

**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

Диссертация на соискание учёной степени доктора химических наук

Научный руководитель:

Макаев Флор Зайнутдинович,
доктор хабилитат химических наук,
профессор

Автор:

КИШИНЁВ, 2021

**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

Teză de doctor în științe chimice

Conducător științific:

Macaev Fliur Zainutdin,
doctor habilitat în științe chimice,
profesor cercetător

Autor:

CHIȘINĂU, 2021

©Curlat Serghei, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

АННОТАЦИЯ	стр.6
СПИСОК ТАБЛИЦ	стр.9
СПИСОК РИСУНКОВ	стр.10
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ	стр.13
ВВЕДЕНИЕ	стр.14
1. АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ (+)-3-КАРЕНА В ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛО[4.1.0]ГЕПТАНЫ	стр.21
1.1 Монозамещенные караны и пути их превращений	стр.22
1.2 Дизамещенные караны и пути их превращений	стр.39
Выводы по главе 1	стр.52
2. СИНТЕЗ ИМИДАЗОЛ-, ТРИАЗОЛ-, БЕНЗИМИДАЗОЛ- И БЕНЗОТРИАЗОЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ 3,7,7-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[4.1.0]ГЕПТАНОЛОВ	стр.53
2.1 Разработка метода синтеза α -3,4-эпоксикарана и продуктов его взаимодействия с 1,2,4-триазолом и бензотриазолом	стр.60
2.2 Синтез 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанолов с фрагментами имидазола, бензимидазола и органических солей на их основе	стр.74
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.87
2.4 Выводы по главе 2	стр.88
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.88
3.1 Синтез 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанолов, содержащих в молекуле фрагменты замещенных 1,2,3-триазолов	стр.96
3.2. Синтез симметричных и несимметричных производных 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты, содержащих фрагменты замещённых 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов	стр.100
3.3 Синтез аминоалкилированных азиридинов на основе 3,7,7- триметилбицикло[4.1.0]гептана	

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.103
3.5 Выводы по главе 3	стр.120
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ	стр.121
БИБЛИОГРАФИЯ	стр.123
ДЕКЛАРАЦИЯ ОБ ОТВЕТСТВЕННОСТИ	стр.137
CV АВТОРА	стр.138

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 folmaldehida 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 α -Al₂O₃/H₂O₂. 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 procedeul de epoxidare ecologic inofensiv a (+)-3-careinei cu nano-pulbere de α -Al₂O₃ cu H₂O₂, 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, эпокси́дирование, 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 эпокси́дирования (+)-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 эпокси́дирования (+)-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 эпокси́дирования (+)-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 эпокси́дирования 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 $\text{H}_2\text{O}_2/\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ 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 $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ 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.

СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 1.1 Выход и энантиомерная чистота аддуктов нитроальдольной конденсации.	стр.30
Таблица 1.2 Выход и энантиомерная чистота окиси стильбена.	стр.32
Таблица 1.3 Условия реакции и выхода продуктов реакции ацилирования.	стр.35
Таблица 1.4 Время реакции, выход и энантиомерная чистота 3-гидрокси-3-(2-оксопропил)индолин-2-она.	стр.49
Таблица 2.1 Свойства и характеристики синтезированных соединений 146-150.	стр.70
Таблица 2.2 Антиоксидантные свойства ряда синтезированных соединений.	стр.71

СПИСОК РИСУНКОВ

Рисунок 1.1 (+)-3-карен 1	стр.21
Рисунок 1.2 α -3,4-эпоксикаран 2 и β -3,4-эпоксикаран 3	стр.22
Рисунок 1.3 Схема образования α -3,4-эпоксикарана 2 и β -3,4-эпоксикарана 3	стр.22
Рисунок 1.4 Окисление монотерпена 1 смесью периодата натрия и натриевой соли дегидрохолевой кислоты	стр.23
Рисунок 1.5 Эпоксидирование монотерпена 1 метилтриоксорением	стр.23
Рисунок 1.6 Превращение монотерпена 1 в эпоскид 3	стр.25
Рисунок 1.7 Однореакторный метод получения эпоксида 3	стр.26
Рисунок 1.8 Схема получения оптически активных селенидов 8,9,10,12	стр.26
Рисунок 1.9 Схема получения изомерных селенидов 14-17	стр.27
Рисунок 1.10 Схема получения линалоолов 18	стр.27
Рисунок 1.11 Схема получения селенидов 21,22	стр.28
Рисунок 1.12 Схема получения эфира 23	стр.28
Рисунок 1.13 Схема получения моно- и дителлурида каранового ряда	стр.29
Рисунок 1.14 Схема получения симметричного диамина	стр.29
Рисунок 1.15 Схема нитроальдольной конденсации альдегидов с нитрометаном	стр.29
Рисунок 1.16 Схема синтеза диастереомерной смеси каранонов	стр.30
Рисунок 1.17 Схема гидрирования каранола 6	стр.31
Рисунок 1.18 Схема синтеза ацеталей	стр.31
Рисунок 1.19 Схема синтеза серосодержащих каранов	стр.31
Рисунок 1.20 Схема синтеза оптически активной окиси стильбена	стр.32
Рисунок 1.21 Схема синтеза каранилсульфанилимидазолов	стр.33
Рисунок 1.22 Схема синтеза карансульфоокислоты	стр.33
Рисунок 1.23 Схема синтеза аллильного спирта	стр.34
Рисунок 1.24 Схема синтеза 4-замещенных 2-каренов на основе (+)-3-карена	стр.34
Рисунок 1.25 Схема синтеза 4-ацетил 2-каренов	стр.35
Рисунок 1.26 Схема синтеза замещенных 2-каренов	стр.36
Рисунок 1.27 Схема синтеза сложных эфиров α -активированных кислот	стр.37

Рисунок 1.28 Схема синтеза аминированных производных (+)-4 α -ацетил-2-карена	стр.38
Рисунок 1.29 Схема синтеза спиро-гетероциклических соединений	стр.38
Рисунок 1.30 Схема синтеза аминоспиртов	стр.39
Рисунок 1.31 Схема синтеза β -сульфонамидодисульфида	стр.40
Рисунок 1.32 Схема синтеза макроциклов	стр.40
Рисунок 1.33 Схема синтеза аминокислот	стр.41
Рисунок 1.34 Схема синтеза оксимов	стр.41
Рисунок 1.35 Схема синтеза замещённых оксимов каранового ряда	стр.42
Рисунок 1.36 Схема синтеза β -гидроксисульфидов каранового ряда	стр.43
Рисунок 1.37 Схема синтеза β -азидоселенида каранового ряда	стр.43
Рисунок 1.38 Схема превращений окиси 2 в аминоказиды	стр.44
Рисунок 1.39 Схема превращений окиси 2 в аминоказиды	стр.45
Рисунок 1.40 Схема синтеза 1,2-гидроксиселенидов	стр.45
Рисунок 1.41 Схема синтеза превращений окиси 3 в селениды	стр.46
Рисунок 1.42 Схема синтеза аминоспиртов	стр.47
Рисунок 1.43 Схема синтеза <i>цис</i> - аминоспиртов	стр.48
Рисунок 1.44 Схема превращений окиси 2 в <i>транс</i> -аминоспирты	стр.48
Рисунок 1.45 Схема превращений окиси 2 в <i>транс</i> -аминоспирты	стр.49
Рисунок 1.46 Схема синтеза P*- хиральных фосфитов	стр.50
Рисунок 2.1 Превращение монотерпена 1 в эпоксид 2	стр.53
Рисунок 2.2 Результаты контроля селективности образования эпоксида 2	стр.54
Рисунок 2.3 Предполагаемый механизм реакции эпексидирования олефина 1	стр.55
Рисунок 2.4 Реакция взаимодействия эпоксида 2 с 1,2,4-триазолом	стр.56
Рисунок 2.5 Реакция взаимодействия эпоксида 2 с бензотриазолом	стр.58
Рисунок 2.6 Синтез производных имидазола из эпоксида 2	стр.60
Рисунок 2.7 Синтез соли имидазола 136	стр.62
Рисунок 2.8 Синтез соли имидазола 137	стр.62
Рисунок 2.9 Синтез соли имидазола 138	стр.63
Рисунок 2.10 Синтез производных бензимидазола каранового ряда	стр.64
Рисунок 2.11 Синтез тартрата 4-имидазолилкаран-3-ола	стр.66
Рисунок 2.12 Синтез цитрата 4-имидазолилкаран-3-ола	стр.67
Рисунок 2.13 Синтез аскорбата 4-имидазолилкаран-3-ола	стр.68

Рисунок 2.14 Синтез органических солей на основе 4-бензимидазолилкарбан-3-ола	стр.69
Рисунок 3.1 Синтез изомерных азидов 101, 102	стр.88
Рисунок 3.2 Гомомолекулярная структура азидоспирта 102	стр.89
Рисунок 3.3 CuI катализируемая реакция азида 102 с ацетиленами	стр.90
Рисунок 3.4 CuSO ₄ катализируемая реакция азида 102 с ацетиленами	стр.91
Рисунок 3.5 Реакция азида 101 с ацетиленами	стр.91
Рисунок 3.6 Реакция азида 101 с дикетеном	стр.93
Рисунок 3.7 Взаимодействие азида 102 с дикетеном	стр.93
Рисунок 3.8 Реакция получения триазола 164	стр.94
Рисунок 3.9 Реакция образования триазола 166	стр.94
Рисунок 3.10 Взаимодействие триазола 156 с дикетеном	стр.95
Рисунок 3.11 Синтез симметричного производного 168	стр.96
Рисунок 3.12 Синтез симметричного производного 169	стр.97
Рисунок 3.13 Синтез несимметричного производного 170	стр.97
Рисунок 3.14 Синтез несимметричного производного 171	стр.98
Рисунок 3.15 Синтез симметричного производного 172	стр.98
Рисунок 3.16 Синтез <i>бис</i> -продукта 173	стр.99
Рисунок 3.17 Реакции аминоалкилирования азиридина 105	стр.100

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

NBS - <i>N</i> -бромсукцинимид	<i>n</i> -PrI - йодистый пропи́л
DMSO - диметилсульфоксид	ARP - антирадикальная активность
DBU - диазабициклоундецен	AcOH - уксусная кислота
Pу - пиридин	Me - метил
<i>m</i> -CPBA - <i>m</i> -хлорпербензойная кислота	NOESY - ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера
DCM - дихлорметан	DIPEA - диизопропилетиламин
DMF - <i>N,N</i> -диметилформамид	Ph - фенил
THF - тетрагидрофуран	Et ₃ N - триэтиламин
кат. - катализатор	NH ₄ OAc - ацетат аммония
атм. - атмосфер	ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
DABCO - диазобициклооктан	CC ₅₀ - концентрация цитотоксичности 50%
MS - молекулярные сита	TMC - триметилсилан
CAT - хлорамин-тригидрат	ПЭ - петролейный эфир
РТАВ - фенилтриметиламмония трибромид	т.д. - триплет дублетов
AcOEt - этилацетат	с. - синглет
ИК - инфракрасный	дд. - дублет дублетов
ЯМР - ядерный магнитный резонанс	т. - триплет
см ⁻¹ - сантиметров обратных	т. пл. - температура плавления
м.д. - миллионных долей	м. - мультиплет
TСХ - тонкослойная хроматография	уш.с. - уширенный синглет
MeOH - метанол	Me ₂ C - <i>гем</i> -диметил
NaOMe - метилат натрия	CE ₅₀ - полумаксимальная эффективная концентрация
MeI - йодистый метил	ее - энантиомерный избыток
MeCN - ацетонитрил	
EtI - йодистый этил	
<i>n</i> -BuBr - бромистый бутил	

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и значение темы

Химия азотсодержащих соединений является одной из интенсивно развивающихся областей органической химии. Успехи последних десятилетий наглядно продемонстрировали значимость и неоценимый потенциал хиральных терпенов, постоянный интерес к которым в значительной мере связан с уникальной ролью этих соединений в процессах жизнедеятельности, гетероаналоги которых обладают широким спектром свойств. Факт влияния зеркально-симметричных форм молекул на свойства является стимулом получения энантиомерно чистых веществ, на основе (+)-3-карена **1**, содержание которого в скипидаре из сосны *Pinus sylvestris* достигает 18%.

Соединение **1** 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 C=C связи, двух атомов углерода связанных с неидентичными группами образующих диметил-1,3-дизамещенный циклопропановый фрагмент, определяющий в ряде случаев биологическую активность.

Данная работа была осуществлена в Лаборатории Органического Синтеза и Биофармацевтики Института Химии и являлась частью научных исследований в рамках следующих проектов:

1. Институциональный проект фундаментальных исследований «Исследования структурного и стереоселективного синтеза полифункциональных органических соединений, в том числе азотсодержащих, с различными полезными свойствами для фармацевтики и сельского хозяйства». 2011-2014. Код проекта: 11.817.08.20F.

2. Институциональный проект прикладных исследований «Вода как среда для конструирования химиотерапевтических веществ». 2015-2018. Код проекта: 15.817.02.17A.
3. Международный проект прикладных исследований «Проектирование и разработка дифракционных оптических элементов на основе азополимеров для применения в биофотонике и оптоэлектронике». Совместная программа АНМ-STCU. 2016-2018. Код проекта: STCU Реф. № 6098.
4. Международный билатеральный проект прикладных исследований «Синтез и оценка *in vitro* / *in vivo* новых конъюгатов с антимикробной активностью». Программа научно-технического сотрудничества между Академией наук Молдовы и Национальным управлением по научным исследованиям и инновациям в Румынии (ANCSI). 2016-2018. Код проекта: 16.80013.5007.05 / Ro.
5. Международный проект прикладных исследований «Новые антиоксиданты для снижения воздействия окислительного стресса при гипергликемии». Совместная программа АНМ-Министерство образования и науки Украины. 2014-2015. Код проекта: 14.820.18.02.06 / U.
6. Персональная стипендия от международного фонда Вышеград – Стипендия 51810769.

Цель работы:

Целью представленной работы является разработка методов получения новых аминопроизводных 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 эпоксидирования (+)-3-карена.
2. Выявление оптимальных условий селективного раскрытия эпоксидного цикла α -3,4-эпоксикарана 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 азиридины 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 эпексидирования (+)-3-карена с многократным использованием наноразмерного α - Al_2O_3 в 7% растворе H_2O_2 в AcOEt ; исследование реакций взаимодействия α -3,4-эпоксикарена с натриевой солью 1*H*-1,2,4-триазола, 1*H*-бензотриазола, 1*H*-имидазола и 1*H*-бензимидазола, в том числе при действии микроволнового излучения, осуществить синтез аминокликированных 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.

Результаты научных исследований, изложенные в настоящей работе, были представлены на 14 профильных научных форумах:

- IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Россия. Уфа, 2018.

- III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Уфа, 2017.
- Humboldt Kolleg&Symposium “NANO-2016”. В: «NANO-2016. Ethical, Ecological and Social Problems of Nanoscience and Nanotechnologies». Kishinev, 2016
- Humboldt Kolleg. Multidisciplinarity in Modern Science for the Benefit of Society. Moldova, Chişinău, 2017.
- The 21th ICSI National Conference “Progress in Cryogenics and Isotopes Separation”. Calimanesti-Caciulata, Romania October 19-21, 2016.
- 9th International conference on materials science and condensed matter physics. Chişinău, Moldova, 2018.
- XXIII International scientific and practical conference of young scientists and students. Kharkiv, In: «Topical issues of new drugs development». NUPh, Kharkiv, 2016.
- International Conference „П’ятнадцята наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”. Liviv, 2015.
- Всероссийская молодежная научно-практическая конференция «Вершины науки – покорять молодым!», Российская Федерация, Уфа, 2019.
- VI International Conference, Chemistry, structure and function of biomolecules. Belarus, Minsk, 2018
- 2nd Euro chemistry conference, June 17-19, 2019, Valencia, Spain
- Congresul național de Farmacie din România. Ediția a XVI-a. In: Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții. București, România. București, 2016
- International Conference "Achievements and perspectives of modern chemistry", October, 9-11, 2019, Chisinau, Republic of Moldova
- Conferința “Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători” Chişinău, Moldova, 2015.

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 эпоксидирования, а также способы введения одной или нескольких функциональных групп в молекулу (+)-3-карена, предложенные различными авторами. Обсуждаются результаты использования замещённых производных (+)-3-карена в асимметрическом синтезе. Данные, представленные в данной главе классифицированы в зависимости от количества функциональных групп, введённых 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

Глава посвящена собственным исследованиям и включает в себя три параграфа, а также выводы по ним. Первый параграф посвящён реакции эпоксидирования (+)-3-карена с использованием наноразмерного $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ в 7% растворе H_2O_2 в AcOEt , обсуждение данных спектральных анализов и предполагаемому механизму. Также в этом параграфе рассмотрены особенности протекания реакции раскрытия α -3,4-эпоксикарена натриевой солью 1,2,4-триазола и бензотриазола. Во втором параграфе представлены методы получения продуктов раскрытия эпоксидного кольца двумя гетероциклическими аминами – имидазолом и бензимидазолом с последующей кватернизацией образующихся продуктов алкилгалогенидами, приводящей к хиральным ионным жидкостям, а также получение солей замещённых имидазола и бензимидазола с органическими кислотами. Представлены результаты антиоксидантной активности полученных соединений. Также во второй главе описываются методы, использованные при получении соединений, представленных в главе, а также методы анализа, применявшиеся для установления и описания структуры и свойств, а также спектральные данные полученных соединений.

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

Глава посвящена собственным исследованиям и включает в себя четыре параграфа, а также выводы по ним. В первом параграфе описаны способы получения изомерных

азидокаранолов с дальнейшим построением 1,4-дизамещённых 1,2,3-триазолов реакцией [3+2] циклоприсоединения изомерных азидокаранолов с монозамещёнными алкинами. Также описывается получение ацетоацетатов из синтезированных 1,2,3-триазилилкаранолов. Представлены реакции синтеза симметричных и несимметричных сложных эфиров 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты из ацетоуксусных эфиров 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанолов. Также обсуждено превращение азидокаранола в соответствующий азиридин с его последующим аминоалкилированием вторичными аминами. Приводятся данные цитотоксичности, анти-ВИЧ активности полученных аминов. Также описываются методы, использованные при получении соединений, представленных в главе, а также методы анализа, применявшиеся для установления и описания структуры и свойств соединений, спектральные данные полученных соединений.

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

Интерес к экстрактам растительных метаболитов перспективных для фитотерапии, не ослабевает, о чем свидетельствуют последние исследования [1-8]. С другой стороны у (1*S*,6*R*)-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гепт-3-ена **1**, являющегося одним из основных компонентов скипидара, обнаружено положительное влияние на минерализацию костной ткани, эффект уменьшающий разрушительные последствия остеопороза [9]. Являясь ингибитором ацетилхолинэстеразы, монотерпен **1** также предложен для терапии больных синдромом Альцгеймера [10, 11].

Одним из перспективных направлений создания новых веществ, в том числе лекарственных препаратов, является модификация растительных метаболитов, позволяющих усилить или изменить их нативные свойства (рис. 1.1) [12-15].

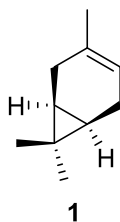


Рис. 1.1. (+)-3-карен **1**

В последнее десятилетие возросло число работ, посвященных изучению реакций протекающих с сохранением или изменением природного углеродного скелета (+)-3-карена **1** [16]. Примеры построения бицикло[4.1.0]гептанов в реакциях циклоприсоединения и циклоизомеризации алифатических соединений также описаны, однако в ряде случаев, продуктами являются рацемические смеси [17-19].

Литература, посвященная направленному синтезу оптически активных производных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептана, обобщена ранее [16, 20-30]. Данные по скелетным перегруппировкам веществ каранового ряда обсуждены также в работах [31-34]. В настоящем обзоре будут рассматриваться пути синтеза сера-, селен-, теллур-, кислород-, азот- и фосфорфункционализированных производных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гепт-3-ена **1** с сохранением бициклического углеродного скелета. Обзор будет начат с анализа работ по синтезу монозамещенных каранов и путей их

превращений. Далее будут обсуждены методы получения дизамещенных каранов и их свойства. В заключении будут представлены выводы.

1.1. Монозамещенные караны и пути их превращений

α -3,4-Эпоксикаран **2** и β -3,4-эпоксикаран **3** (рис. 1.2) являются насыщенными гетероциклическими соединениями, содержащими в цикле кислородный атом и издавна привлекают внимание исследователей в качестве полезных строительных блоков в органическом синтезе [16]. В этой связи разработка селективных методов получения изомерных окисей **2** и **3** до сих пор остается актуальной.

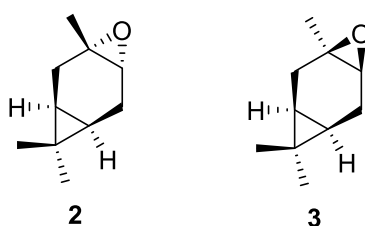


Рис. 1.2. α -3,4-эпоксикаран **2** и β -3,4-эпоксикаран **3**

2 синтезируют с использованием пероксикарбоновых кислот, которые атакуют двойную связь алкена **1** с менее затрудненной стороны, т.е. с противоположной к *гем*-диметильной группе, давая преимущественный изомер **2** (рис. 1.3) [16, 35, 36].

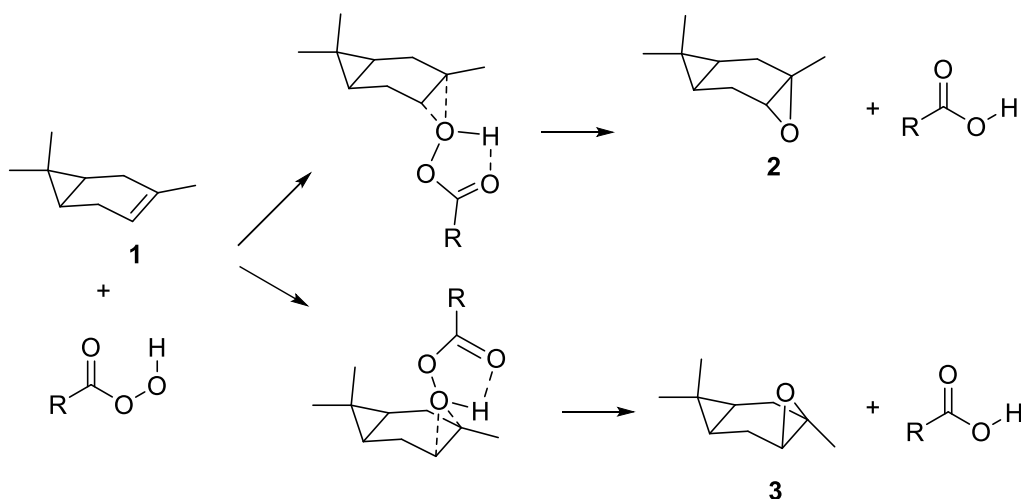


Рис. 1.3. Схема образования α -3,4-эпоксикарана **2** и β -3,4-эпоксикарана **3**

Описан пример окисления монотерпена **1** смесью периодата натрия и натриевой соли дегидрохолевой кислоты в водном ацетонитриле при комнатной температуре (рис. 1.4) [37].

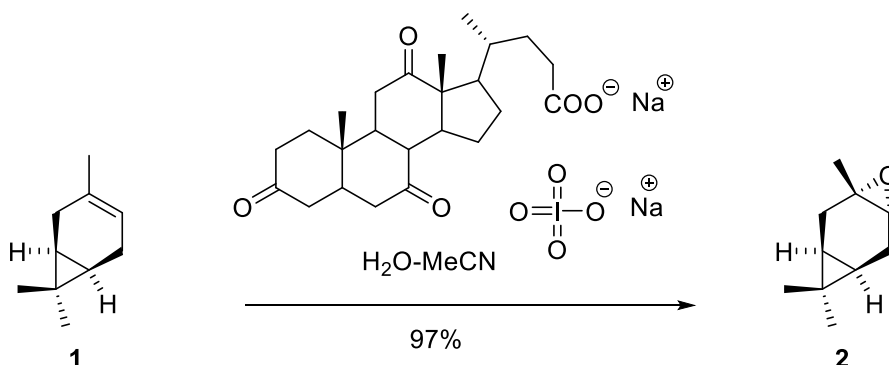


Рис. 1.4. Окисление монотерпена 1 смесью периодата натрия и натриевой соли дегидрохолевой кислоты

В случае окисления H_2O_2 , катализируемого переходными металлами, также наблюдается образование эпоксидов. В качестве первого примера следует отметить систему полиоксометаллат/Мп(III) порфиринов в сочетании с ацетатом аммония [38]. Авторами установлено, что металлопорфирин является наиболее активным катализатором, который защищен от деградации полиоксоанионами.

Процесс окисления монотерпена **1** с использованием каталитической системы: 60% перекись водорода (1.3 экв), Na_2WO_4 (0.04 экв) с наличием в каталитической системе PhP(O)(OH)_2 (0.02 экв), $[\text{Me}(n\text{-C}_8\text{H}_{17})_3\text{N}]\text{HSO}_4$ (0.04 экв) и NaOH (0.04 экв), при комнатной температуре за 12 часов с 87% выходом привел к эпоксиду **2** [39].

Реакционная способность метилтриоксорения при эпексидировании олефинов связана с наличием оснований Льюиса в качестве лигандов, большой избыток которых требуется для достижения высоких выходов и селективности процесса, проводимого в растворе с перекисью водорода (рис. 1.5) [40].

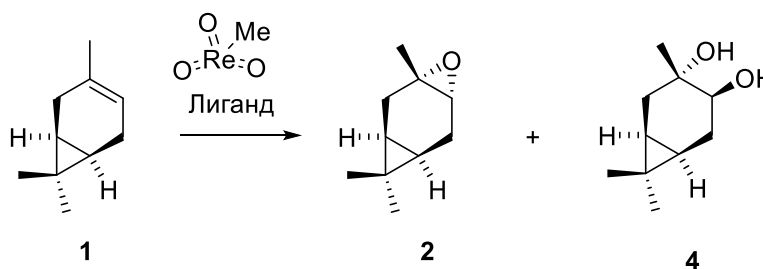


Рис. 1.5. Эпексидирование монотерпена 1 метилтриоксорением

Наряду с эпоксидом **2**, наблюдалось образование и (1*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3,7,7-триметилбисцикло[4.1.0]гептан-3,4-диола **4** в соотношении 1:1 при общем выходе 93%. С целью устранения этого недостатка, реализовано микрокапсулирование. Показано, что микроинкапсулированные аддукты основания Льюиса метилтриоксорения с азотсодержащими лигандами (2-аминометилпиридин, циклогексан-1,2-диамин) оказались более эффективными. В случае 4-метоксианилина, селективность образования веществ **2** и **4** повысилась (составила 58% и 29%), а при использовании 2-аминометилпиридина выход вырос до 91% и 3%, соответственно. При переходе к циклогексан-1,2-диамину наблюдалось эксклюзивное образование α -3,4-эпоксикарана **2** (выход выше 98%).

Другая группа исследователей [41] предложила систему водная H₂O₂/ *трет*-бутил ацетат/диметилдециламмонийWO₄/диметилоктиламмонийH₂PO₄/диметилоктиламмоний HPO₄ для эпексидирования (+)-3-карена **1**. Как и в случае [40] зарегистрировано формирование смеси эпоксида **2** с диолом **4** в соотношении 9:1. Аналогичный результат зафиксирован при использовании каталитической системы Na₂WO₄·2H₂O, [(*n*-C₈H₁₇)₃-NCH₃]HSO₄, а 30% H₂O₂/фосфатный буфер (получен смешиванием 0.1М раствора H₃PO₄ в H₂O₂ и 0.1М раствора NaH₂PO₄ в H₂O₂, в соотношении 7:3)/Na₂SO₄ [42]. Еще меньшую селективность (85%) проявила система окисления [PO₄{WO(O₂)₂}₄]₃/имидазол/30% H₂O₂/водный ацетонитрил [43]. Установлено, что смесь Na₂WO₄, [Me(*n*-C₈H₁₇)₃N]HSO₄, и PhP(O)(OH)₂ катализирует H₂O₂ эпексидирование монотерпена **1** при участии 0.3 эквивалента Na₂SO₄ [44].

Избежать формирования продукта **4** при реакции эпексидирования с 35% водной H₂O₂ катализируемой метилтриоксорением удалось добавлением в реакционную смесь 1-метилимидазола [45]. Выход целевого эпоксида **2** составил 94%. Образование вещества **2** с 79% выходом наблюдалось в смеси ионная жидкость [Emmim]PF₆/H₂O₂/комплекс CuCl с основанием Шиффа (взаимодействием салициловых альдегидов с 2-гидрозинилпиридином) [46]. Образование 100% чистоты эпоксида **2** при 88% конверсии исходного (+)-3-карена **1** в течение 24 часов зарегистрировано в условиях микроволнового облучения смеси трис(пиразолил)метанмолибдентрикарбонильного комплекса с избытком гидроперекиси *трет*-бутила в растворе 1,2-дихлорэтана при температуре 50°C [47]. Аналогичное соотношение продукта реакции и конверсии исходного олефина при использовании гексафторацетона в качестве катализатора и раствора 60% H₂O₂ в 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол, наблюдали авторы другой работы [48]. В заключение следует упомянуть, что в производственных условиях (+)-3-карены **1** окисляют в

α -3,4-эпоксикаран **2** (выход 93%) гидроперекисью пинана в присутствии молибденовых катализаторов [49].

При синтезе β -3,4-эпоксикарана бромониевый электрофил, генерируемый из *N*-бромсукцинимидом, первым атакует олефин **1** с менее затрудненной стороны, после чего анти-нуклеофильная атака воды проходит с более затрудненной стороны молекулы. Кокер с сотрудниками использовали эту модель для установления стереохимии β -3,4-эпоксикарана **3**, который синтезировали через бромгидрин **5** с общим выходом двух стадий 70% (рис. 1.6) [50].

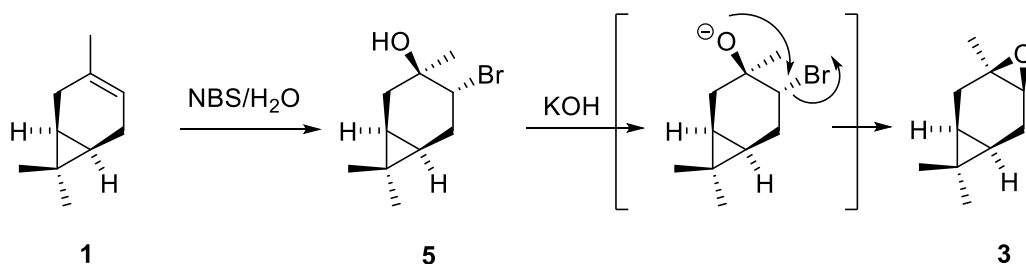


Рис. 1.6. Превращение монотерпена **1** в эпоскид **3**

Образование окиси **3** в следовых количествах (4%) наблюдалось при окислении (+)-3-карена **1** с H_2O_2 , катализируемого $[\text{Ni}_{0.63}\text{Al}_{0.37}(\text{OH})_2](\text{NO}_3)_{0.27}(\text{WO}_4^{2-})_{0.05} \cdot 0.66\text{H}_2\text{O}$, тогда как основным продуктом было вещество **5**. Показано, что при обработке бромгидрина с помощью NaOEt был выделен изомер **3** с 99%-ной чистотой, однако авторы не указали суммарный выход целевого продукта. Олефин **1** может быть превращен с 73% выходом в β -3,4-эпоксикаран **3** в условиях одnoreакторного метода путем последовательного добавления NBS и DBU к раствору вещества **1** в DMSO (рис. 1.7) [51].

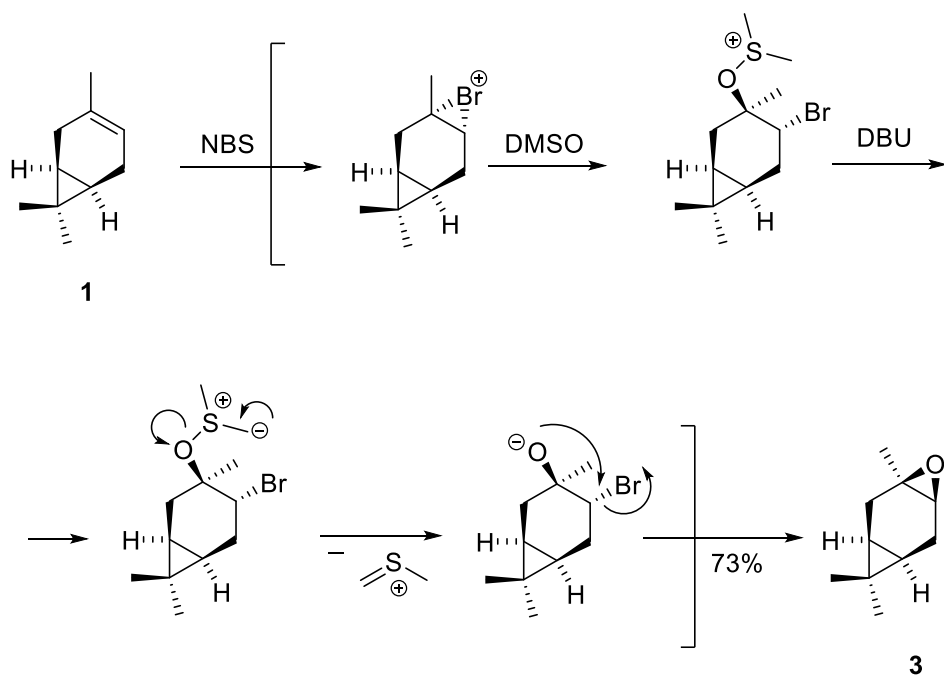


Рис. 1.7. Однореакторный метод получения эпоксида **3**

Разработана схема превращения каранола **6** в диселенид **8** через **7** тозилат [52] (рис. 1.8).

