научный руководитель:

Макаев Флюр, доктор хабилитат химических наук,
профессор

Автор:

Курлат Сергей

(© Курлат Сергей, 2021)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ	стр.4
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РАБОТЫ	стр.6
1. АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ (+)-3-КАРЕНА В ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛО[4.1.0]ГЕПТАНЫ	стр.7
2. СИНТЕЗ ИМИДАЗОЛ-, ТРИАЗОЛ-, БЕНЗИМИДАЗОЛ- И БЕНЗОТРИАЗОЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ 3,7,7-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[4.1.0]ГЕПТАНОЛОВ	стр.7
2.1. Разработка метода синтеза α -3,4-эпоксикарана и продуктов его взаимодействия с 1,2,4-триазолом и бензотриазолом	стр.7
2.2. Синтез 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанолов с фрагментами имидазола, бензимидазола и органических солей на их основе	стр.10
2.3. Методы синтеза и анализа 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанолов, содержащих фрагменты имидазола, бензимидазола, 1,2,4-триазола и бензотриазола, а также производных на их основе	стр.15
3. СИНТЕЗ 3,7,7-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[4.1.0]ГЕПТАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ 1,2,3-ТРИАЗОЛА, АЗИРИДИНА, ПИРИДИНА, А ТАКЖЕ ПРОИЗВОДНЫХ НА ИХ ОСНОВЕ	стр.15
3.1. Синтез 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанолов, содержащих в молекуле фрагменты замещенных 1,2,3-триазолов	стр.15
3.2. Синтез симметричных и несимметричных производных 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты, содержащих фрагменты замещенных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов	стр.21
3.3. Синтез аминоалкилированных азиридинов на основе 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептана	стр.24
3.4. Методы синтеза и анализа 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов, содержащих фрагменты 1,2,3-триазола, азиридина, пиридина, а также производных на их основе	стр.25
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ	стр.25
БИБЛИОГРАФИЯ	стр.26
ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ	стр.28
АННОТАЦИЯ	стр.31

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и значение темы

(+)-3-Карен является примером перспективности использования природных соединений в интересах фитотерапии и медицинской химии. Например, обнаружено положительное влияние на минерализацию костной ткани, эффект уменьшающий разрушительные последствия остеопороза, он является ингибитором ацетилхолинэстеразы и фунгицидом, в то время как его тиофеновые производные эффективны при лимфоцитозе, снижают уровень лимфоцитов в крови. Многочисленные теоретические и практические исследования в этой области показывают, что химические превращения (+)-3-карена в производные 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов чрезвычайно разнообразны и дальнейшие исследования в этой области обещают быть весьма плодотворными и приобретают несомненную актуальность. Выбор данного соединения основывается на наличии в молекуле реакционноспособной двойной С=С связи, двух атомов углерода связанных с различными группами образующих диметилзамещенный циклопропановый фрагмент, определяющий в ряде случаев биологическую активность.

Цель работы:

Целью представленной работы является разработка методов получения новых азотсодержащих производных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов на основе (+)-3-карена, выявление особенностей структуры, химических превращений и свойств полученных соединений.

Основные задачи работы:

В соответствии с выбранной темой диссертационной работы, были определены следующие задачи:

1. Разработка эффективного экологически приемлемого процесса эпексидирования (+)-3-карена.
2. Выявление оптимальных условий селективного раскрытия эпексидного цикла *транс*- эпексикарана при взаимодействии с гетероциклическими аминами.
3. Исследование реакции взаимодействия имидазол-, бензимидазол-замещенных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанолов с алкилгалогенидами и органическими кислотами.

4. Расширение области применения реакции аминалкилирования на азиридине каранового ряда.
5. Подбор каталитических систем и изучение специфичности протекания реакции циклоприсоединения терминальных алкинов к изомерным азидокаранолам и их ацетоацетатам .
6. Разработка метода синтеза симметричных и несимметричных сложных эфиров 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты каранового ряда и изучение их свойств.
7. Определение взаимосвязи структура–свойства в ряду новых азотсодержащих производных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов.

Гипотеза исследования

В последние десятилетия в области тонкого органического синтеза прослеживается тенденция к синтезу полусинтетических биологически активных веществ. Исследования направленные на химическую модификацию тех природных метаболитов, которые уже проявили ту или иную активность, приобрели самостоятельный характер, и являются актуальными и востребованными. Это направление в химии природных соединений, в полной мере относится к (+)-3-карену – монотерпену, содержащемуся в достаточно больших количествах в живицах ряда хвойных растений.

Методы органического синтеза в области создания новых, экологически приемлемых подходов получения веществ, пригодных для дальнейших модификаций, непрерывно развиваются и совершенствуются. В этой связи представляется интересным исследовать применимость данных методов к доступному (+)-3-карену. Модификация данного соединения посредством введения в его молекулу кислород- и азотсодержащих групп при сохранении нативного скелета позволит получить серию потенциально биологически-активных соединений и, как результат, откроет перспективы для построения нового типа гетероциклических систем с одновременным изучением влияния замещенного бициклического хирального фрагмента на селективность образования целевых продуктов.

Обзор методологии исследования и обоснование выбранных методов исследования

Выбранная методология определялась целями, исследования: изучение применимости нового экологически безопасного процесса эпоксидирования (+)-3-карена с многократным использованием наноразмерного α - Al_2O_3 в 7% растворе H_2O_2 в AcOEt ;

исследование реакций взаимодействия 3,4-эпоксикарана с натриевой солью 1*H*-1,2,4-триазола, 1*H*-бензотриазола, 1*H*-имидазолаи 1*H*-бензимидазола, в том числе при действии микроволнового излучения, осуществить синтез аминоалкилированных азиридинов каранового ряда конденсацией с формалином и вторичными аминами; исследовать особенности получения неописанных ранее 1,4-замещенных 1,2,3-триазолов из изомерных азидокаранолов и соответствующих ацетиленов; реализовать превращение ацетоацетатов каранового ряда в ранее неизвестные сложные эфиры 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты взаимодействием с формалином и ацетатом аммония; выявить взаимосвязи между структурой молекул и биологическими свойствами (антиоксидантными свойствами, анти-ВИЧ-активностью и цитотоксичностью) для новых азотсодержащих производных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов.

При осуществлении данной работы были использованы общепринятые методы синтеза, выделения и очистки веществ, такие как упаривание, перегонка, экстракция, кристаллизация, хроматография (тонкослойная, колоночная, препаративная). Данные методы, показали свою эффективность при получении и выделении ранее неизвестных производных (+)-3-карена. Наряду с классическими методами синтеза был применён метод микроволнового облучения реакционной смеси, что привело к ускорению образования целевого продукта. Для описания физико-химических свойств полученных веществ, а также их структур и установления конфигурации, были применены современные методы исследования, такие, как газовая хроматография с масс-спектрометрией, инфракрасная спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, элементный анализ, поляриметрия, определение температур плавления и кипения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РАБОТЫ

ВВЕДЕНИЕ включает в себя описание актуальности темы, цели работы, основных задач, гипотезы исследования и обзор методологии исследования, обоснование выбранных методов исследования, публикации результатов работы, данные о структуре и содержании диссертации.

1. АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ (+)-3-КАРЕНА В ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛО[4.1.0]ГЕПТАНЫ

Данный раздел посвящен обзору литературных данных в области синтетических превращений (+)-3-карена с сохранением бициклического углеродного скелета.

В данной главе приводятся методы эпоксицирования, а также способы введения одной или нескольких функциональных групп в молекулу (+)-3-карена, предложенные различными авторами. Обсуждаются результаты использования замещенных производных (+)-3-карена **1** в асимметрическом синтезе. Данные, представленные в этой главе классифицированы в зависимости от количества функциональных групп, введенных в карановый фрагмент. Глава включает в себя два параграфа и выводы.

2. СИНТЕЗ ИМИДАЗОЛ-, ТРИАЗОЛ-, БЕНЗИМИДАЗОЛ- И БЕНЗОТРИАЗОЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ 3,7,7-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[4.1.0]ГЕПТАНОЛОВ

В последнее время достигнут прогресс в создании фармацевтических препаратов и агрохимикатов, однако известное явление привыкания приводит к необходимости разработки новых и усовершенствовании известных методов синтеза упомянутых веществ. После обнаружения у производных имидазола, бензимидазола и триазола разнообразной биологической активности химия этих гетероциклических соединений получила новый импульс в своем развитии [1, 2]. Анализ литературных данных приводит к выводу о том, что одним из перспективных направлений исследований является изучение синтеза аминоспиртов каранового ряда на основе эпоксида **2** [3].

2.1. Разработка метода синтеза 3,4-эпоксикарена и продуктов его взаимодействия с 1,2,4-триазолом и бензотриазолом

Интерес к синтезу оптически активных веществ на основе (+)-3-карена **1** объясняется наличием в его молекуле двух хиральных центров в сочетании с реакционноспособной двойной углерод-углеродной связью. Одним из доступных производных монотерпена **1** является эпоксид **2**, получаемый различными методами окисления [4].

Ранее Al_2O_3 был предложен в качестве гетерогенного катализатора для эпоксицирования карвона, лимонена, терпинолена, α -терпинена и γ -терпинена с использованием безводной H_2O_2 [5]. Оксид алюминия, в отличие от других широко применяемых в органическом синтезе агентов эпоксицирования, таких как, например,

надкислот, не представляет опасности окружающей среде. Авторы отмечают, что основной Al_2O_3 показал лучшую активность в сравнении с нейтральным и кислым Al_2O_3 .

В настоящей работе было исследовано влияние природы Al_2O_3 на селективность реакции окисления монотерпена **1** под действием раствора H_2O_2 в AcOEt [6, 7] (рис. 2.1).

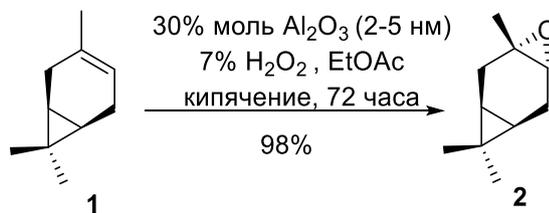


Рис. 2.1. Превращение монотерпена 1 в эпоксид 2

Показано, что при кипячении олефина **1** в 7% растворе H_2O_2 в AcOEt с использованием $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ размерностью 50 нм, при 56% конверсии исходного монотерпена **1** образуется исключительно эпоксид **2**. Повысить его выход до 98% удалось при полной конверсии и проведении реакции в присутствии $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ размерностью 2-5 нм.

Установлено, что катализатор может быть извлечен из реакционной смеси фильтрованием, промыт этилацетатом, просушен при 110°C , и использован повторно до пяти циклов без снижения активности.

В настоящее время производные 1,2,4-триазолов нашли широкое применение, как в сельском хозяйстве, так и в медицине в качестве бактерицидных, противогрибковых, противораковых, противоопухолевых, противовоспалительных, противосудорожных, противовирусных и противотуберкулёзных препаратов [8]. К настоящему времени предложено множество методов синтеза соединений данного класса, которые включают как построение триазольного кольца, так и создание производных на основе 1,2,4-триазола.

Установлено, что раскрытие эпоксида **2** может быть реализовано нагреванием в запаянной ампуле метанольного раствора смеси 1*H*-1,2,4-триазола : метилат натрия (1,2 : 1) при 180°C в течение 8 часов [9].