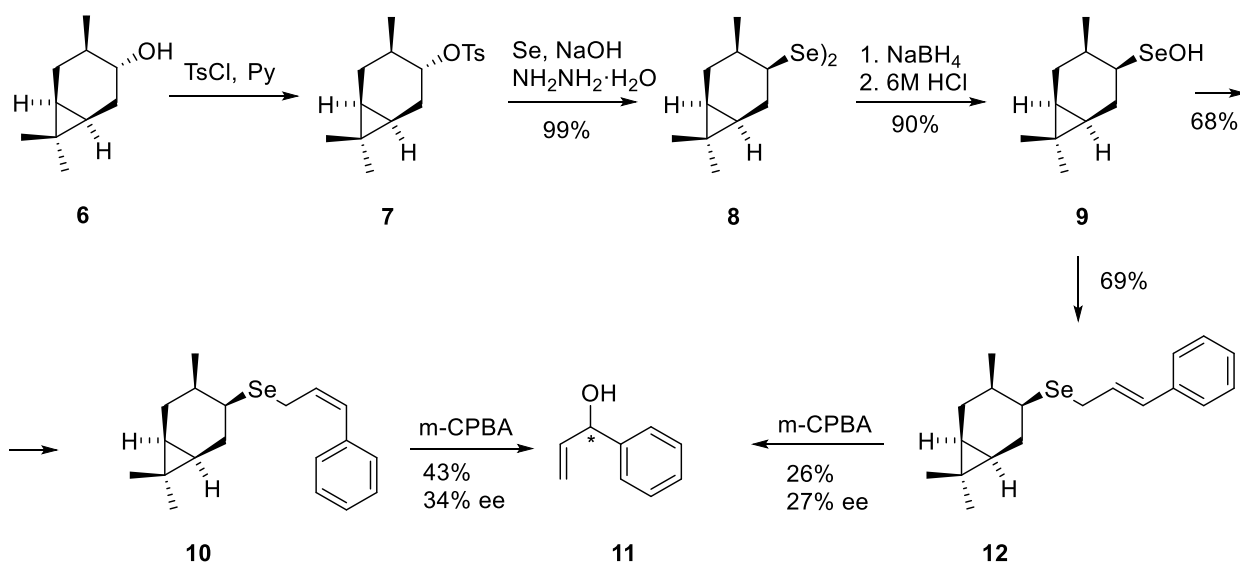


Рис. 1.8. Схема получения оптически активных селенидов **8,9** и **10,12**

Низкотемпературное -26°C алкилирование селенола **9** изомерными (3-хлоропроп-1-ен-1-ил)бензолами с использованием $n\text{-BuLi}$ в качестве основания позволило синтезировать селениды **10, 12** с выходом 68% и 69% соответственно, которые

при окислении *m*-хлорпербензойной кислотой с низкой селективностью дали аллильный спирт **11**. Синтез селенидов **14-17** осуществлен также из спирта **6** (рис. 1.9).

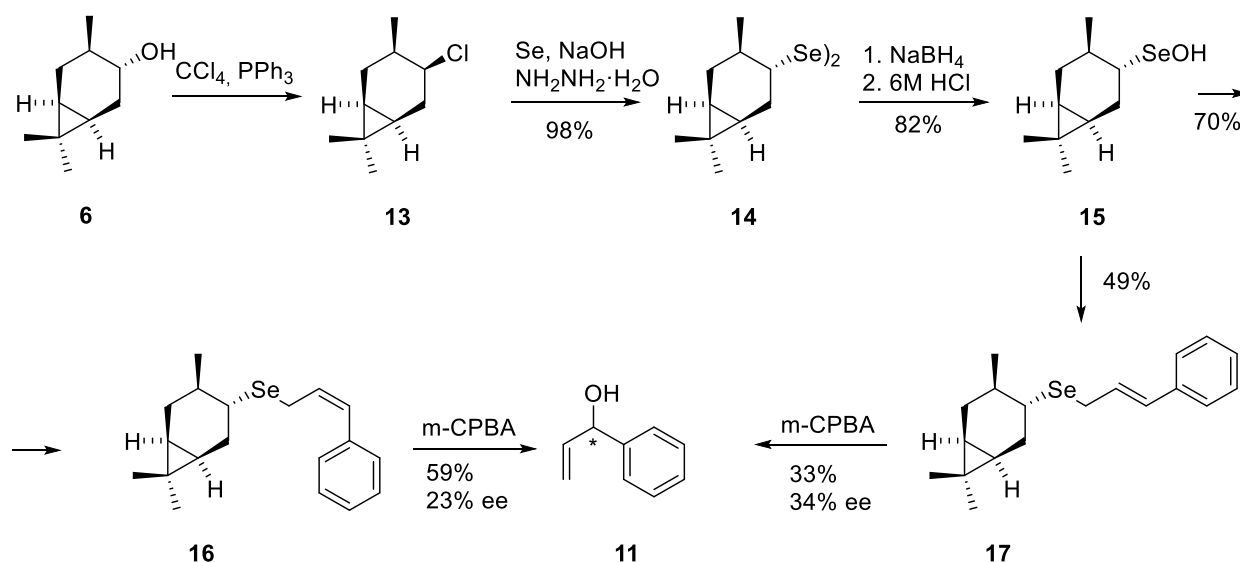


Рис. 1.9. Схема получения изомерных селенидов **14-17**

Данный подход включал первоначальное построение хлорида **13**. Следует отметить, что, как и в предыдущем синтезе спирта **11** энантиоселективность была низкой. Энантио-обогащенные линалоолы **18** могут быть получены в две стадии из селенола **15** (рис. 1.10).

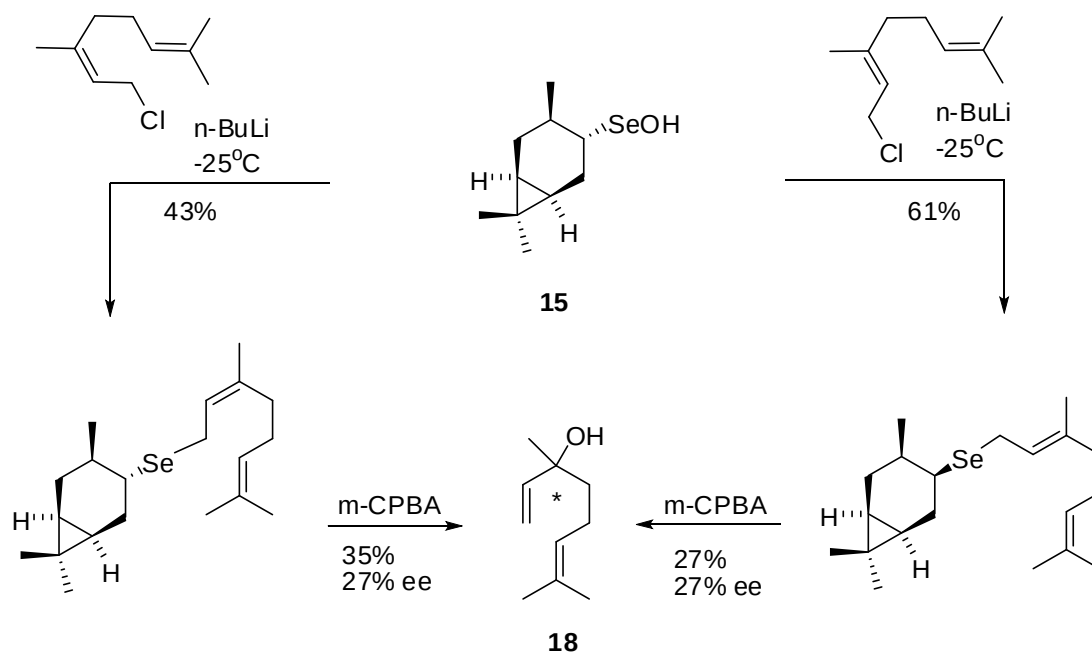


Рис. 1.10. Схема получения линалоолов **18**

Синтез другого типа селенидов осуществлен из диселенида **14** через трифлат **21** (рис. 1.11) [53].

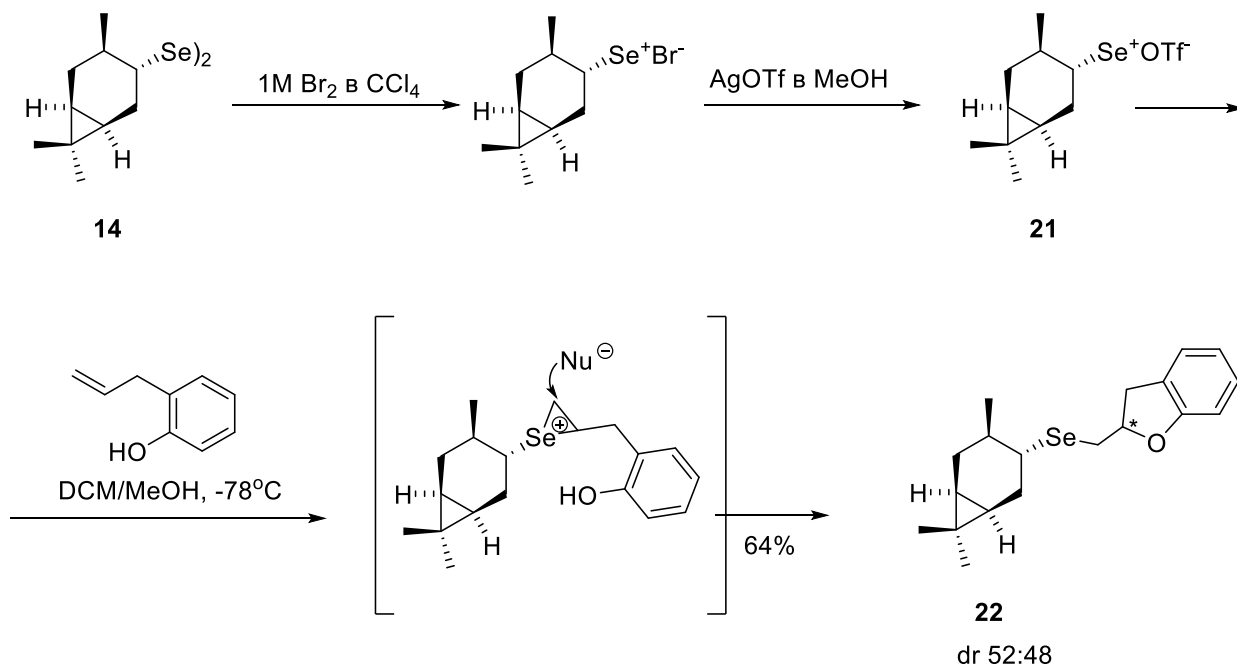


Рис. 1.11. Схема получения селенидов **21,22**

При циклизации образуется примерно равная смесь диастереоизомерных селенидов **22**. Среди веществ обсуждаемой группы следует также отметить селенид **23**, синтезированный взаимодействием селенола **9** с хлористым тритилом (рис. 1.12) [54].

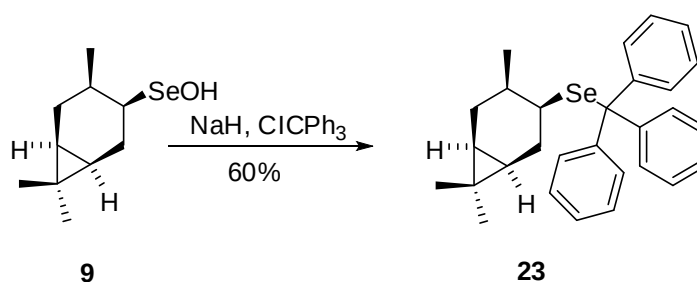


Рис. 1.12. Схема получения селенид **23**

Тозилат **7** является ключевым исходным соединением для одnoreакторного синтеза теллурида **24** и дителлурида **25** (рис. 1.13) [55]. Синтезированные вещества достаточно устойчивы и могут быть выделены колоночной хроматографией.

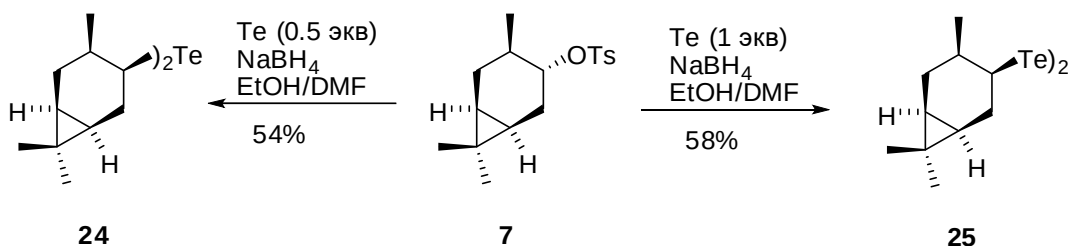


Рис. 1.13. Схема получения моно- и дителлурида каранового ряда

Другой вид симметрично построенного вещества каранового ряда представляет собой *N,N'*-бис(каранил)этилендиамин, синтезированный в две стадии из амина **26** (рис. 1.14) [56].

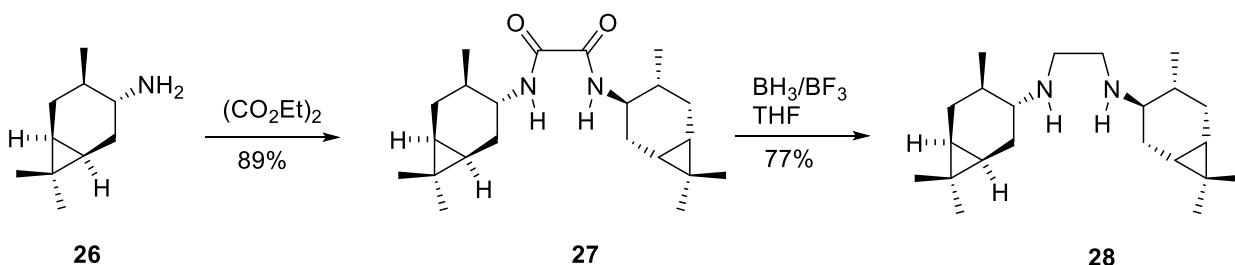


Рис. 1.14. Схема получения симметричного диамина 28

Восстановлением диамида **27** был получен диамин **28**, который использовали в качестве индуктора хиральности в нитроальдольной конденсации (рис. 1.15).

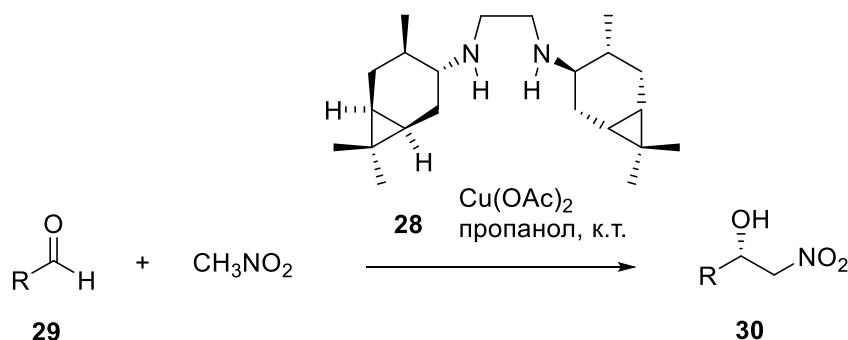


Рис. 1.15. Схема нитроальдольной конденсации альдегидов с нитрометаном

Основными продуктами реакции альдегидов **29** с нитрометаном были спирты **30**, выхода и энантиомерная чистота которых представлена в табл. 1.1. Самая высокая энантиоселективность зарегистрирована в случае образования (*S*)-1-(4-фторфенил)-2-нитроэтан-1-ола.

Таблица 1.1. Выход и энантиомерная чистота аддуктов нитроальдольной конденсации

№ п/п	Радикал	Выход (%)	еe (%)
1	Ph-	64	65
2	<i>o</i> -MeO-C ₆ H ₄ -	59	61
3	<i>m</i> -MeO-C ₆ H ₄ -	44	65
4	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -	74	67
5	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ -	62	65
6	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ -	58	69
7	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ -	76	79
8	1-Нафтил-	65	71
9	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	76	70
10	Циклогексил-	79	69
11	Бутил-	84	77

Сообщалось о синтезе диастереомерной смеси каранонов **31**, **32** в условиях некатализируемого окисления олефина **1** с использованием N₂O (рис. 1.16) [57]. Авторы отметили также низкую конверсию (до 20%) и образование продуктов скелетной перегруппировки.

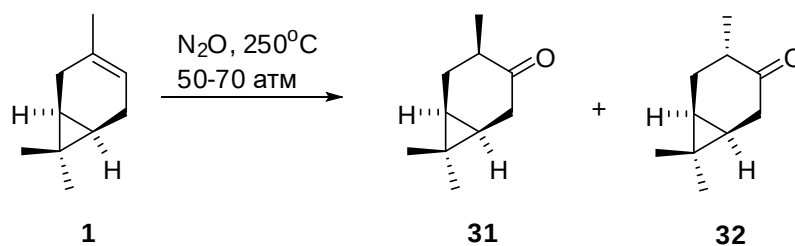


Рис. 1.16. Схема синтеза диастереомерной смеси каранонов

Последовательное превращение спирта **6** в кетоны **31,33** проходило при гидрировании на поверхности катализатора Cu/MgO, Cu/ZnO, Ni/Cr₂O₃ (рис. 1.17) [58].

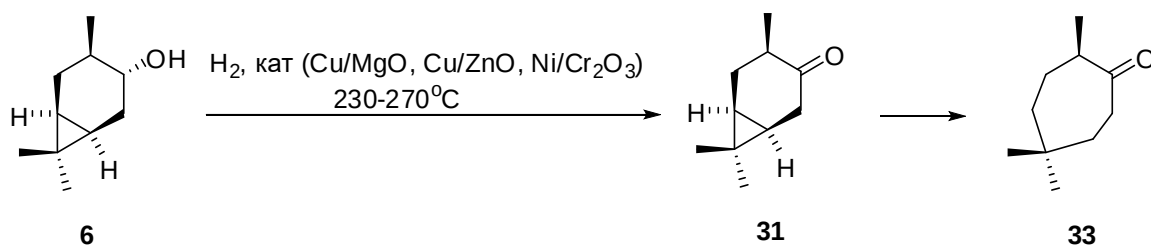


Рис. 1.17. Схема дегидрирования каранола **6**

Синтезированные (рис. 1.18) альдегиды **34** и соответствующие ацетали **35**, **36** предложены в качестве душистых веществ для парфюмерной промышленности (рис. 1.18) [59, 60].

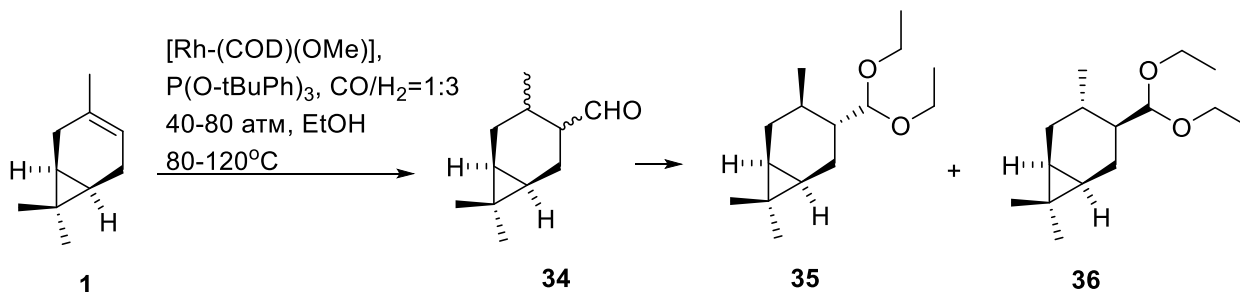


Рис. 1.18. Схема синтеза ацеталей

Доступным исходным соединением для приготовления серосодержащих каранов **37-40** является тозилат **7** [61, 62] (рис 1.19).

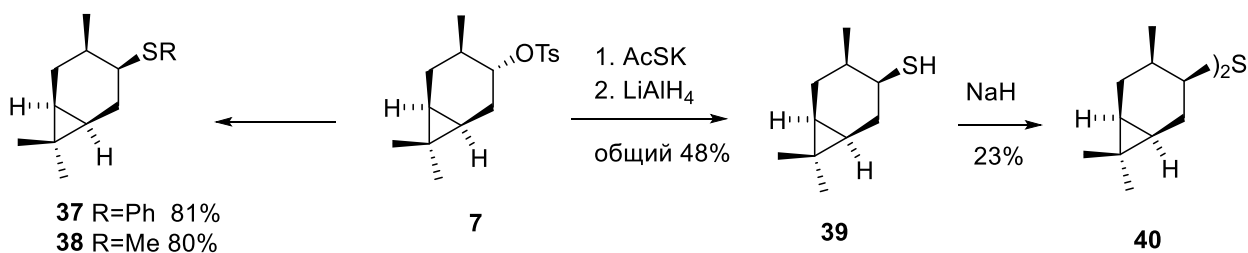


Рис. 1.19. Схема синтеза серосодержащих каранов

Тиол **39** под действием гидрида натрия дает с умеренным выходом сульфид **40**. Сульфиды **37**, **38**, **40** использовались для синтеза оптически активного оксида стильбена (рис. 1.20).

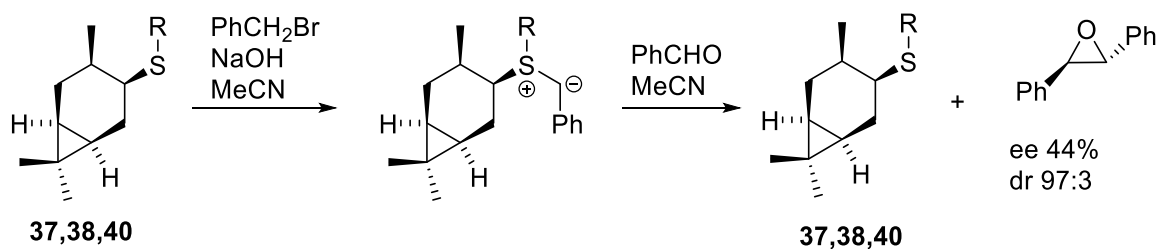


Рис. 1.20. Схема синтеза оптически активной окиси стильбена

Выход, изомерный состав и энантиомерная чистота оксида стильбена представлены в табл. 1.2.

Таблица 1.2. Выход и энантиомерная чистота окиси стильбена [61]

№ п/п	Сульфид	Выход (%)	Соотношение <i>цис/транс</i>	ee <i>транс</i> (%)
1	37	13	55/45	44 (<i>S,S</i>)
2	38	53	3/97	8 (<i>S,S</i>)
3	40	14	71/29	8 (<i>S,S</i>)

Синтез **41-43** основывается на взаимодействии тозилата **7** с щелочным раствором 2-сульфанил-1*H*-имидазола, 1-метил-2-сульфанил-1*H*-имидазола или 2-сульфанил-1*H*-бензимидазола, соответственно (рис. 1.21). Повысить выход вещества **43** до 68% возможно при использовании смеси карбоната цезия и $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$. Подобраны оптимальные условия для диастереселективного окисления сульфидов **41-43** до веществ **44-46**.

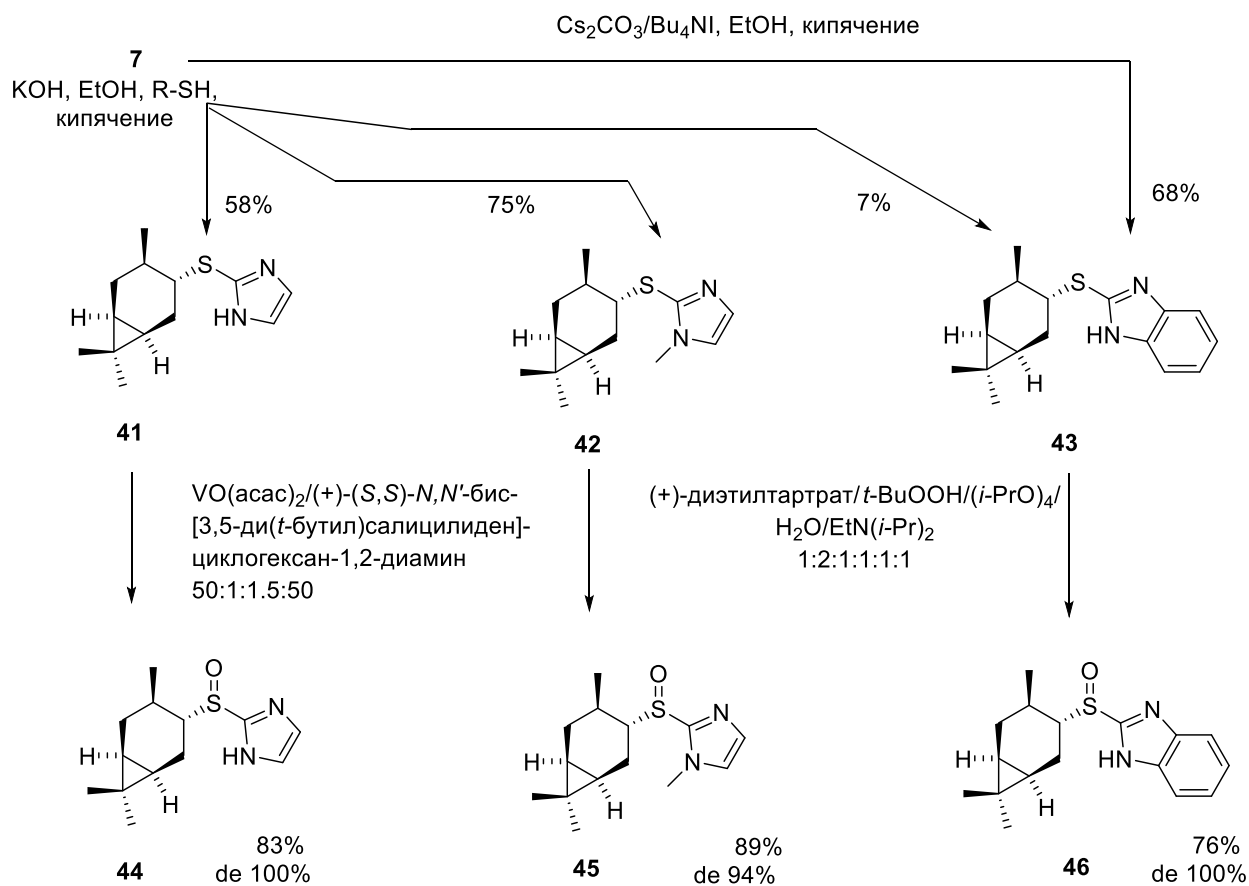


Рис. 1.21. Схема синтеза каранилимидазолилсульфоксидов

Синтез сульфокислоты **47** реализован окислением тиола **39** (рис. 1.22) [63].

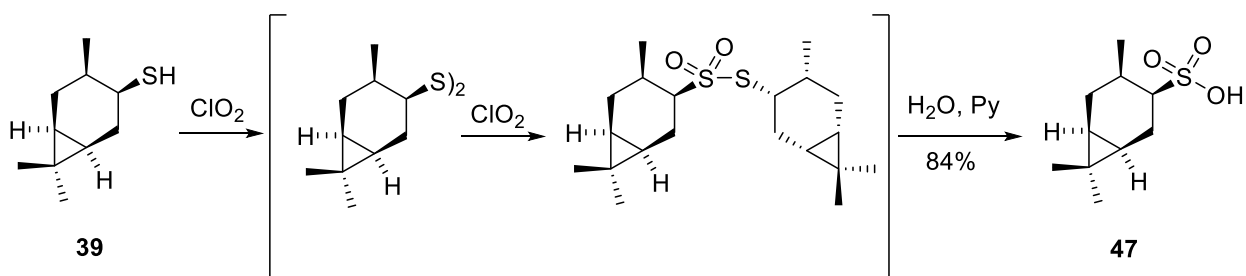


Рис. 1.22. Схема синтеза карансульфокислоты

Сообщалось о синтезе аллильного спирта **48** изомеризацией эпоксида **2** (рис. 1.23) [64]. Общий выход схемы превращений эпоксид **2**→аллильный спирт **48**→альдегид **49**→спирт **50** составил 72%.

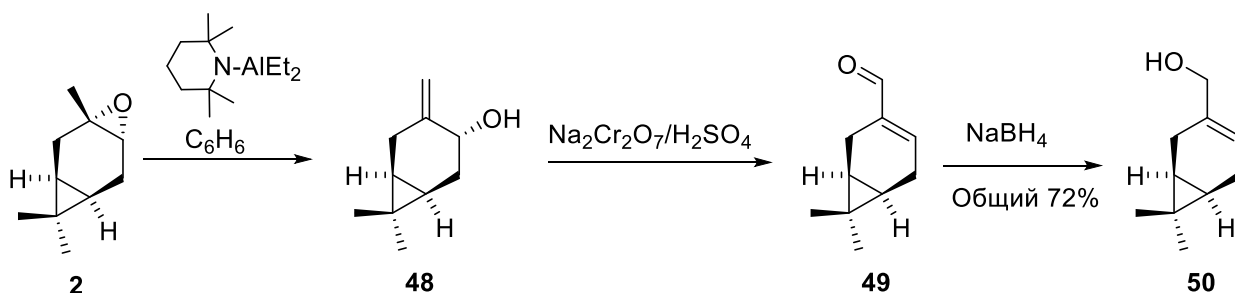


Рис. 1.23. Схема синтеза аллильного спирта

4-Замещенные 2-карены широко используются для синтеза оптически активных 1,3-дизамещенных 2,2-диметилциклопропанов [16, 65], в том числе предшественников практически важных инсектицидов [65-73]. Известные методы получения (+)-4 α -ацетил-2-карена **51**, (+)-4 α -гидроксиметил-2-карена **52** и (+)-4 α -ацетоксиметил-2-карена **53** включают нагревание **1** с ZnCl_2 в растворе Ac_2O , или с параформом в растворе AcOH , соответственно (рис 1.24) [74-76]. Переходы от **51**, **52** к эписмерам, соответственно, **54** и **55**, описаны также [74, 77].

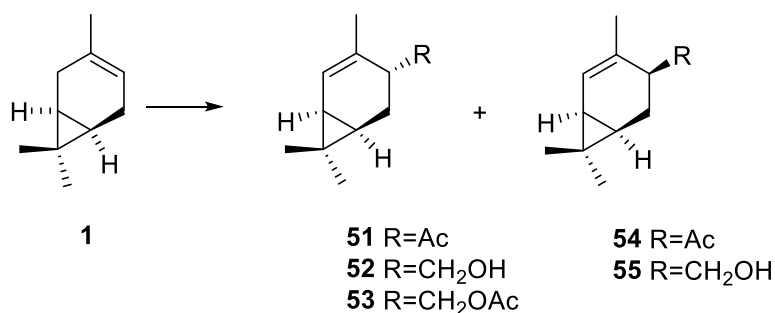
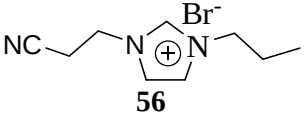
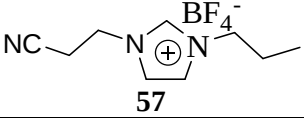
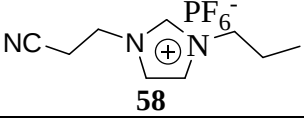


Рис. 1.24. Схема синтеза 4-замещенных 2-каренов на основе (+)-3-карена

С другой стороны, в последнее десятилетие отмечен существенный рост интереса к использованию ионных жидкостей в органическом синтезе, в том числе пример синтеза производных (+)-3-карена **1** с использованием ионных жидкостей **56-58** [78].

Установлено, что выдерживание при +50°C эквимольной смеси **1**, Ac_2O и 6 % моль солей имидазола **56-58** способствует протеканию реакции Кондакова (см. табл.1.3.).

Таблица 1.3. Условия реакции и выходы продуктов реакции ацилирования

Продукты реакции	Ионная жидкость	Количество ИЖ	Суммарный выход (%)	Время реакции (час.)
51, 52	 56	6 % моль	32.58	49
		расплав	36.7	25
	 57	6 % моль	38.26	46
	 58	6 % моль	29.21	48

Каталитическое действие расплавов солей имидазола вероятно связано с первоначальным формированием ацилий-иона из Ac_2O при участии ассоциированной с анионом нитрильной группы.

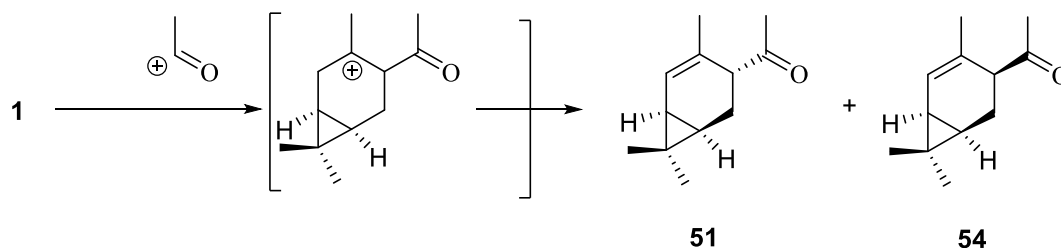


Рис. 1.25. Схема синтеза 4-ацетил 2-каренов

Карбокатион, образованный посредством присоединения ацильного карбокатиона к двойной связи монотерпена **1**, стабилизируется путем элиминирования протона с регенерацией двойной связи (рис. 1.25).

Преимущественное образование изомера **51** связано с направляющим эффектом присутствующего 2,2-диметилциклопропанового фрагмента. Проведение реакции в расплаве соли **56** приводит к сокращению в два раза времени с незначительным увеличением выхода конечного продукта при той же степени (50%) конверсии исходного **1**. Установлено, что проведение реакции в расплаве соли **57** или **58** наряду с целевой реакцией сопровождается раскрытием 2,2-диметилциклопропанового фрагмента, что в итоге ведет к сложной смеси продуктов. Попытки гидроксиметилирования **1** параформом

как в расплаве обсуждаемых солей, так и путем добавления каталитического количества $ZnCl_2$ к реакционной смеси оказались безуспешными.

Установлено, что лишь в случае расплава соли **57**, добавление в реакционную смесь стехиометрического количества $AcOH$, способствовало протеканию реакции Принса (рис. 1.26).

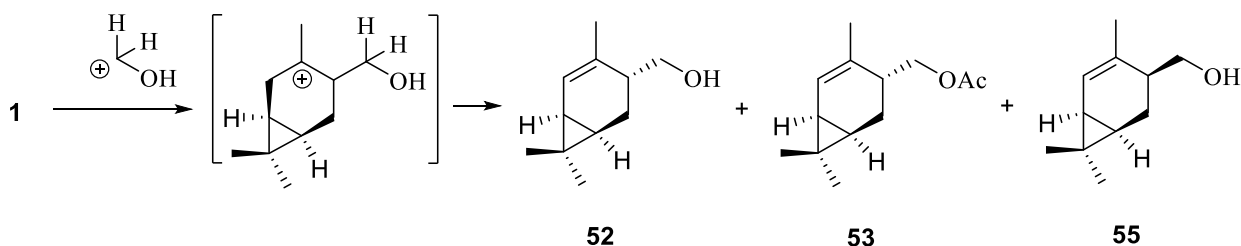


Рис. 1.26. Схема синтеза замещенных 2-каренов

α -Гидроксильный карбокатион, получаемый при связывании протона формальдегидом реагирует с олефином **1**, образуя β -гидроксикарбокатион, стабилизирующийся путем элиминирования протона с регенерацией двойной связи. Соотношение эпимеров **52** и **55** составило 9:1.

Продукты восстановления (+)-4 α -ацетил-2-карена **51** предложены в качестве промежуточных соединений в подходах к хиральным блокам для построения карбоаналогов эпотилонов [79]. Однако конфигурация возникающего асимметрического центра не установлена, и, кроме того, авторам не удалось разделить диастереомеры **59,60**. Это тем более важно, когда речь идет о получении карбоаналогов веществ, обладающих таксолоподобным механизмом действия.

В литературе описан синтез спиртов **59,60** борогидридным восстановлением кетона **51** (рис. 1.27) [80]. Найдено, что *R*-изомер **59** легко отделяется от *S*-изомера **60** кристаллизацией из гексана. Проведение реакции борогидридного восстановления в водно-диоксановом растворе приводит с 85%-ным выходом к смеси (3:2) эпимеров **59,60**. Параллельно установлено, что замена растворителей на $MeOH$ и понижение температуры реакции до $-15^{\circ}C$ не уменьшает общего выхода диастереомеров и увеличивает содержание эпимера **59** до 60%.

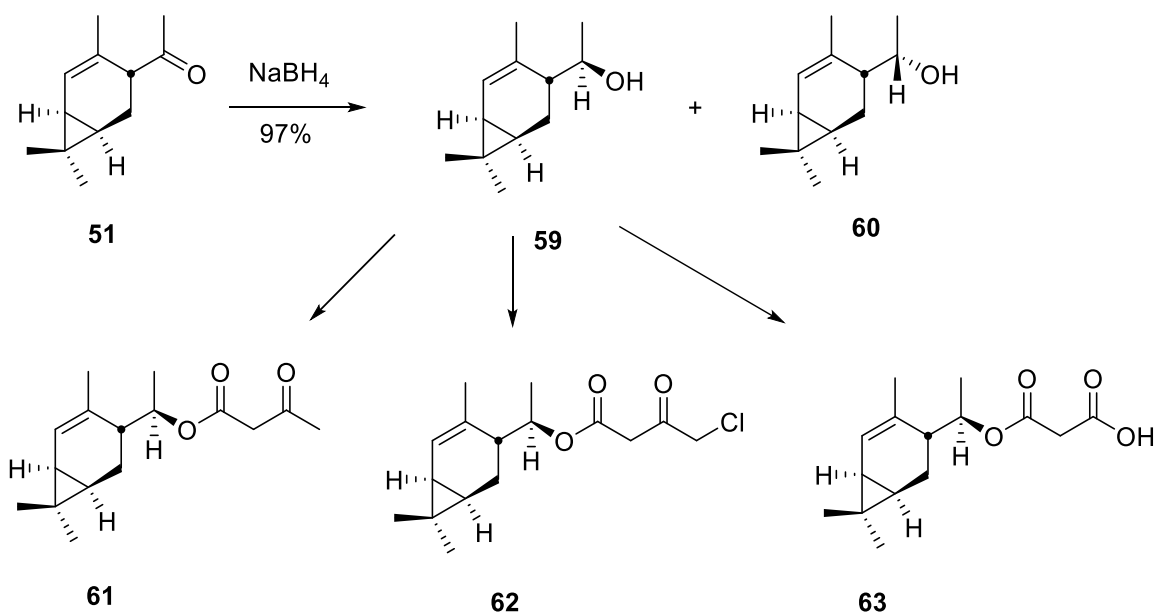


Рис. 1.27. Схема синтеза сложных эфиров α -активированных кислот

Метод переэтерификации ацетоуксусного эфира в приложении к спирту **59**, дал сложный эфир **61** (выход 51%). Повысить выход последнего до 98% удастся при катализируемой Et_3N конденсации спирта **59** с дикетеном. Замена ацетоуксусного эфира на 4-хлорацетоуксусный эфир в условиях, аналогичных для синтеза эфира **61**, позволила получить с выходом 43% хлоркетон **62**. Спирт **59** взаимодействует с 2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксаном давая моноэфир малоновой кислоты **63** с выходом 51%.

Азотсодержащие вещества и, в частности, аминированные производные природных соединений все больше и больше занимают место в списке веществ с практически важными свойствами. Например, энантимерно чистый противотуберкулезный препарат (+)-*Ethambutol* содержит в своем составе (2*R*)-1-оксометил-2-аминопропильный фрагмент [81]. Удобным и мягким методом введения этого фрагмента в молекулу (+)-4 α -ацетил-2-карена **51** явилась реакция с моноэтаноламином в присутствии NaBH_3CN (рис. 1.28).

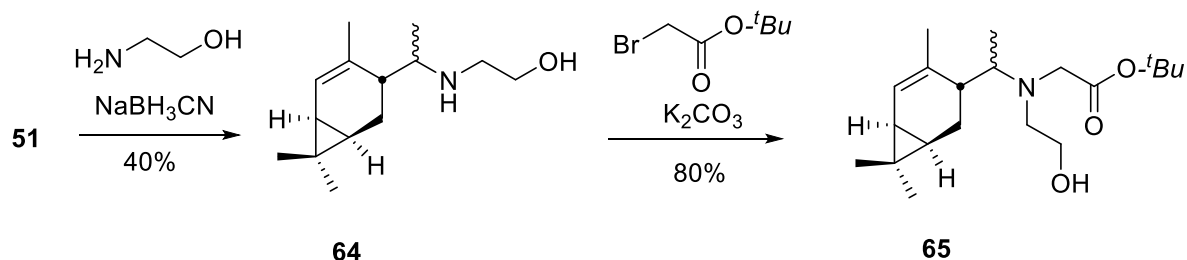


Рис. 1.28. Схема синтеза аминированных производных (+)-4α-ацетил-2-карена

Продукт реакции **64** представляет собой смесь (9:1) эпимеров по атому C¹ боковой цепи. Для построения фрагмента аминокислоты соединения **65** использовали *трет*-бутиловый эфир монобромуксусной кислоты.

Сложный эфир α-активированной кислоты **61** нашел применение в синтезе спиро-гетероциклических соединений **66**, **67** (рис.1.29) [82]. Катализируемая DABCO конденсация вещества **61** с изатином и малононитрилом дает равную смесь диастереомерных спиропиранов строения **66** и **67**.

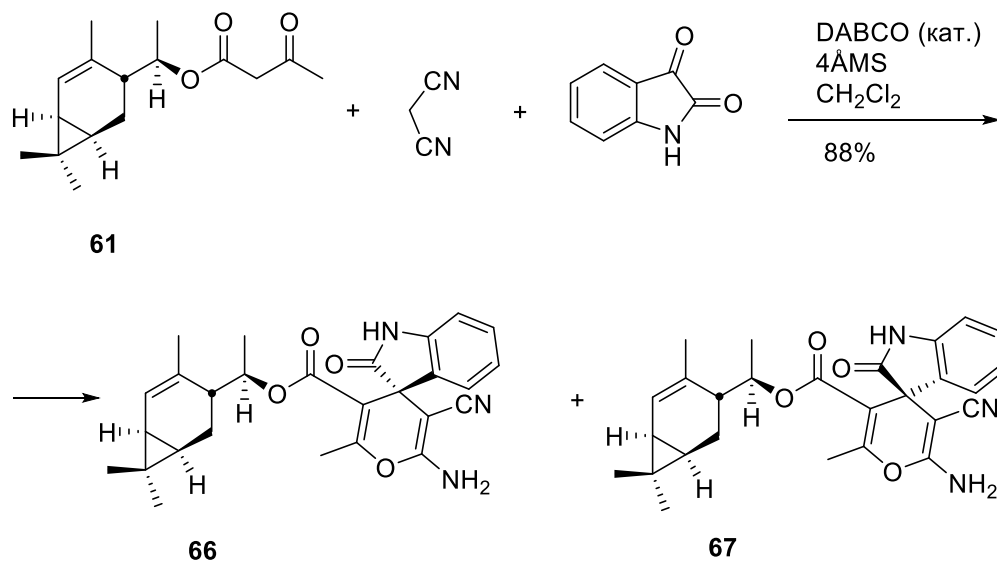


Рис. 1.29. Схема синтеза спиро-гетероциклических соединений

1.2. Дизамещенные караны и пути их превращений

Ранее сообщалось, что реакция хлорсульфонил изоционата с (+)-3-кареном **1** проходит с образованием β -лактама **68** [83, 84]. В развитии подхода к оптически активным лактам функционализированным ионным жидкостям повторен синтез **68** [85] (рис. 1.30).

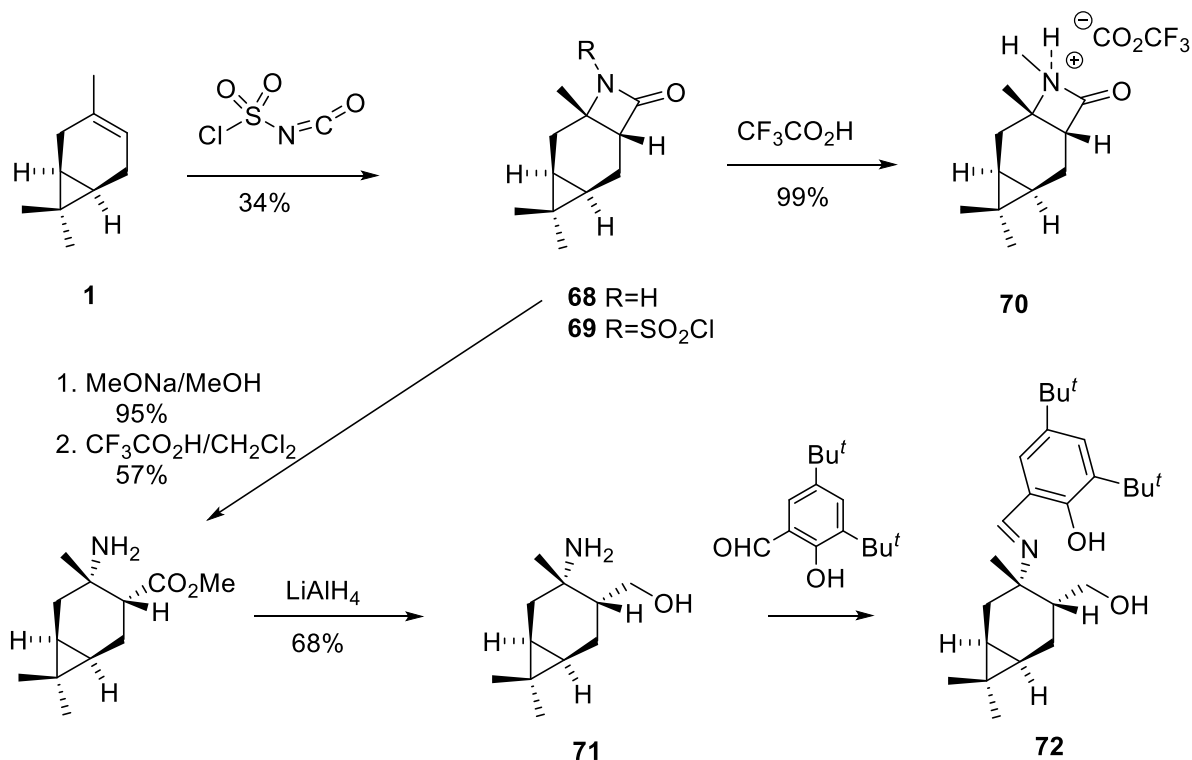


Рис. 1.30. Схема синтеза аминспиртов

Вместо ожидаемого продукта **68** с температурой плавления 108-111°C было выделено вещество **69** с т.пл. 66-67°C. Последовательная обработка сульфонил хлорида **69** Et₃N и H₂O привела к веществу **68**, реакция которого с трифторуксусной кислотой дала соль **70**. β -Лактам **68** в три стадии трансформирован в аминспирт **71**, который с 3,5-ди-*tert*-бутил-2-гидроксibenзальдегидом дал основание Шиффа **72** [86, 87].

Превращение олефина **1** в дисульфид **75** включала предварительное формирование *цис*-азиридина **73** (рис. 1.31) [88]. Установлена регио- и стереоселективность реакции раскрытия азиридинового цикла в соединении **73** под действием бензилтриэтиламмоний тетратиомолибдата **74**.

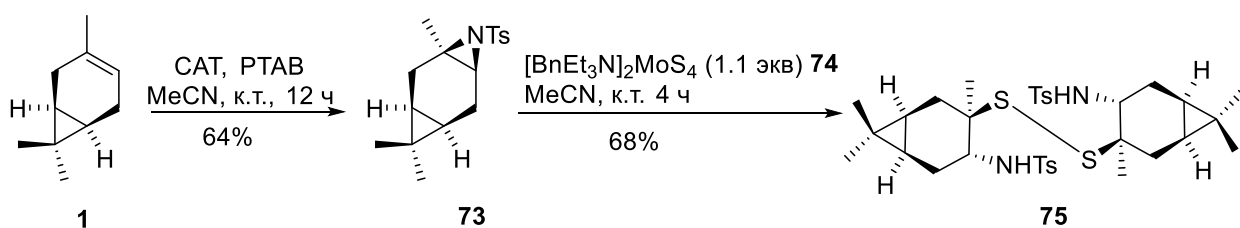


Рис. 1.31. Схема синтеза β -сульфонамидодисульфида

Другой тип дисульфидов каранового ряда синтезирован через нитрозохлорид **76** (рис. 1.32) [89]. Димер **76** взаимодействует достаточно гладко с $\text{NaSCH}_2\text{CH}_2\text{SNa}$ (i) и $\text{KSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SK}$ (ii) с образованием кетоксимов **77** (выход 85%) и **79** (выход 60%), соответственно. Показано, что циклизация последних веществ лишь под действием 50% KOH в условиях межфазного катализа дает макроциклы **78**, **80**, однако выхода не превысили 10-30%.

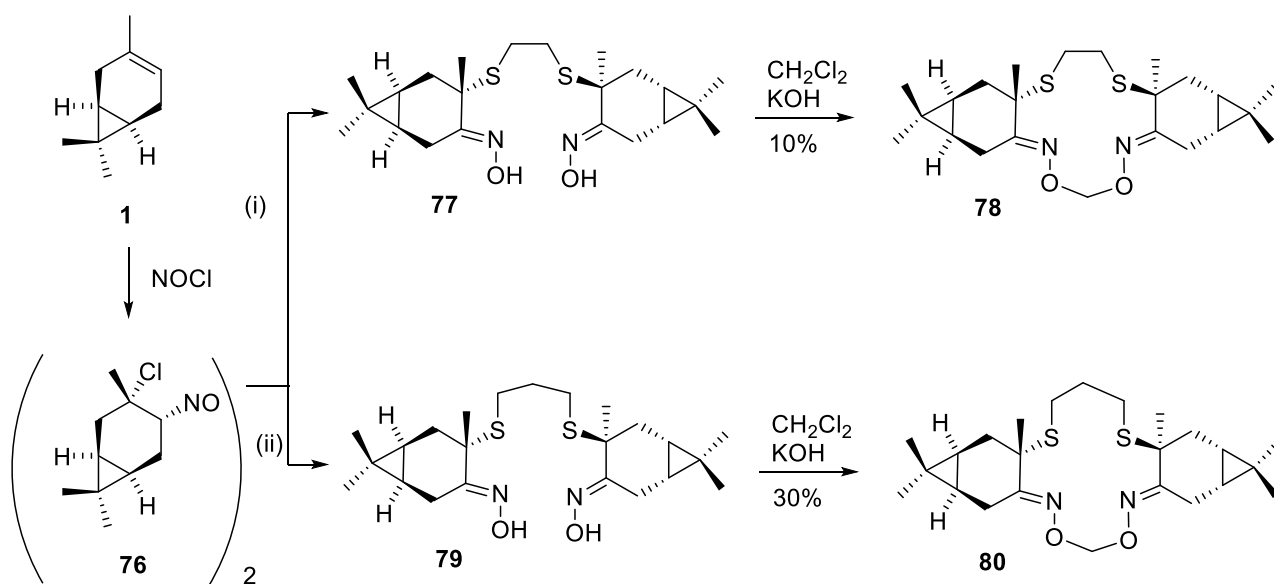


Рис. 1.32. Схема синтеза макроциклов

Нитрозил хлорид **76** при обработке с ацетонциангидрином превращается в кетоксим **81** (рис. 1.33) [90]. Функционализированные кетоксимы структуры **82-85** синтезированы из димера **76** и этиловых эфиров аминокислот, соответствующих [91].

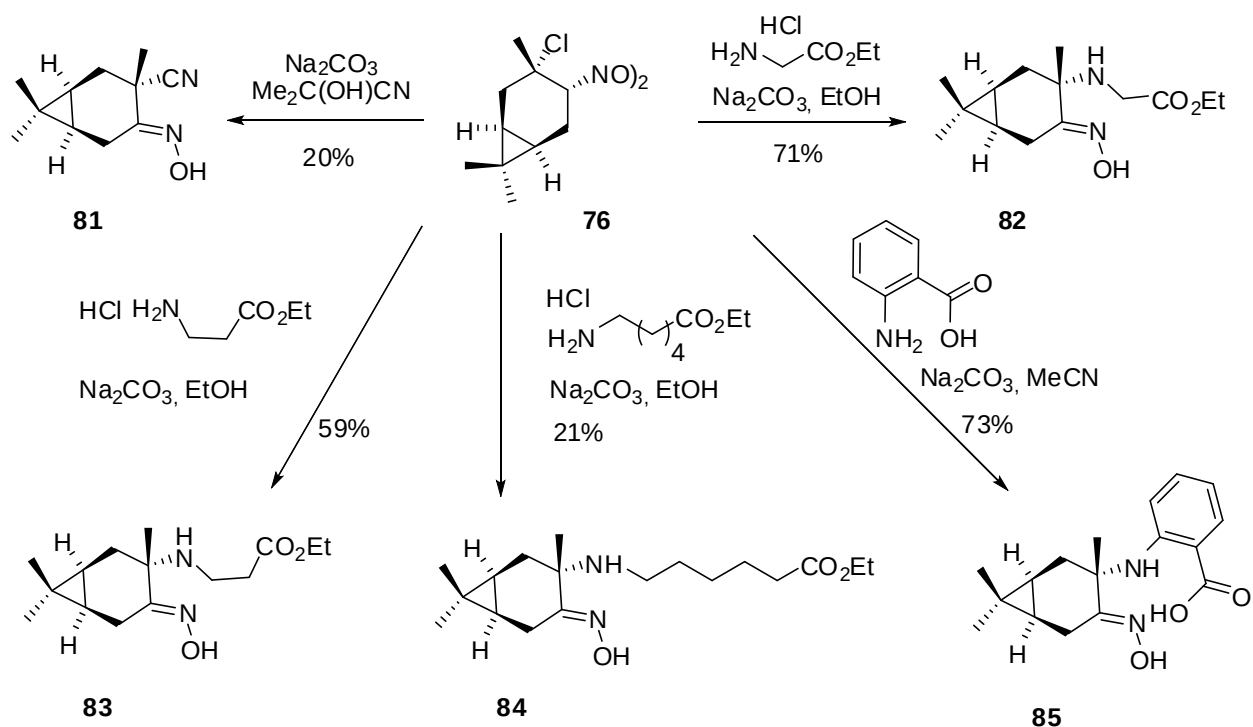


Рис. 1.33. Схема синтеза аминокислот

Следует также упомянуть о производном имидазола **86** и бензотриазола **87**, образующихся при взаимодействии вещества **76** с имидазолом и бензотриазолом (рис. 1.34) [92].

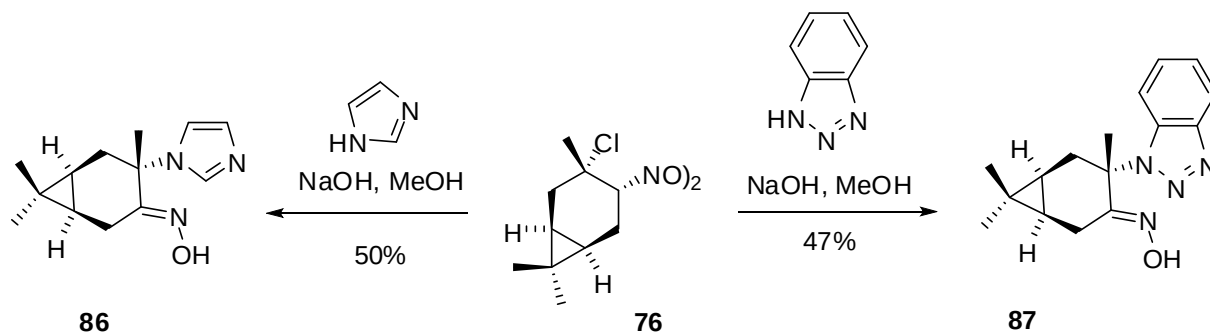


Рис. 1.34. Схема синтеза оксимов

Аминокетоксимы **88**, **89** могут быть синтезированы взаимодействием димера **76** с аммиаком и диметиламиноом, соответственно (рис. 1.35) [93, 94]. Диметиламинокетоксим **89** превращен в эфир **90** реакцией с эпихлоргидрином (выход 64%). Раскрытие оксиранового цикла **90** аминогексаном, морфолином, пиперазином и кетоксимом **88** проходит с образованием неразделимой смеси спиртов **91-94**, выход которых не превысил 52%.

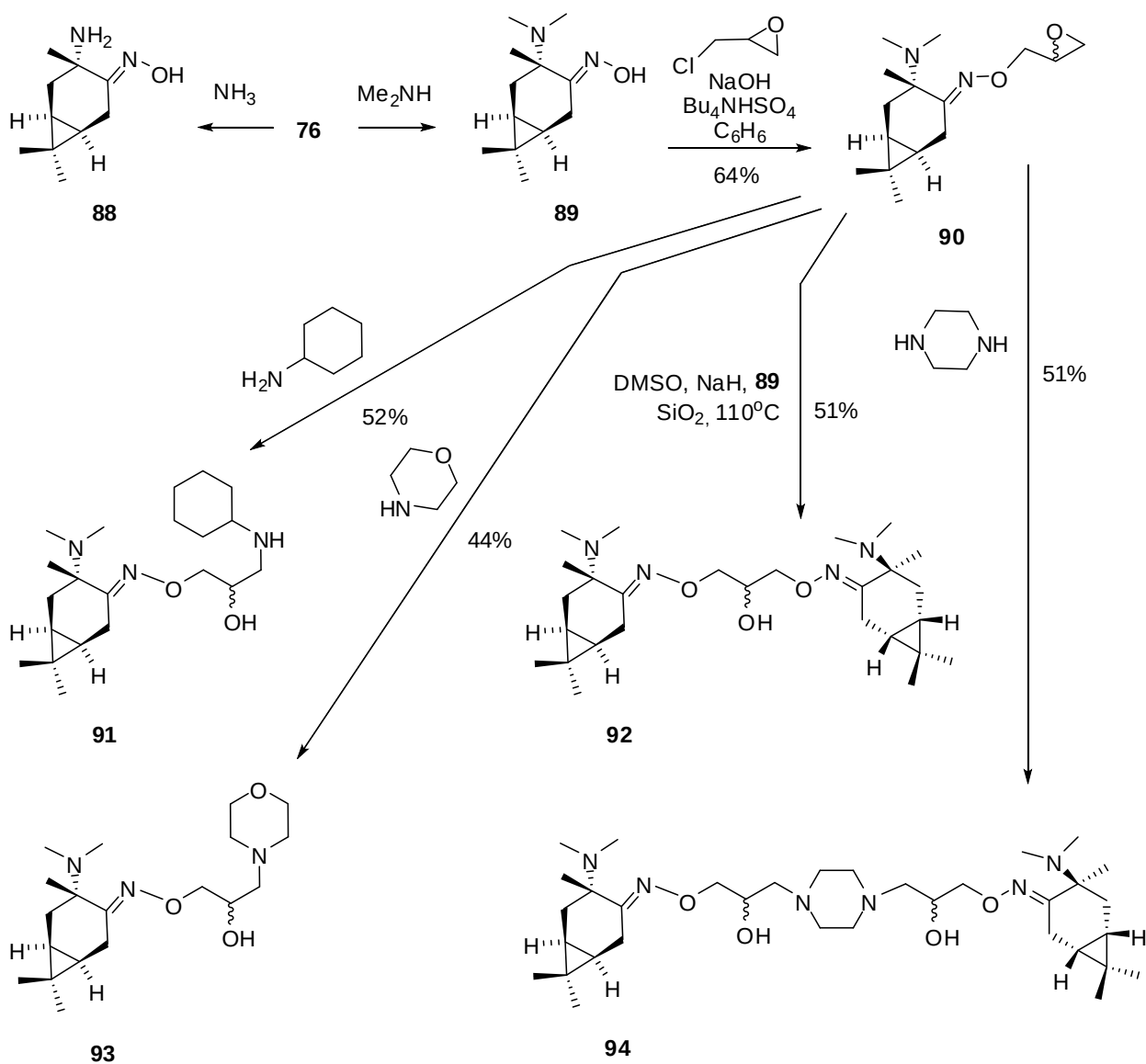


Рис. 1.35. Схема синтеза замещённых оксимов каранового ряда

В условиях микроволнового облучения эпоксида **2** с тиолатами натрия с высокими выходами (75-95%) образуются β -гидроксисульфиды **95-99** (рис. 1.36) [95].

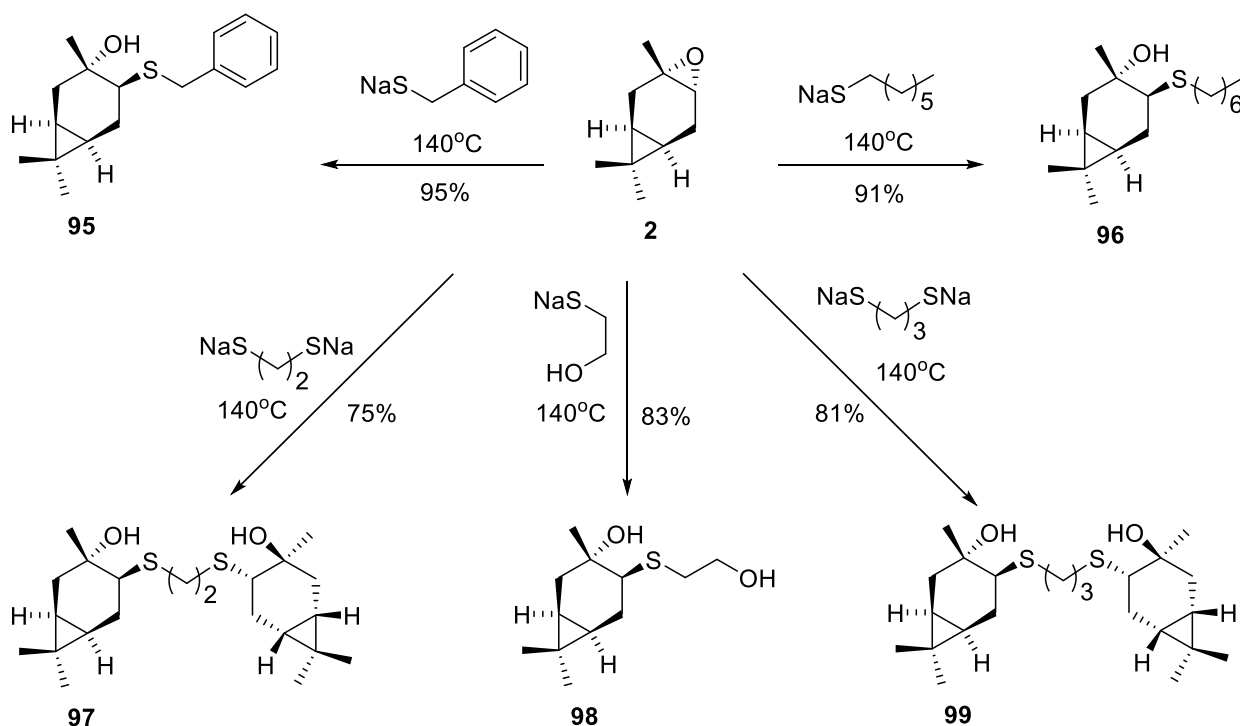


Рис. 1.36. Схема синтеза β -гидроксисульфидов каранового ряда

Описан метод получения азидоселенида **100** (рис. 1.37) [96]. Реакция проходит региоселективно согласно правилу Марковникова с образованием *транс*-диаксиального продукта.

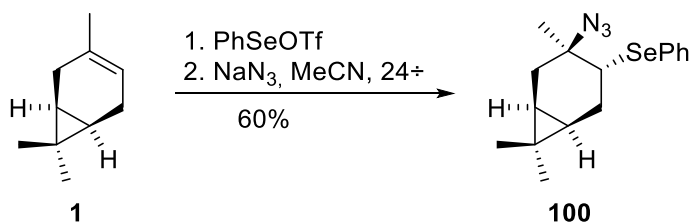


Рис. 1.37. Схема синтеза β -азидоселенида каранового ряда

Менее селективно проходит раскрытие окиси **2** азидом натрия в присутствии хлористого аммония (рис. 1.38) [97]. Повысить выход азида **102** до 65% удалось при проведении реакции в водной уксусной кислоте. Региоселективность реакции может быть объяснена первоначальным протонированием окисного цикла, что приводит к формированию положительного заряда на третичном углеродном атоме и как следствие нуклеофильной атаке азид иона подвергается более замещенный α -углеродный атом. Раскрытие азиридина **105** азидом натрия, катализируемое хлористым церием высокоселективно, однако общий выход аминоксидов **103**, **104** не превысил 37%.

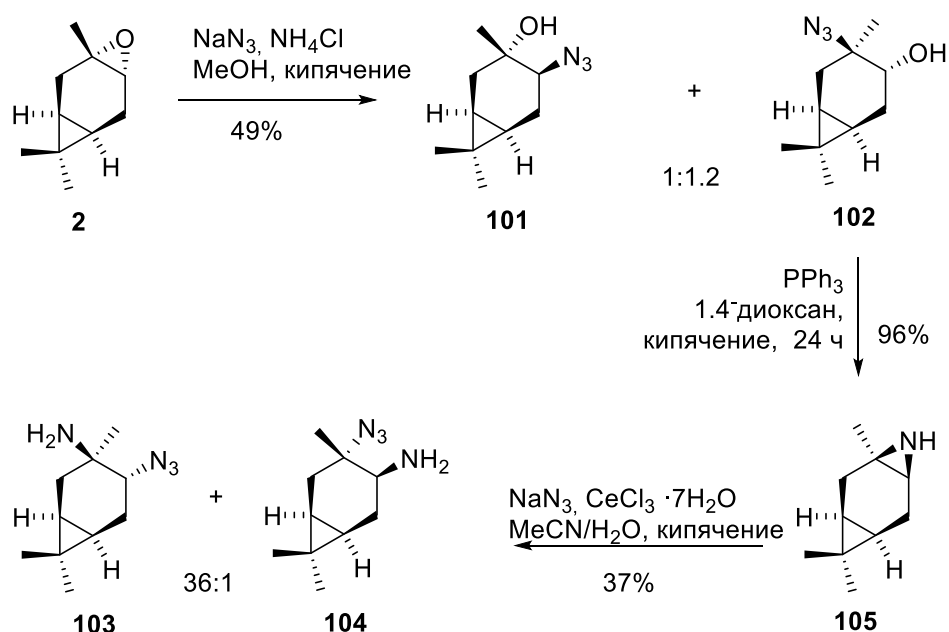


Рис. 1.38. Схема превращений окиси **2** в аминоазиды

Равная смесь изомерных азидов **106**, **107** синтезирована на основе эпоксида **3** (рис. 1.39) [97]. Последние азиды трансформированы в азиридин **110** при участии трифенилфосфина. Наблюдалась разница в реакционной способности: в случае азидоспирта **106** формирование азиридина проходило при комнатной температуре, тогда как для превращения азидоспирта **107** в целевой продукт требовалось длительное кипячение в 1,4-диоксане. Следует отметить, что синтез диастереоселективный, так как изомерные азидоспирты дают один и тот же продукт, который при взаимодействии с азидом натрия, в присутствии хлористого церия дал смесь веществ **108**, **109**.

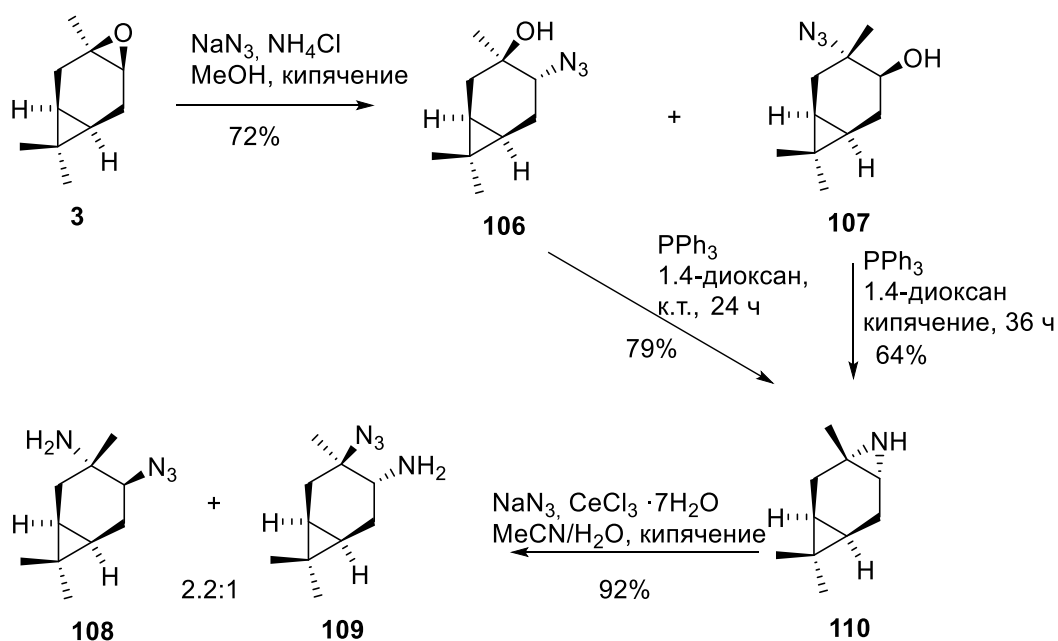


Рис. 1.39. Схема превращений окиси **2** в аминоазиды

В литературе описан синтез β -гидроксифенилселенида **112** из эпоксида **2** по схеме, представленной на рис. 1.40 [98]. Варьированием исходной соли селена с хорошими выходами возможно синтезировать селенид **111** или диселенид **113**.