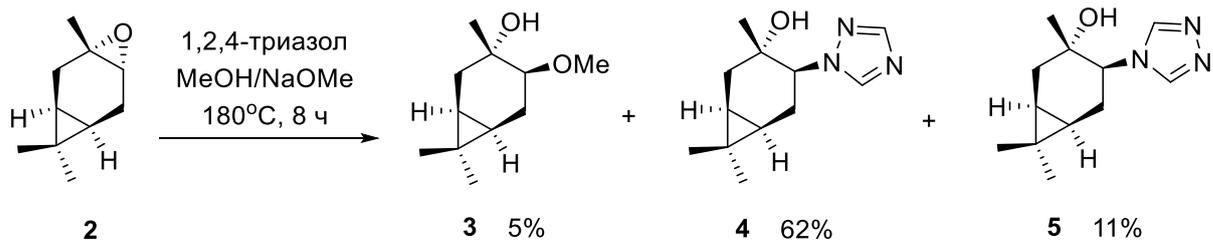


Рис. 2.2. Реакция взаимодействия эпоксида 2 с 1*H*-1,2,4-триазолом

Основным продуктом реакции является вещество **4** (62%). Оно было отделено от минорного эфира **3** (5%) и продукта **5** (11%) хроматографически на колонке с SiO₂. Таким образом, установлен уровень селективности реакции взаимодействия 3,4-эпоксикарана с 1*H*-1,2,4-триазолом.

Далее исследовано раскрытие эпоксида **2** бензотриазолом, имеющего сопряженное кольцо бензола с 1,2,3-триазолом. Учитывая структуру исходных веществ возможно образование двух региоизомерных аддуктов по гетероциклическому фрагменту и четырех стереоизомерных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанолов.

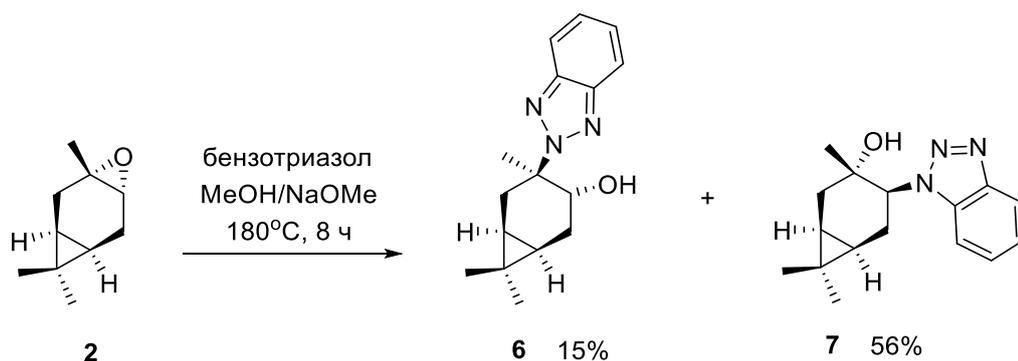


Рис. 2.3. Реакция взаимодействия эпоксида 2 с бензотриазолом

Необходимо отметить, что раскрытие эпоксида **2** бензотриазолом привело лишь к двум продуктам **6** и **7** с общим выходом 71%, структура которых доказана спектральными и аналитическими данными.

Одновременно с нами, другие авторы [3] также исследовали реакцию взаимодействия вещества **2** с 1*H*-1,2,4-триазолом и бензотриазолом, но в условиях микроволнового облучения. Следует отметить, что вещество **3** ранее не было описано, тогда, как физико-химические константы вещества **4** согласуются с приведенными в литературе [3].

Синтезированные соединения **4**, **5**, **6**, **7** протестированы группой профессора Кристоф Панкейк из института Рега города Лёвен (Бельгия) на их способность ингибировать репликацию ВИЧ-1 (штамм III_B) и ВИЧ-2 (штамм ROD) в остро инфицированных клетках

МТ-4, с параллельным определением их цитотоксичности в этих же клетках. Изомеры **4**, **5** проявляют близкий уровень цитотоксичности со значениями $CC_{50} = 0,415$ и $0,477$ мМ соответственно. Замена триазольного радикала на бензотриазольный ведет к уменьшению цитотоксичности примерно в 2 раза, а наименьшей цитотоксичностью обладает вещество **6**. Это же соединение влияет на репликацию вирусов в тех же концентрациях ($IC_{50} = 0,075$ мМ), что и препарат Диданозин, относящийся к классу ингибиторов обратной транскриптазы и используемый для лечения ВИЧ.

2.2. Синтез 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанолов с фрагментами имидазола, бензимидазола и органических солей на их основе

Одним из перспективных направлений исследований сегодняшнего дня являются хиральные ионные жидкости [4, 5], нашедшие различное применение [6], в том числе в качестве биоактивных веществ [7]. В литературе описано несколько примеров хиральных ионных жидкостей имидазолиевого ряда из линейных и циклических монотерпеноидов [10-12] большинство из которых были синтезированы с целью получения оптически активных терпенилгалогенидов вовлекаемых далее в реакцию кватернизации.

Продолжая исследования сотрудников нашей лаборатории [13] по превращению (+)-3-карена **1** в оптически активные ионные жидкости была исследована реакция взаимодействия эпоксида **2** с 1*H*-имидазолом в присутствии NaOMe (рис. 2.4) [14, 15].

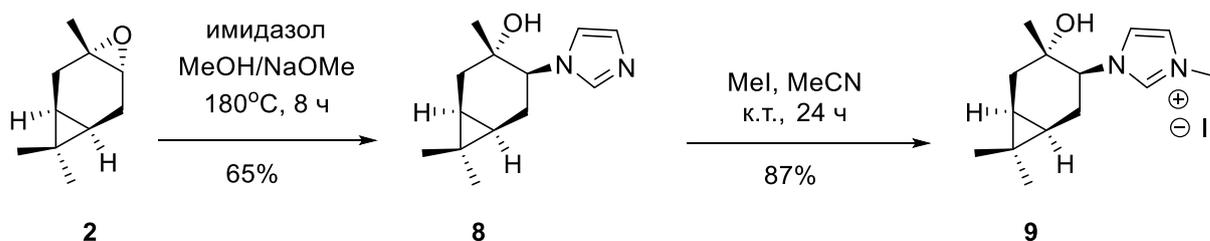


Рис. 2.4. Синтез производных имидазола из эпоксида **2**

При проведении реакции в аналогичных условиях, обсужденных для 1*H*-1,2,4-триазола, основным продуктом оказалось вещество **8** (выход 65%). Стоит отметить, что применение микроволнового облучения позволило сократить время реакции до 2 часов с аналогичным выходом.

Установлено, что кватернизация имидазола **5** йодистым метилом в растворе ацетонитрила проходит с образованием маслообразного продукта **9**. Строение его было установлено на основании данных спектрального и элементного анализа.

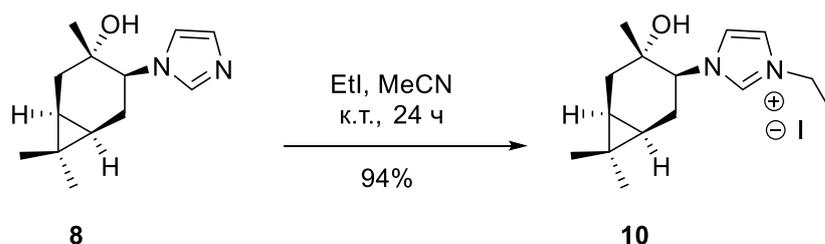


Рис. 2.5. Синтез соли имидазола 10

Замена йодистого метила на йодистый этил в реакции кватернизации **8** не повлияла на скорость реакции, тогда как выход соединения **7** увеличился по сравнению с таковым для йодида **9**.

Маслообразный гомолог **10** синтезирован с выходом 67% взаимодействием имидазола **5** с йодистым пропилом (рис. 2.6).

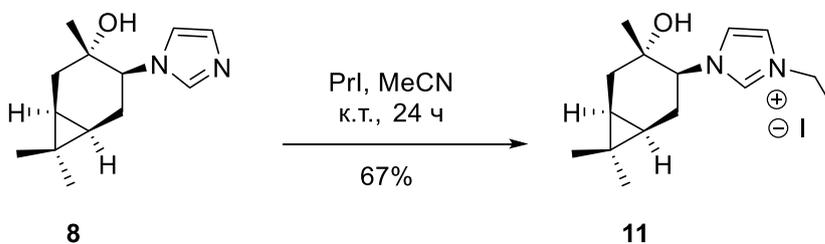


Рис. 2.6. Синтез соли имидазола 11

Определённый интерес представляла возможность синтеза и исследования физико-химических свойств бутил-замещенного аналога. С этой целью в реакцию кватернизации имидазола **8** был вовлечен бромистый бутил.

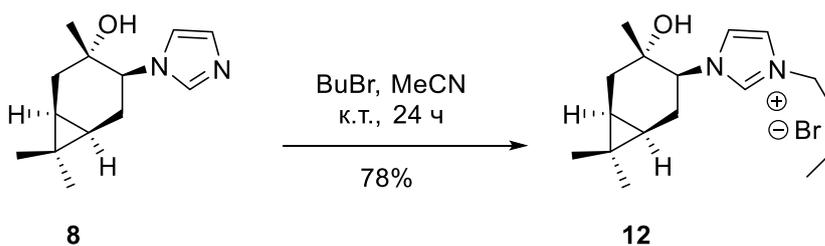


Рис. 2.7. Синтез соли имидазола 12

Как и упомянутые выше соли, бромид имидазолия **12** при комнатной температуре представляет собой вязкое масло, строение которого подтверждается спектральными данными.

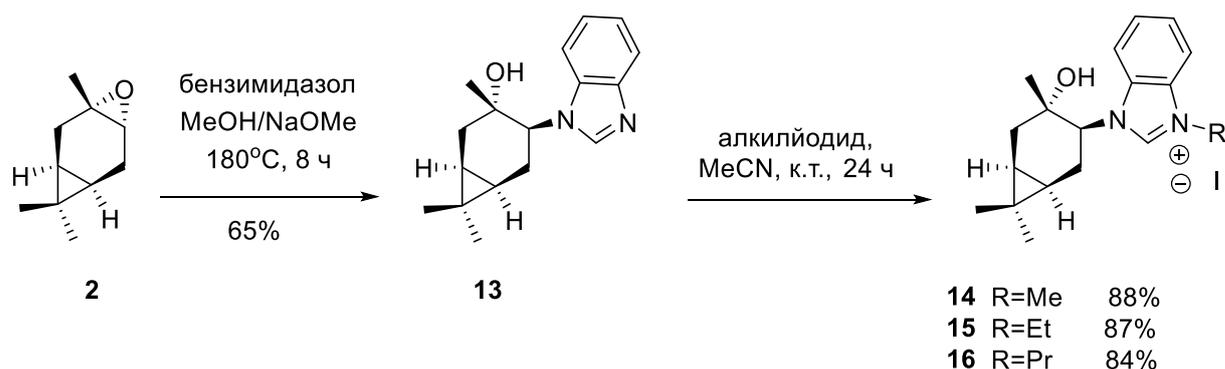


Рис. 2.8. Синтез производных бензимидазола каранового ряда

Установлено, что нагревание смеси эпоксида **2** и бензимидазола приводит к аддукту **13**. Его структура доказана спектральными и аналитическими данными.

При взаимодействии бензимидазола **13** с йодистым метилом, йодистым этилом и йодистым пропилом в растворе MeCN с высокими выходами образуются вещества **14-16**. Также одной из характеристик синтезированных солей **9-12**, **14-16** является их высокая вязкость.

После того, как был реализован синтез упомянутых выше продуктов кватернизации имидазола **8** и бензимидазола **13**, мы перешли к следующему этапу наших исследований – изучению возможности синтеза водородно-связанных молекулярных гибридов с биологически активными кислотами. Такого рода материалы открывают новые возможности в органическом синтезе: подбором подходящей комбинации катиона и аниона можно в широких пределах регулировать полярность, сольватирующую способность, каталитические свойства, и тем самым влиять как на глубину и селективность реакции, так и на биологические свойства получаемых продуктов.