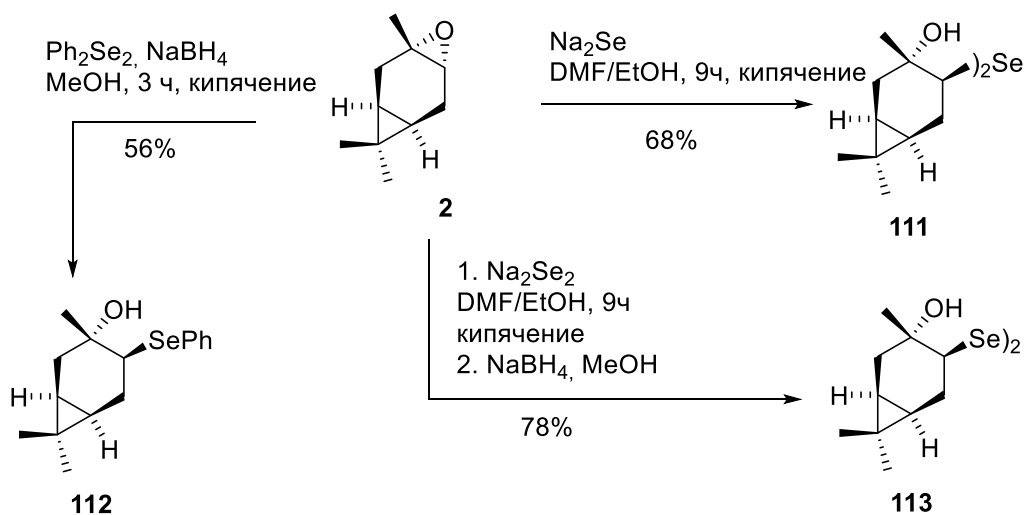


Рис. 1.40. Схема синтеза β -гидроксиселенидов

Аналогичный подход в приложении к эпоксиду **3** позволил авторам цитируемой работы синтезировать селениды структуры **114-116** (рис. 1.41). Реакция взаимодействия окиси **3** с дифенилдиселенидом протекает более гладко по сравнению с **2** (выход 84% и

56%, соответственно). Следует отметить, что в случае продуктов **114**, **116** выхода ниже соответственно на 11% и 23%, чем у аналогично построенных веществ **111** и **113**.

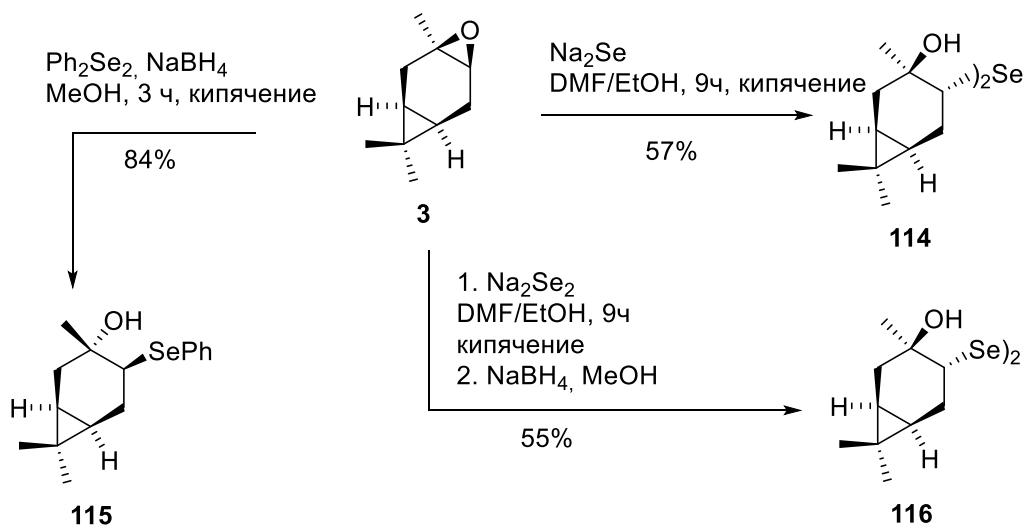


Рис. 1.41. Схема превращения окиси **3** в селениды

Взаимодействием эпоксида **117** с аминами синтезирована серия вторичных и третичных аминодиолов (рис.1.42) [99]. *N*-Бензиламинодиол **118с** приготовлен взаимодействием бензиламина с эпоскидом **117** аналогичным образом, что и третичные аминодиолы **118a**, **118b**, **118d-g**, тогда как *N*-метил производное **119a** и первичный амин **119b**, синтезированы в стандартных условиях гидрирования соответствующих *N*-бензил производных **118a**, **118с**. Реакция взаимодействия формалина с вторичными аминами проходит с высокими выходами с образованием 1,3-оксазинов **120a-d**. В отличие от предшественников **118с**, **118f**, **118g**, **119a**, оксазины **120a-d** проявили высокую индукцию (77-97% ee) в реакции асимметрического присоединения диэтилцинка к альдегидам.

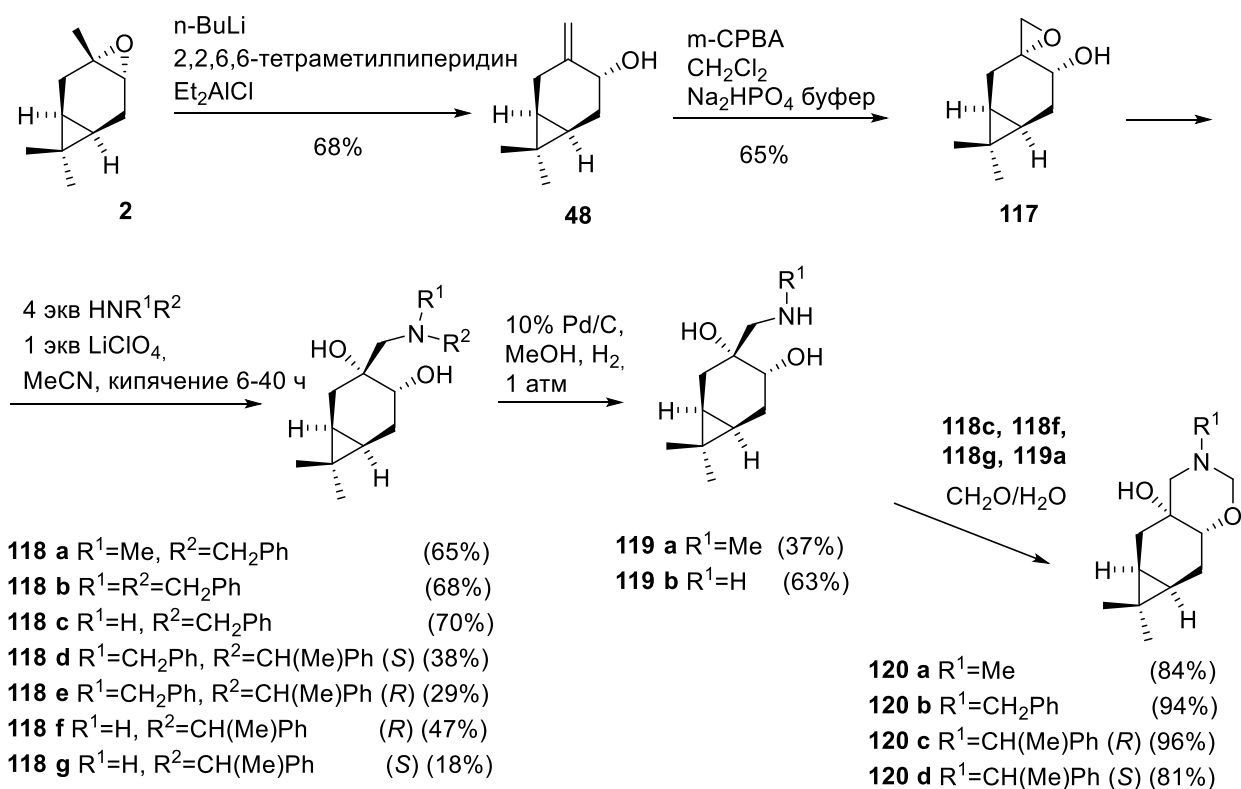


Рис. 1.42. Схема синтеза аминоспиртов

Метод синтеза гидроксиамида **121** основан на катализируемом OsO_4 взаимодействии монотерпена **1** с хлорамином Т в водном *трет*-бутаноле (рис. 1.43) [100]. Низкотемпературная обработка *n*-толуолсульфида **121** натрием в аммиаке с выходом 72% дает аминоспирт **122**. Алкилирование амида **121** йодистым метилом проходит с образованием продукта **123**, трансформированного во вторичный амин **124**.

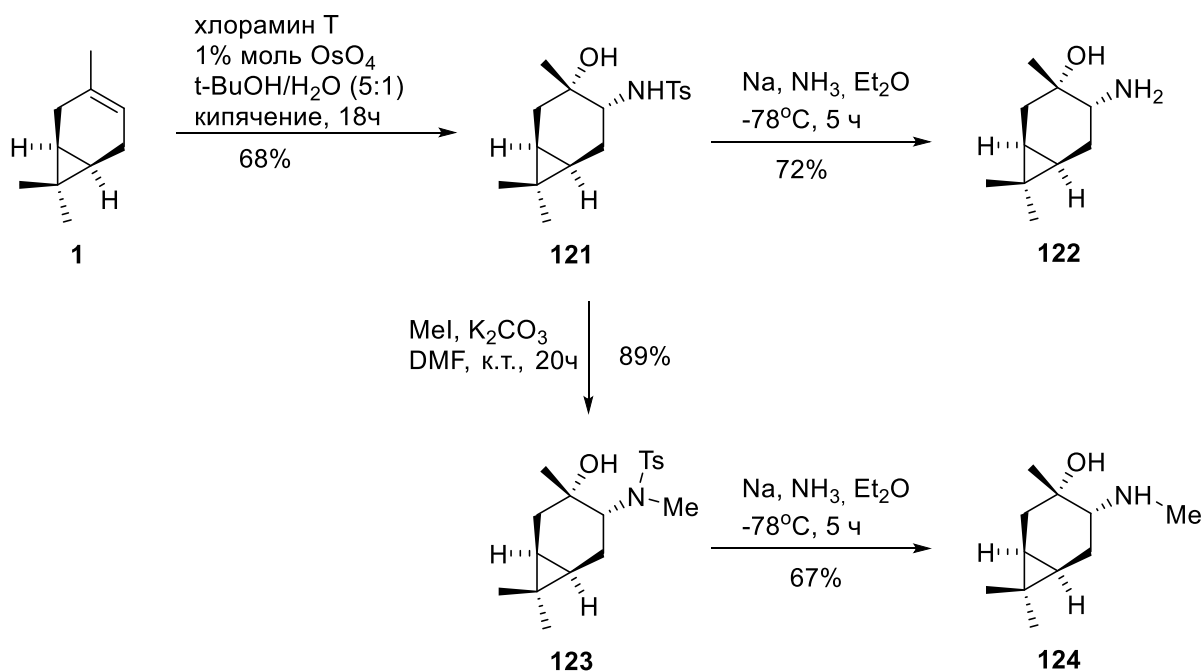


Рис. 1.43. Схема синтеза *цис*-аминоспиртов

Азидоспирты **101**, **102** [97] под действием LiAlH_4 в эфире восстанавливаются до *транс*-аминоспиртов **125**, **126** (рис.1.44) [101].

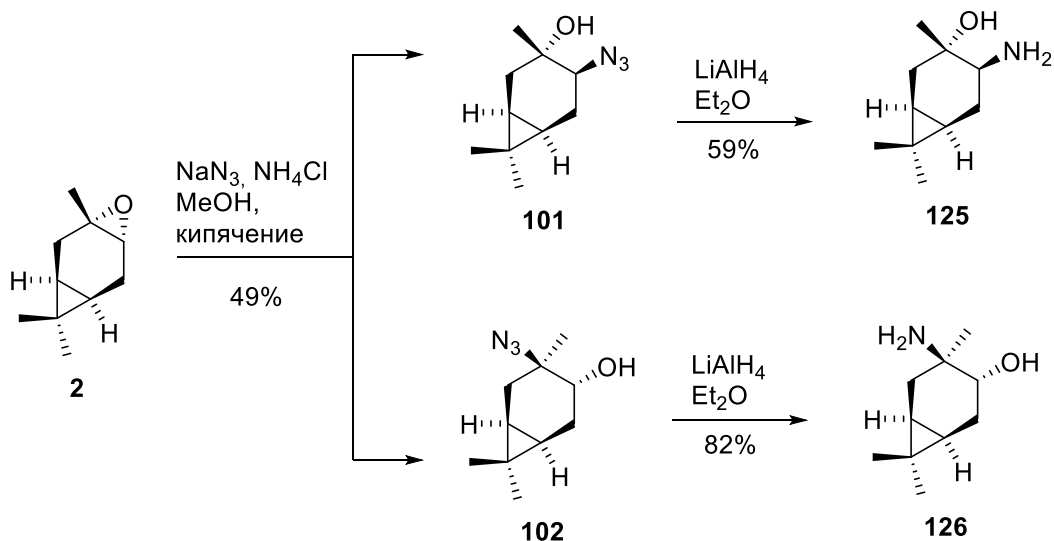


Рис. 1.44. Схема превращений окиси **2** в *транс*-аминоспирты

Этой же группой исследователей был описан синтез другой пары *транс*-аминоспиртов **127**, **128** на основе азидоспиртов **106**, **107** (рис. 1.45).

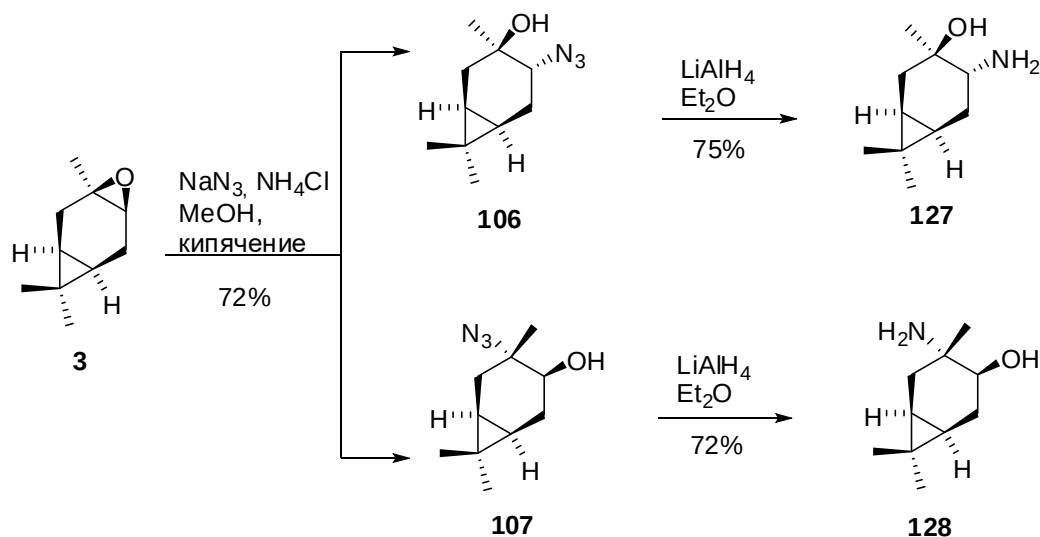


Рис. 1.45. Схема превращений окиси **3** в *транс*-аминоспирты

Синтезированные аминосспирты **125-128** исследовались в качестве катализатора асимметрической кросс-альдольной конденсации изатина с ацетоном, выходы и энантиомерная чистота продукта реакции представлены в табл. 1.4.

Таблица 1.4 Время реакции, выход и энантиомерная чистота 3-гидрокси-3-(2-оксопропил)индолин-2-она

№ п/п	Катализатор	Время (час)	Выход (%)	е _е (%)
1	125	50	95	77 (R)
2	126	100	60	5 (S)
3	127	96	95	49 (R)
4	128	120	74	0

Продукт реакции, катализируемой аминосспиртом **128** представлял собой рацемическую смесь (выход 74%), тогда как региоизомер **127** проявил асимметрическую индукцию до 49% е_е. Аналогичная закономерность наблюдалась при использовании другой пары индукторов. В случае вещества **125**, у которого аминогруппа при третичном атоме углерода, зарегистрирована самая высокая энантиоселективность, тогда как у катализатора **126** энантиоселективность не превысила 5%.

Успех в создании высокоэффективного металлокомплексного катализатора практически полностью зависит от правильного выбора хирального лиганда, а результативность последнего во многом обуславливается правильным выбором исходного хирального синтона. Это полностью справедливо для оптически активных

фосфорсодержащих соединений, в значительной степени определяющих современный облик каталитического асимметрического синтеза.

Предложено использование хиральных фосфорсодержащих индукторов на основе (+)-3-карена **1** (рис.1.46) [102]. Фосфорилированием диола **129** получены P*- хиральные фосфиты **130a**, **130b**. Синтез фосфита **130a** протекает с высокой селективностью (95% основного диастереомера). Следует отметить, что амидофосфит **130b** образуется в виде единственного стереоизомера.

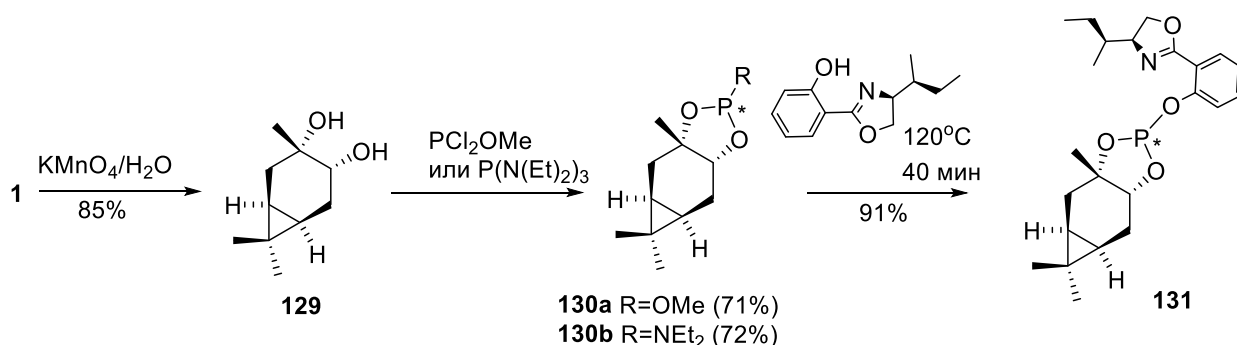


Рис. 1.46. Схема синтеза P*- хиральных фосфитов

Новые фосфиты были протестированы в энантиоселективном Pd-катализируемом сопряженном присоединении TsONa, диметилмалоната и пирролидина к (E)-1,3-дифенилаллилацетату. Независимо от природы лигандов и соотношения лиганд/Pd были зарегистрированы невысокие оптические выходы, тогда как уровень конверсии повысился до 71% в случае каталитической системы фосфит **130b**/Pd(allyl)Cl₂ в соотношении 1:2. Один из подходов к увеличению асимметризирующей активности лиганда может состоять в использовании соответствующих P,N-бидентатных соединений с дополнительными C*-стереоцентрами в периферийной азотсодержащей группе. С этой целью, используя амидофосфит **130b** был получен оксазолинофосфит **131**.

Соединение **131** по отношению к [Pd(allyl)Cl]₂ выступает как типичный P,N-бидентатный лиганд, формируя хелатный катионный комплекс, для которого установлена высокая хиральная индукция до 90% при конверсии 67% в реакции аллильного аминирования. В данном случае образуется R-энантиомер, тогда как предыдущие каталитические системы на основе лигандов **130a**, **130b** приводили к образованию преимущественно S-энантиомера. Применение в аллильном аминировании (E)-1,3-дифенилаллилацетата каталитической системы на основе оксазолинофосфита **131**

и пирролидина как нуклеофила привело к увеличению оптического выхода до 91% при 100-ной % конверсии (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата.

1.4. Выводы по главе 1

Таким образом, анализ литературы по данной теме показал, что:

- Функционализация (+)-3-карена приводит к продуктам с 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептановым остовом. Однако в ряде синтезов образуются трудноразделимые смеси веществ, в том числе с перегруппированным углеводородным скелетом, что в итоге, снижает выход целевых соединений.
- На настоящее время, широко исследовано эпексидирование исходного (+)-3-карена с использованием различных реагентов и условий, что подтверждается многочисленными научными работами.
- Подробно изучен синтез серу-, теллур- и селен- содержащих монозамещённых каранов, описано применение соответствующих производных в качестве индукторов хиральности.
- Описано получение ряда гидрокси- и карбонилфункционализированных каренов, нашедших применение в качестве душистых веществ и удобных синтонов.
- Раскрытие эпексидов каранового ряда различными серу-, азот- и селенсодержащих нуклеофилами позволяет получить соответствующие функционализированные каранолы, представляющие интерес для дальнейших исследований.
- Слабо исследованы пути синтеза изомерных аминоспиртов 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанового ряда раскрытием α -эпексида (+)-3-карена.
- Реакции кватернизации, солеобразования и алкилирования аминированных производных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов позволят создать серию структурно близких соединений, необходимых для изучения зависимости структура-свойство.
- Использование в медицинской химии монозамещённых ацетиленов и азидов является хорошей мотивацией для синтеза региоизомерных хиральных веществ, имеющих в своем скелете как природный бицикло[4.1.0]гептановый фрагмент, так и группы, потенциально определяющие биологические свойства.
- Учитывая вышесказанное, разработка новых методов селективного синтеза 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов, исследование их реакций с целью получения новых аминированных производных, остается актуальной и перспективной задачей.

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

В последние два десятилетия достигнут определенный прогресс в создании фармацевтических препаратов и агрохимикатов, однако известное явление привыкания ставит задачу в разработке новых и усовершенствованию 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 [103, 104]. Анализ литературных данных привел к заключению, что одним из перспективных направлений исследований является синтез аминоспиртов каранового ряда на основе эпоксида **2** [105].

2.1. Разработка метода синтеза α -3,4-эпоксикарана 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 [106]. Как отмечено выше, в ряде случаев, наряду с целевым продуктом **2** также наблюдалось образование диола **4**.

Ранее Al_2O_3 был предложен в качестве гетерогенного катализатора для эпоксидирования карвона, лимонена, терпинолена, α -терпинена и γ -терпинена с использованием безводной H_2O_2 [107]. 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 [108, 109] (рис. 2.1).

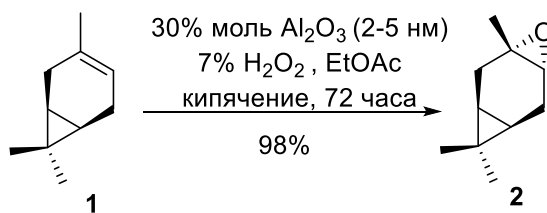


Рис. 2.1. Превращение монотерпена **1** в эпоксид **2**

Установлено, что при кипячении олефина **1** в 7% растворе H_2O_2 в AcOEt в присутствии 30 моль % Al_2O_3 (основной, II степени активности по Брокману) в течение 72 часов, при конверсии 30% образуется смесь **2** и диола **4** в соотношении 1:1. Также, проведено исследование по влиянию наноразмерной $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ на реакцию эпексидирования монотерпена **1**.

Показано, что в аналогичных условиях с использованием $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ размерностью 50 нм, при 56% конверсии исходного монотерпена **1** образуется исключительно эпексид **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.

В ИК-спектре исследованного образца эпексида **2** присутствуют полосы поглощения, характерные для эпекси-группы в области 1125, 1174 cm^{-1} и для *гем*-диметильной-группы в области 1377 cm^{-1} . В ЯМР ^1H спектре в области сильного поля характерными являются синглеты трех метильных групп (0.74 м.д., 1.02 м.д., 1.28 м.д.) и триплет-дублетные сигналы при 0.47 м.д и 0.55 м.д., Н-6 и Н-1 группы соответственно. Спектр дополняют четыре однопротонных сигнала двух метиленовых групп в области среднего поля при 1.51-2.32 м.д., которые дополняются триплетным сигналом протона Н-4 оксиранового цикла при 2.85 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигналы атомов углерода исследуемой молекулы при 55.9 м.д. и 58.2 м.д. также подтверждают наличие оксиранового цикла. Эти данные в сочетании с элементным анализом и данными хромато-масс-спектрологии однозначно приводят к структуре **2**. Результаты контроля селективности реакции эпексидирования (+)-3-карена **1** с использованием хромато-масс-спектрологии представлены на рисунке 2.2.

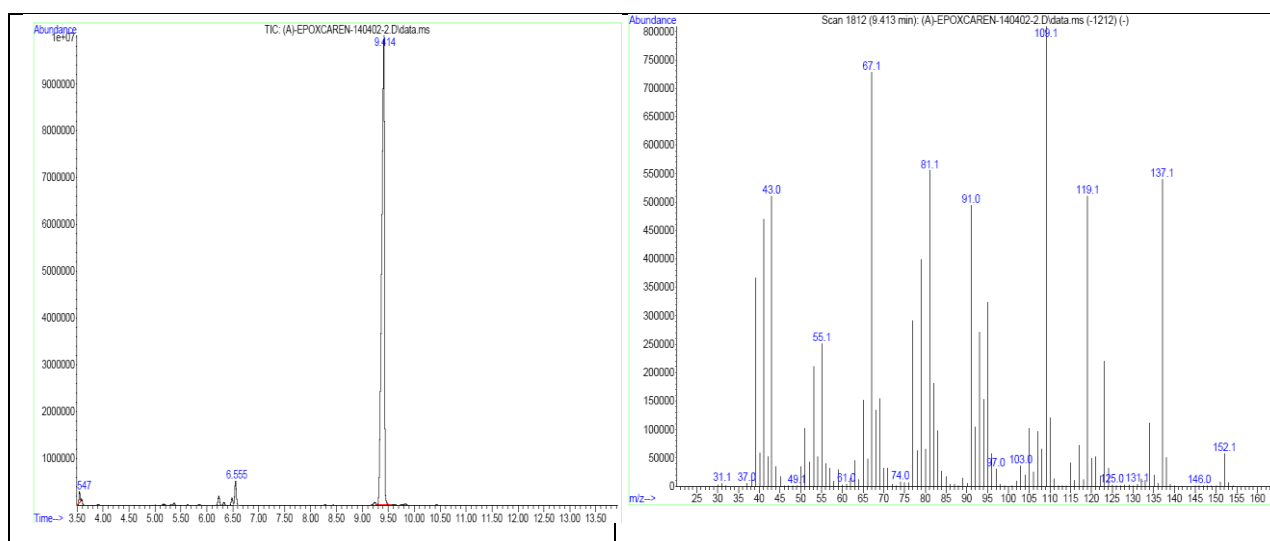


Рис. 2.2. Результаты контроля селективности образования эпексида **2**

Мы полагаем, что высокая эффективность каталитической системы с использованием Al_2O_3 2-5 нм, вероятно, обусловлена большим количеством кислотных центров (Al-OH_n) на единицу площади (рис. 2.3).

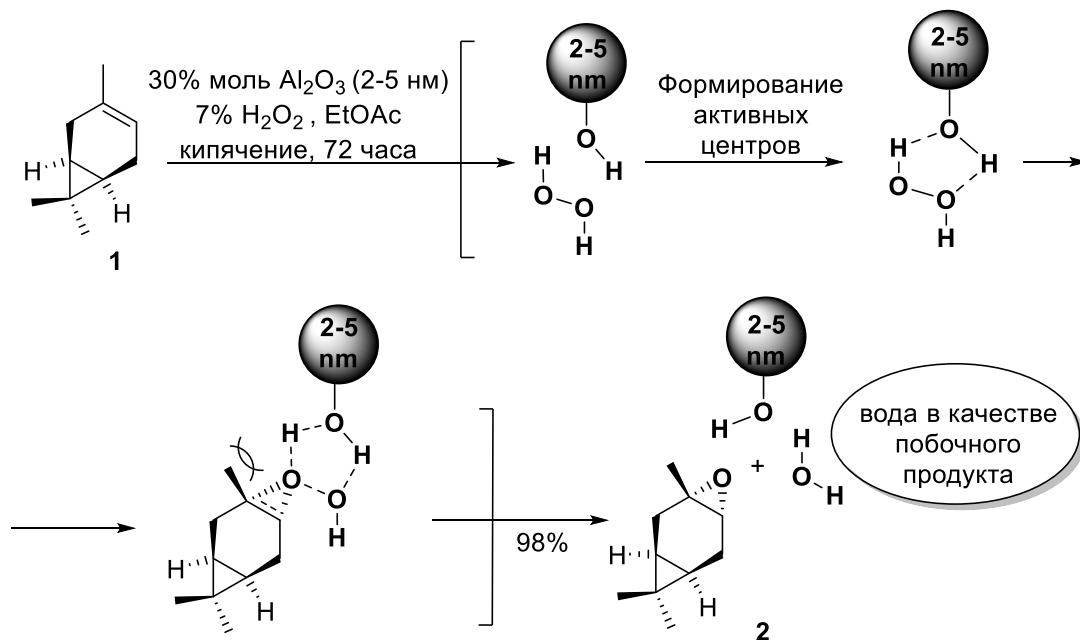


Рис. 2.3. Предполагаемый механизм реакции эпексидирования олефина 1

Гидроксильные функциональные группы Al-OH_n увеличивают электрофильный характер перекисного кислорода H_2O_2 с образованием активного промежуточного вещества, которое и атакует молекулу олефина с тыльной стороны вследствие стерического эффекта как С-10 метильной, так и *гем*-диметильной групп. Другая важная особенность процесса заключается в том, что молекула Al-OH_n может быть фактором стабилизации переходного состояния, и как следствие, активности каталитической системы. В этих взаимодействиях важную роль играют водородные связи. Следует отметить, что Al-OH_n принимает участие в образовании побочного продукта в виде молекулы воды, что безусловно является положительным моментом в создании экологически приемлемого процесса. 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. К настоящему времени предложено множество методов синтеза соединений данного класса, которые включают как конструкцию триазольного кольца, так и создание производных на основе 1,2,4-триазола.

Ранее был описан синтез каран-4-(пиперидил-1-ил)-3-ола нагреванием эпоксида **2** с водным раствором пиперидина в запаянной ампуле [110]. Представилось интересным изучить возможность функционализации 1,2,4-триазола и бензотриазола реакцией раскрытия оксиранового цикла вещества **2**, однако при проведении аналогичной реакции нами не были получены целевые продукты.

Установлено, что раскрытие эпоксида **2** может быть реализовано нагреванием в запаянной ампуле метанольного раствора смеси 1Н-1,2,4-триазола : метилат натрия (1.,2 : 1) при 180°C в течение 8 часов (рис. 2.4) [111]. Согласно данных ТСХ, образуется смесь веществ, три преобладающих из них удалось выделить хроматографически на колонке с SiO₂.

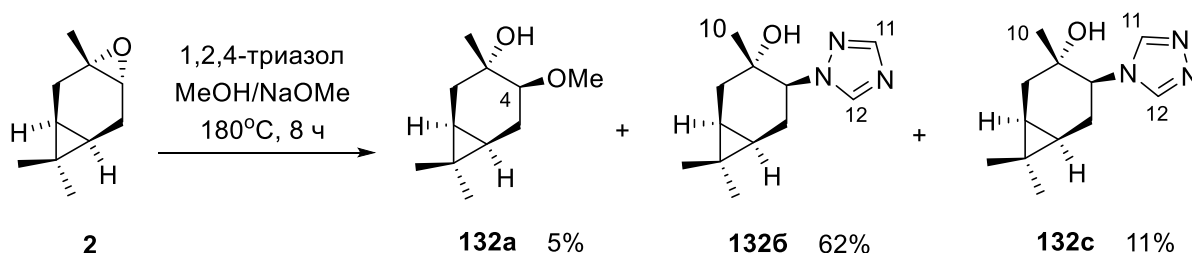


Рис. 2.4. Реакция взаимодействия эпоксида **2 с 1,2,4-триазолом**

Наименее полярным из них оказался маслообразный продукт, в ИК-спектре которого присутствуют полосы поглощения, характерные для простого эфира в области 1135 см⁻¹, *гем*-диметильной-группы в области 1374 см⁻¹ и ОН-группы в области 3335 см⁻¹, что подтверждается наличием в ЯМР ¹H спектре шестипротонного и двух трехпротонных синглетных сигналов при 1.01 м.д., 1.17 м.д., 3.24 м.д. Наличие в ЯМР ¹H спектре однопротонного дублет-дублет-дублетного сигнала в области 2.92 м.д. в сочетании с однопротонным уширенным синглетным сигналом при 2.04 м.д. указывает на то, что первый сигнал принадлежит СН группе, тогда как второй протон локализован при четвертичном атоме углерода и принадлежит ОН-группе. Эти данные дополняются сигналами углеродных атомов в ЯМР ¹³C спектре при 14.7 м.д., 25.3 м.д., 28.9 м.д., 56.8 м.д. и 80.7 м.д. На основании этих данных в сочетании с элементным анализом,

исследованному образцу приписана структура (1*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-4-метокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ола **132a**.

Вторым по полярности продуктом, вымытым с колонки, также было маслообразное вещество, охарактеризованное спектрально. В его ИК-спектре есть полосы, характерные для *гем*-диметильной, гидроксильной и C=N групп, а в ЯМР ¹H спектре трехпротонные сигналы метильных групп (при 0.66 м.д., 1.04 м.д., 1.06 м.д.), однопротонный сигнал OH группы (при 3.17 м.д.), дополняются синглетными сигналами 1,2,4-триазольного фрагмента (при 7.90 м.д. и 8.07 м.д.). На присутствие последнего фрагмента указывает наличие характеристичных сигналов в ЯМР ¹³C спектре двух углеродных атомов при 142.9 м.д. и 151.5 м.д., что в итоге приводит к структуре (+)-(1*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3,7,7-триметил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)бицикло[4.1.0]гептан-3-ола **132б**, полученного с 62% выходом.

Самым полярным продуктом оказался кристаллический (-)-(1*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3,7,7-триметил-4-(4*H*-1,2,4-триазол-1-ил)бицикло[4.1.0]гептан-3-ол **132с** (выход 11%). В его инфракрасном спектре присутствуют характеристичные полосы гидроксильной, C=N, и *гем*-диметильной группы. Отличительной чертой ЯМР ¹H спектра **132с** является, то, что наряду с сигналами трех метильных, двух метиленовых и трех метинных групп, в области слабого поля резонирует двухпротонный синглетный сигнал при 8.20 м.д., тогда как в ЯМР ¹³C спектре в области слабого поля зарегистрирован единый сигнал углеродных атомов C-11 и C-12 при 142.3 м.д. Таким образом, установлен уровень селективности реакции взаимодействия α-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 исходного бензотриазола, возможно образование двух изомерных продуктов по гетероциклическому фрагменту, тогда как в части 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептана можно ожидать существование четырех оптически деятельных изомеров.