В качестве первого объекта была выбрана винная кислота, которая применяется в пищевой, химической и фармакологической промышленности, а ее соли используются в медицине.

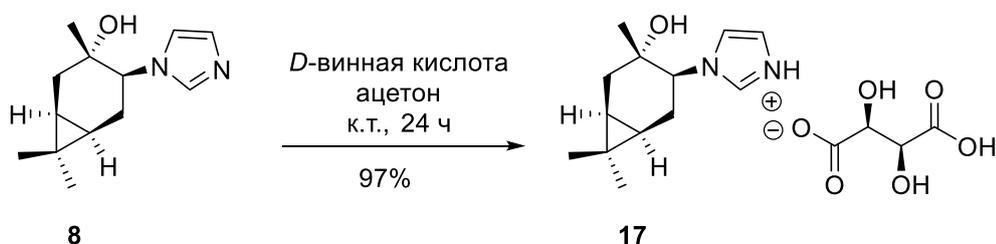


Рис. 2.9. Синтез тартрата 4-имидазолилкаран-3-ола

Имидазол **8** под действием ацетонового раствора *D*-винной кислоты за 24 часа при комнатной температуре, согласно данным ТСХ анализа, превращается в полярное

соединение, строение которого подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии.

Смешивание имидазола **8** с лимонной кислотой в ацетоне приводит к маслообразному продукту **18**, охарактеризованному спектрально.

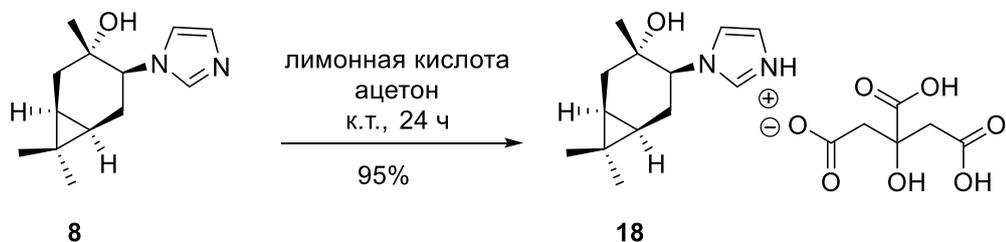


Рис. 2.10. Синтез цитрата **18**

Имидазол **8** был переведен в аскорбат **19** с использованием аскорбиновой кислоты, в условиях, аналогичных для синтеза **17** и **18**. Строение продукта **19** подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии.

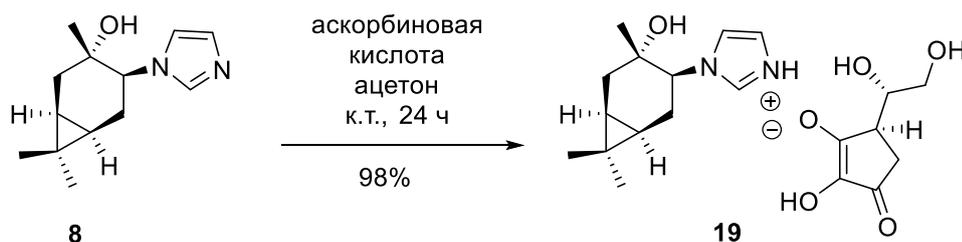


Рис. 2.11. Синтез аскорбата **19**

С другой стороны установлено, что замена имидазольного на бензимидазольный фрагмент в исходном 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептаноле не влияла на течение реакции с винной, лимонной, аскорбиновой, галловой и дегидроабетиновой кислотами, что подтверждается высокими выходами маслообразных продуктов **20-24** (рис. 2.12),

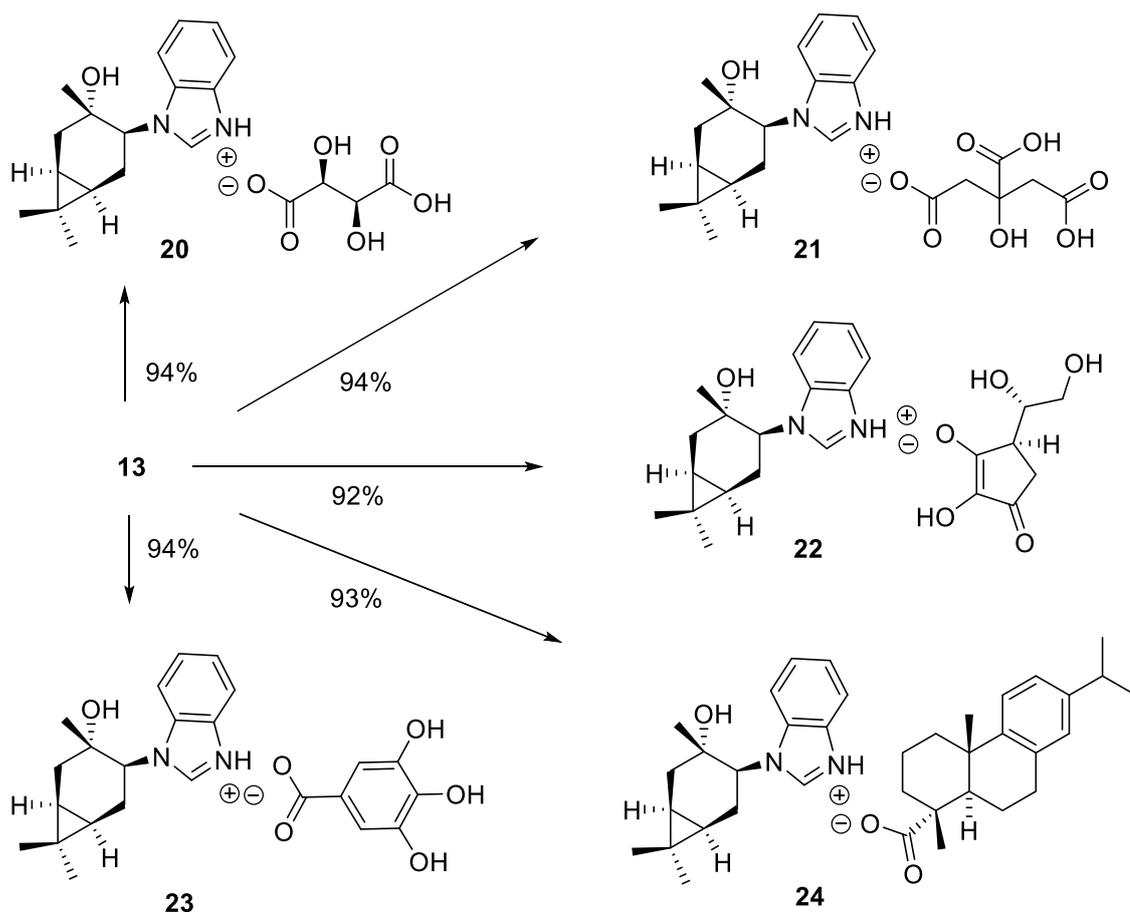


Рис. 2.12. Синтез органических солей на основе 4-бензимидазолилкаран-3-ола

С целью установления взаимосвязи между структурой синтезированных веществ и их антиоксидантными свойствами для каждого из соединений определили EC_{50} (полумаксимальная эффективная концентрация), σ (число молей восстановленного DPPH) и ARP (антирадикальная способность) с применением DPPH радикала [16]. В качестве веществ сравнения использовались ионол и аскорбиновая кислота.

В результате эксперимента было установлено, что (+)-3-карен **1**, эпоксид **2**, 4-имидазолилкаран-3-ол **8** и 4-бензимидазолилкаран-3-ол **13** не проявляют антиоксидантных свойств.

Показано [17-19], что в ряду ионных жидкостей имидазолиевого ряда **9-12** антиоксидантная активность растет с увеличением длины радикала. Аналогичное изменение наблюдается и в ряду ионных жидкостей бензимидазолиевого ряда **14-16**, причём степени их активности существенно не отличаются. Определили, что среди органических солей имидазолия **17-19**, и бензимидазолия **20-24**, антиоксидантная активность всецело зависит от природы анионной компоненты. Так, наибольшими значениями охарактеризованы аскорбаты **19** и **22**, а также галлат **23**. Наименьшие

значения были найдены для солей *D*-винной кислоты **17** и **20**. Цитраты **18** и **21**, а также дегидроабиеат **24** показали близкие значения, сопоставимые с прекурсорами.

В заключение, группой профессора Кристофа Панкейка из института Рега, исследовалась способность солей **20-24** ингибировать репликацию ВИЧ-1 (штамм ШВ) и ВИЧ-2 (штамм ROD) в остро инфицированных клетках МТ-4 в сравнении с препаратом Диданозин, а также их цитотоксичность. Было установлено, что из всей гаммы проанализированных производных соль винной кислоты **20** обладает максимальной цитотоксичностью со значением $CC_{50} = 0,297\text{мМ}$. Производное аскорбиновой кислоты **22** по своей цитотоксичности незначительно уступает производному лимонной кислоты **21** ($CC_{50} = 0,204\text{мМ}$ и $CC_{50} = 0,196\text{мМ}$, соответственно). Сравнимой с этими данными обладает производное дигидроабиеиновой кислоты **24** ($CC_{50} = 0,110\text{мМ}$), тогда как у самой кислоты оно в два раза ниже ($CC_{50} = 0,220\text{мМ}$). При переходе к производному галловой кислоты **23**, резко увеличивается цитотоксичность до значения $CC_{50} = 0,028\text{мМ}$. Последнее вещество **23** повлияло на репликацию вирусов в концентрации в три раза меньшей, чем препарат Диданозин, который в сочетании с другими медикаментами используется для высокоактивной антиретровирусной терапии.

2.3. Методы синтеза и анализа 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанолов, содержащих фрагменты имидазола, бензимидазола 1,2,4-триазола и бензотриазола, а также производных на их основе

В данном параграфе представлены методы получения описанных соединений, а также их индивидуальные спектральные характеристики.

3. СИНТЕЗ 3,7,7-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[4.1.0]ГЕПТАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ 1,2,3-ТРИАЗОЛА, АЗИРИДИНА, ПИРИДИНА, А ТАКЖЕ ПРОИЗВОДНЫХ НА ИХ ОСНОВЕ

3.1. Синтез 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанолов, содержащих в молекуле фрагменты замещённых 1,2,3-триазолов

При поиске новых подходов к генерированию больших количеств структур-кандидатов фармацевтических препаратов, широкое распространение получила «click»-химия, и особенно реакция азид-алкинового [3+2]-циклоприсоединения [20]. Последняя, задуманная как подражание природе, которая создаёт соединения из модульных элементов, к началу данного исследования не была адаптирована для получения

3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов с фрагментами 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов. Для решения данной задачи были получены изомерные азиды **25**, **26**.

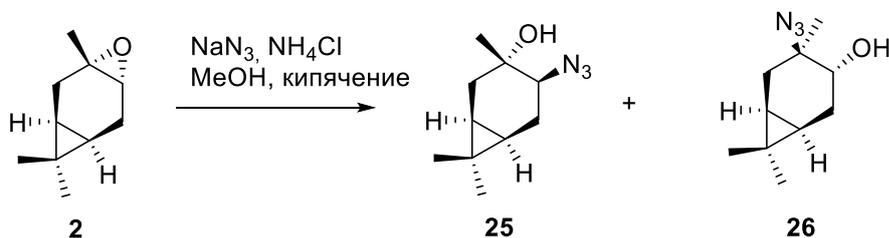


Рис. 3.1. Синтез изомерных азидов **25, **26****

Известные способы получения азидов **25**, **26** включают раскрытие эпоксида **2** действием NaN_3 в присутствии NH_4Cl и кипячением в спиртах, или перемешиванием с NaN_3 в водном растворе уксусной кислоты при 30°C [21]. Авторами было отмечено, что в первом случае образуется приблизительно равная смесь азидов **25**, **26** (общий выход 49%), тогда как во втором варианте наблюдается региоспецифичное образование вещества **26** (выход 65%). В указанных условиях, нам удалось выделить 2 вещества: преобладающее (выход 74%) вещество с т.пл. 32°C и маслообразное вещество (выход 15%). Спектральные характеристики в сочетании с данными элементного анализа привели к выводу о строении веществ **26** и **25**, соответственно, структура **26** также подтверждена рентгеноструктурным анализом [22].

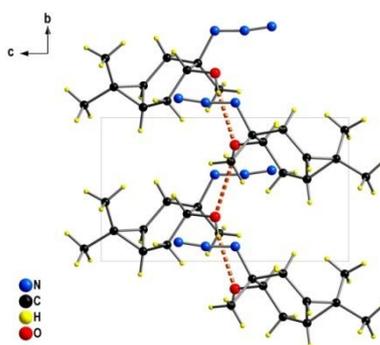


Рис. 3.2. Кристаллическая структура азидоспирта **26**

В рамках данного этапа исследований было изучено влияние природы азидо и монозамещенного ацетилена на протекание азид-алкинового [3+2] циклоприсоединения.

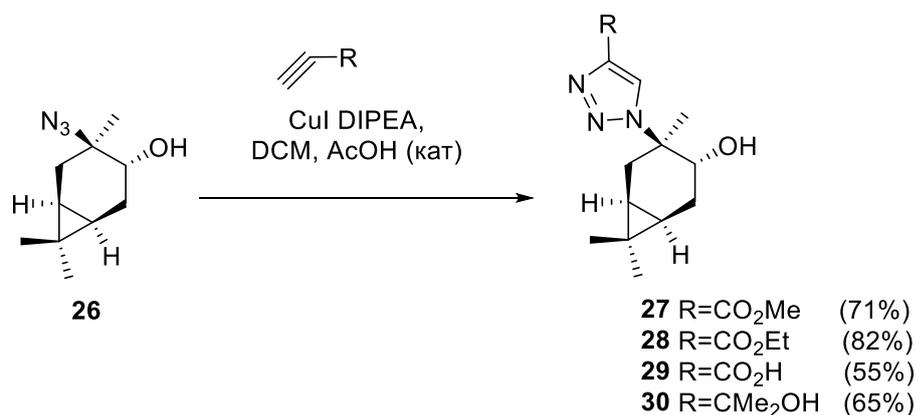


Рис. 3.3. CuI катализируемая реакция азида 26 с ацетиленами

В качестве первой модели была выбрана реакция взаимодействия азида **26** с метиловым эфиром ацетиленкарбоновой кислоты. В качестве катализатора использовали систему CuI : DIPEA : AcOH (1:2:0,2), впервые предложенную в исследовании [23] (рис. 3.3).

Согласно спектральным данным, продукт реакции представляет собой целевой метиловый сложный эфир **27** (выход 71%). Замена метилового эфира на этиловый практически не повлияла как на выход целевого продукта **28**, так и на время реакции (4 часа). При переходе к ацетиленкарбоновой кислоте время реакции увеличилось до 72 часов, а выход искомой кислоты **29** составил 55%.

Также было исследовано влияние природы ацетиленовых спиртов на протекание реакции циклоприсоединения в результате чего установили, что замена карбонильной группы кислоты **29** на *гем*-диметильную сказывается на протекание реакции, и через 8 часов при полной конверсии исходных соединений (данные ТСХ), наблюдали образование вещества **30** с выходом 65%. Следует отметить, что замена *гем*-диметильной группы на метиленовую негативно отразилось на течение реакции [3+2] циклоприсоединения. Согласно данным ТСХ, реакция не происходила как при комнатной температуре, так и при повышенной.

В процессе исследования было установлено, что замена катализатора CuI/DIPEA/AcOH на CuSO₄/аскорбат натрия, и проведение реакции в кипящем водном *трет*-бутаноле в течение 4 часов способствовали образованию целевого продукта **31** согласно схемы, представленной на рис. 3.4.

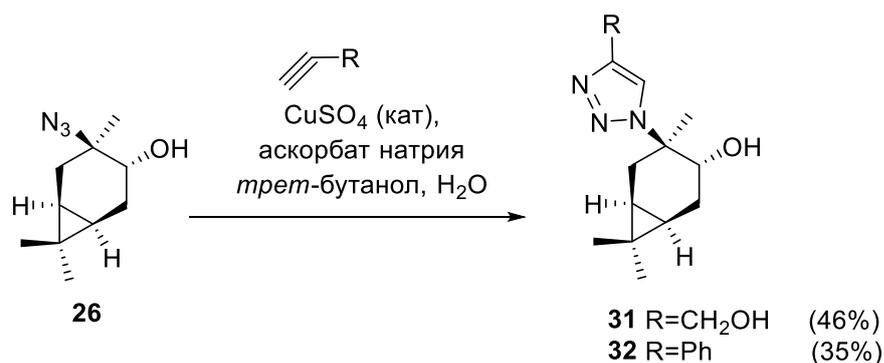


Рис. 3.4. CuSO_4 катализируемая реакция азида **26** с ацетиленами

Аналогичная ситуация наблюдалась и в случае фенилацетилена. Лишь в условиях кипячения смеси азида **26**, фенилацетилена, CuSO_4 и аскорбата натрия в водном *трет*-бутаноле наблюдалось образование аддукта **32**.

Другая часть исследований посвящена сравнительному изучению влияния положения азидной группы в изомерах **25** и **26** на протекание реакции [3+2] циклоприсоединения с теми же монозамещенными ацетиленами.

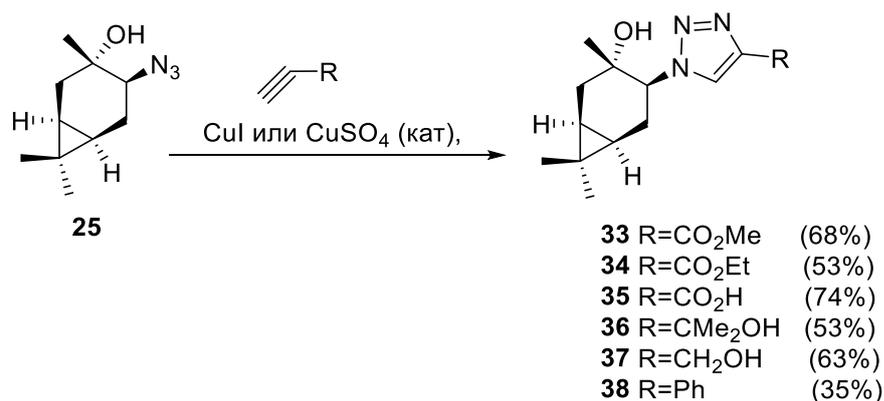


Рис. 3.5. Реакция азида **25** с ацетиленами

В случае метилового эфира ацетиленкарбоновой кислоты через 2 часа течения реакции зафиксирована полная конверсия исходных (данные ТСХ анализа), при незначительном уменьшении выхода продукта реакции в сравнении с изомером **27**. Согласно спектральным данным, основным продуктом реакции является вещество **33**. При введении в реакцию этилового эфира, с последующим хроматографированием реакционной массы методом препаративной тонкослойной хроматографии был выделен оптически активный этиловый эфир **34** с выходом 53%, что на 29% ниже в сравнении с изомером **28**.

Отмечено увеличение времени реакции между ацетиленкарбоновой кислотой и азидом **25**, в сравнении с соответствующими эфирами, что также наблюдалось и в случае азида **26**. Отличие заключается в выходе целевого вещества **35**, большим на 19%.

При переходе к 2-метилбут-3-ин-2-олу зафиксировано как уменьшение скорости реакции взаимодействия азида **25** в сравнении с изомерным азидом **26**, так и снижение выхода конечного продукта (53%). Следует отметить, что согласно данным тонкослойной хроматографии, полная конверсия наблюдалась лишь через 12 часов, тогда как в случае исходного **26** на это потребовалось 8 часов.

Найдено, что азид **25**, в отличие от изомерного азида **26**, реагирует с проп-2-ин-1-олом, образуя продукт **37** с выходом 63% в течение 2 часов. Более того, реакция [3+2] циклоприсоединения имеет место при комнатной температуре в присутствии CuI/DIPEA/AcOH, тогда как в случае азидоспирта **26** требовались более жесткие условия.

Конденсация фенилацетилена с азидоспиртом **25** проходила аналогично конденсации с азидоспиртом **26** в течение 8 часов при кипячении с CuSO₄ и аскорбатом натрия в водном *трет*-бутаноле с образованием кристаллического продукта. Данные ЯМР-спектроскопии, в сочетании с данными элементного анализа, приводят к структуре **38**.

С целью разработки методов построения 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов, содержащих в молекуле фрагмент ацетоуксусной кислоты были изучены реакции конденсации дикетена с участием соответствующих изомерных азидокарбанолов.

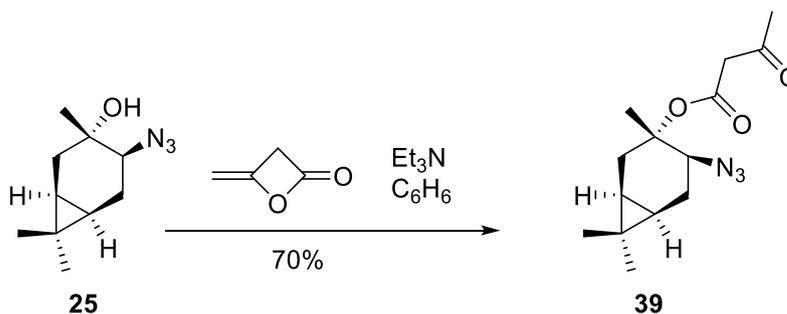


Рис. 3.6. Реакция азида **25** с дикетеном

Катализируемое Et₃N взаимодействие азидоспирта **25** с дикетеном проходит при комнатной температуре с образованием ацетоацетата **39**.

Установлено, что выдерживание при комнатной температуре в эквимольной смеси спирта **26** с дикетеном в бензольном растворе в присутствии каталитического количества триэтиламина приводит к образованию с высоким выходом ацетоацетата **40**.

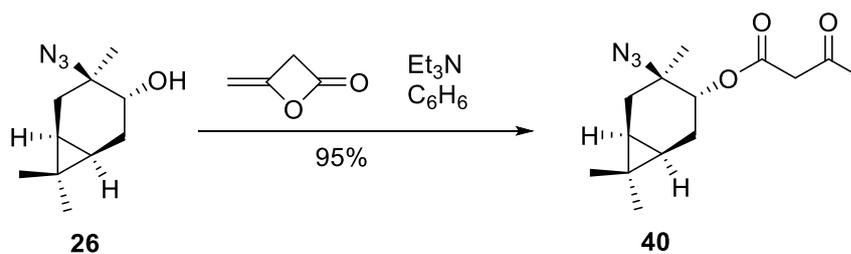


Рис. 3.7. Взаимодействие азида 26 с дикетеном

Замещение азидогруппы на этил-1,2,3-триазол-4-карбоксилат в условиях, аналогичных таковым при синтезе триазолов с использованием каталитической системы CuI/DIPEA/AcOH в хлористом метиле, привело к получению вещества **41**.