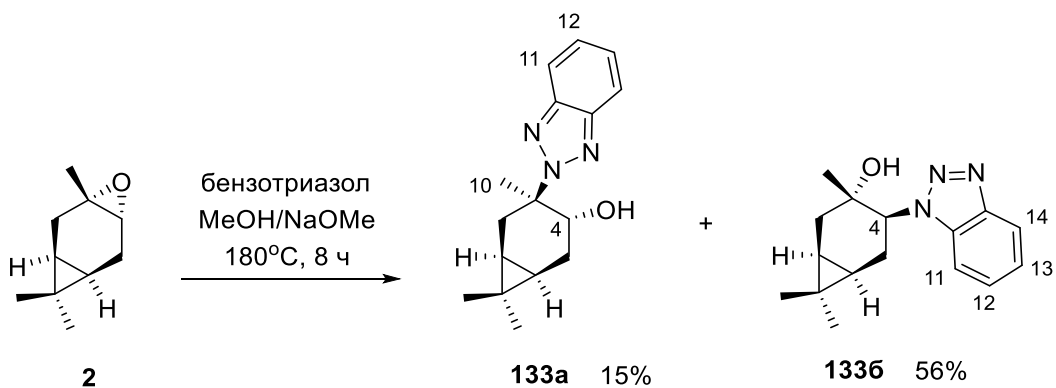


Рис. 2.5. Реакция взаимодействия эпоксида 2 с бензотриазолом

Необходимо отметить, что раскрытие эпоксида **2** бензотриазолом привело лишь к двум продуктам с общим выходом 71%, элементный анализ которых был практически идентичным (рис. 2.5). В ИК-спектре минорного кристаллического продукта, выделенного с выходом 15%, имеются характерные частоты ОН группы (3346 см^{-1}), *гем*-диметильной группы (1375 см^{-1}) и замещенного бензотриазола ($1234, 1458\text{ см}^{-1}$). В ЯМР ^1H спектре проявляются мультиплетный сигнал двух метинных водородов циклопропанового кольца в области 0.89 м.д., сигналы *гем*-диметильной группы при 1.00 и 1.04 м.д., метила при атоме углерода С-3 (1.78 м.д.), четырех однопротонных сигналов обеих метиленовых групп при 1.67 м.д., 1.95 м.д., 2.18 м.д., 2.81 м.д., уширенного синглетного однопротонного сигнала ОН группы при 4.25 м.д., которые дополняется однопротонным сигналом при 4.32 м.д. Расщепление последнего сигнала в виде дублет-дублет-дублета указывает на окружение протона другими соседними протонами и принадлежит метинному протону при атоме углерода С-4. Наличие лишь двух двухпротонных дублет-дублетных сигналов ароматических протонов при 7.36 м.д., 7.84 м.д. связано с симметричностью бензотриазольного фрагмента, которое может быть в случае (-)-(1*R*,3*S*,4*R*,6*S*)-3-(2*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-2-ил)-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]-гепт-3-ола **133a**. Строение этого соединения также подтверждено данными спектра ЯМР ^{13}C . Характерным в этом спектре является то, что в нем присутствуют только три сигнала шести атомов углерода при 118.0 м.д. (С-11, С-11'), 126.3 м.д. (С-12, С-12'), 143.3 м.д. (С-13, С-13'), что указывает на симметрию гетероциклического фрагмента.

Вторым веществом, выделенным после реакции эпоксида **2** с бензотриазолом, было кристаллическое соединение с т. пл. 140°C , структура которого доказана спектральными и аналитическими данными. В его ИК-спектре имеются характеристичные частоты при 742 см^{-1} (C=C), 1045 см^{-1} (C-O), 1239 см^{-1} (C-N), 1373 см^{-1} (Me_2C), 1458 см^{-1} (аром), 2939 см^{-1}

(CH), 3229 см⁻¹ (OH). В спектре ЯМР ¹H сигналы в сильном поле трех метильных групп при 0.64 м.д., 1.10 м.д., 1.14 м.д., двух метинных групп циклопропанового кольца при 0.95 м.д., и двух метиленовых групп при 1.51 м.д., 2.01 м.д., 2.38 м.д. дополняются дублет-дублетом протона при атоме углерода C-4, что в сочетании с ароматическими протонами при 7.47 м.д., 7.74 м.д., 8.03 м.д. приводят к структуре **133б**. Строение (-)-(1S,3S,4S,6R)-4-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ола **132б** также доказано данными спектра ЯМР ¹³C, в котором зафиксированы сигналы шестнадцати атомов углерода при 15.0 м.д. (C-9), 17.6 м.д. (C-1), 19.3 м.д. (C-7), 21.8 м.д. (C-6), 24.2 м.д. (C-5), 25.3 м.д. (C-10), 28.2 м.д. (C-8), 35.0 м.д. (C-2), 65.7 м.д. (C-4), 75.0 м.д. (C-3), 110.9 м.д. (C-14), 119.4 м.д. (C-11), 124.2 м.д. (C-12), 127.3 м.д. (C-13), 134.5 м.д. (C-15), 144.9 м.д. (C-16).

Одновременно с нами, другие авторы [105] также исследовали реакцию взаимодействия вещества **2** с бензотриазолом, но в условиях микроволнового облучения. Следует отметить, что вещество **132а** не было описано ранее, тогда, как физико-химические константы вещества **132б** согласуются с приведенными в литературе [105].

Синтезированные соединения **132б**, **132с**, **133а**, **133б** протестированы группой профессора Кристофа Панкейка 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. Региоизомеры **132б**, **132с** проявляют близкий уровень цитотоксичности (CC₅₀ = 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 с гетероциклическим заместителем при C-3 углеродном атоме. Это же соединение повлияло на репликацию вирусов в тех же концентрациях (IC₅₀ = 0.075 мМ), что и препарат Диданозин, относящийся к классу ингибиторов обратной транскриптазы и используемый для лечения ВИЧ/СПИДа.

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

Показано, что для синтеза оптически активных веществ могут быть использованы производные монотерпена **1** [16, 102, 112-115]. Одним из перспективных направлений исследований являются хиральные ионные жидкости [116, 117], нашедшие различное применение [118], в том числе в качестве биоактивных веществ [119]. В литературе описано несколько примеров хиральных ионных жидкостей имидазольного ряда из линейных и циклических монотерпеноидов [120-122] в большинство из которых были синтезированы с целью получения оптически активных терпенилгалогенидов вовлекаемых далее в реакцию кватернизации.

Продолжая исследования сотрудников нашей лаборатории [123] по превращению (+)-3-карена **1** в оптически активные ионные жидкости исследовалась реакция взаимодействия эпоксида **2** с 1*H*-имидазолом в присутствии NaOMe (рис. 2.6) [124, 125]. При проведении реакции в аналогичных условиях, обсужденных в главе 2.1 для 1,2,4-триазола, основным продуктом оказался (1*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-4-(1*H*-имидазол-1-ил)-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол **134** (выход 65%). Также была исследована возможность проведения данной реакции в условиях микроволнового излучения. Следует отметить сокращение времени протекания реакции до 2 часов без изменения выхода целевого продукта.

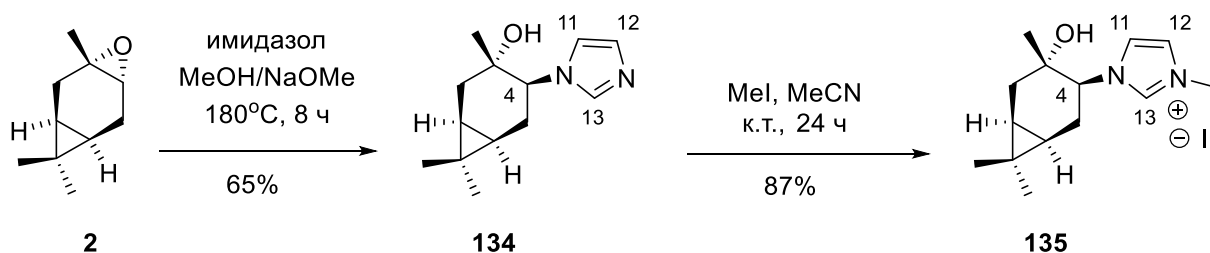


Рис. 2.6. Синтез производных имидазола из эпоксида **2**

В его ИК-спектре есть полосы при 730 см⁻¹ (C=C), 1075 см⁻¹ (C-O), 1229 см⁻¹ (C-N), 1375 см⁻¹ (Me₂C), 2939 см⁻¹ (CH), 3190 см⁻¹ (OH). Спектр ЯМР ¹H соединения **134** содержит характеристичные мультиплетные однопротонные сигналы СН групп циклопропанового фрагмента при 0.79 м.д., 0.94 м.д., трехпротонные синглетные сигналы *гем*-диметильной группы (при 0.74 м.д. и 1.03 м.д.), метила C-10 (при 1.05 м.д.), мультиплетные сигналы обеих метиленовых групп в области 1.25 м.д. и 2.05 м.д., сигнал

ОН группы при 4.89 м.д., три однопротонных сигнала гетероциклического фрагмента при 6.88 м.д., 6.96 м.д., 7.49 м.д. и дублет-дублетный сигнал при 4.14 м.д. протона при атоме углерода С-4. В спектре ЯМР ^{13}C в области сильного и среднего поля наблюдаются восемь сигналов атомов углерода 15.0 м.д. (С-8), 17.4 м.д. (С-1), 18.4 м.д. (С-7), 23.0 м.д. (С-6), 24.1 м.д. (С-5), 25.0 м.д. (С-10), 28.1 м.д. (С-9), 35.5 м.д. (С-2), 65.6 м.д. (С-4), 73.5 м.д. (С-3), которые дополняются тремя сигналами в слабом поле при 118.0 м.д. (С-11), 128.0 м.д. (С-12) и 136.0 м.д. (С-13). Эти данные, в сочетании с данными элементного анализа указывают на структуру **134**.

Далее исследовалось влияние природы алкилгалогенидов на выход и агрегатное состояние имидазольных солей на основе имидазола **134**. Установлено, что кватернизация имидазола **134** йодистым метилом в растворе ацетонитрила проходит с образованием маслообразного продукта **135**. Строение его было установлено на основании данных спектрального и элементного анализа. В ИК-спектре вещества **135** имеются интенсивные сигналы при 750, 2090 см^{-1} ($\text{CH}=\text{CH}$), 1047 см^{-1} (С-О), 1375 см^{-1} (Me_2C), 1620 см^{-1} (С=N), 2800 см^{-1} (CH_2) и 3356 см^{-1} (ОН). Отличие ЯМР ^1H спектра вещества **135** от исходного каранимидазола **134** состоит в смещении сигналов протонов характеристичных групп, таких как *gem*-диметильная группа, ОН группа, протона при атоме углерода С-4 и самого имидазольного фрагмента в более слабое поле до 0.80 м.д., 1.02 м.д., 5.11 м.д., 7.40 м.д., 7.49 м.д., 9.54 м.д., и появлением дополнительного трехпротонного синглетного сигнала метильной группы при 4.08 м.д. Особенностью спектра ЯМР ^{13}C вещества **135** является смещение сигналов в более слабое поле: С-8 углеродного атома с 15.0 м.д. до 15.5 м.д., С-1 углеродного атома с 17.4 м.д. до 17.8 м.д., С-7 углеродного атома с 18.4 м.д. до 19.4 м.д., С-6 углеродного атома с 23.0 м.д. до 23.1 м.д., С-2 углеродного атома с 35.5 м.д. до 36.0 м.д., С-4 углеродного атома с 65.6 м.д. до 68.1 м.д., С-11 углеродного атома с 118.0 м.д. до 121.9 м.д., С-13 углеродного атома с 136.0 м.д. до 136.8 м.д., которое сочетается с явлением смещения в более сильное поле сигналов С-5 углеродного атома с 24.1 м.д. до 24.0 м.д., С-9 углеродного атома с 28.1 м.д. до 28.0 м.д., С-3 углеродного атома с 73.5 м.д. до 73.0 м.д., С-12 углеродного атома с 128.0 м.д. до 123.1 м.д., сохранением положения С-10 углеродного атома при 25.0 м.д. и появлением сигнала С-14 углеродного атома при 37.4 м.д.

Замена йодистого метила на йодистый этил в реакции кватернизации **134** не повлияла на скорость реакции, тогда как выход гомолога увеличился по сравнению с таковым для йодида **135** (рис. 2.7). Согласно спектральным данным молекула

представляет собой продукт с гетероциклическим, этильным и гидрокситриметилбицикло[4.1.0]гептановым фрагментами.

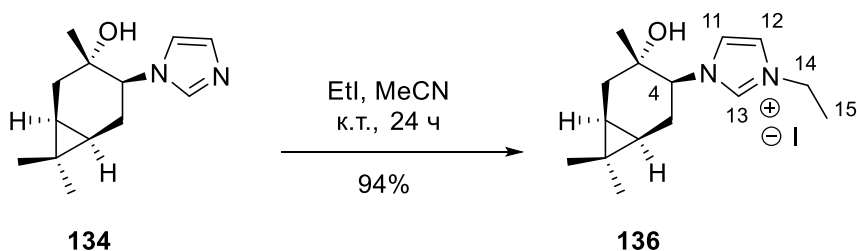


Рис. 2.7. Синтез соли имидазола **136**

Отличительной чертой ЯМР ^1H спектра исследованного вещества по сравнению с таковым для продукта **135** является исчезновение синглетного трехпротонного сигнала метила при 4.08 м.д. и появлении характерных для этильного радикала триплетного трехпротонного сигнала при 1.60 м.д. в сочетании с квартетным двухпротонным сигналом при 4.43 м.д. Эти данные дополняются ИК-спектром исследованного вещества, имеющего характеристичные полосы при 731 см^{-1} ($\text{C}=\text{C}$), 1076 см^{-1} ($\text{C}-\text{O}$), 1239 см^{-1} ($\text{C}-\text{N}$), 1376 см^{-1} (Me_2C), 2939 см^{-1} (CH), 3350 см^{-1} (OH), 3360 см^{-1} ($-\text{N}=\text{}$), 3396 см^{-1} ($=\text{N}^+$). Эти данные в сочетании с результатами элементного анализа однозначно приводят к структуре (-)-1-{(1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил}-3-этил-1H-имидазол-3-ийм йодида **136**.

Маслообразный гомолог **137** синтезирован с выходом 67% взаимодействием имидазола **134** с йодистым пропилом (рис. 2.8). Присутствие в области сильного поля, как в ЯМР ^1H спектре триплетного трехпротонного сигнала при 0.85 м.д., и двухпротонных квартет-триплетного и квартетного сигналов в области 1.81 м.д. и 4.14 м.д., так и в ЯМР ^{13}C спектре сигналов при 10.8 м.д., 23.3 м.д., 50.8 м.д., указывает на то, что в исследуемой молекуле имеется пропильная группа. Более того, строение продукта подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектроскопии. В последнем спектре зафиксированы колебания в области 749 см^{-1} ($\text{C}=\text{C}$), 1046 см^{-1} ($\text{C}-\text{O}$), 1243 см^{-1} ($\text{C}-\text{N}$), 1373 см^{-1} (Me_2C), 2967 см^{-1} (CH), 3353 см^{-1} (OH).

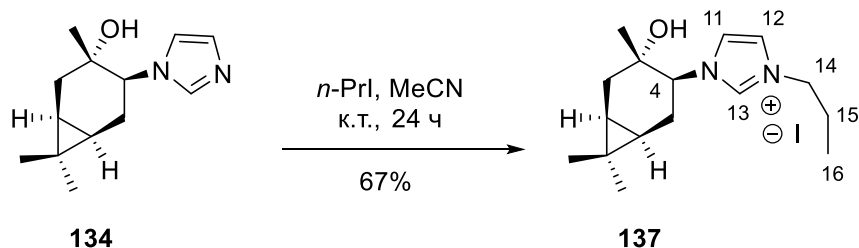


Рис. 2.8. Синтез соли имидазола 137

Определённый интерес представляла возможность синтеза и исследования физико-химических свойств бутил- замещенного аналога. С этой целью в реакцию кватернизации имидазола **134** был вовлечен бромистый бутил (рис. 2.9). Как и предыдущие соли, бромид имидазолия **138** при комнатной температуре представляет собой вязкое масло, строение которого подтверждается спектральными данными.

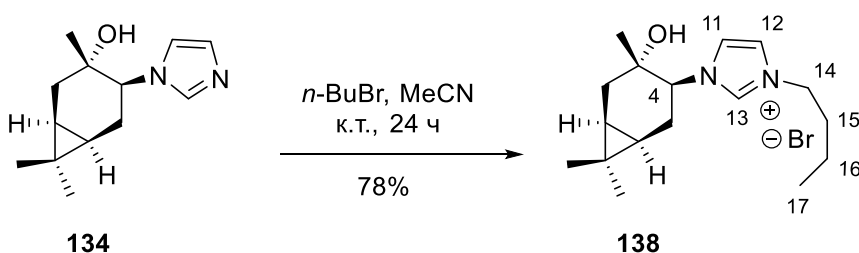


Рис. 2.9. Синтез соли имидазола 138

В его ИК-спектре имеются полосы при 752 см^{-1} , 1078 см^{-1} , 1236 см^{-1} , 1376 см^{-1} и 2937 см^{-1} , принадлежащие, соответственно, группам C=C, C-O, C-N, Me_2C , CH, и OH. В спектре ЯМР ^1H резонируют сигналы двенадцати протонов четырех CH_3 групп при 0.66 м.д., 0.90 м.д., 1.04 м.д., 1.05 м.д., десяти протонов пяти CH_2 групп при 1.24 м.д., 1.50 м.д., 1.79 м.д., 2.02 м.д., 4.20 м.д., пяти протонов CH групп при 0.74 м.д., 0.91 м.д., 7.80 м.д., 7.86 м.д., 9.33 м.д. и протона OH группы при 5.27 м.д. Кроме того, в спектре ЯМР ^{13}C в характеристичной области для углеродных атомов бутильной группы наблюдаются сигналы C-17 при 13.7 м.д., C-15 при 31.8 м.д., C-14 при 49.1 м.д. и C-13 при 136.4 м.д. Эти данные дополняются результатами элементного анализа и указывают на структуру **138**.

Установлено, что нагревание смеси эпоксида **2** и бензимидазола приводит к аддукту **139** (рис. 2.10). Его структура доказана спектральными и аналитическими данными. Отличие спектра ЯМР ^1H исследованного образца от спектра имидазола **134**

состоит в смещении сигналов протонов метильных групп каранового фрагмента в более слабое поле (до 0.75 м.д., 1.10 м.д., 1.11 м.д.), С-Н протонов циклопропана (до 0.90 м.д., 1.01 м.д.), протонов при С-4 (до 4.50 м.д.), С-11 (до 7.64 м.д.), и наличием в слабом поле двух двухпротонных мультиплетных сигналов при 7.26 м.д и 7.75 м.д. В слабом поле спектра ЯМР ^{13}C также наблюдаются сигналы шести углеродных атомов в области 111.5 м.д., 120.0 м.д., 122.0 м.д., 122.8 м.д., 135.2 м.д., 141.1 м.д., 143.3 м.д., соответственно. Приведенный анализ ЯМР спектров указывает на то, что исследованное вещество представляет собой продукт **139**. С этим заключением согласуется также присутствие в ИК-спектре исследованного образца полос характерных групп при 742 см^{-1} ($\text{C}=\text{C}$), 1045 см^{-1} ($\text{C}-\text{O}$), 1239 см^{-1} ($\text{C}-\text{N}$), 1373 см^{-1} (Me_2C), 1458 см^{-1} (аром), 2939 см^{-1} (CH) и 3229 см^{-1} (OH).

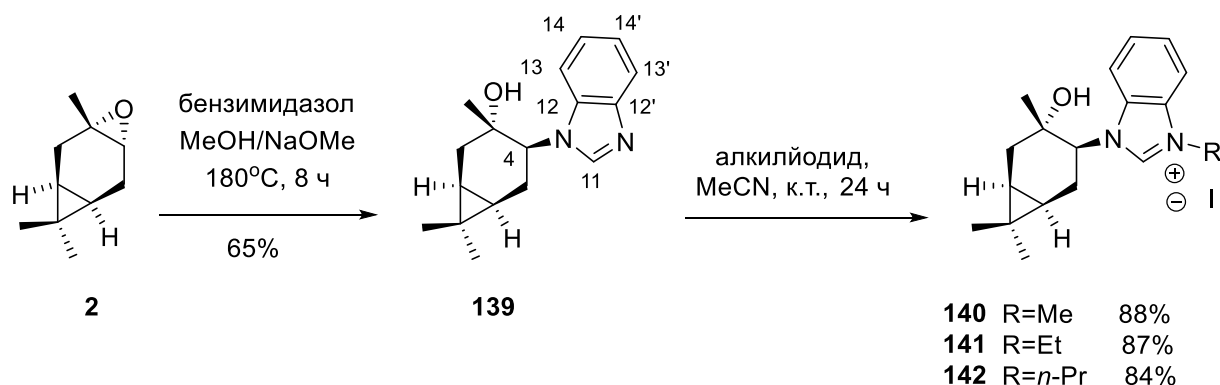


Рис. 2.10. Синтез производных бензимидазола каранового ряда

При перемешивании вещества **139** с йодистым метилом в MeCN в течение суток, согласно данным ТСХ анализа, образуется полярное соединение, выделенное в виде белых кристаллов с температурой плавления 210°C . В его ЯМР ^1H спектре синглетные сигналы трех метильных групп триметилбицикло[4.1.0]гептанового фрагмента при 0.93 м.д., 1.09 м.д., 1.21 м.д. дополняются синглетным трехпротонным сигналом метильной группы при азоте в области 4.31 м.д. Синглетный сигнал Н-4 при 4.80 м.д., а также сигналы ароматических протонов зарегистрированы в области 7.61-7.68 м.д. (Н-14, Н-14'), 7.68-7.74 м.д. (Н-13), 8.10 (Н-13'), 10.91 (Н-11), т.е. в более слабом поле по сравнению с таковыми исходного бензимидазола **139**. В спектре ЯМР ^{13}C в характеристичной области наблюдаются сигналы десяти углеродных атомов каранового углеродного скелета, которые дополняются сигналами углеродных атомов N-метил и бензимидазольного структурных фрагментов исследованного вещества. Эти данные сочетаются с

максимумами в ИК-спектре при 1377 см^{-1} (*гем*-диметил), 3391 см^{-1} (ОН), 750 см^{-1} (C=C), 1065 см^{-1} (C-O), 1244 см^{-1} (C-N), 2924 см^{-1} (CH) и 1458 см^{-1} (аром). Обсуждаемые данные дополняются результатами элементного анализа, что в итоге однозначно указывает на строение вещества **140**.

Бензимидазол **139** под действием йодистого этила в MeCN при комнатной температуре с 87% выходом превращается в маслообразный (-)-3-этил-{1-[(1*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил]-1*H*-бензо[*d*]имидазол-3-иум} йодид **141**. Наличие этильного фрагмента в продукте **141** подтверждается наличием в его спектре ЯМР ^1H триплетного трехпротонного сигнала при 1.71 м.д., который дополняется сигналом метиленовой группы в области 4.71-4.88 м.д. Эти данные коррелируют с наличием сигнала двух углеродных атомов в спектре ЯМР ^{13}C при 15.3 м.д. (C-16), и при 43.0 м.д. (C-15), соответственно.

Замена этильного радикала на пропильный в молекуле алкилийодида, не оказало существенного влияния на протекание реакции кватернизации бензимидазола. Как и в двух предыдущих синтезах, через 24 часа наблюдалась полная конверсия исходных. После обработки реакционной смеси было выделено маслообразное соединение **142**, состав и строение которого установлено физико-химическими методами.

В ЯМР ^1H спектре имеется один триплетный сигнал при 0.99 м.д., три синглетных трехпротонных сигнала при 0.88 м.д., 1.05 м.д., 1.18 м.д. метильных групп, четырех сигналов метиленовых групп резонирующих при 1.51 м.д., 1.98-2.12 м.д., 2.27 м.д., 4.66 м.д., сигналов семи C-H групп при 0.93-1.01 м.д., 4.66 м.д., 7.59-7.65 м.д., 7.68-7.73 м.д., 8.12-8.19 м.д., 10.86 м.д. и один уширенный сигнал ОН группы при 3.02 м.д. В ЯМР ^{13}C спектре наряду с десятью сигналами триметилбицикло[4.1.0]гептанового скелета, наблюдаются сигналы трех углеродных атомов в сильном поле при 10.9 м.д., 23.0 м.д., 49.0 м.д., и семи углеродных атомов в слабом поле при 112.5 м.д., 116.0 м.д., 127.2 м.д., 128.3 м.д., 131.0 м.д., 132.8 м.д. и 141.3 м.д., соответственно. Приведенный анализ ЯМР-спектров указывает на то, что исследованное вещество представляет собой (-)-1-{(1*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил}-3-пропил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-3-иум йодид **142**. С этим заключением согласуется также наличие в ИК-спектре полос при 1051 см^{-1} (C-O), 1170 см^{-1} (-N=), 1241 см^{-1} (C-N), 1377 см^{-1} (Me₂C), 1455 см^{-1} (аром), 1565 см^{-1} (NH₃⁺), 1620 см^{-1} (C=N), 2800 см^{-1} (CH₂), 2971 см^{-1} (CH) и 3258 см^{-1} (ОН). Следует отметить, что одной из характеристик впервые синтезированных ионных жидкостей **135-138**, **140-143** является их высокая вязкость.

После того, как был реализован синтез упомянутых выше продуктов кватернизации 4-(1*H*-имидазол-1-ил)-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ола **134** и 4-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ола **139**, 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. Имидазол **134** 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 (рис. 2.11).

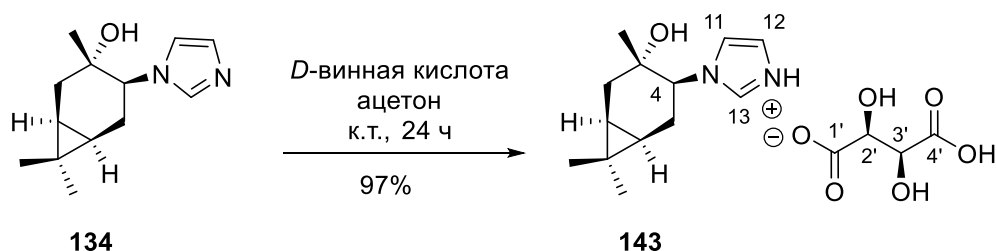


Рис. 2.11. Синтез тартрата 4-имидазолилкаран-3-ола

В ИК-спектре характеристичными являются полосы при 1075 см⁻¹, 1123 см⁻¹ (C-O), 1235 см⁻¹ (C-N), 1376 см⁻¹ (Me₂C), 1354, 1544 см⁻¹ (COO⁻), 1722 см⁻¹ (C=O), 2944 см⁻¹ (CH), 2972 см⁻¹ (⁺NH), 3359 см⁻¹ (OH), тогда как в протонном спектре характеристичным является то, что синглетные сигналы метильных групп резонируют при 0.58 м.д. (H-9), 1.03 м.д. (H-10), 1.05 м.д. (H-8), т.е. в более сильном поле по сравнению с таковыми у исходного имидазола **134**. Изменение характера ароматичности имидазольного фрагмента подтверждается смещением сигналов как в спектре ЯМР ¹H с 6.88 м.д. до 6.96 м.д. (H-12), с 6.96 м.д. до 7.19 м.д. (H-11) и с 7.49 м.д. до 7.74 м.д. (H-13), так и в спектре ЯМР ¹³C, где сигналы атомов C-11, C-13, из области слабого поля у исходного (см. эксперимент. часть)

переместились в более слабое поле. Наличие сигналов при 72.8 м.д. и 173.7 м.д. дополняет ЯМР ^{13}C спектр, и указывает на присутствие фрагмента винной кислоты в исследованном образце. Строение тартрата **143** также подтверждается данными элементного анализа.

Смешивание имидазола **134** с лимонной кислотой в ацетоне приводит к маслообразному продукту **144** (рис. 2.12). Строение соли **144** было доказано на основании данных элементного анализа и спектральных характеристик.

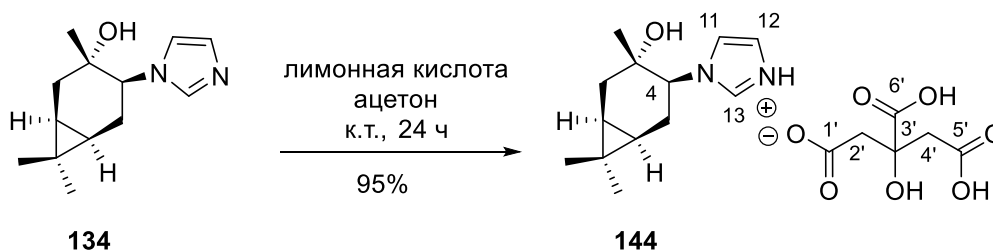


Рис. 2.12. Синтез цитрата 4-имидазолилкаран-3-ола

Отличительной чертой спектра ЯМР ^1H исследованного продукта является то, что наряду с тремя трехпротонными синглетными сигналами метильных групп, двух метиленовых групп при атомах С-2 и С-5, трех протонов при С-1, С-4 и С-6 атомах, наблюдается присутствие двух дублетных двухпротонных сигналов метиленовых групп фрагмента лимонной кислоты резонирующих при 2.59 м.д., 2.60 м.д., трех синглетных однопротонных сигналов при 7.22 м.д. (Н-12), 7.37 м.д. (Н-11), 8.24 м.д. (Н-13) в сочетании с дублетным однопротонным сигналом Н-4 при 4.13 м.д. Сигнал атома углерода С-4 в ЯМР ^{13}C спектре продукта **144** проявляется в более слабом поле (66.2 м.д.) в сравнении с таковым для **143** (65.2 м.д.). Приведенный анализ ЯМР спектров указывает на то, что продукт реакции имеет структуру **144**. С этим заключением согласуется также наличие в его ИК-спектре полос при 1192 cm^{-1} (C-O), 1307 cm^{-1} (C-N), 1378 cm^{-1} (Me_2C), 1307, 1544 cm^{-1} (COO^-), 1573 cm^{-1} (аром), 1713 cm^{-1} (C=O), 2944 cm^{-1} (CH), 2975 cm^{-1} (^+NH), 3380 cm^{-1} (OH).

Имидазол **134** был переведен в аскорбат **145** с использованием аскорбиновой кислоты, в условиях аналогичных для синтеза **143** и **144** (рис. 2.13). Строение продукта **145** подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектре характеристичными являются полосы при 1376 cm^{-1} ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1716 cm^{-1} (CO), 2944 cm^{-1} (CH), 2974 cm^{-1} (^+NH), 3281 cm^{-1} (OH).

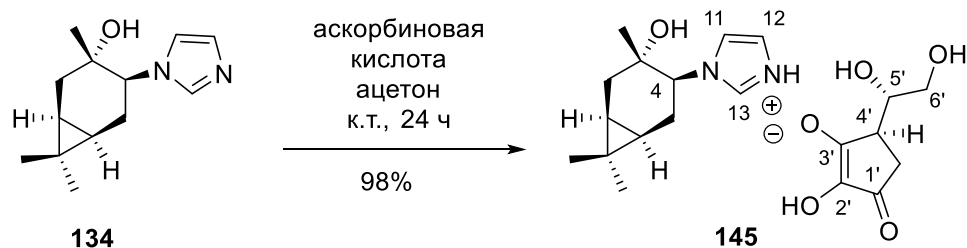


Рис. 2.13. Синтез аскорбата 4-имидазолилкаран-3-ола

Отличие ^1H ЯМР спектра синтезированного вещества **145** от исходного **134** состоит в смещении сигналов протонов трех метильных групп, четырех метинных групп и имидазольного фрагмента в более слабое поле до 0.58 м.д., 0.71 м.д., 0.88 м.д., 1.02 м.д., 1.03 м.д., 4.09 м.д., тогда как сигналы протонов имидазольного фрагмента резонируют в более сильном поле при 7.07 м.д. (H-12), 7.26 м.д. (H-11), 7.96 м.д. (H-13), по сравнению с таковыми сигналами исходного **134**. Наличие в ЯМР ^{13}C спектре шести сигналов при 62.4 м.д., 65.6 м.д., 75.1 м.д., 118.4 м.д., 153.6 м.д., 171.3 м.д., указывает на то, что в исследуемом образце присутствует фрагмент аскорбиновой кислоты.

С другой стороны установлено, что замена имидазольного на бензимидазольный фрагмент в исходном 3,7,7-триметилбicyclo[4.1.0]гептаноле не влияла на течение реакции с винной, лимонной, аскорбиновой, галловой и дегидроабетиновой кислотами, что подтверждается высокими выходами маслообразных продуктов **146-148** (рис. 2.14), свойства и характеристики которых представлены в таблице 2.1.

Следует выделить разницу положения сигналов ОН группы в ИК-спектрах вещества **146** (при 3356 см^{-1}), вещества **147** (при 3364 см^{-1}), вещества **148** (при 3375 см^{-1}) и веществ **149**, **150** (при 3345 см^{-1}). Эти данные в сочетании с характеристичными максимумами $\text{C}=\text{O}$ и ^+NH групп, указывают на структуру продуктов. Положение сигналов характеристичных групп 3,7,7-триметилбicyclo[4.1.0]гептанового радикала в ЯМР спектрах солей **146-148** незначительно отличается от таковых для аналогично построенных веществ **143-145**. В ^1H ЯМР спектре вещества **149** в слабом поле, наряду с сигналами протонов бензимидазольного фрагмента при 7.21 м.д., 7.63 м.д., 8.22 м.д., резонируют протоны галловой кислоты (в области 6.92 м.д., 8.85 м.д. и 9.23 м.д.), тогда как в спектре ^{13}C ЯМР наблюдаются сигналы углеродных атомов при 107.6 м.д. (C-2', C-6'), 119.2 м.д. (C-1'), 141.6 м.д. (C-4'), 144.2 м.д. (C-3', C-5'), 166.3 м.д. (C-7').