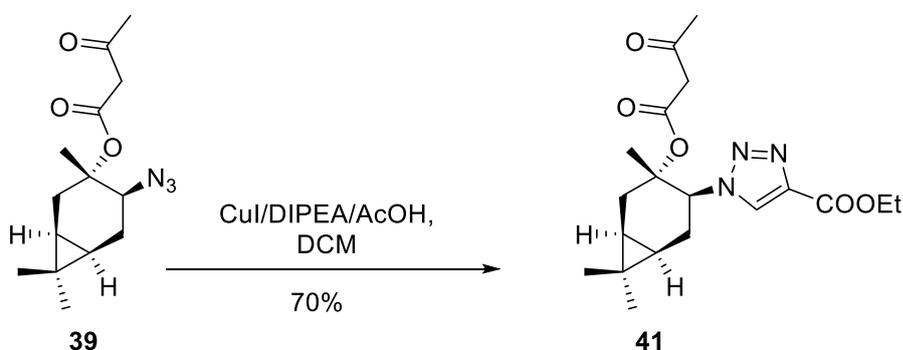


Рис. 3.8. Реакция получения триазола 41

Аналогичным путём, исходя из эфира **40**, удалось получить этил-3,7,7-триметил-4-(3-оксобутаноилокси)бицикло[4.1.0]гептан-3-ил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат **42** с 75%-ным выходом.

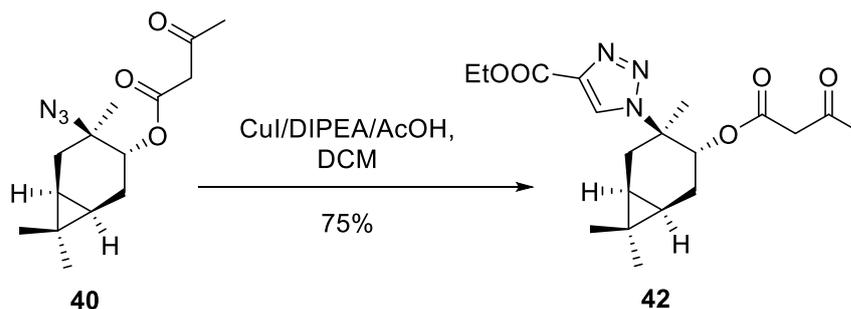


Рис. 3.9. Реакция образования триазола 42

Следует отметить, что получить ацетоацетаты фенил-замещенных триазолов из **39** и **40**, в указанных выше условиях не удалось. Получение эфира **43** стало возможным путем взаимодействия каранола **32** с дикетеном.

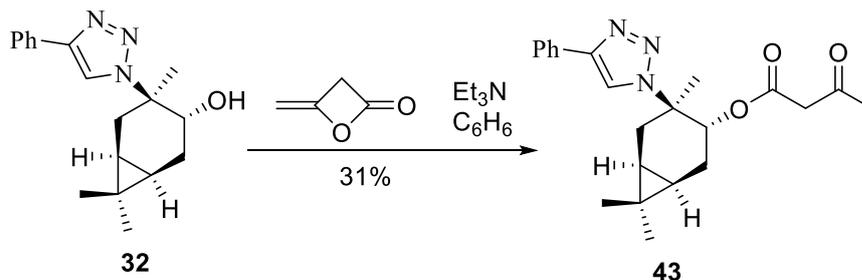


Рис. 3.10. Взаимодействие триазола 32 с дикетеном

3.2. Синтез симметричных и несимметричных производных 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты, содержащих фрагменты замещенных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов

Известно, что ацетоуксусный эфир конденсируется с альдегидами в присутствии ацетата аммония, образуя соответствующие дигидропиридины [24].

В нашей работе мы исследовали возможность проведения данной реакции с участием карановых ацетоуксусных эфиров. Установили, что реакция эфира ацетоуксусной кислоты **40**, формалина и ацетата аммония в соотношении 1 : 0,5 : 5 при комнатной температуре завершается через 24 часа образованием маслообразного вещества.

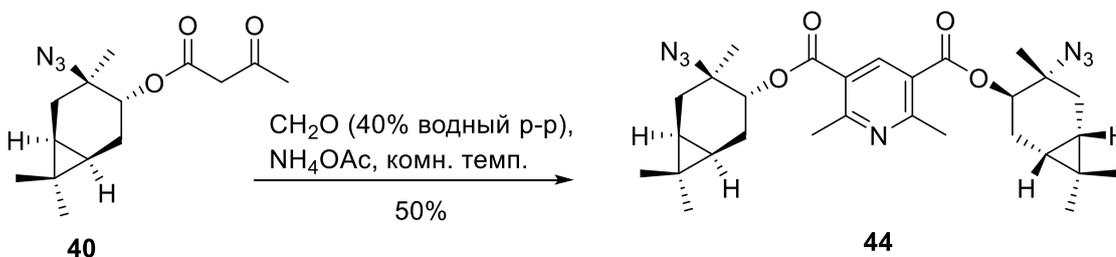


Рис. 3.11. Синтез симметричного производного 44

Полученные спектральные данные в совокупности с результатами элементного анализа указывают на структуру **44**.

Аналогично была осуществлена реакция конденсации изомерного эфира **39**, что в результате привело к симметричному эфиру 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты **45**.

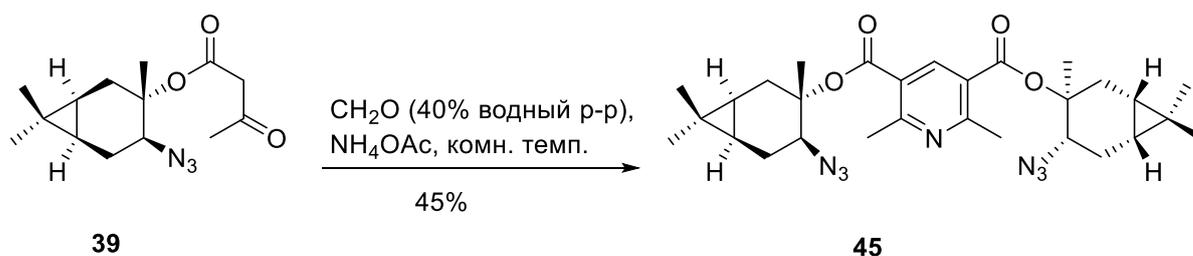


Рис. 3.12. Синтез симметричного производного 45

Мы исследовали возможность синтеза несимметричных эфиров 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты из ацетоуксусного эфира, эфира ацетоуксусной кислоты **40**, формалина и ацетата аммония в соотношении 1 : 0,5 : 0,5 : 5.

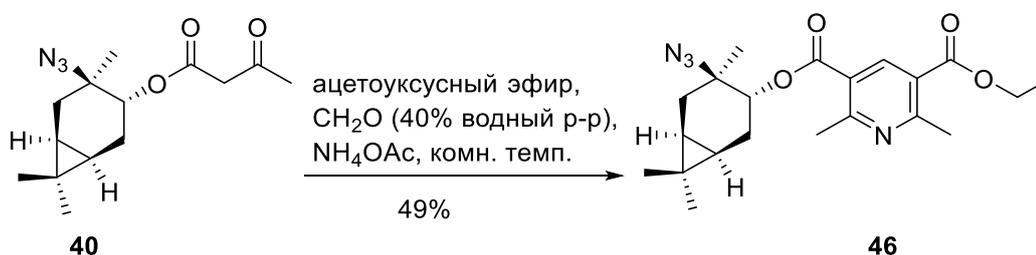


Рис. 3.13. Синтез несимметричного производного 46

Через 7 часов перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре, согласно данным ТСХ, наблюдалась полная конверсия вещества **40**. С помощью тонкослойной препаративной хроматографии на силикагеле было выделено маслообразное вещество **46** желто-зеленого цвета.

Представляло интерес изучить поведение изомерного ацетоацетата **39** в этой реакции.

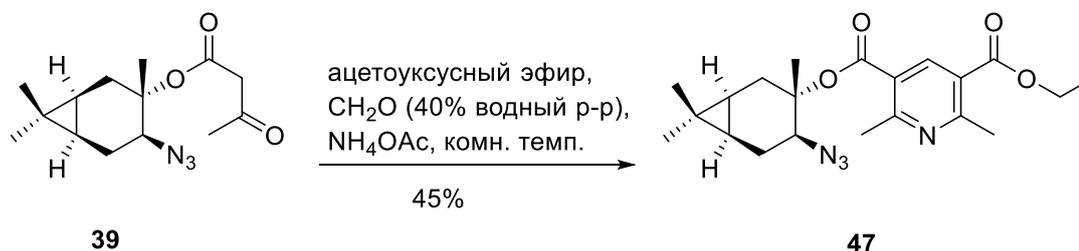


Рис. 3.14. Синтез несимметричного производного 47

Конденсация ацетоацетата **39** с ацетоуксусным эфиром проходит при комнатной температуре в течение 8 часов с образованием продукта **47**.

Продемонстрировано, что ацетоацетаты **41**, **42** являются удобными исходными для образования симметричных производных 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты.

Гетероциклизацию ацетоацетата **41** осуществляли при комнатной температуре взаимодействием с формалином и ацетатом аммония (рис. 3.15).

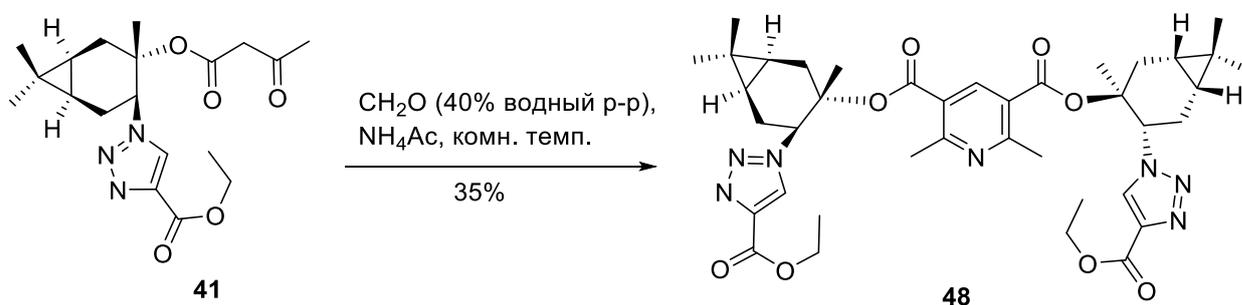


Рис. 3.15. Синтез симметричного производного 48

На основании данных ИК-спектроскопии, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа, было сделано заключение, что в указанных выше условиях реакции образуется новое вещество **48**.

Аналогичная реакция с участием ацетоацетата **42** позволяет получить *бис*-продукт **49**, что отражено на схеме (рис. 3.16).

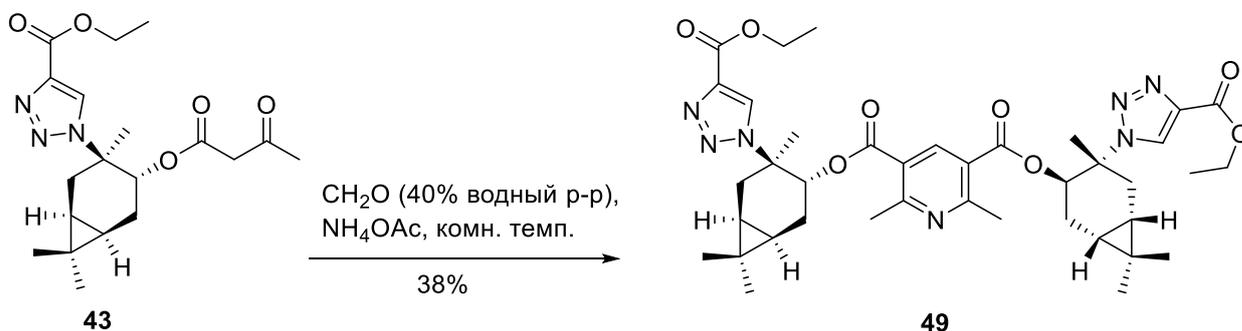


Рис. 3.16. Синтез *бис*-продукта 49

Таким образом, нами было установлено, что ацетоуксусные эфиры каранового ряда конденсируется в метанольном растворе с формалином и ацетатом аммония при комнатной температуре, образуя эфиры 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты без дополнительной стадии окисления соответствующих промежуточных эфиров 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты, как ранее отмечалось другими авторами [24]. Такое превращение можно представить, как процесс, на первой стадии которого образуется дигидропиридин, окисляющийся в соответствующий пиридин, тогда как положение фрагмента ацетоуксусного эфира практически не влияет на протекание реакции.

3.3. Синтез аминоалкилированных азиридинов каранового ряда на основе 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептана

К началу наших исследований описан ряд азиридинов каранового ряда, в то время, как данные по синтезу их аминоалкилированных производных с целью последующего изучения биологических свойств последних, отсутствовали. Необходимый для изучения реакции аминоалкилирования азиридин **50** был получен реакцией азидоспирта **26** с Ph_3P (выход 65%), тогда как азидоспирт **25** не позволил получить соответствующий азиридин.

Ранее было установлено, что при взаимодействии амина **50** с формалином в сочетании с вторичными аминами образуются соединения **51-60** [25, 26].

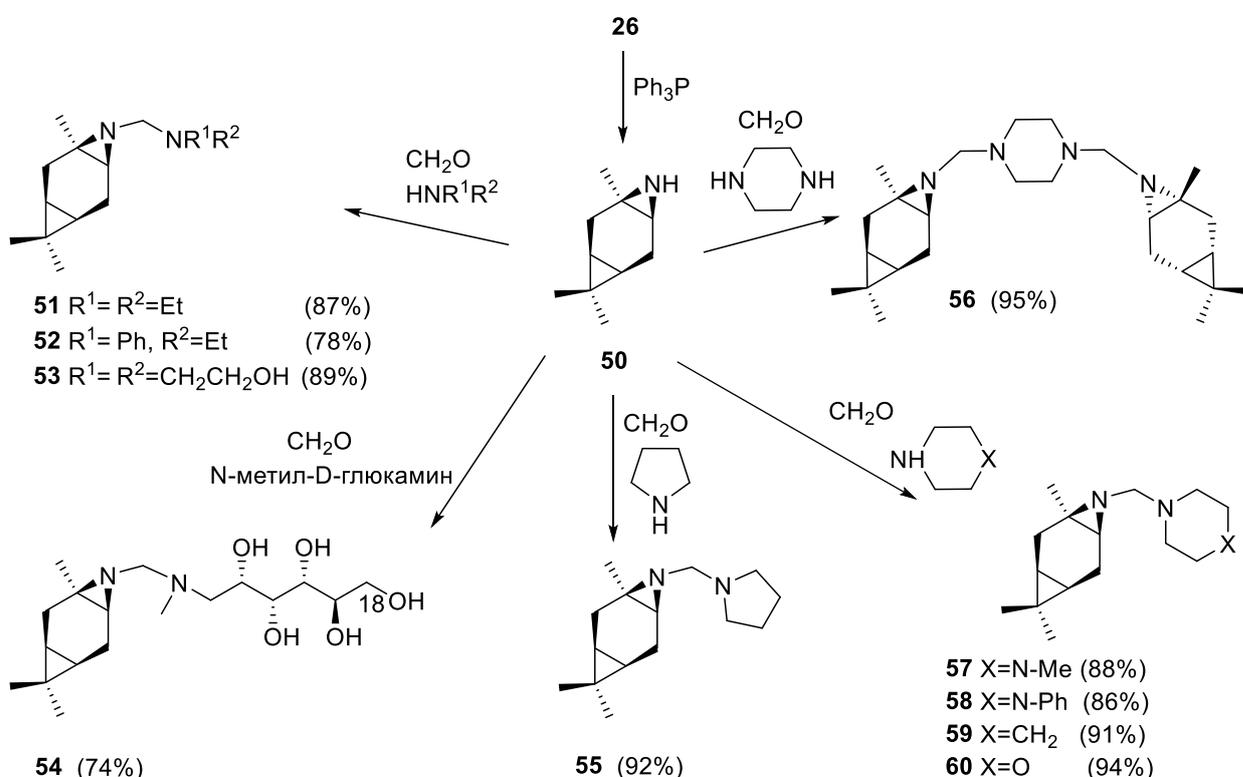


Рис. 3.17. Реакции аминоалкилирования азиридина **47**

Синтезированные соединения были протестированы проф. Кристофом Панкейком с сотр. на их способность ингибировать репликацию ВИЧ-1 (штамм ШВ) и ВИЧ-2 (штамм ROD) в остро инфицированных клетках МТ-4, с параллельным определением их цитотоксичности в этих же клетках. К сожалению, ни одно из протестированных соединений не повлияло на репликацию вирусов в концентрациях ниже цитотоксических (CC_{50} от 0,04 до 0,74 мМ).

3.4. Методы синтеза и анализа 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов, содержащих фрагменты 1,2,3-триазола, азиридина, пиридина, а также производных на их основе

В данном параграфе представлены методы получения описанных соединений, а также их индивидуальные спектральные характеристики.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработаны селективные методы синтеза из (+)-3-карена новых азотсодержащих производных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов и исследованы их свойства. Предложены синтетические подходы, позволяющие расширить круг хиральных гетероциклических соединений с функциональными группами со связями углерод-кислород, углерод-азот, удобными для дальнейших превращений.
2. Предложен оптимальный способ эпоксидирования (+)-3-карена, заключающийся в использовании наноразмерной α - Al_2O_3 в 7% растворе H_2O_2 в AcOEt и исследована специфичность реакции взаимодействия синтезированного эпоксикарена с 1*H*-1,2,4-триазолом, бензотриазолом, бензимидазолом и имидазолом, в том числе в условиях микроволнового облучения. Полученные продукты позволили синтезировать ряд хиральных ионных жидкостей и молекулярных гибридов, для которых выявлено наличие антиоксидантных свойств и анти-ВИЧ активности (§ 2.1, 2.2).
3. Предложен одnoreакторный синтез сложных эфиров 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты каранового ряда минуя стадию окисления соответствующих сложных эфиров 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты, что отличается от синтезов на основе ацетоуксусного эфира (§ 3.2).
4. Впервые на основе реакции «click» азид-алкинового [3+2]-циклоприсоединения с использованием азидокаранолов и монозамещенных ацетиленов разработан метод синтеза изомерных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанолов и их ацетоацетатов с фрагментами 1,4-замещенных 1,2,3-триазолов (§ 3.1).
5. Осуществлен синтез аминоалкилированных азиридинов каранового ряда конденсацией с формалином и вторичными аминами, для которых установлен уровень ингибирования репликации ВИЧ-1 (штамм III_B) и ВИЧ-2 (штамм ROD) в остро инфицированных клетках МТ-4, с параллельным определением их цитотоксичности в этих же клетках (§ 3.3).

Полученные в данной работе результаты, позволили сформулировать следующие **рекомендации**:

1. Разработанные методы химических превращений монотерпена (+)-3-карена могут найти практическое применение при разработке новых способов получения хиральных органических соединений ряда замещенных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов.

2. Применение запатентованной системы эпоксицирования наноразмерной α -Al₂O₃ с 7% раствором H₂O₂ в AcOEt обеспечивает возможность многократного использования катализатора при сохранении выхода и чистоты продукта, и может быть рекомендовано для получения других практически важных кислородсодержащих органических веществ.

3. Анализ полученных данных по цитотоксичности, анти-ВИЧ и антиоксидантной активности азотсодержащих производных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов позволил выявить перспективные вещества для дальнейших углубленных исследований с целью создания препаратов нового типа для высокоактивной антиретровирусной терапии, и представляющих интерес для фармацевтической промышленности Республики Молдова.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. DUCA, GH., MACAEV, F. *Compounds and materials for drug development and biomedical applications*. București-Brăila: Editura Academiei Române-Editura Istros, 2018. 307 p. ISBN 978-973-27-2944-1.
2. МАКАЕВ, Ф.З., ЖУНГИЕТУ, Г.И. Химия фармацевтических препаратов. Saarbrücken, Deutschland: Palmarium Academic publishing, 2015. 585 с. ISBN 13:978-3-659-60059-3.
3. AGAFONCEV, A.M., et al. Microwave assisted syntheses of 4-amino-carane-3-ols from 3,4-epoxycarane and heterocyclic amines. In: *Current Microwave Chemistry*, 2018, vol. 5, nr. 1, pp. 54. DOI: <https://doi.org/10.2174/2213335604666171129154210>.
4. BAUDEQUIN, C., et al. Chiral ionic liquids, a renewal for the chemistry of chiral solvents? Design, synthesis and applications for chiral recognition and asymmetric synthesis. In: *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, vol. 16, nr. 24, pp. 3921–3945. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2005.10.026>.
5. WINKEL, A., et al. Recent advances in the synthesis and application of chiral ionic liquids. In: *Synthesis*, 2008, nr. 7, pp. 999-1016. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1066986>.
6. BICA, K., GAERTNER, P. Applications of chiral ionic liquids. In: *European Journal of Organic Chemistry*, 2008, nr. 19, pp. 3235–3250. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.200701107>.
7. FEDER-KUBIS, J., TOMCZUK, K. The effect of the cationic structures of chiral ionic liquids on their antimicrobial activities. In: *Tetrahedron*, 2013, vol. 69, nr. 21, pp. 4190-4198. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.03.107>.