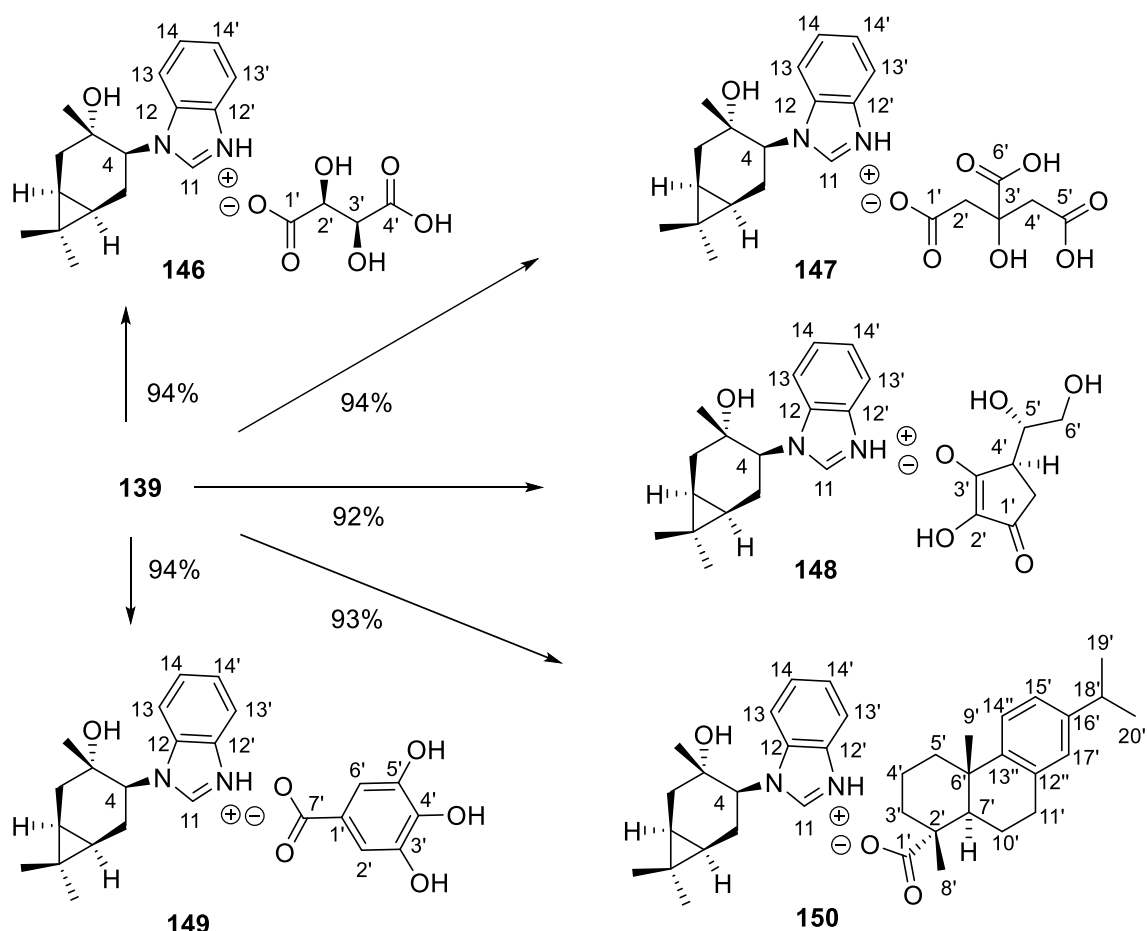


Рис. 2.14. Синтез органических солей на основе 4-бензимидазолкарбан-3-ола

В ИК-спектре соли **150** присутствуют максимумы, характерные для карбоксилата, гидроксильной группы и *гем*-диметильной группы циклопропанового кольца, а в ¹H ЯМР спектре трехпротонные сигналы метильных групп при 0.56 м.д. (H-10), 1.06 м.д. (H-8), 1.11 м.д. (H-9), 1.12 м.д. (H-9'), 1.14 м.д. (H-19'), 1.15 м.д. (H-8'), 1.16 м.д. (H-20') дополняются сигналами семи метиленовых групп, четырех метинных протонов, семи ароматических протонов, сигналами OH и NH групп. Результаты ЯМР анализа остатка дегидроабиетиновой кислоты в полной мере коррелируют с литературными данными [127]. Обсуждаемые данные дополняются результатами элементного анализа, что в итоге однозначно указывает на искомые вещества.

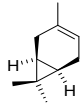
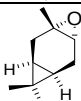
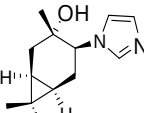
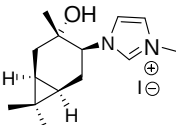
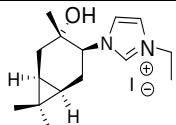
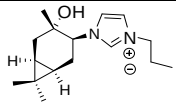
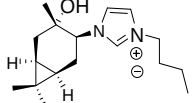
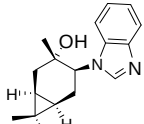
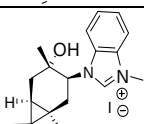
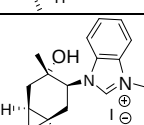
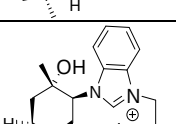
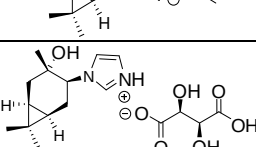
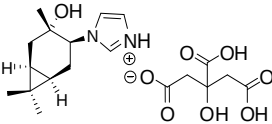
Таблица 2.1. Свойства и характеристики синтезированных соединений 146-150

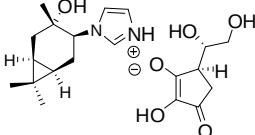
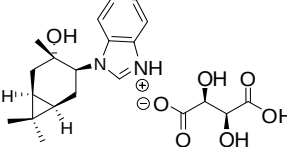
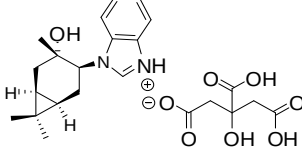
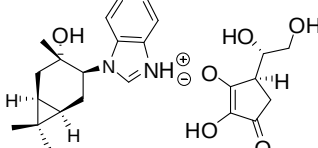
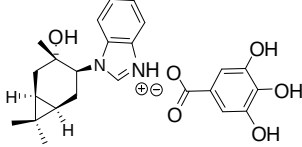
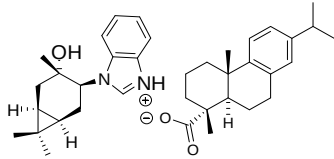
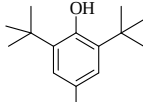
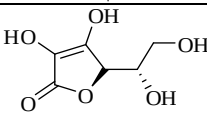
Вещество брутто формула	Выход %	$[\alpha]_D^{20}$ (с 0.005, MeOH)	ИК-спектр ν , см ⁻¹	Элементный анализ найденно/вычислено		
				C	H	N
146 C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₇	94	-46.91	1376 (Me ₂ C), 1457 (аром), 1354, 1547 (COO ⁻), 1715 (C=O), 2974 (⁺ NH), 3356 (OH)	60.14/ 59.99	6.72/ 6.71	6.68/ 6.66
147 C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₈	94	-46.91	1377 (Me ₂ C), 1456 (аром), 1353, 1548 (COO ⁻), 1718 (C=O), 2977 (⁺ NH), 3364 (OH)	59.62/ 59.73	6.56/ 6.54	6.07/ 6.06
148 C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₆	92	-34.38	1378 (Me ₂ C), 1454 (аром), 1716 (C=O), 2944 (CH), 2975 (⁺ NH), 3375 (OH)	64.73/ 64.85	7.27/ 7.26	6.32/ 6.30
149 C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₆	94	-41.13	1379 (Me ₂ C), 1453 (аром), 1354, 1548 (COO ⁻), 1714 (C=O), 2945 (CH), 2973 (⁺ NH), 3345 (OH)	65.56/ 65.44	6.43/ 6.41	6.32/ 6.36
150 C ₃₇ H ₅₀ N ₂ O ₃	93	-3.29	1374 (Me ₂ C), 1455 (аром), 1355, 1547 (COO ⁻), 1712 (C=O), 2934 (CH), 2946 (⁺ NH), 3345 (OH)	77.71/ 77.85	8.85/ 8.83	4.90/ 4.91

С целью установления взаимосвязи между структурой синтезированных веществ и их антиоксидантными свойствами для каждого из соединений определили EC₅₀ (полумаксимальная эффективная концентрация), σ (число молей восстановленного DPPH) и ARP (антирадикальная активность) с применением DPPH радикала [127]. В качестве веществ сравнения использовались ионол и аскорбиновая кислота.

Установлено, что (+)-3-карен **1**, эпексид **2**, 4-имидазолилкарбан-3-ол **134** и 4-бензимидазолилкарбан-3-ол **139** не проявляют антиоксидантных свойств. Показано [128-130], что в ряду ионных жидкостей имидазолиевого ряда **136-138** антиоксидантная активность растет с увеличением длины радикала (таблица 2.2). Аналогичное изменение наблюдается и в ряду ионных жидкостей бензимидазолиевого ряда **140-142**, причём степени их активности существенно не отличаются. Определили, что среди органических солей имидазолия **143-145**, и бензимидазолия **146-150**, антиоксидантная активность всецело зависит от природы анионной компоненты. Так, наибольшими значениями охарактеризованы аскорбаты **142** и **148**, а также галлат **149**. Наименьшие значения были найдены для солей D-винной кислоты **140** и **146**. Цитраты **141** и **147**, а также дегидроабетат **150** показали близкие значения, сопоставимые с их прекурсорами.

Таблица 2.2. Антиоксидантные свойства ряда синтезированных соединений

№	Вещество	Структура	CE ₅₀	σ	ARP
1	2	3	4	5	6
1	1		16,67	0,03	0,06
2	2		9,64	0,05	0,10
3	134		18,17	0,03	0,06
4	135		0,96	0,52	1,04
5	136		0,71	0,70	1,41
6	137		3,6	0,14	0,28
7	138		7,2	0,07	0,14
8	139		3,26	0,15	0,31
9	140		3,22	0,16	0,31
10	141		16,67	0,03	0,06
11	142		16,67	0,03	0,06
12	143		2,8	0,18	0,36
13	144		11,2	0,04	0,09

1	2	3	4	5	6
14	145		3,8	0,13	0,26
15	146		0,78	0,64	1,28
16	147		11,0	0,05	0,09
17	148		4,7	0,11	0,21
18	149		0,34	1,47	2,94
19	150		0,26	1,92	3,85
20	ионол		4,72	0,11	0,21
21	аскорбиновая кислота		0,48	1,04	2,08

В заключение, группой профессора Кристофа Панкейка из института медицинских исследований Рега исследовалась способность солей **146-150** ингибировать репликацию ВИЧ-1 (штамм III_B) и ВИЧ-2 (штамм ROD) в остро инфицированных клетках МТ-4 в сравнении с препаратом Диданозин. Было установлено, что из всей гаммы проанализированных производных соль винной кислоты **146** обладает максимальной цитотоксичностью ($CC_{50} = 0.297\text{мМ}$). Производное аскорбиновой кислоты **148** по своей цитотоксичности незначительно уступает производному лимонной кислоты **147** ($CC_{50} = 0.204\text{мМ}$ и $CC_{50} = 0.196\text{мМ}$, соответственно). Сравнимой с этими данными обладает производное дигидроабетиновой кислоты **150** ($CC_{50} = 0.110\text{мМ}$), тогда как у самой кислоты оно в два раза ниже ($CC_{50} = 0.220\text{мМ}$). При переходе к производному галловой

кислоты **149**, резко увеличивается цитотоксичность до значения $CC_{50} = 0.028\text{мМ}$. Последнее вещество **149** 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

ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре «Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer», а ЯМР спектры ^1H и ^{13}C – на спектрометре «Bruker Avance III» (400.13 и 100.61 MHz) для 5% растворов, внутренний стандарт – ТМС. Удельное вращение измеряли на автоматическом поляриметре «Jasco-2000». Данные элементного анализа синтезированных соединений регистрировали на приборе «Elementar Vario LIII». Реакции, осуществлённые с использованием микроволнового излучения проводились в кварцевой кювете в реакторе (800 W, STAR SYSTEM-2, CHEM Corporation, Matthews, NC, США). Для колоночной хроматографии использовали силикагель 40/63μ и 60/100μ (Fluka). Для препаративной тонкослойной хроматографии использовали силикагель Silpearl (Чехословакия) с ультрафиолетовым индикатором UV-254. Для ТСХ использовали пластинки Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck), Silufol, Alufol и PET foil-backed plates (Fluka), проявление пластинок осуществлялось раствором KMnO_4 в 5% водной H_2SO_4 или парами йода.

Рентгеноструктурный эксперимент

Кристаллографические данные структуры и характеристики эксперимента, представленные в работе депонированы в Кембриджском банке структурных данных (deposit@ccdc.cam.ac.uk) как дополнительная публикация (CCDC-1861493). Рентгеноструктурные исследования выполнены при температуре 296°K на дифрактометре Stoe IPDS II с монохроматизированным источником $\text{MoK}\alpha$ -излучения. Структура решена прямым методом и уточнена анизотропным методом наименьших квадратов в полноматричном приближении по программе SHELXL-2014/6.

(1S,3S,5R,7R)-3,8,8-триметил-4-оксатрицикло-[5.1.0.0^{3,5}]октан 2

К перемешиваемому 7% раствору H_2O_2 в AcOEt (15 мл) и $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ размерностью 2-5 нм (67 мг, 0.6 ммоль) по каплям добавили (+)-3-карен **1** (1 г, 6.7 ммоль), после чего смесь кипятили в течение 72 часов. Контроль ТСХ (ПЭ- AcOEt 99:1). Катализатор отделяли фильтрованием, промывали AcOEt , просушили в течении 8 часов при 110°C и использовали повторно. Органическую фазу промывали H_2O (5 мл), насыщенным водным раствором NaCl (3 мл), сушили над Na_2SO_4 . Растворитель отгоняли в вакууме, остаток (1.1 г) хроматографировали на 25 г SiO_2 . Элюент – ПЭ- AcOEt (99:1). Получили 1.04 г вещества **2**, выход 98%. Бесцветная жидкость, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +13.3$ (с0.01, MeOH). ИК-спектр

($\nu/\text{см}^{-1}$): 1377 (Me_2C), 1125, 1174 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.47 (1H, тд, $J_{6,1,5\alpha}=9.2$, $J_{6,5\beta}=2.3$, H-6), 0.55 (1H, тд, $J_{1,6,2\alpha}=9.2$, $J_{1,2\beta}=2.2$, H-1), 0.74 (3H, с, H-8), 1.02 (3H, с, H-9), 1.28 (3H, с, H-10), 1.51 (1H, дд, $J_{2\alpha,2\beta}=16.3$, $J_{1,2\beta}=2.3$, H β -2), 1.65 (1H, дд, $J_{5\alpha,5\beta}=16.4$, $J_{6,5\beta}=2.3$, H β -5), , 2.16 (1H, ддд, $J_{2\alpha,2\beta}=16.3$, $J_{1,2\alpha}=9.2$, H α -2), 2.32 (1H, ддд, $J_{5\alpha,5\beta}=16.4$, $J_{1,5\alpha}=9.0$, $J_{5\alpha,4}=1.9$, H α -5), 2.85 (1H, т, $J_{4,5}=2.0$ H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.9 (с, C-8), 14.6 (с, C-1), 16.0 (с, C-6), 16.2 (с, C-7), 19.2 (с, C-5), 23.1 (с, C-10), 23.3 (с, C-2), 27.7 (с, C-9), 58.2 (с, C-4), 55.9 (с, C-3). Найдено % : C, 120.43; H, 16.17. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$. Вычислено % : C, 120.11; H, 16.13.

(1S,3S,4S,6R)-4-азидо-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол 101 и

(1R,3R,4R,6S)-4-азидо-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол 102 получены двумя способами.

а) К раствору эпоксида **2** (2 г, 10.2 ммоль) в 10 мл раствора MeOH /вода (8:1) порциями при размешивании последовательно присыпали NaN_3 (1.7 г, 26 ммоль) и NH_4Cl (1.4 г, 24 ммоль). Смесь кипятили 48 часов, выливали в воду, экстрагировали эфиром (3х 50 мл). Объединенную эфирную вытяжку промывали H_2O , насыщенным водным раствором NaCl , сушили над Na_2SO_4 . Растворитель отгоняли в вакууме, а остаток 2.5 г хроматографировали на 50 г SiO_2 . Элюент – петролейный эфир- EtOAc (95:5). Наименее полярный продукт (1.04 г), вымытый с колонки с SiO_2 , оказалось вещество **102**, выход 65%. Бесцветные кристаллы, т. пл. 32-33°C (гексан-эфир), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -40.0$ (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1060 (C-O), 1259 (C-N), 1381(Me_2C), 2099 (N_3), 3440 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.74 (1H, тд, $J_{1,6,2\alpha}=9.0$, $J_{1,2\beta}=4.5$, H-1), 0.78 (1H, т, $J_{1,2}=9.0$, H-6), 0.97 (3H, с, H-8), 1.02 (3H, с, H-9), 1.34 (1H, дд, $J_{2\alpha,2\beta}=14.1$, $J_{1,2\beta}=4.2$, H β -2), 1.35 (3H, с, H-10), 1.70 (1H, ддд, $J_{5\alpha,5\beta}=14.6$, $J_{5\beta,4}=10.1$, $J_{6,5\beta}=8.0$, H β -5), 1.96 (1H, ОН), 2.09 (1H, дд, $J_{5\alpha,5\beta}=14.6$, $J_{4,5\alpha}=7.4$, H α -5), 2.11 (1H, дд, $J_{2\alpha,2\beta}=14.1$, $J_{1,2\alpha}=9.2$, H α -2), 3.36 (1H, ддд, $J_{4,5\beta}=10.1$, $J_{4,5\alpha}=7.4$, $J=2.6$, H-4,). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.1 (с, C-10), 15.7 (с, C-8), 18.1 (с, C-7), 18.7 (с, C-1), 20.9 (с, C-6), 26.5 (с, C-5), 28.6 (с, C-9), 31.0 (с, C-2), 65.3 (с, C-3), 73.0 (с, C-4). Найдено % : C, 61.62; H, 8.80; N, 21.54. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ON}_3$. Вычислено % : C, 61.51; H, 8.78; N, 21.52. Литературные данные: т. пл. 34-35°C (гексан-эфир) [132].

Вторым по полярности продуктом (770 мг), вымытым с колонки с SiO_2 , оказался азидоспирт **101**, выход 30%. Масло, желтеющее при стоянии. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +94.2$ (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1074 (C-O), 1270 (C-N), 1376 (Me_2C), 2096 (N_3), 3410 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.66 (1H, тд, $J_{6,5\alpha}=8.9$, $J_{6,5\beta}=2.7$, H-6), 0.73 (1H, тд,

$J_{1,2\alpha}=8.9$, $J_{1,2\beta}=5.9$, H-1), 1.06 (6H, с, H-8 H-9), 1.24 (3H, с, H-10), 1.28 (1H, дд, $J_{2,2\beta}=15.3$, $J_{1,2\beta}=5.9$, H β -2), 1.64 (1H, дд, $J_{5\alpha,5\beta}=16.2$, $J_{6,5\beta}=2.9$, H β -5), 1.80 (1H, ддд, $J_{2\alpha,2\beta}=15.3$, $J_{1,2\alpha}=8.9$, $J_{4,2\alpha}=1.4$, H α -2), 2.41 (1H, ддд, $J_{5\alpha,5\beta}=16.2$, $J_{1,5\alpha}=8.9$, $J_{5\alpha,4}=7.7$, H α -5), 3.42 (1H, ддд, $J_{4,5\alpha}=7.7$, $J_{4,5\beta}=2.9$, $J_{4,2\beta}=1.4$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.0 (с, C-8), 17.2 (с, C-5), 17.3 (с, C-1), 18.4 (с, C-7), 22.2 (с, C-6), 25.9 (с, C-10), 28.5 (с, C-2), 28.7 (с, C-9), 64.0 (с, C-4), 70.4 (с, C-3). Найдено % : C, 61.68; H, 8.80; N, 21.57. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ON}_3$. Вычислено % : C, 61.51; H, 8.78; N, 21.52.

б) К 15 мл смеси уксусная кислота - H_2O (1:1.5) при перемешивании присыпали NaN_3 (4.2 г, 65 ммоль), и затем по каплям добавляли эпоскид **2** (2 г, 13.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 часа, выливали в воду, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 до слабощелочной реакции, экстрагировали эфиром (3 x 50 мл). Объединенную эфирную вытяжку промывали H_2O , насыщенным водным раствором NaCl , сушили над Na_2SO_4 . Растворитель отгоняли в вакууме, а остаток 2.3 г хроматографировали на 50 г SiO_2 . Смесью петролейный эфир- EtOAc (95:5) вымыли 1.8 г (74%) азида **102** и 260 мг (11%) азида **101**, идентичных описанным выше в пункте а).

Общая методика раскрытия α -3,4-эпоксикарана 1H-1,2,4-триазолом, бензотриазолом, имидазолом и бензимидазолом

К раствору (0.48 г, 9 ммоль) метилата натрия в 10 мл MeOH последовательно добавили азол (9.1 ммоль) и эпосикаран **2** (1г, 6.5 ммоль). Смесь в запаянной ампуле помещали в автоклав и выдерживали в сплаве Вуда при температуре 180°C в течение 8 часов. Ампулу извлекали, содержимое выливали в воду, экстрагировали эфиром (3 x 50 мл), промывали насыщенным раствором NaCl , объединенный органический слой сушили безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток чистили колоночной хроматографией на SiO_2 , элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5.

(1R,3S,4S,6S)-4-метокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол **132a**

Из 1 г 3,4-эпоксикарана **2** и 0.62 г 1H-1,2,4-триазола выделяют 55 мг бледно-желтого масла **132a**. Выход 5%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +22.45$ (с 0.01, MeOH). ИК-спектр (v/cm^{-1}): 1135 (C-O), 1374 (Me_2C), 2932 (CH), 3335 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , д, м.д., J/Гц): 0,61 (2H, м, H-1, H-6), 1,01 (6H, с, H-9, H-8), 1,17 (3H, с, H-10), 1,35 (1H, дд, J=15.0, 5.5, H α -2), 1,70 (2H, м, H α -5 H β -2), 2,04 (1H, уш.с., OH), 2,19 (1H, ддд, J=15.9, 8.8, 7.0, 1.8, H β -5), 2,92 (1H, ддд, J=6.8, 2.0, 1.2, H-4), 3,24 (3H, с, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц,

CDCl_3 , д, м.д.): 14,7 (с, С-8); 17,1 (с, С-1); 17,4 (с, С-6); 18,0 (с, С-7); 19,7 (с, С-5); 25,3 (с, С-10); 28,1 (с, С-2); 28,9 (с, С-9); 56,8 (с, С-11); 70,3 (с, С-3); 80,7 (с, С-4). Найдено %: С, 71,83; Н, 10,96. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$. Вычислено %: С, 71,70; Н, 10,94.

(+)-(1S,3S,4S,6R)-3,7,7-триметил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бицикло[4.1.0]гептан-3-ол 132б

Из 1 г 3,4-эпоксикарана **2** и 0,62 г 1H-1,2,4-триазола выделяют 0,90 г продукта **132б** в виде бледно-желтого масла. Выход 62%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +21,33$ (с 0,01, MeOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 1137 (C-O), 1275 (C-N), 1376 (Me_2C), 1507 (аром), 2939 (CH), 3336 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0,66 (3H, с, H-10), 0,81 (1H, м, H-1), 0,89 (1H, м, H-6), 1,04 (3H, с, H-9), 1,06 (3H, с, H-8), 1,36 (1H, дд, $J=15,7,7,9$, $\text{H}\alpha$ -2), 1,46 (1H, дд, $J=14,2,12,4,8,7$, $\text{H}\alpha$ -5), 2,05 (1H, дд, $J=15,7,8,3$, $\text{H}\beta$ -2), 2,24 (1H, м, $\text{H}\beta$ -5), 3,17 (1H, уш.с., ОН), 4,32 (1H, дд, $J=12,4,4,7$, H-4), 7,90 (1H, с, H-11), 8,07 (1H, с, H-12). Спектр ЯМР ^{13}C (100,61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14,9 (с, С-8), 17,5 (с, С-1), 19,1 (с, С-7), 21,6 (с, С-6), 23,1 (с, С-5), 24,9 (с, С-10), 28,0 (с, С-9), 34,0 (с, С-2), 66,5 (с, С-4), 73,6 (с, С-3), 142,9 (с, С-11), 151,5 (с, С-12). Найдено %: С, 65,25; Н, 8,67; N, 18,02. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено %: С, 65,13; Н, 8,65; N, 18,99.

(-)-(1S,3S,4S,6R)-3,7,7-триметил-4-(4H-1,2,4-триазол-1-ил)бицикло[4.1.0]гептан-3-ол 132с

Из 1 г 3,4-эпоксикарана **2** и 0,62 г 1H-1,2,4-триазола выделяют 0,16 г бледно-желтых кристаллов **132с**. Т. пл. 218°C . Выход 11%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -8,50$ (с 0,01, MeOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 1142 (C-O), 1206 (C-N), 1381 (Me_2C), 1463, 1539, 2914 (CH), 3201 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0,76 (3H, с, H-10), 0,85 (1H, м, H-1), 1,02 (1H, м, H-6), 1,04 (3H, с, H-9), 1,07 (3H, с, H-8), 1,29 (1H, тд, $J=13,4,8,7$, $\text{H}\alpha$ -5), 1,43 (1H, дд, $J=16,1,7,5$, $\text{H}\alpha$ -2), 2,17 (2H, м, $\text{H}\beta$ -2, $\text{H}\beta$ -5), 3,17 (1H, уш. с., ОН), 4,24 (1H, дд, $J=13,4,3,5$, H-4), 8,20 (2H, д, $J=3,5$, H-11, H-12). Спектр ЯМР ^{13}C (100,61 МГц, CDCl_3 , д, м.д.): 15,0 (с, С-8), 17,4 (с, С-1), 19,1 (с, С-7), 23,2 (с, С-6), 23,9 (с, С-5), 24,9 (с, С-10), 28,0 (с, С-9), 35,9 (с, С-2), 63,8 (с, С-4), 73,2 (с, С-3), 142,3 (с, С-11, С-12). Найдено %: С, 65,31; Н, 8,67; N, 18,04. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено %: С, 65,13; Н, 8,65; N, 18,99.

(-)-(1R,3S,4R,6S)-4-(2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол 133а

Из 1 г 3,4-эпоксикарана **2** и 1 г бензотриазола выделяют 0,26 г продукта **132б** в виде порошка белого цвета. Выход 15%. Т. пл. 96°C . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -68,87$ (с 0,01, MeOH).

$[\alpha]_D^{20}$ -96.6 (c 0.01, CHCl_3). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1133 (C-O), 1234 (C-N), 1375 (Me_2C), 1458 (аром), 2934 (CH), 3346 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.89 (2H, м, H-1, H-6), 1.00 (3H, с, H-9), 1.04 (3H, с, H-8), 1.67 (1H, м, H α -5), 1.78 (3H, с, H-10), 1.95 (1H, м, H α -2), 2.18 (1H, дд, J=14.7, 7.5, H β -5), 2.81 (1H, м, H β -2), 4.25 (1H, уш.с., OH), 4.32 (1H, ддд, J=9.8, 7.5, 2.0 H-4), 7.36 (2H, м, H-11, H-11'), 7.84 (2H, м, H-12, H-12'). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.8 (с, C-8), 18.0 (с, C-1), 18.1 (с, C-7), 18.3 (с, C-6), 20.9 (с, C-10), 26.2 (с, C-5), 28.5 (с, C-9), 33.0 (с, C-2), 71.2 (с, C-4), 71.5 (с, C-3), 118.0 (с, C-12, C-12'), 126.3 (с, C-13, C-13'), 143.3 (с, C-11, C-11'). Найдено %: C, 71.01; H, 7.82; N, 15.52. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено %: C, 70.82; H, 7.80; N, 15.49.

**(-)-(1S,3S,4S,6R)-4-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-3,7,7-триметилбицикло
[4.1.0]гептан-3-ол 133б**

Из 1 г 3,4-эпоксикарана **2** и 1 г бензотриазола выделяют 1.0 г продукта **132а** в виде аморфного вещества бледно-желтого цвета. Выход 56%. Т. пл. 140°C. $[\alpha]_D^{20}$ -18.04 (c 0.01, MeOH), $[\alpha]_D^{20}$ -67.4 (c 0.01, CHCl_3). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 742 (C=C), 1045 (C-O), 1239 (C-N), 1373 (Me_2C), 1458 (аром), 2939 (CH), 3229 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.64 (3H, с, H-8), 0.95 (2H, м, H-1 H-6), 1.10 (3H, с, H-9), 1.14 (3H, с, H-10), 1.51 (1H, дд, J=15.6, 8.5 H α -2), 2.01 (2H, м, H β -2 H α -5), 2.38 (1H, м, H β -5), 3.96 (1H, уш.с., OH), 4.82 (1H, дд, J=12.6, 4.9, H-4), 7.26 (1H т, J=7.7, H-12), 7.47 (1H, т, J=7.7, H-13), 7.74 (1H, д, J=8.4, H-11), 8.03 (1H, д, J=8.4, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.0 (с, C-9), 17.6 (с, C-1), 19.3 (с, C-7), 21.8 (с, C-6), 24.2 (с, C-5), 25.3 (с, C-10), 28.2 (с, C-8), 35.0 (с, C-2), 65.7 (с, C-4), 75.0 (с, C-3), 110.9 (с, C-14), 119.4 (с, C-11), 124.2 (с, C-12), 127.3 (с, C-13), 134.5 (с, C-15), 144.9 (с, C-16). Найдено %: C, 70.95; H, 7.82; N, 15.52. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено %: C, 70.82; H, 7.80; N, 15.49.

**(-)-(1S,3S,4S,6R)-4-(1H-имидазол-1-ил)-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-
ол 134**

Из 1 г 3,4-эпоксикарана **2** и 0.62 г 1H-имидазола выделяют 0.94 г бледно-желтого масла **134**. Выход 65%. $[\alpha]_D^{20}$ -5.9 (c 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 730 (C=C), 1075 (C-O), 1229 (C-N), 1375 (Me_2C), 2939 (CH), 3190 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.74 (3H, с, H-8), 0.79 (1H, м, H-1), 0.94 (1H, м, H-6), 1.03 (3H, с, H-9), 1.05 (3H, с, H-10), 1.25 (2H, м, H α -2, H α -5), 2.05 (2H, м, H β -2, H β -5), 4.14 (1H, дд, J=13.3, 3.3, H-4), 4.89 (1H, уш.с., OH), 6.88 (1H, с, H-11), 6.96 (1H, с, H-12), 7.49 (1H, с, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.0 (с, C-8), 17.4 (с, C-1), 18.4 (с, C-7), 23.0 (с, C-6), 24.1 (с, C-5), 25.0 (с, C-10), 28.1 (с, C-9), 35.5 (с, C-2), 65.6 (с, C-4), 73.5 (с, C-3), 118.0 (с, C-11),

128.0 (с, C-12), 136.0 (с, C-13). Найдено %: C, 70.98; H, 9.17; N, 12.74. C₁₃H₂₀N₂O. Вычислено %: C, 70.87; H, 9.15; N, 12.72.

(-)-(1*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-4-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол 139

Из 1 г 3,4-эпоксикарана **2** и 1.1 г бензимидазола выделяют 1.1 г бледно-желтого масла **139**. Выход 65%. $[\alpha]_D^{20}$ -67.69 (с 0.005, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 742 (C=C), 1045 (C-O), 1239 (C-N), 1373 (Me₂C), 1458 (аром), 2939 (CH), 3229 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.75 (3H, с, H-9), 0.90 (1H, к, J=8.6, H-1), 1.01 (1H, дт, J=9.1, 7.4, H-6), 1.10 (3H, с, H-8), 1.11 (3H, с, H-10), 1.36 (1H, дд, J=15.7, 8.6 H α -2), 1.50 (1H, дт, J=13.6, 9.1 H α -5), 2.08 (1H, дд, J=15.7, 7.8 H β -2), 2.18 (1H, ддд, J=15.7, 7.2, 3.8 H β -5), 2.70 (1H, уш.с., OH), 4.50 (1H, дд, J=13.5, 3.9 H-4), 7.26 (2H, м, H-14, H-14'), 7.64 (1H, м, H-11), 7.75 (2H, м, H-13, H-13'). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.0 (с, C-9), 17.5 (с, C-1), 19.0 (с, C-7), 23.2 (с, C-6), 24.6 (с, C-5), 25.4 (с, C-10), 28.0 (с, C-8), 35.0 (с, C-2), 63.3 (с, C-4), 75.0 (с, C-3), 111.5 (с, C-14'), 120.0 (с, C-13'), 122.0 (с, C-14), 122.8 (с, C-13), 135.2 (с, C-12'), 141.1 (с, C-11), 143.3 (с, C-12). Найдено %: C, 75.71; H, 8.21; N, 10.38. C₁₇H₂₂N₂O. Вычислено %: C, 75.52; H, 8.20; N, 10.36.

Общая методика кватернизации

К перемешиваемому раствору 0.45 ммоль соответствующего имидазола в 5 мл MeCN прибавляется при комнатной температуре 0.45 ммоль алкилгалогенида. Через 24 часа перемешивания, содержимое колбы упаривается в вакууме водоструйного насоса до 1/3 объема и добавляется 10 мл петролейного эфира. Выпавшую субстанцию промывают 10 мл смеси петролейный эфир-этилацетат 90:10, сушат в вакууме до постоянного веса, и анализируют.

(-)-1-[(1*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил]-3-метил-1*H*-имидазол-3-иум йодид 135

Из 100 мг имидазола **134** и 64 мг йодистого метила получено 143 мг желтого цвета масла **135**. Выход 87%. $[\alpha]_D^{20}$ -22.3 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 750 (C=C), 1047 (C-O), 1241 (C-N), 1375 (Me₂C), 1458, 2941 (CH), 3356 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д., J/Гц): 0.80 (3H, с, H-9), 0.82 (1H, м, H-1), 1.02 (6H, с, H-8, H-10), 1.02 (1H, м, H-6), 1.54 (2H, м, H α -2, H α -5), 2.25 (2H, м, H β -2, H β -5), 4.08 (3H, с, H-14), 4.62 (1H, дд, J=13.2, 2.4, H-4), 5.11 (1H, уш.с., OH), 7.40 (1H, с, H-11), 7.49 (1H, с, H-12), 9.54 (1H, с, H-13). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 15.5 (с, C-8), 17.8 (с, C-1), 19.4 (с,

C-7), 23.1 (с, C-6), 24.0 (с, C-5), 25.0 (с, C-10), 28.0 (с, C-9), 36.0 (с, C-2), 37.4 (с, C-14), 68.1 (с, C-4), 73.0 (с, C-3), 121.9 (с, C-11), 123.1 (с, C-12), 136.8 (с, C-13). Найдено %: C, 46.55; H, 6.42; N, 7.74. C₁₄H₂₃N₂IO. Вычислено %: C, 46.42; H, 6.40; I, 35.03; N, 7.73.