8. JAIN, A., PIPLANI, P. Exploring the Chemistry and Therapeutic Potential of Triazoles: A Comprehensive Literature Review. In: *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 19, nr. 16, pp. 1298-1368(71). DOI: <https://doi.org/10.2174/138955751966619031216260>.
9. КУРЛАТ С.Н. Синтез, цитотоксичность, антиоксидантная и анти-ВИЧ активность новых бензо- и имидазолиевых солей на основе (+)-3-карена. В: *Известия Уфимского научного центра РАН*, 2019, No 4, с. 60–63. DOI: <https://doi.org/10.31040/2222-8349-2019-0-4-60-63>, ISSN: 2222-8349.
10. NAGESHWAR, D., MURALIMOHAN, R.D., ACHARYULU P.V.R. Terpenes to ionic liquids: synthesis and characterization of citronellal-based chiral ionic liquids. In: *Synthetic Communications*, 2009, vol. 39, nr. 18, pp. 3357–3368. DOI: <https://doi.org/10.1080/00397910902768226>.
11. FEDER-KUBIS, J., et al. Renewable sources from plants as the starting material for designing new terpene chiral ionic liquids used for the chromatographic separation of acidic enantiomers. In: *RSC Advances*, 2017, vol. 7, nr. 51, pp. 32344–32356. DOI: <https://doi.org/10.1039/C7RA03310A>.
12. PERNAK, J., et al. Synthesis and properties of chiral imidazolium ionic liquids with a (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-menthoxyethyl substituent. In: *New Journal of Chemistry*, 2007, vol. 31, nr. 6, pp. 879–892. DOI: <https://doi.org/10.1039/B616215K>.
13. МАКАЕВ, Ф.З., ВЛАД, Л.А., БЕЦ, Л.П. Синтез оптически активных ионных жидкостей имидазолиевого ряда из (+)-3-карена. В: *Химия природных соединений*, 2012, т. 6, с. 862-865. ISSN 0023-1150.
14. CURLAT, S., et al. Synthesis and stereochemistry of the 1,2-hydroxyl-amino derivatives of (1*S*,6*R*)-3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]hept-3-ene. In: *The 21th ICSI National Conference "Progress in Cryogenics and Isotopes Separation"*. October 19-21, Calimanesti-Caciulata, Romania, 2016, pp. 73-74. ISBN 978-606-8840-00-0.
15. CURLAT, S., et al. Molecular diversity from nitrogen organic salts: preparation of novel scaffolds and focused targets. In: *9th International conference on materials science and condensed matter physics*. September 25-28, 2018, Chişinău, Moldova, 2018, pp. 94. ISBN 978-9975-142-35-9.
16. SECARA, N., et al. Observations on the antioxidant activity of novel dihydroxyfumaric acid derivatives. In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2010, vol. 5, nr. 2, pp. 59-67. DOI: [https://doi.org/10.19261/cjm.2010.05\(2\).08](https://doi.org/10.19261/cjm.2010.05(2).08).
17. CURLAT, S., et al. Antioxidant activity by DPPH radical scavenging method of (1*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-4-(1*H*-imidazol-1-yl)-3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-3-ol derivatives. In: *XXIII International scientific and practical conference of young scientists and students «Topical issues of new drugs development»*. NUPh, Kharkiv, Ukraine, 2016, pp. 19-20. ISSN 2616-6615.
18. MACAEV, F., ş. a. Un nou antioxidant: 3-etil- 1-{(1*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-4-*hidroxi*-4,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptan-3-il)}-1*H*-imidazol-3-*iu* (*S*)-2-[(*S*)-1,2-*dihidroxi*etil]-4-*hidroxi*-5-*oxo*-2,5-*dihidrofuran*-3-*olat*. In: *Farmacia – centru al interdisciplinarităţii ştiinţelor vieţii*. Bucureşti, România, 2016, ID: 91, pp. 75.
19. ПОГРЕБНОЙ, С.И., КУРЛАТ, С.Н., МАКАЕВ, Ф.З. Функциональные ионные жидкости: от прогнозирования свойств к перспективе применения. В: *III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, 17-20 мая 2017, Россия. Уфа, 2017, с. 116-117. ISBN 9875747738393.
20. LAHANN, J. *Click chemistry for biotechnology and materials science*. John Wiley & Sons, Ltd., 2009, 411 p. ISBN 9780470748862.

21. БАКАЛЕЙНИК, Г.А., и др. Синтез и структура стереоизомерных азидоспиртов из α - и β -эпоксикарбанов. В: *Журнал общей химии*, 1992, т. 62. № 3, с. 655-660. ISSN 0044-460X.
22. CURLAT, S., et al. New synthesis, molecular and crystal structure of (1R,3R,4R,6S)-4-azido-4,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-3-ol. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „П'ятнадцята наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”*. Poster, 24-27 may 2015, Liviv, Ukraine, 2015, p. 18.
23. SHAO, C., et al. Acid-base jointly promoted copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. In: *Journal of Organic Chemistry*, 2011, vol. 76, nr. 16, pp. 6832-6836. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo200869a>.
24. JING-JING, X., GUAN-WU, W. One-pot synthesis and aromatization of 1,4-dihydropyridines in refluxing water. In: *Synthesis*, 2005, vol. 14, nr. 4, pp. 2379-2383. DOI: <https://doi.org/10.1002/chin.200604136>.
25. КУРЛАТ, С.Н. Синтез хиральных бис-аминов из (1S,6R)-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гепт-3-ена. В: *III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, 17-20 мая 2017, Уфа, Россия, 2017, с. 112-113. ISBN 9875747738393.
26. CURLAT, S.N., et al. Synthesis of aminoalkylated aziridines based on (+)-3-carene. *Chemistry of Natural Compounds*, 2019, vol. 55, nr. 2, pp. 269-274. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02664-0>.

ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Статьи в научных журналах

1. CURLAT, S.N., BARBA, A.N., BOLDESCU, V.V., PANEKOK, K., MACAEV, F.Z. Synthesis of aminoalkylated aziridines from (+)-3-carene. In: *Chemistry of Natural Compounds*, 2019, vol. 55, nr. 2, pp. 269–274. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02664-0>.
2. CURLAT, S. Recent studies of (+)-3-carene transformations with the retention of the native framework. In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2019, vol. 14, nr. 2, pp. 32-55. DOI: <https://doi.org/10.19261/cjm.2019.616>.
3. WEI, S., SCHMID, B., MACAEV, F.Z., CURLAT, S.N., MALKOV, A.V., TSOGOEVA, S.B. One-pot synthesis of (R)-convolutamydine A involving *in situ* chiral organocatalyst formation. In: *Asymmetric Catalyst*, 2014, vol. 1, p. 40-45. DOI: <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.5105.0402>.
4. КУРЛАТ, С.Н. Синтез, цитотоксичность, антиоксидантная и анти-ВИЧ активность новых бензо- и имидазолиевых солей на основе (+)-3-карена. В: *Известия Уфимского научного центра РАН*, 2019, № 4, с. 60–63. DOI: <https://doi.org/10.31040/2222-8349-2019-04-60-63>, ISSN 2222-8349.

Публикации на научных конференциях, симпозиумах и форумах

5. LOGHINA, L., IAKOVLEVA, A., CURLAT, S., MACAEV, F., VLCEK, M. Chiral *N,N'*-disubstituted thioureas as a green sulfur source for the synthesis of highly photoluminescent Cd_{0.2}Zn_{0.8}S quantum dots. In: *2nd Euro chemistry conference*, June 17-19, 2019, Valencia, Spain, p.37.
6. BOLDESCU, V., CURLAT, S., POGREBNOI, S., SMETANSCAIA, A., UNCU, L., VALICA, V., MACAEV, F. Molecular architecture of ionic liquids with anticancer activity, antioxidant, and photosensibilizing properties. In: *Book of Abstracts. VI International Conference, Chemistry, structure and function of biomolecules*. Minsk, Belarus, 2018, p. 22-24.

7. **КУРЛАТ, С.Н., БОЛДЕСКУ, В.В., МАКАЕВ, Ф.З.** Синтез новых *N*-замещённых производных 1,2,4-триазола и бензтриазола на основе (+)-3-карена. В: *IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия, 2018, с. 163-165. ISBN 9875747738393.
8. **БОЛДЕСКУ, В.В., КУРЛАТ, С.Н., ПОГРЕБНОЙ, С.И., СМЕТАНСКАЯ, А.Ф., УНКУ, Л.В., ВАЛИКА, В.В., МАКАЕВ, Ф.З.** Ионные жидкости в синтезе биоактивных материалов. В: *IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия, 2018, с. 8-9. ISBN 978-5-74774636-7.
9. **КУРЛАТ, С.Н.** Синтез хиральных бис-аминов из (1*S*,6*R*)-3,7,7-триметилбисцикло[4.1.0]гепт-3-ена. В: *III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия, 2017, с. 112-113. ISBN 9875747738393.
10. **CURLAT, S. BARBĂ, A., GORINCIOI, E., MACAEV, F.** (+)-3-Carene based diastereomeric P*-chiral phosphates. In: *Humboldt Kolleg. Multidisciplinary in Modern Science for the Benefit of Society*. Chişinău, Moldova, 2017, p. 43-44. ISBN 978-9975-9787-1-2.
11. **ПОГРЕБНОЙ, С.И., КУРЛАТ, С.Н., МАКАЕВ, Ф.З.** Функциональные ионные жидкости: от прогнозирования свойств к перспективе применения. В: *III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия, 2017, с. 116-117. ISBN 9875747738393.
12. **CURLAT, S., DUCA, Gh., VALICA, V., MACAEV, F.** Antioxidant activity by DPPH radical scavenging method of (1*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-4-(1*H*-imidazol-1-yl)-3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-3-ol derivatives. In: *XXIII International scientific and practical conference of young scientists and students. «Topical issues of new drugs development»*. NUPh, Kharkiv, Ukraine, 2016, p. 19-20. ISSN 2616-6615.
13. **CURLAT, S., LOGHINA, L., BARBA, A., GORINCIOI, E., MACAEV, F.** Synthesis and stereochemistry of the 1,2-hydroxyl-amino derivatives of (1*S*,6*R*)-3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]hept-3-ene. In: *The 21th ICSI National Conference “Progress in Cryogenics and Isotopes Separation”*. October 19-21, 2016, Calimanesti-Caciulata, Romania, p. 73-74. ISBN 606884000X.
14. **MACAEV, F., CURLAT, S., BARBA, A.** ³¹P NMR investigation of new P*-chiral phosphates. In: *«NANO-2016. Ethical, Ecological and Social Problems of Nanoscience and Nanotechnologies»*. Kishinev, 2016, p. 34.
15. **MACAEV, F., CURLAT, S., DUCA, GH., VALICA, V., MAZUR, E., DONICI, E.** Un nou antioxidant: 3-etil-1-{(1*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-4-hidroxi-4,7,7-триметилбисцикло[4.1.0]гептан-3-ил}-1*H*-имидазол-3-ил (S)-2-[(S)-1,2-дигидроксиэтил]-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидрофурани-3-олат. In: *Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții*. București, România. 2016, ID: 91, p. 75.
16. **SUCMAN, N., RADUL, O., CURLAT, S., BARBA, A., POGREBNOI, S., MACAEV, F.** Amine catalyzed reactions of isatins with acetone and 3-hydroxy-2-oxindoles. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „Пятнадцатая наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”*. Liviv, Ukraine, 2015, p. 23.
17. **CURLAT, S., LOGHINA, L., DRAGALIN, I., MACAEV, F.** Low cost synthesis of (+)-3-carene oxide. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „Пятнадцатая наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”*. Liviv, Ukraine, 2015, p. 20.
18. **CURLAT, S., PRODIUS, D., BARBA, A., MACAEV, F.** New synthesis, molecular and crystal structure of (1*R*,3*R*,4*R*,6*S*)-4-azido-4,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-3-ol. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „Пятнадцатая наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”*. Poster, Liviv, Ukraine, 2015, p. 18.
19. **CURLAT, S., BARBA, A., MACAEV, F.** Synthesis of 1,2,3-triazoles from (1*R*,3*R*,4*R*,6*S*)-4-azido-3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-3-ole. In: *International Conference*

"Achievements and perspectives of modern chemistry", October, 9-11, 2019, Chisinau, Republic of Moldova, p. 215. ISBN 978-9975-62-428-2.

20. **CURLAT, S.**, BARBA, A., BOLDESCU, V., MACAEV, F. New 1,4-substituted 1,2,3-triazoles from (1*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-4-azido-3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-3-ole. In: *International Conference "Achievements and perspectives of modern chemistry"*, October, 9-11, 2019, Chisinau, Republic of Moldova, p. 216. ISBN 978-9975-62-428-2.

21. **CURLAT, S.** SUCMAN, N., STINGACI, E., POGREBNOI, S., BOLDESCU, V., STEFANET, V., VALICA, V., UNCU, L., KRAVTSOV, V., BACA, S., MACAEV, F. Molecular diversity from nitrogen organic salts: preparation of novel scaffolds and focused targets. In: *9 th International conference on materials science and condensed matter physics*. Chişinău, Moldova, 2018, p. 94. ISBN 987-9975-142-35-9.

22. STÎNGACI, E.P., POGREBNOI, S.I., BOLDESCU, V.V., DRAGALIN, I.P., **CURLAT, S.N.**, MACAEV, F.Z. Tunable —ionic liquids and nanocrystalline metal oxides architectures: challenges, strategies, applications. In: *7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Applied Physics of the Academy of Sciences of Moldova*. September 16-19, Chişinău, Moldova, 2014, Book of abstr. Chişinău, 2014, p. 128-129.