(-)-1-((1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-этил-1H-имидазол-3-иум йодид 136

Из 100 мг имидазола **134** и 70 мг йодистого этила получено 160 мг желтого цвета масла **136**. Выход 94%. $[\alpha]_D^{20}$ -18.42 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 731 (C=C), 1076 (C-O), 1239 (C-N), 1376 (Me₂C), 1458, 1559 (аром), 2939 (CH), 3350 (OH), 3360 (N=), 3396 (=N⁺=). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, с, H-10), 0.87 (1H, м, H-1), 1.02 (3H, м, H-6), 1.05 (3H, с, H-9), 1.06 (1H, с, H-8), 1.54 (2H, м, H α -2, H α -5), 1.60 (3H, т, J=7.3, H-15), 2.24 (2H, м, H β -2, H β -5), 4.43 (2H, к, J=3.8, H-14), 5.28 (1H, уш.с., OH), 4.67 (1H, дд, J=13.3, 3.3, H-14), 7.56 (1H, с, H-12), 7.66 (1H, с, H-11), 9.69 (1H, с, H-13). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 15.4 (с, C-15), 15.72 (с, C-8), 17.7 (с, C-1), 19.3 (с, C-7), 22.8 (с, C-6), 23.9 (с, C-5), 24.7 (с, C-10), 28.0 (с, C-9), 35.7 (с, C-2), 45.3 (с, C-14), 67.9 (с, C-4), 72.8 (с, C-3), 121.4 (с, C-11), 122.2 (с, C-12), 135.8 (с, C-13). Найдено %: C, 47.97; H, 6.72; N, 7.45. C₁₅H₂₅N₂IO. Вычислено %: C, 47.88; H, 6.70; I, 33.73; N, 7.44.

(-)-1-((1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-пропил-1H-имидазол-3-иум йодид 137

Из 100 мг имидазола **134** и 77 мг йодистого пропила получено 119 мг желтого цвета масла **137**. Выход 67%. $[\alpha]_D^{20}$ -55.7 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 749 (C=C), 1046 (C-O), 1243 (C-N), 1373 (Me₂C), 2967 (CH), 3353 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д., J/Гц): 0.65 (3H, с, H-9), 0.76 (1H, м, H-1), 0.85 (3H, т, J=6.9, H-16), 0.94 (1H, м, H-6), 1.02 (3H, с, H-8), 1.03 (3H, с, H-10), 1.27 (2H, м, H α -2, H α -5), 1.81 (2H, кт, J=7.2, H-15), 2.0 (2H, м, H β -2, H β -5), 4.14 (2H, т, J=6.9, H-14), 4.22 (1H, дд, J=13.4, 3.5, H-4), 5.73 (1H, с, OH), 7.71 (1H, с, H-11), 7.78 (1H, с, H-12), 9.12 (1H, с, H-13). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.8 (с, C-16), 15.5 (с, C-8), 17.6 (с, C-1), 19.1 (с, C-7), 22.8 (с, C-6), 23.3 (с, C-15), 23.4 (с, C-5), 25.2 (с, C-10), 28.3 (с, C-9), 35.4 (с, C-2), 50.8 (с, C-14), 68.0 (с, C-4), 72.2 (с, C-3), 122.2 (с, C-11), 123.1 (с, C-12), 136.1 (с, C-13). Найдено %: C, 49.32; H, 6.99; N, 7.20. C₁₆H₂₇N₂IO. Вычислено %: C, 49.24; H, 6.97; I, 32.51; N, 7.18.

(-)-1-((1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-бутил-1H-имидазол-3-иум бромид 138

Из 100 мг имидазола **134** и 62 мг бромистого бутила получено 126 мг бесцветного масла **138**. Выход 78%. $[\alpha]_D^{20}$ -29.06 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 752 (C=C),

1078 (C-O), 1236 (C-N), 1376 (Me₂C), 2937 (CH), 3342 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 0.66 (3H, с, H-9), 0.74 (1H, м, H-1), 0.90 (3H, т, J=7.4, H-17), 0.91 (1H, м, H-6), 1.04 (3H, с, H-8), 1.05 (3H, с, H-10), 1.24 (2H, м, H-16), 1.50 (2H, м, Hα-2, Hα-5), 1.79 (2H, кт, J=7.3, H-15), 2.02 (2H, м, Hβ-2, Hβ-5), 4.20 (2H, т, J=7.0, H-14), 4.27 (1H, дд, J=13.5, 3.5, H-4), 5.27 (1H, уш.с., OH), 7.80 (1H, с, H-11), 7.86 (1H, с, H-12), 9.33 (1H, с, H-13). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 13.7 (с, C-17), 15.6 (с, C-8), 17.9 (с, C-1), 19.1 (с, C-16), 19.2 (с, C-7), 22.8 (с, C-6), 23.6 (с, C-5), 25.3 (с, C-10), 28.4 (с, C-9), 31.8 (с, C-15), 35.4 (с, C-2), 49.1 (с, C-14), 68.0 (с, C-4), 72.1 (с, C-3), 122.2 (с, C-11), 123.1 (с, C-12), 136.4 (с, C-13). Найдено %: C, 57.24; H, 8.18; Br, 22.36; N, 7.86. C₁₇H₂₉N₂BrO. Вычислено %: C, 57.14; H, 8.18; Br, 22.36; N, 7.84.

(-)-1-((1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метил-1H-бензо[d]имидазол-3-иум йодид 140

Из 100 мг (0.37 ммоль) имидазола **139** и 53 мг (0.37 ммоль) йодистого метила получено 134 мг белого цвета кристаллов **140**. Выход 88%. Т. пл. 210°C. [α]_D²⁰ -66.13 (с 0.005, MeOH). ИК-спектр (ν/см⁻¹): 750 (C=C), 1065 (C-O), 1244 (C-N), 1377 (Me₂C), 1458 (аром), 2924 (CH), 3391 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 0.93 (с, 3H), 0.96 (1H, м, H-1), 1.04 (1H, м, H-6), 1.09 (3H, с, H-8), 1.21 (3H, с, H-9), 1.54 (1H, дд, J=15.9, 8.7 Hα-2), 2.05 (1H, дт, J=13.6, 9.1 Hα-5), 2.13 (1H, дд, J=15.9, 7.5 Hβ-2), 2.35 (1H, ддд, J=13.4, 7.3, 3.5 Hβ-5), 2.70 (1H, уш.с., OH), 4.31 (3H, с, H-15), 4.80 (1H, дд, J=13.7, 3.5 H-4), 7.61- 7.68 (2H, м, H-14, H-14'), 7.68-7.74 (1H, м, H-13), 8.10 (1H, м, H-13'), 10.91 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 15.7 (с, C-9), 17.5 (с, C-1), 19.9 (с, C-7), 23.3 (с, C-6), 25.2 (с, C-5), 25.8 (с, C-10), 28.0 (с, C-8), 34.0 (с, C-2), 36.5 (с, C-15), 67.0 (с, C-4), 75.0 (с, C-3), 112.3 (с, C-13), 115.7 (с, C-13'), 127.2 (с, C-14), 128.3 (с, C-14'), 131.7 (с, C-12), 132.5 (с, C-12'), 141.6 (с, C-11). Найдено %: C, 52.56; H, 6.13; I, 30.78; N, 6.81. C₁₈H₂₅IN₂O. Вычислено %: C, 52.43; H, 6.11; I, 30.78; N, 6.79.

(-)-1-((1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-этил-1H-бензо[d]имидазол-3-иум йодид 141

Из 100 мг (0.37 ммоль) бензимидазола **139** и 56 мг (0.37 ммоль) йодистого этила получено 140 мг желтого масла **141**. Выход 87%. [α]_D²⁴ -57.34 (с 0.005, MeOH). ИК-спектр (ν/см⁻¹): 747 (C=C), 1050 (C-O), 1237 (C-N), 1375 (Me₂C), 1459 (аром), 2973 (CH), 3357 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 0.93 (3H, с, H-9), 0.95-1.07 (2H, м, H-1, H-6), 1.09 (3H, с, H-8), 1.23 (3H, с, H-10), 1.57 (1H, дд, J=15.9, 8.7, Hα-2), 1.71 (3H, т, J=7.3 H-16), 1.98-2.26 (3H, м, Hα-5, Hβ-2, Hβ-5), 2.33 (1H, уш.с., OH), 4.71-4.88 (3H,

м, Н-4, Н-15), 7.57 (2Н, м, Н-14, Н-14'), 7.80 (1Н, м, Н-13), 8.11 (1Н, м, Н-13'), 10.91 (1Н, с, Н-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 15.3 (с, С-16), 15.8 (с, С-9), 17.5 (с, С-1), 19.9 (с, С-7), 23.4 (с, С-6), 25.4 (с, С-5), 25.8 (с, С-10), 28.0 (с, С-8), 36.6 (с, С-2), 43.0 (с, С-15), 67.0 (с, С-4), 75.0 (с, С-3), 112.5 (с, С-13), 115.9 (с, С-13'), 127.2 (с, С-14), 128.3 (с, С-14'), 130.7 (с, С-12), 132.8 (с, С-12'), 141.1 (с, С-11). Найдено %: С, 53.67; Н, 6.39; N, 6.59. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{IN}_2\text{O}$. Вычислено %: С, 53.53; Н, 6.38; I, 29.77; N, 6.57.

(-)-1-((1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-пропил-1H-бензо[d]имидазол-3-иум йодид 142

Из 100 мг (0.37 ммоль) бензимидазола **139** и 63 мг (0.37 ммоль) йодистого пропила получено 134 мг желтого масла **142**. Выход 84%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -44.82 (с 0.005, MeOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 747 (C=C), 1051 (C-O), 1241 (C-N), 1377 (Me_2C), 1455 (аром), 2971 (CH), 3258 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 0.88 (3Н, с, Н-9), 0.92-1.04 (2Н, м, Н-1, Н-6), 0.99 (3Н, т, J=7.4, Н-17), 1.05 (3Н, с, Н-8), 1.18 (3Н, с, Н-10), 1.51 (1Н, дд, J=15.8, 8.5, $\text{H}\alpha$ -2), 1.98-2.12 (3Н, м, $\text{H}\alpha$ -5, $\text{H}\beta$ -2, $\text{H}\beta$ -5), 2.27 (2Н, м, Н-16), 3.02 (1Н, уш.с., OH), 4.66 (2Н, м, Н-15), 4.84 (1Н, дд, J=13.6, 3.6, Н-4), 7.59-7.65 (2Н, м, Н-14, Н-14'), 7.68-7.73 (1Н, м, Н-13), 8.12-8.19 (1Н, м, Н-13'), 10.86 (1Н, с, Н-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.9 (с, С-17), 15.8 (с, С-9), 17.6 (с, С-1), 19.9 (с, С-7), 23.0 (с, С-16), 23.4 (с, С-6), 25.5 (с, С-5), 25.7 (с, С-10), 28.0 (с, С-8), 36.5 (с, С-2), 49.0 (с, С-15), 67.0 (с, С-4), 75.0 (с, С-3), 112.5 (с, С-13), 116.0 (с, С-13'), 127.2 (с, С-14), 128.3 (с, С-14'), 131.0 (с, С-12), 132.8 (с, С-12'), 141.3 (с, С-11). Найдено %: С, 54.65; Н, 6.65; N, 6.38. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{IN}_2\text{O}$. Вычислено %: С, 54.55; Н, 6.64; I, 28.82; N, 6.36.

Общая методика синтеза солей органических кислот на основе 4-имидазол (бензимидазол)-каран-3-олов

К раствору 0.50 ммоль замещенного имидазола в 3 мл ацетона при комнатной температуре добавили 0.50 ммоль-эквивалент соответствующей кислоты, перемешивали до получения гомогенного раствора и оставили на ночь. Растворитель отогнали в вакууме до постоянного веса, и остаток анализировали.

(+)-1-((1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-1H-имидазол-3-иум гидротартрат 143

Из 99 мг имидазола **134** и 52 мг D-винной кислоты получено 162 мг желтого масла **143**. Выход 97%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +0.9 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 1075, 1123 (C-O), 1235 (C-N), 1376 (Me_2C), 1354, 1544 (COO^-), 1576 (аром), 1722 (C=O), 2944 (CH), 2972 (^+NH),

3359 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 0.58 (3H, с, H-9), 0.72 (1H, к, J=8.5, H-1), 0.87 (1H, к, J=8.6, H-6), 1.03 (3H, с, H-10), 1.05 (3H, с, H-8), 1.20 (1H, дд, J=15.3, 8.5, H α -2), 1.41 (1H, дт, J=13.4, 9.0, H α -5), 1.93 (2H, м, H β -2, H β -5), 4.06 (1H, дд, J=13.3, 3.8, H-4), 4.27 (2H, с, H-2', H-3'), 6.96 (1H, с, H-12), 7.19 (1H, с, H-11), 7.74 (1H, с, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 15.5 (с, C-8), 17.8 (с, C-1), 18.8 (с, C-7), 23.1 (с, C-6), 24.2 (с, C-5), 25.3 (с, C-10), 28.5 (с, C-9), 35.4 (с, C-2), 65.2 (с, C-4), 72.5 (с, C-3), 72.8 (с, C-2', C-3'), 120.1 (с, C-11), 127.8 (с, C-12), 137.2 (с, C-13), 173.7 (с, C-1', C-4'). Найдено %: C, 55.27; H, 7.09; N, 7.58. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено %: C, 55.13; H, 7.08; N, 7.56.

(-)-1-((1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил-}1H-имидазол-3-иум дигидроцитрат 144

Из 99 мг имидазола **134** и 96 мг лимонной кислоты получено 178 мг желтого масла **144**. Выход 95%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -6.1 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1078, 1192 (C-O), 1307 (C-N), 1378 (Me_2C), 1307, 1544 (COO^-), 1573 (аром), 1713 (C=O), 2944 (CH), 2975 (^+NH), 3380 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 0.60 (3H, с, H-9), 0.71 (1H, к, J=8.3, H-1), 0.89 (1H, к, J=8.9, H-6), 1.01 (3H, с, H-10), 1.02 (3H, с, H-8), 1.23 (1H, дд, J=15.5, 8.4, H α -2), 1.42 (1H, дт, J=13.4, 9.0, H α -5), 1.42 (1H, дт, J=13.5, 9.1, H-2), 1.97 (2H, м, H β -2, H β -5), 2.59 (2H, д, J=15.3, H-2'), 2.60 (2H, д, J=15.3, H-4'), 4.13 (1H, дд, J=13.4, 3.7, H-4), 7.22 (1H, с, H-12), 7.37 (1H, с, H-11), 8.24 (1H, с, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 15.5 (с, C-8), 17.7 (с, C-1), 18.9 (с, C-7), 22.9 (с, C-6), 23.9 (с, C-5), 25.2 (с, C-10), 28.4 (с, C-9), 35.4 (с, C-2), 56.6 (с, C-2', C-4'), 66.2 (с, C-4), 72.6 (с, C-3), 72.6 (с, C-3'), 121.1 (с, C-11), 123.8 (с, C-12), 136.4 (с, C-13), 171.9 (с, C-1', C-5'), 175.9 (с, C-6'). Найдено %: C, 55.43; H, 6.85; N, 6.81. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено %: C, 55.33; H, 6.84; N, 6.79.

(+)-1-((1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил-}1H-имидазол-3-иум аскорбат 145

Из 99 мг имидазола **134** и 88 мг аскорбиновой кислоты получено 176 мг желтого масла **143**. Выход 98%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +9.02 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1078, 1139 (C-O), 1236 (C-N), 1376 (Me_2C), 1716 (C=O), 2944 (CH), 2974 (^+NH), 3281 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , м.д., J/Гц): 0.58 (3H, с, H-10), 0.71 (1H, к, J=8.3, H-1), 0.88 (1H, к, J=9.1, H-6), 1.02 (3H, с, H-9), 1.03 (3H, с, H-10), 1.20 (1H, дд, J=8.4, H α -2), 1.40 (1H, дт, J=13.5; 9.2, H α -5), 1.94 (2H, м, H β -2, H β -5), 3.43 (2H, м, H-6'), 4.09 (1H, дд, J=13.4; 3.7, H-4), 4.70 (1H, д, J=1.5, H-4'), 7.07 (1H, с, H-12), 7.26 (1H, с, H-11), 7.96 (1H, с, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 15.5 (с, C-8); 17.8 (с, C-1); 18.8 (с, C-7);

22.9 (с, C-6); 24.0 (с, C-5); 25.2 (с, C-10); 28.5 (с, C-9); 35.4 (с, C-2); 62.4 (с, C-6'); 65.6 (с, C-5'); 69.8 (с, C-4); 72.8 (с, C-3); 75.1 (с, C-4'); 118.4 (с, C-2'); 120.6 (с, C-11); 125.4 (с, C-12); 136.9 (с, C-13); 153.6 (с, C-3'); 171.3 (с, C-1'). Найдено %: С, 57.70; Н, 7.14; N, 7.08. C₁₉H₂₈N₂O₇. Вычислено %: С, 57.56; Н, 7.12; N, 7.07.

(-)-1-((1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-3-нум гидротартрат 146

Из 135 мг бензимидазола **139** и 75 мг D-винной кислоты получено 210 мг желтого масла **146**. Выход 94%. $[\alpha]_D^{20}$ -40.26 (с 0.005, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1034 (C-O), 1256 (C-N), 1376 (Me₂C), 1457 (аром), 1354, 1547 (COO⁻), 1715 (C=O), 2956 (CH), 2974 (⁺NH), 3356 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, м.д., J/Гц): 0.57 (3H, с, H-10), 0.81 (1H тд, J=8.9, 7.7, H-1), 0.95 (1H тд, J=9.3, 7.3, H-6), 1.07 (3H, с, H-8), 1.12 (3H, с, H-9), 1.27 (1H, дд, J=15.2, 9.0, H α -2), 1.70 (1H, тд, J=13.5, 9.3, H α -5), 1.93 (1H, дд, J=15.3, 7.5, H β -2), 2.01 (1H, ддд, J=13.5, 7.3, 3.9, H α -5), 4.31 (2H, с, H-2' H-3'), 4.37 (1H дд, J=13.6, 3.9, H-4), 4.85 (1H, уш.с., OH), 7.22 (2H, м, Ar-H), 7.64 (2H, дд, J=13.1, 7.9, Ar-H), 8.24 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 15.6 (с, C-9), 18.0 (с, C-1), 18.9 (с, C-7), 23.4 (с, C-6), 24.5 (с, C-5), 25.5 (с, C-10), 28.5 (с, C-8), 35.8 (с, C-2), 63.4 (с, C-4), 72.6 (с, C-2'C-3'), 73.8 (с, C-3), 112.5 (с, C-13), 119.5 (с, C-13'), 121.8 (с, C-14), 128.8 (с, C-14'), 135.2 (с, C-12), 141.8 (с, C-12'), 143.1 (с, C-11), 173.6 (с, C-1'C-4'). Найдено %: С, 60.14; Н, 6.72; N, 6.68; C₂₁H₂₈N₂O₇. Вычислено %: С, 59.99; Н, 6.71; N, 6.66; О, 26.64.

(-)-1-((1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-3-нум дигидроцитрат 147

Из 135 мг бензимидазола **139** и 96 мг лимонной кислоты получено 217 мг желтого масла **147**. Выход 94%. $[\alpha]_D^{20}$ -46.91 (с 0.005, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1046 (C-O), 1248 (C-N), 1377 (Me₂C), 1456 (аром), 1353, 1548 (COO⁻), 1718 (C=O), 2954 (CH), 2977 (⁺NH), 3364 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, м.д., J/Гц): 0.57 (3H, с, H-10), 0.81 (1H тд, J=9.0, 7.7, H-1), 0.95 (1H, тд, J=9.2, 7.4, H-6), 1.07 (3H, с, H-8), 1.11 (3H, с, H-9), 1.27 (1H, дд, J=15.2, 9.0, H α -2), 1.70 (1H, тд, J=13.5, 9.3, H α -5), 1.93 (1H, дд, J=15.3, 7.6, H β -2), 2.01 (1H, ддд, J=13.5, 7.3, 3.9, H α -5), 2.65 (2H, д, J=15.4, H-2'), 2.76 (2H, д, J=15.4, H-2'), 4.38 (1H, дд, J=3.5, 3.8, H-4), 4.86 (1H, уш.с., OH), 7.22 (2H, м, Ar-H), 7.65 (2H, дд, J=14.9, 7.9, Ar-H), 8.28 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 15.6 (с, C-9), 18.0 (с, C-1), 18.9 (с, C-7), 23.4 (с, C-6), 24.5 (с, C-5), 25.5 (с, C-10), 28.5 (с, C-8), 35.8 (с, C-2), 43.2 (с, C-2',C-4'), 63.5 (с, C-4), 72.9 (с, C-3), 73.8 (с, C-3), 112.6 (с, C-13), 119.3 (с, C-13'), 121.9 (с, C-14), 122.6 (с, C-14'), 135.5 (с, C-12), 142.7 (с, C-12'), 143.0 (с, C-11),

171.7 (с, C-1',C-5'), 175.0 (с, C-6'). Найдено %: С, 59.62; Н, 6.56; N, 6.07. C₂₃H₃₀N₂O₈. Вычислено %: С, 59.73; Н, 6.54; N, 6.06; О, 27.68.

(-)-1-{(1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил}-1H-бензо[d]имидазол-3-нум аскорбат 148

Из 135 мг бензимидазола **139** и 88 мг аскорбиновой кислоты получено 204 мг желтого масла **148**. Выход 92%. $[\alpha]_D^{20}$ -34.38 (с 0.005, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1064 (C-O), 1236 (C-N), 1378 (Me₂C), 1454 (аром), 1716 (C=O), 2944 (CH), 2975 (⁺NH), 3375 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, м.д., J/Гц): 0.57 (3H, с, H-10), 0.81 (1H, м, H-1), 0.95 (1H, м, H-6), 1.07 (3H, с, H-8), 1.11 (3H, с, H-9), 1.27 (1H, дд, J=5.3, 9.0, H α -2), 1.70 (1H, тд, J=3.4, 9.2, H α -5), 1.93 (1H, дд, J=5.3, 7.6, H β -2), 2.01 (1H, м, H α -5), 3.73 (2H, т, J=7.3, H-6') 4.39 (1H, дд, J=3.6, 3.5, H-4), 4.71 (1H, с, OH), 7.24 (2H, м, Ar-H), 7.66 (2H, дд, J= 17.2, 6.9, Ar-H), 8.34 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 14.0 (с, C-9), 16.4 (с, C-1), 17.4 (с, C-7), 21.8 (с, C-6), 22.9 (с, C-5), 23.8 (с, C-10), 26.9 (с, C-8), 34.2 (с, C-2), 60.8 (с, C-6'), 61.9 (с, C-4), 67.3 (с, C-5'), 72.1 (с, C-3), 73.4 (с, C-4'), 111.1 (с, C-13), 116.8 (с, C-2'), 117.5 (с, C-13'), 120.5 (с, C-14), 121.5 (с, C-14'), 133.8 (с, C-12), 140.6 (с, C-12'), 141.3 (с, C-11), 151.7 (с, C-3'), 169.5 (с, C-1'). Найдено %: С, 64.73; Н, 7.27; N, 6.32. C₂₄H₃₂N₂O₆. Вычислено %: С, 64.85; Н, 7.26; N, 6.30; О, 21.60.

(-)-1-{(1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил}-1H-бензо[d]имидазол-3-нум галлат 149

Из 135 мг бензимидазола **139** и 85 мг галловой кислоты получено 206 мг желтого масла **149**. Выход 94%. $[\alpha]_D^{20}$ -41.13 (с 0.005, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1053 (C-O), 1235 (C-N), 1379 (Me₂C), 1453 (аром), 1354, 1548 (COO⁻), 1714 (C=O), 2945 (CH), 2973 (⁺NH), 3345 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, м.д., J/Гц): 0.56 (3H, с, H-10), 0.80 (1H, тд, J=9.0, 7.5, H-1), 0.95 (1H, тд, J=9.3, 7.2, H-6), 1.06 (3H, с, H-8), 1.11 (3H, с, H-9), 1.27 (1H, дд, J=15.2, 9.0, H α -2), 1.70 (1H, тд, J= 13.5, 9.3, H α -5), 1.92 (1H, дд, J=15.3, 7.5, H β -2), 2.01 (1H, м, H α -5), 4.36 (1H, дд, J=13.6, 3.9, H-4), 4.85 (1H, с, OH), 6.92 (2H, с, H-2', H-6'), 7.21 (2H, м, Ar-H), 7.63 (2H, дд, J=12.5, 7.7, Ar-H), 8.22 (1H, с, H-11), 8.85 (1H, уш.с., H-4'), 9.23 (2H, уш.с., H-3',H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 14.0 (с, C-9), 16.4 (с, C-1), 17.3 (с, C-7), 21.8 (с, C-6), 22.9 (с, C-5), 23.9 (с, C-10), 26.9 (с, C-8), 34.2 (с, C-2), 61.7 (с, C-4), 72.1 (с, C-3), 107.6 (с, C-2', C-6'), 110.9 (с, C-13), 117.9 (с, C-13'), 119.2 (с, C-1'), 120.1 (с, C-14), 120.8 (с, C-14'), 134.0 (с, C-12), 136.9 (с, C-12'), 141.5 (с, C-11), 141.6 (с, C-4'), 144.2 (с, C-3', C-5'), 166.3 (с, C-7'). Найдено %: С, 65.56; Н, 6.43; N, 6.32. C₂₄H₂₈N₂O₆. Вычислено %: С, 65.44; Н, 6.41; N, 6.36; О, 21.79.

(-)-1-[(1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил]-1H-бензо[d] имидазол-3-иум дегидроабиегит 150

Из 135 мг бензимидазола **139** и 150 мг дегидроабиегиновой кислоты получено 265 мг желтого масла **150**. Выход 93%. $[\alpha]_D^{20}$ -3.29 (с 0.005, MeOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 1032 (C-O), 1242 (C-N), 1374 (Me_2C), 1455 (аром), 1355, 1547 (COO^-), 1712 (C=O), 2934 (CH), 3345 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , м.д., J/Гц): 0.56 (3H, с, H-10), 0.81 (1H, м, H-1), 0.95 (1H, тд, J=9.3, 7.2, H-6), 1.06 (3H, с, H-8), 1.11 (3H, с, H-9), 1.12 (3H, с, H-9'), 1.14 (3H, д, J=6.9, H-19'), 1.15 (3H, с, H-8'), 1.16 (3H, д, J=6.9, H-20'), 1.27 (1H, м, H α -2), 1.70 (5H, м, H-3', H-4', H-10', H α -5,), 1.92 (1H, дд, J=15.3, 7.5, H β -2), 2.01 (1H, дд, J=12.5, 2.1, H-7'), 2.31 (1H, м, H α -5'), 2.79 (3H, м, H-11', H-18'), 4.36 (1H, дд, J=13.5, 3.8, H-4), 4.85 (1H, с, OH), 6.84 (1H, д, J=1.9, H-17'), 6.87 (1H, дд, J=8.7, 1.9, H-15'), 7.15 (1H, дд, J=8.7, H-14'), 7.21 (2H, м, Ar-H), 7.63 (2H, м, Ar-H), 8.22 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 15.6 (с, C-9), 16.8 (с, C-8'), 18.0 (с, C-1), 18.6 (с, C-4'), 18.9 (с, C-7), 21.6 (с, C-10'), 23.4 (с, C-6), 24.4 (с, C-19', C-20'), 24.5 (с, C-5), 25.3 (с, C-9'), 25.5 (с, C-10), 28.5 (с, C-8), 30.0 (с, C-11'), 33.3 (с, C-18'), 35.8 (с, C-2), 36.7 (с, C-3'), 36.9 (с, C-6'), 38.2 (с, C-5'), 45.2 (с, C-7'), 46.8 (с, C-2'), 63.4 (с, C-4), 73.7 (с, C-3), 112.5 (с, C-13), 119.5 (с, C-13'), 121.7 (с, C-14), 122.4 (с, C-14'), 124.2 (с, C-14''), 124.5 (с, C-15'), 126.9 (с, C-17'), 134.6 (с, C-12''), 135.6 (с, C-12), 143.1 (с, C-11), 143.3 (с, C-12'), 145.5 (с, C-16'), 147.2 (с, C-13''), 179.9 (с, C-1'). Найдено %: C, 77.71; H, 8.85; N, 4.90. $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено %: C, 77.85; H, 8.83; N, 4.91; O, 8.41.

2.4 Выводы по главе 2

- Предложен новый экологически приемлемый процесс эпоксидирования монотерпена (+)-3-карена с использованием α - Al_2O_3 размерностью 2-5 нм в 7% растворе H_2O_2 в AcOEt . Показано, что катализатор может быть использован повторно до пяти циклов без снижения активности.
- Установлена селективность реакции взаимодействия эпоксикарана **2** с 1*H*-1,2,4-триазолом, ведущая к преимущественному формированию 4-(1*H*-1,2,4-триазилил)-каран-3-ола.
- Реализован синтез региоизомерных бензотриазолов с фрагментом 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанола, которые не могут быть получены в условиях микроволнового облучения смеси эпоксикарана **2**, бензотриазола и NaOMe в MeOH .
- Показана зависимость структуры синтезированных веществ на их уровень цитотоксичности и способности ингибировать репликацию ВИЧ-1 (штамм III_B) и ВИЧ-2 (штамм ROD) в остро инфицированных клетках MT-4.
- Установлено, что реакция взаимодействия эпоксикарана **2** с 1*H*-имидазолом и 1*H*-бензимидазолом в присутствии NaOMe проходит только по одному из двух теоретически возможных путей – с образованием 4-имидазолилкаран-3-ола и 4-бензимидазолилкаран-3-ола, соответственно.
- Показано, что синтезированные 4-имидазол(бензимидазол)илкаран-3-олы являются удобными синтонами для получения оптически активных ионных жидкостей и органических солей, перспективных для поиска новых веществ с антиоксидантными свойствами и анти-ВИЧ активностью.

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 [131]. Последняя, задуманная как подражание природе, которая создаёт соединения из модульных элементов, к началу данного исследования не была приспособлена для быстрого и надёжного получения 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанов с фрагментами 1,4-дизамещённых 1,2,3-триазолов.

Для решения поставленной задачи были выбраны изомерные азиды **101**, **102**. Известные способы получения азидов **101**, **102** 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 (рис. 3.1) [97, 132]. Авторами было отмечено, что в первом случае образуется приблизительно равная смесь азидов **101**, **102** (общий выход 49%), тогда как во втором варианте наблюдается региоспецифичное образование вещества **102** (выход 65%), что противоречит данным других исследователей [133] о смеси изомерных (86:14) продуктов при общем выходе 92%.

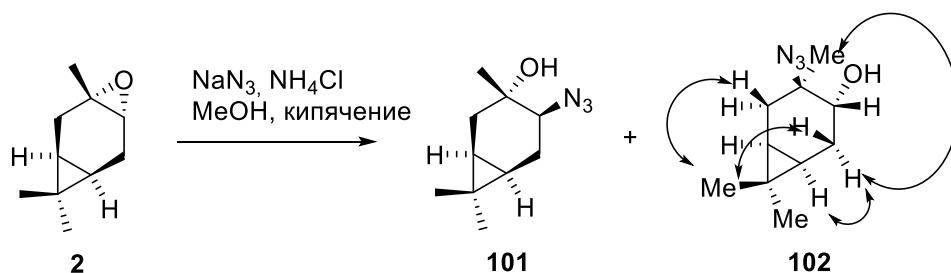


Рис. 3.1. Синтез изомерных азидов **101**, **102**

В указанных условиях, вместо продукта с температурой плавления 35°C нами выделено преобладающее (выход 74%) вещество с т.пл. 32°C [134]. Отличительной чертой спектра ЯМР ^1H исследованного образца являются синглетные трехпротонные сигналы *гем*-диметильной группы (0.97 м.д. и 1.02 м.д.), Me-10 группы (1.35 м.д.), четырех однопротонных дублет-дублетных сигналов H-2 и H-5 в области 1.3, 2.11 м.д. и 1.7, 2.09

м.д., соответственно. В области среднего поля (1.96 м.д.) присутствует дублетный сигнал протона ОН группы, а сигналы протонов Н-1, Н-4 и Н-6 отличаются от данных других авторов [133]. В литературе протоны Н-1, Н-6 описаны как мультиплет в области 0.69-0.80 м.д., тогда как в исследованном образце они резонируют как два отдельных сигнала: триплет-дублет при 0.74 м.д. и триплет при 0.78 м.д. Также рознятся данные по мультиплетности протона Н-4: в нашем случае зафиксирован как дублет-дублет-дублет. Наблюдалась корреляция NOESY между Н-5 α , с Н-6 и группой Ме-10, а протоны Ме-8 взаимодействуют с Н-2 α , Н-4 и Н-5 β соответственно. В ИК-спектре наряду с полосами азидной группы при 2099 см⁻¹, зарегистрированы полосы при 3440 см⁻¹ характерные для ОН группы, тогда как наличие *гем*-диметильной группы подтверждается максимумом при 1381 см⁻¹. Эти характеристики в сочетании с данными элементного анализа привели к выводу о строении вещества **102**, структура которого также подтверждена рентгеноструктурным анализом (рис. 3.2).

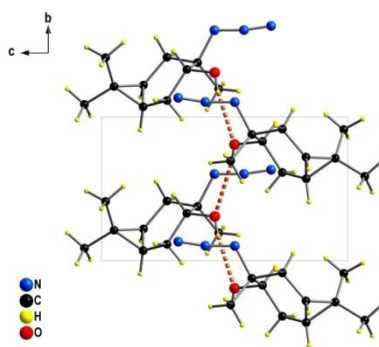


Рис. 3.2. Кристаллическая структура азидоспирта **102**

В рамках данного этапа исследований было изучено влияние природы азиды и ацетилена на протекание азид-алкинового [3+2]-циклоприсоединения. В качестве первой модели была выбрана CuI - катализируемая реакция азиды **102** с метиловым эфиром ацетиленкарбоновой кислоты. В качестве катализатора использовали систему CuI : DIPEA : AcOH (1:2:0.2), впервые предложенную в исследовании [135] (рис. 3.3).