23. **CURLAT, S. N.** Nanocrystalline alumina catalyzed stereoselective formation of (+)-3-carene oxide. In: *7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Applied Physics of the Academy of Sciences of Moldova*. September 16-19, Chişinău, Moldova, 2014. Book of abstr. Chişinău, 2014, DSCM 8P, p.143.

24. **CURLAT, S.** Aplicarea derivaţilor a (+)-3-carenei ca catalizator în sinteza antipozilor optici a convolutamidinei A In: "*Tendenţe contemporane ale dezvoltării ştiinţei: viziuni ale tinerilor cercetători*". Chişinău, Moldova, 2015, p.49. ISBN 978-9975-3036-4-4.

Патенты

25. MACAEV, Fliur., **CURLAT, Serghei**; LOGINA, Ludmila. Catalizator de epoxidare heterogenă a (+)-3-carenei. Brevet de invenţie № 4364 (MD). Institutul de Chimie. Nr. depozit: a 2015 0016. Data depozit: 2015.02.17. Publicat 2015.08.31. In: BOPI. 2015, nr. 8, pp.24-25.

ADNOTARE

Curlat Serghei, “Sinteza și cercetarea derivaților cu conținut de azot ai 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor din (+)-3-careină”. Teza de doctor în științe chimice. or. Chișinău, Republica Moldova 2021.

Structura tezei: introducere, lista abrevierilor, sinteza literaturii în domeniu, descrierea rezultatelor propriilor cercetări, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 138 de referințe, 122 pagini de text de bază, 73 figuri, 6 tabele, rezultatele obținute au fost publicate în 25 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: (+)-3-careină, epoxidare, cuaternizare, lichide ionice chirale, cicloadiție, 1,2,3-triazoli, *bis*-amine, 2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilați.

Scopul lucrării: prezenta lucrare este dedicată elaborării și realizării strategiei de sinteză, precum și determinării relației structură-activitate pentru 55 de compuși noi din grupa derivaților azotați ai 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor din (+)-3-careină.

Obiectivele cercetării: Elaborarea metodei practice de epoxidare a (+)-3-careinei, elucidarea condițiilor optime de deschidere regioselectivă a *trans*-epoxidului cu amine heterociclice, cercetarea particularităților reacțiilor de cuaternizare a compușilor obținuți, studiul reacțiilor “click” de cicloadiție a alchinelor terminale la azidocaranoli izomeri, extinderea aplicabilității reacției de aminoalchilare cu folosirea aziridinei din seria caranului.

Noutatea și originalitatea științifică: implementarea metodei ecologic inofensive de epoxidare a (+)-3-careinei. Obținerea seriei aminelor funcționalizate cu fragment caranic, caracterizarea structurii și proprietăților acestora. Introducerea grupării azidice în scheletul caranic a făcut posibilă atât cercetarea aplicabilității reacției de tip “click” de cicloadiție azidă-alchină în acest caz, cât și obținerea aziridinelor din seria caranului.

Problema științifică soluționată constă: în *determinarea condițiilor optime* de sinteză și *stabilirea relației* dintre structură, citotoxicitate, activitatea anti-HIV și antioxidantă a derivaților azotați ai 3,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptanilor, *necunoscuți* anterior, cu *potențial înalt de aplicație în biofarmaceutică*.

Valoarea teoretică a lucrării: A fost identificată specificitatea reacțiilor de deschidere a *trans*-epoxidului cu 1*H*-1,2,4-triazol, 1*H*-benzotriazol, 1*H*-imidazol și 1*H*-benzoimidazol, inclusiv în condițiile iradierii cu microunde. A fost descoperit, că esterii acetilacetici din seria caranului, spre deosebire de esterul acetilacetic interacționează cu formaldehida și acetatul de amoniu, rezultând esteri corespunzători ai acidului 2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilic. A fost realizată sinteza aziridinelor aminoalchilate prin condensarea aziridinei caranice cu formalină și amine secundare.

Valoarea aplicativă a lucrării: a fost propus un procedeu ecologic inofensiv de epoxidare a (+)-3-careinei cu $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$. Transformarea ulterioară a epoxidului a condus la obținerea compușilor, în particular derivați ai 1*H*-benzimidazolului și 1*H*-benzotriazolului, cu proprietăți de inhibare a transcriptazei HIV, ce prezintă interes practic.

Implementarea rezultatelor științifice: A fost brevetat procedeu de epoxidare ecologic inofensiv a (+)-3-careinei cu nano-pulbere de $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ cu H_2O_2 , care și-a găsit aplicabilitate în activitatea științifică a laboratorului. Rezultatele privind activitatea antioxidantă, anti-HIV și citotoxicitatea au identificat direcții promițătoare de cercetare aprofundată.

АННОТАЦИЯ

Курлат Сергей, «Синтез и исследование азотсодержащих производных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов на основе (+)-3-карена». Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук. г.Кишинёв, Республика Молдова, 2021.

Структура диссертации: введение, список сокращений, обзор литературы по выбранной тематике, обсуждение результатов собственных исследований, общие выводы и рекомендации, библиография, включающая 138 наименований, 122 страниц основного текста, 73 рисунка, 6 таблиц, результаты опубликованы в 25 научных работах.

Ключевые слова: (+)-3-карен, эпоксидирование, кватернизация, хиральные ионные жидкости, циклоприсоединение, 1,2,3-триазолы, бис-амины, 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилаты.

Цель научной работы: данная работа посвящена разработке и реализации стратегии синтеза и установлению зависимости структура–свойства для 55 новых азот-содержащих 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов.

Задачи исследования: разработка практического метода эпоксидирования (+)-3-карена, установление оптимальных условий региоселективного раскрытия *транс*-эпоксида гетероциклическими аминами, выявление особенностей реакции кватернизации полученных соединений, изучение специфичности протекания реакций циклоприсоединения изомерных азидокаранолов с терминальными алкинами, расширение области применения реакции аминоалкилирования для азиридина каранового ряда.

Новизна и научная оригинальность работы заключается во внедрении экологически приемлемого способа эпоксидирования (+)-3-карена. Получен ряд гетероциклических аминов, функционализированных карановым фрагментом, изучены их строение и свойства. Введение азидо-группы в карановый скелет позволило изучить применимость «click»-реакции азид-алкинового циклоприсоединения в данном случае, а также получить серию азиридинов каранового ряда.

Решенная важная научная проблема заключается в: *определении оптимальных условий синтеза и установления взаимосвязи между структурой, цитотоксичностью, анти-ВИЧ и антиоксидантной активностью ранее неизвестных азотсодержащих производных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов с потенциальным применением в биофармацевтической индустрии.*

Теоретическая значимость работы: Впервые установлена специфичность реакции взаимодействия *транс*-эпоксида с 1*H*-1,2,4-триазолом, 1*H*-бензотриазолом, 1*H*-имидазолом и 1*H*-бензимидазолом, в том числе в условиях микроволнового облучения. Найдено, что ацетоацетаты каранового ряда способны образовывать сложные эфиры 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты. Осуществлен синтез аминоалкилированных азиридинов конденсацией азиридина каранового ряда с формалином и вторичными аминами.

Прикладная значимость работы: Впервые применён экологически приемлемый процесс эпоксидирования (+)-3-карена с использованием $\text{H}_2\text{O}_2/\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Превращения полученного эпоксида позволили получить соединения, в частности производные 1*H*-бензимидазола и 1*H*-бензотриазола, способные ингибировать транскриптазу ВИЧ, что представляет практический интерес.

Внедрение научных результатов: Запатентованный метод эпоксидирования с использованием системы наноразмерной $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ с H_2O_2 нашел применение в научно-исследовательской деятельности лаборатории. Данные по цитотоксичности, анти-ВИЧ и антиоксидантной активности выявили перспективные вещества для дальнейших углубленных исследований.

ABSTRACT

Serghei Curlat, "Synthesis and exploration of nitrogen-containing 3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptane derivatives based on (+)-3-carene". PhD thesis in chemistry. Chisinau, Republic of Moldova, 2021.

Dissertation content: introduction, list of abbreviations, review of literature on selected topics, discussion of the results of own research, general conclusions, list of references, including 138 titles, 122 pages of main text, 73 figures, 6 tables, the results are published in 25 scientific works.

Keywords: (+)-3-carene, epoxidation, quaternization, chiral ionic liquids, cycloaddition, 1,2,3-triazoles, bis-amines, 2,6-dimethylpyridine-3,5-dicarboxylates.

The goal of the scientific work: This work is dedicated to the development and implementation of synthetic strategy and the determination of structure - properties dependence for 55 new nitrogen-containing 3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptane derivatives based on (+)-3-carene.

The research objectives: Development of practical (+)-3-carene epoxidation pathway, establishing of the optimal conditions for regioselective opening of *trans*-epoxide by heterocyclic amines, identifying features of the quaternization reaction of the compounds obtained, studying the specificity of the reaction of cycloaddition of isomeric azidocaranol with terminal alkynes, extending the range of application of the aminoalkylation reaction to the aziridine of carane series.

The novelty and scientific originality of the work: the implementing of an environmental friendly method for (+)-3-carene epoxidation. A number of carane-functionalized heterocyclic amines were obtained, their structure and properties were studied. The introduction of the azido group into the carane skeleton made it possible to study the applicability of the click-reaction of the azide-alkyne cycloaddition in this case, as well as to obtain a series of aziridines of carane series.

Solved important scientific problem consists in: *determination of the optimal synthesis conditions and establish of the relationship* between the structure, cytotoxicity, anti-HIV and antioxidant activity of *previously unknown* nitrogen-containing derivatives of 3,7,7-trimethylbicyclo [4.1.0] heptanes with high potential of applicability in biopharmaceutics.

Theoretical significance of the dissertation: The specificity of the reactions of *trans*-epoxide with 1*H*-1,2,4-triazole, 1*H*-benzotriazole, 1*H*-imidazole and 1*H*-benzimidazole, including under microwave irradiation conditions, have been established. It was established that acetoacetates of caranes series, unlike acetoacetic ester react with formalin and ammonium acetate to form 2,6-dimethylpyridine-3,5-dicarboxylic esters. The synthesis of aminoalkylated aziridines of carane series have been carried out by condensation of caranic aziridine with formaldehyde and secondary amines.

Practical significance of the dissertation: A new eco-friendly epoxidation process for (+)-3-carene using $H_2O_2/\alpha-Al_2O_3$ has been proposed. The conversion of the obtained epoxide allowed to obtain compounds, in particular derivatives of 1*H*-benzimidazole and 1*H*-benzotriazole, which capacity of inhibiting HIV transcriptase is of practical interest.

Implementation of the scientific results: The patented epoxidation method using the nanoscale $\alpha-Al_2O_3/H_2O_2$ system has found application in the research activities of the laboratory. Data on antioxidant, anti-HIV activities and cytotoxicity revealed promising substances for further in-depth studies.

**MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUTUL DE CHIMIE**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 547.5 547.7/.8 547.91

CURLAT SERGHEI

**SINTEZA ȘI CERCETAREA DERIVAȚILOR CU CONȚINUT DE
AZOT AI 3,7,7-TRIMETILBICICLO[4.1.0]HEPTANILOR DIN
(+)-3-CARENĂ**

143.01 – CHIMIE ORGANICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

CHIȘINĂU, 2021

КУРЛАТ СЕРГЕЙ

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
ПРОИЗВОДНЫХ
3,7,7-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[4.1.0]ГЕПТАНОВ
НА ОСНОВЕ (+)-3-КАРЕНА**

143.01 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора химических наук

Одобрено для печати: 12.01.2021
Бумага офсет. Печать офсет.
Авторских листов.: 2.1

Размер бумаги 60x84 1/16
Тираж офсет. 40 экз.
Заказ номер 180

ООО «Контур», ул. Московская, 59, г.Бендеры, MD 3200