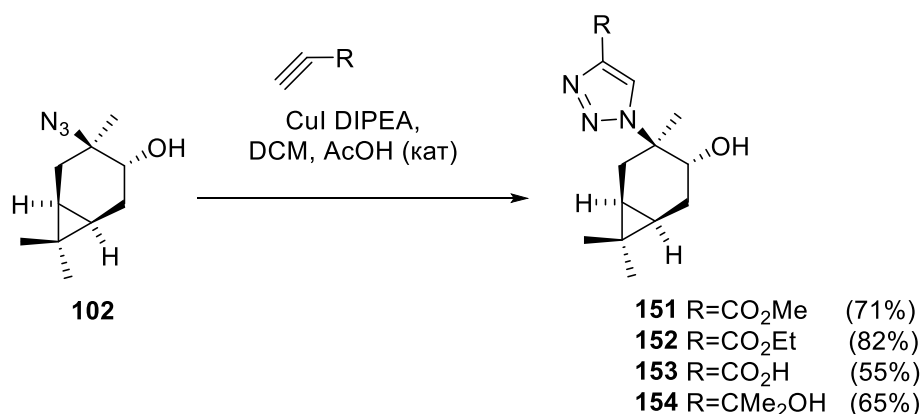


Рис. 3.3. CuI катализируемая реакция азида **102** с ацетиленами

Согласно спектральным данным, продукт реакции представляет собой целевой метил 1-{{(1S,3R,4R,6R)-4-гидрокси-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил}-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат **151** (выход 71%). Замена метилового эфира на этиловый практически не повлияла на выход целевого продукта **152**, так и на время реакции (4 часа). При переходе к ацетиленкарбоновой кислоте время реакции увеличилось до 72 часов, а выход кислоты **153** составил 55%.

Также было исследовано влияние природы ацетиленовых спиртов на протекание реакции циклоприсоединения, в результате чего установлено, что замена карбонильной группы кислоты на *гем*-диметильную благоприятно повлияло на протекание реакции, и через 8 часов при полной конверсии исходных соединений (данные ТСХ), наблюдали образование вещества **154** с выходом 65%. Следует отметить, что замена *гем*-диметильной группы на метиленовую негативно отразилось на течение реакции [3+2]-циклоприсоединения. Согласно данным ТСХ, реакция 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 **155** согласно схемы, представленной на рис. 3.4. Аналогичная ситуация наблюдалась и в случае фенилацетилена. Лишь в условиях кипячения смеси азида **102**, фенилацетилена, CuSO₄ и аскорбата натрия в водном *трет*-бутаноле наблюдалось образование аддукта **156**.

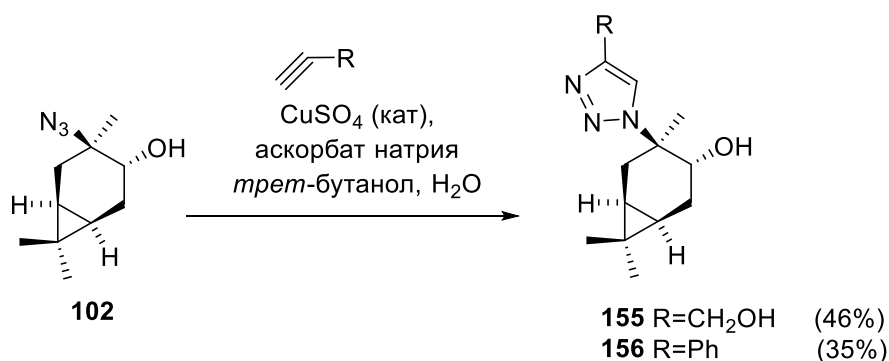


Рис. 3.4. CuSO_4 катализируемая реакция азиды **102 с ацетиленами**

Другая часть исследований посвящена сравнительному изучению влияния положения азидной группы в изомерах **101** и **102** на протекание реакции [3+2]-циклоприсоединения с теми же монозамещенными ацетиленами (рис. 3.5).

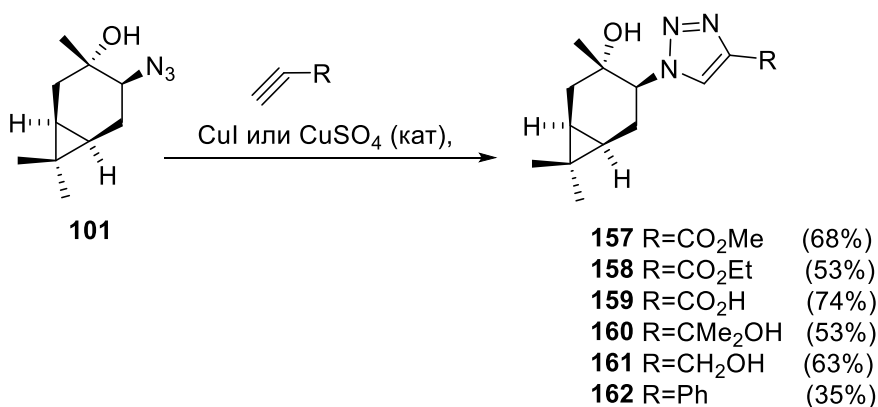


Рис. 3.5. Реакция азиды **101 с ацетиленами**

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 региоизомером **151**. Согласно спектральным данным, основным продуктом реакции является вещество **157**.

Наличие этильного радикала в исходном ацетилене негативно повлияло на селективность конденсации этилового эфира ацетиленкарбоновой кислоты. В итоге после обработки реакции и хроматографирования реакционной массы с методом препаративной тонкослойной хроматографии был выделен оптически активный этиловый эфир **158** с выходом 53%, что на 29% ниже в сравнении с изомером **152**.

Отмечено увеличение времени реакции между ацетиленкарбоновой кислотой и азидом **101**, в сравнении с соответствующими эфирами, что также наблюдалось и в случае азида **102**. Отличие заключается в выходе целевого вещества **159**, большим на 19%.

При переходе к 2-метилбут-3-ин-2-олу зафиксировано как уменьшение скорости реакции взаимодействия азида **101** в сравнении с изомерным азидом **102**, 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 **102** на это потребовалось 8 часов.

Найдено, что азид **101** в отличие от азида **102** реагирует с проп-2-ин-1-олом, образуя продукт **161** с выходом 63% в течение 2 часов. Более того, реакция [3+2]-циклоприсоединения протекает при комнатной температуре в присутствии CuI/DIPEA/AcOH, тогда как в случае азидоспирта **102**, требовались более жесткие условия.

Конденсация фенилацетилена с азидоспиртом **101** проходила аналогично конденсации с азидоспиртом **102** в течение 8 часов при кипячении с CuSO₄ и аскорбатом натрия в водном *трет*-бутаноле с образованием кристаллического продукта, в ИК-спектре которого имеются полосы, характерные для C-O (1049 см⁻¹), C-N (1218 см⁻¹), Me₂C (1378 см⁻¹), ароматики (1456 см⁻¹), OH (3444 см⁻¹). Спектр ЯМР ¹H исследованного образца содержит трехпротонные сигналы *гем*-диметильной группы и метила H-10 при 0.74 м.д., 1.10 м.д. и 1.11 м.д., гидроксила при 2.69 м.д., пяти ароматических протонов при 7.33 м.д., 7.41 м.д., 7.84 м.д. и триазольного протона при 7.80 м.д. Эти данные, наряду с данными спектра ЯМР ¹³C и элементного анализа приводят к структуре **162**.

Эфиры ацетоуксусной кислоты являются удобными синтонами для получения гетероциклических соединений, часто имеющих большое практическое значение. 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 региоизомерных азидокарбанолов.

Катализируемое Et₃N взаимодействие азидоспирта **101** с дикетеном проходит при комнатной температуре с высоким выходом образуя ацетоацетат **163** (рис. 3.6). В спектре ЯМР ¹H синтезированного эфира присутствуют четыре характеристичных трехпротонных синглетных сигналов метильных групп в области 0.98 м.д., 0.99 м.д., 1.47 м.д. и 2.24 м.д., двухпротонный синглетный сигнал метиленового фрагмента 3-оксобутан-1-овой кислоты при 3.40 м.д. дополняют спектр.

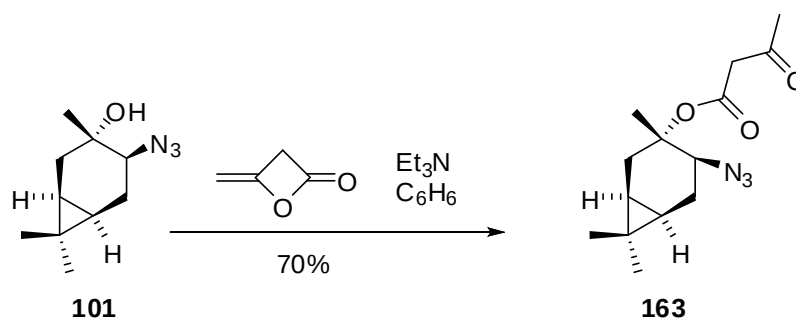


Рис. 3.6. Реакция азида **101** с дикетеном

Установлено, что выдерживание при комнатной температуре в эквимольной смеси спирта **102** с дикетеном в бензольном растворе в присутствии каталитического количества триэтиламина приводит к образованию с высоким выходом ацетоацетата **165** (рис. 3.7).

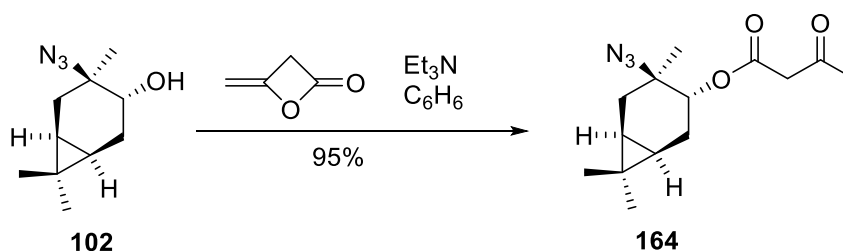


Рис. 3.7. Взаимодействие азида **102** с дикетеном

В спектре ЯМР ^1H эфира **164** сигналы протонов Н-1, Н α -2, Н-4, Н-6, Н-12, Н-14 резонируют в более сильном поле, тогда как сигналы протонов Н-2, Н-10, Н β -5, Н β -2 наблюдаются в более слабом поле в сравнении с таковыми у региоизомера **163**. Следует отметить, что в спектре ЯМР ^1H сохранилась та же тенденция для С-1, С-2, С-4, С-14 углеродных атомов.

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 **165** (рис. 3.8). Отличительной чертой спектра ЯМР ^1H последнего по сравнению со спектром **163** является наличие дополнительного триплетного трехпротонного сигнала при 1.33 м.д., квартетного двухпротонного сигнала при 4.33 м.д. и синглетного однопротонного сигнала при 8.30 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C резонируют сигналы еще пяти атомов углерода в области 14.2 м.д. (С-15), 61.0 м.д. (С-14), 129.8 м.д. (С-11), 139.0 м.д. (С-12), 160.8 м.д. (С-13).

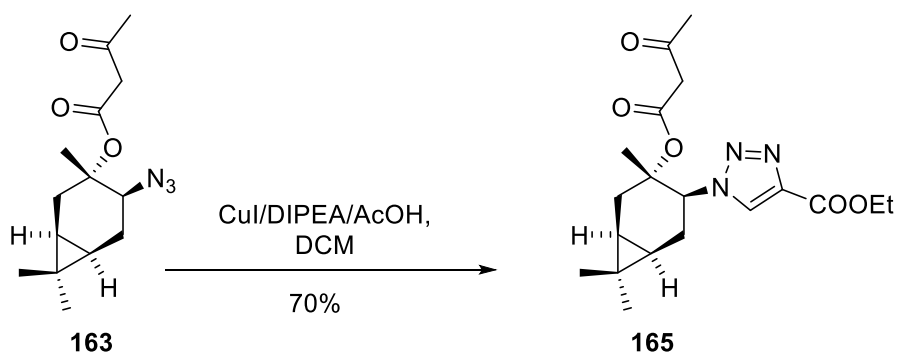


Рис. 3.8. Реакция получения триазола 165

Аналогичным путём, исходя из эфира **164**, нам 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 **166** с 75%-ным выходом (рис. 3.9).

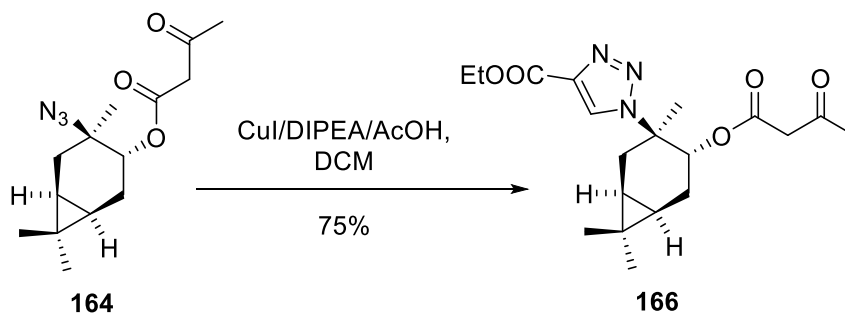


Рис. 3.9. Реакция образования триазола 166

Следуя известным путём, мы попытались получить соответствующие фенил-замещенные триазолы из **163** и **164**, однако наблюдали лишь региоизомерные триазолы **156** и **162**. Это свидетельствует о протекании реакции распада сложноэфирной группы. Получение эфира **167** стало возможным путем взаимодействия каранола **156** с дикетеном. На основании данных ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии, ИК-спектроскопии и элементного анализа исследованная реакция дает аддукт, которому приписана структура **167** (рис. 3.10).

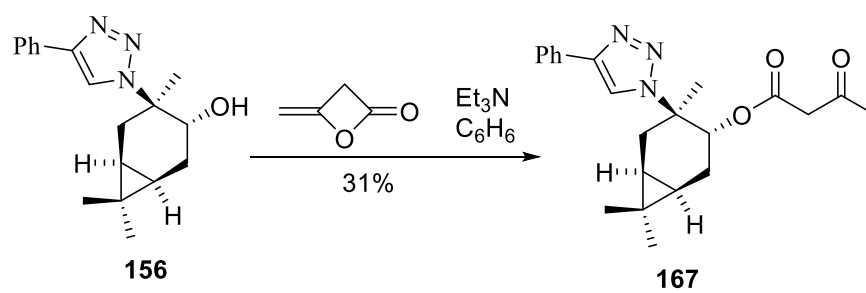


Рис. 3.10. Взаимодействие триазола 156 с дикетеном

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 [136]. В нашей работе мы исследовали возможность реализации данной реакции с участием карановых ацетоуксусных эфиров. Было установлено, что реакция эфира ацетоуксусной кислоты **165**, формалина и ацетата аммония в соотношении 1 : 0.5 : 5 при комнатной температуре завершается через 24 часа образованием маслообразного вещества, в ИК-спектре которого наблюдаются частоты 1144 см^{-1} (C-O), 1256 см^{-1} (C-N), 1379 см^{-1} (Me_2C), 1456 см^{-1} (аром), 1715 см^{-1} (C=O), 2094 см^{-1} (N_3), 2936 см^{-1} (CH) (рис. 3.11).

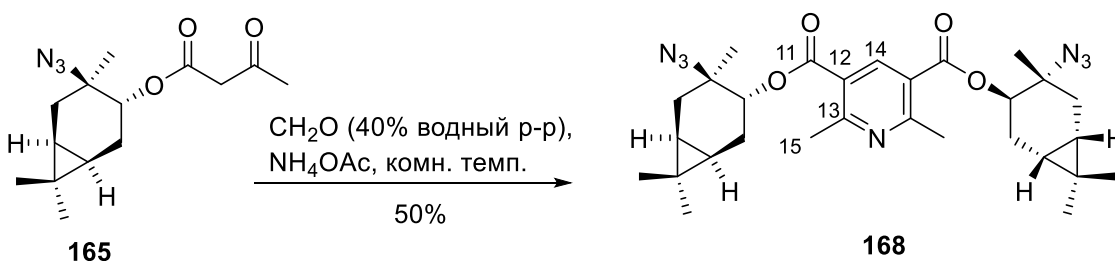


Рис. 3.11. Синтез симметричного производного **168**

Спектр ЯМР ^1H исследованного вещества характеризуется наличием сигналов метиленовых групп каранового фрагмента при 1.42 м.д. (2H, $\text{H}\alpha\text{-2 H}\alpha\text{-2'}$), 1.82 м.д. (2H, $\text{H}\alpha\text{-5 H}\alpha\text{-5'}$), 2.10 м.д. (2H, $\text{H}\beta\text{-5 H}\beta\text{-5'}$), 2.30 м.д. (2H, $\text{H}\beta\text{-2 H}\beta\text{-2'}$), тогда как вместо сигнала CH_2 дигидропиридина в среднем поле, в области слабого поля при 8.72 м.д. резонирует однопротонный сигнал. В спектре ЯМР ^{13}C резонируют сигналы атомов углерода в области 24.8 м.д. (C-15,15'), 122.6 м.д. (C-12,12'); 141.0 м.д. (C-14); 163.0 м.д. (C-13,13'); 166.9 м.д. (C-11,11') характерные для эфиров 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты, а не 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты [136]. Эти данные в совокупности с результатами элементного анализа указывают на структуру **168**. Аналогично была осуществлена реакция конденсации региоизомерного эфира **163**, что в результате привело к симметричному эфиру 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты **169** (рис. 3.12).

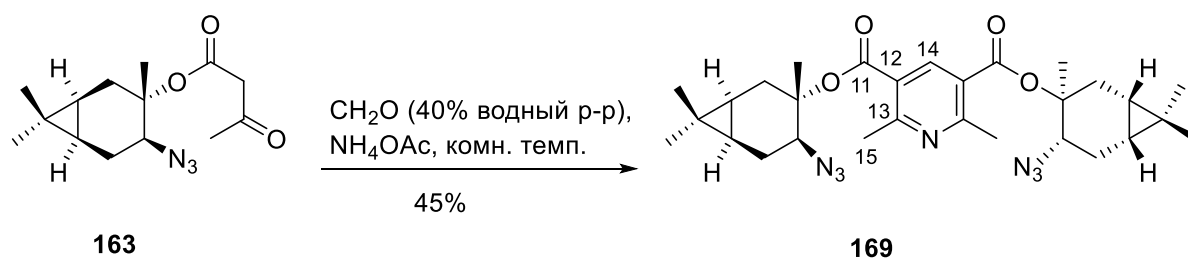


Рис. 3.12. Синтез симметричного производного 169

Несимметричные эфиры 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты могут быть синтонами для получения конденсированных гетеросистем. Учитывая это, мы предприняли синтез с использованием смеси ацетоуксусного эфира, эфира ацетоуксусной кислоты **165**, формалина и ацетата аммония в соотношении 1 : 0.5 : 0.5 : 5 (рис. 3.13).

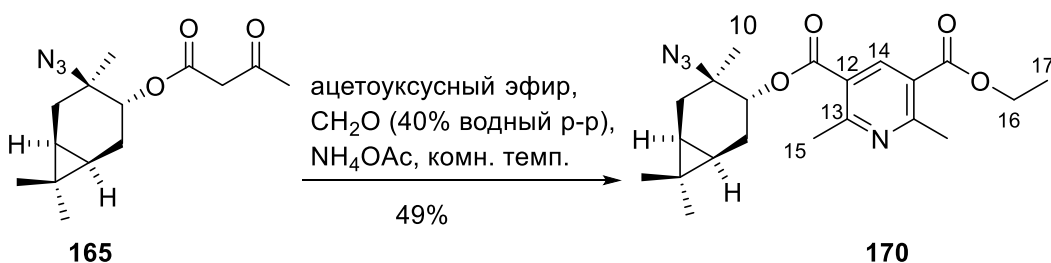


Рис. 3.13. Синтез несимметричного производного 170

Через 7 часов перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре, согласно данным ТСХ, наблюдалась полная конверсия вещества **165**. С помощью тонкослойной препаративной хроматографии на SiO_2 было выделено маслообразное вещество желто-зеленого цвета, охарактеризованное спектрально. Спектр ЯМР ^1H характеризуется наличием сигналов этильного фрагмента при 1.39 м.д. и 4.38 м.д., тогда как о несимметричности фрагмента 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты можно заключить по спектру ЯМР ^{13}C , где наблюдаются сигналы атомов в области 24.7 м.д. (C-15, C-15'), 122.8 м.д. (C-13), 123.2 м.д. (C-13'), 141.3 м.д. (C-14), 162.3, м.д., 162.4 м.д. (C-12, C-12'), 164.9, м.д. (C-11), 165.5 м.д. (C-11').

Представляло интерес изучить поведение изомерного ацетоацетата **163** в этой реакции согласно рис. 3.14. Конденсация ацетоацетата **163** с ацетоуксусным эфиром проходит при комнатной температуре в течение 8 часов с образованием продукта **171**.

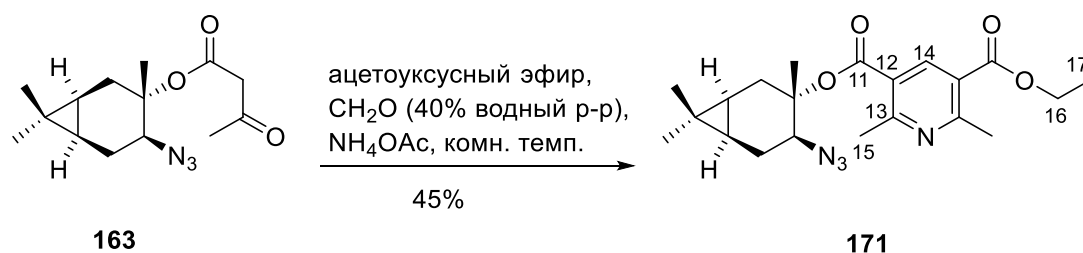


Рис. 3.14. Синтез несимметричного производного 171

Продemonстрировано, что и ацетоацетаты **164**, **166** являются удобными исходными для образования симметричных производных 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты.

Гетероциклизацию ацетоацетата **164** осуществляли при комнатной температуре взаимодействием с формалином и ацетатом аммония (рис. 3.15). На основании данных ИК-спектроскопии, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа, было сделано заключение, что в указанных выше условиях реакции образуется новое вещество **172**.

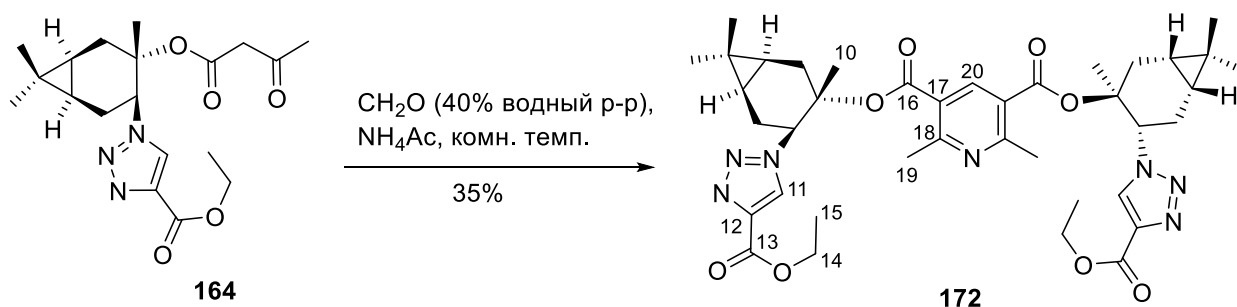


Рис. 3.15. Синтез симметричного производного 172

Аналогичная реакция с участием ацетоацетата **166** позволяет получить *бис*-продукт **173**, что отражено на схеме (рис. 3.16). Таким образом, нами было установлено, что ацетоуксусные эфиры каранового ряда конденсируется в метанольном растворе с формальдегидом 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 [134].

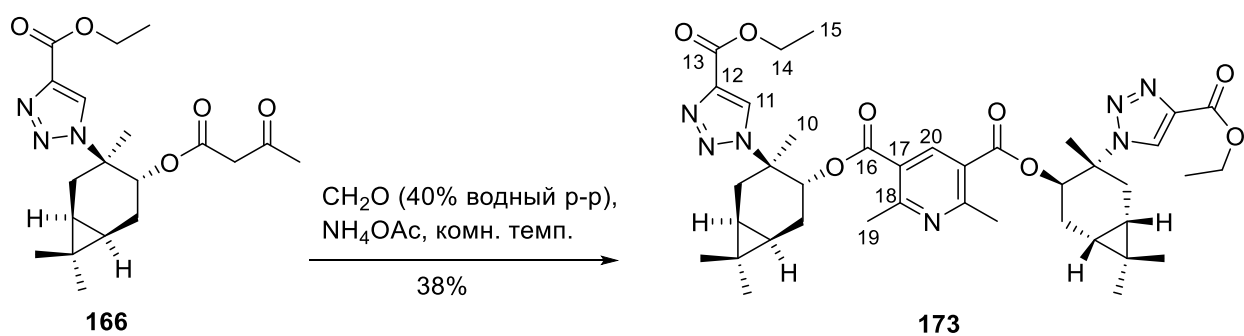


Рис. 3.16. Синтез бис-продукта 173

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-триметилбикло[4.1.0]гептана

К началу наших исследований описан [97, 132, 133] 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 **105** был получен реакцией азидоспирта **102** с Ph_3P (выход 65%), тогда как азидоспирт **101** не позволил получить соответствующий азиридин [97].

Далее исследовалась зависимость протекания реакции Манниха от природы вторичного амина согласно рис. 3.17 [137, 138].

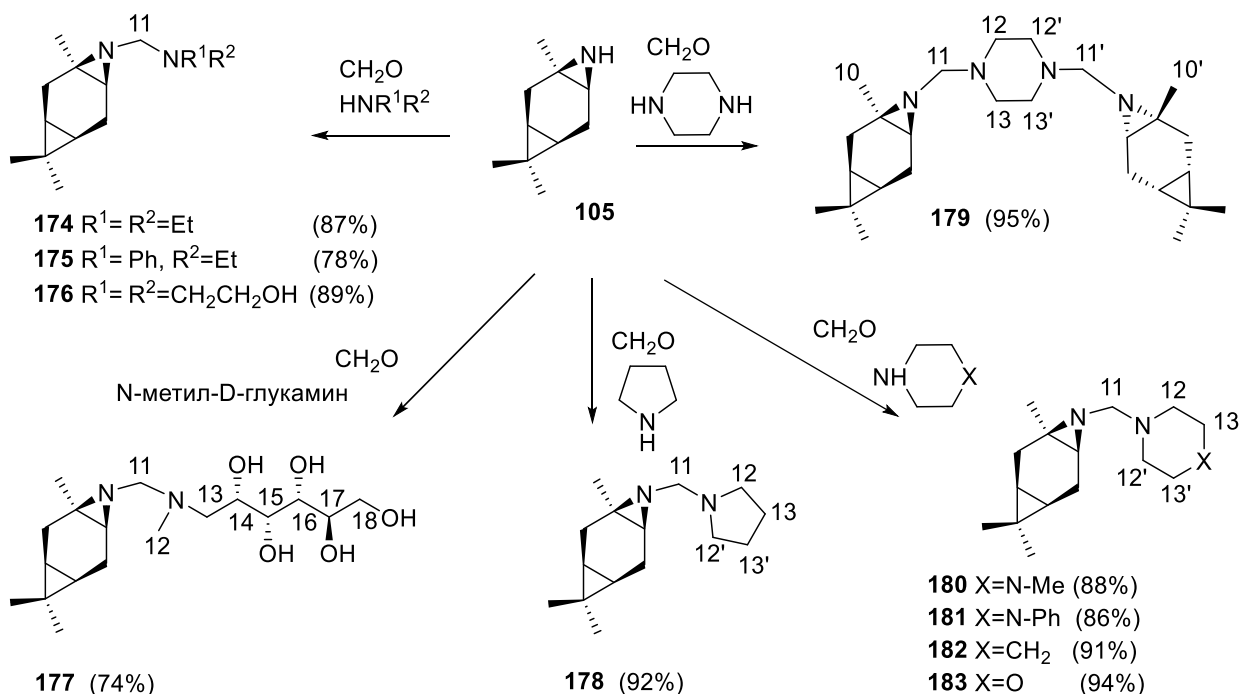


Рис. 3.17. Реакции аминоалкилирования азиридина **105**

При взаимодействии амина **105** с формалином и диэтиламином с выходом 87% образуется вещество **174**. В спектре ЯМР ^1H полученного соединения в отличие от спектра азиридина **105**, присутствуют два синглетных трехпротонных сигнала *гем*-диметильной группы (при 0.87 м.д. и 0.98 м.д.), шестипротонный триплетный сигнал двух метильных радикалов в области 1.06 м.д., квартетный четырехпротонный сигнал метиленовых групп этильных заместителей в области 2.54-2.66 м.д, два дублетных сигнала (3.03 м.д., 3.53 м.д.) протонов метиленовой группы, связывающей диэтиламино- и

азиридиновых фрагменты. Замена одного этильного фрагмента на фенильный в исходном аминe привела к снижению на 10% выхода вещества **175**, тогда как присутствие в молекуле двух гидроксильных групп способствовало незначительному увеличению выхода до 89% продукта **176**, по сравнению с веществом **174**.

В основе метода получения вещества **177** с фрагментом аминсахарида лежит взаимодействие азиридина **105** с формальдегидом и *N*-метил-*D*-глюкамином. С высоким выходом протекает реакция с пирролидином, образуя диамин **178**. Реакция пиперазина с двумя эквивалентами азиридина **105** и формальдегида приводит к симметричному бис-амину **179** (выход 95%), а взаимодействие с *N*-метилпиперазином дает продукт **180**. Выход продукта **181** на основе *N*-фенилпиперазина на 2 % ниже, чем у его гомолога **180**. В случае пиперидина с высоким выходом образуется производное **182**. Следует отметить, что при взаимодействии азиридина **105** и формальдегида с морфолином наблюдался наилучший выход аминоалкилирования с образованием вещества **183**.

Синтезированные соединения были протестированы группой профессора Кристофа Панкейка из института медицинских исследований Рега 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. 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). Так, региоизомеры **101** и **102** проявляют различный уровень цитотоксичности со значениями $CC_{50} = 0,56 \pm 0,05$ и 0,36 мМ соответственно. Азиридин **105**, полученный из азида **102**, проявил наименьшую цитотоксичность из всех исследованных соединений ($CC_{50} = 0,74 \pm 0,06$ мМ). Цитотоксичность диэтиламино-производного **174** увеличивается по сравнению с исходным **105** в 2,5 раза. Замена этильной группы на фенильную ведет к еще большему увеличению цитотоксичности у производного **175**, примерно в 15 раз по сравнению с соединением **105**. Сравнимой с соединением **175** цитотоксичностью обладает вещество **176**, являющееся производным диэтанолamina. Данное соединение обладает максимальной цитотоксичностью из всей гаммы проанализированных производных ($CC_{50} = 0,04 \pm 0,01$ мМ). Введение пирролидина в качестве заместителя в производное **178** ведет к проявлению цитотоксичности сравнимой с таковой у производного **180**. Производные пиперазина **179**, **180** и **181** по своей цитотоксичности незначительно уступают пирролидиновому производному. Производное пиперидина **182** по токсичности сравнимо с соединением **179**, а цитотоксичность производного морфолина **183** лишь

немногим выше цитотоксичности соединения **105** и сравнима с таковой у азида **102**. Таким образом, цитотоксичность аминоалкилированных производных азиридина на основе (+)-3-карена с гетероорганическими заместителями увеличивается при переходе от пятичленного пирролидинового цикла в качестве заместителя к шестичленному пиперидиновому циклу, резко снижается при замене пиперидинового на морфолиновый цикл и увеличивается при переходе к пиперазиновому циклу. При этом наименьшей цитотоксичностью обладают исходные азиридин **105** и азид **102**.

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

ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре «Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer», а ЯМР спектры ^1H и ^{13}C – на спектрометре «Bruker Avance III» (400.13 и 100.61 MHz) для 5% растворов, внутренний стандарт – ТМС. Удельное вращение измеряли на автоматическом поляриметре «Jasco-2000». Данные элементного анализа синтезированных соединений регистрировали на приборе «Elementar Vario LIII». Для колоночной хроматографии использовали силикагель 40/63 μ и 60/100 μ (Fluka). Для препаративной тонкослойной хроматографии использовали силикагель Silpearl (Чехословакия) с ультрафиолетовым индикатором UV-254. Для ТСХ использовали пластинки Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck), Silufol, Alufol и PET foil-backed plates (Fluka), проявление пластинок осуществлялось раствором KMnO_4 в 5% водной H_2SO_4 или парами I_2 .

Рентгеноструктурный эксперимент

Кристаллографические данные структуры и характеристики эксперимента, представленные в работе депонированы в Кембриджском банке структурных данных (deposit@ccdc.cam.ac.uk) как дополнительная публикация (CCDC-1861493). Рентгеноструктурные исследования выполнены при температуре 296°K на диффрактометре Stoe IPDS II с монохроматизированным источником $\text{MoK}\alpha$ -излучения. Структура решена прямым методом и уточнена анизотропным методом наименьших квадратов в полноматричном приближении по программе SHELXL-2014/6.

Общая методика циклоприсоединения катализируемая CuI / N,N -диизопропилэтиламин/ AcOH

Приготовление катализатора: В круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, при активном перемешивании в хлористом метилена смешивают 1 экв. CuI , 2 экв. DIPEA, 0,1 экв. аскорбата натрия, 0,1 экв. ледяной уксусной кислоты. Смесь перемешивают до полного растворения CuI , затем хранят в холодильнике.

К 100 мг (0,5 ммоль) исходного азидоспирта прибавляют 0,5 ммоль алкина в 2 мл хлористого метилена, затем прикапывают катализатор из расчёта 20%. Крутят на магнитной мешалке при комнатной температуре в течении указанного времени. Контроль ТСХ. Проявитель фосфомолибдат церия $\text{Ce}_3[\text{P}(\text{Mo}_{12}\text{O}_{40})]_4$. После окончания реакции смесь

разделяют колоночной хроматографией на SiO₂, элюент - система хлористый метилен/метанол 9:1.

Общая методика циклоприсоединения катализируемая системой CuSO₄ - аскорбат натрия: 100 мг (0,5 ммоль) азидоспирта растворяют в 4 мл *t*-BuOH, прибавляют 0,5 ммоль алкина, затем прикапывают водный раствор CuSO₄ и аскорбата натрия (10% и 20% соответственно). Крутят на магнитной мешалке при кипячении в колбе, снабженной обратным холодильником в течении указанного времени. Контроль ТСХ. Проявитель фосфомолибдат церия Ce₃[P(Mo₁₂O₄₀)]₄ и УФ. После окончания реакции смесь выливают в воду, экстрагируют эфиром, сушат над Na₂SO₄, растворитель отгоняют в вакууме. Смесь разделяют колоночной хроматографией на SiO₂, элюент - система хлористый метилен/метанол 9:1.

Метил (-)-1-{(1*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-4-гидрокси-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил}-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат **151**

Из 100 мг (0.5 ммоль) азиды **102** и 42 мг (0.5 ммоль) метилового сложного эфира ацетиленкарбоновой кислоты через 2 часа выделяют 98 мг белого цвета кристаллов **151**. Выход 71%. Т. пл. 209-210°C, $[\alpha]_D^{20}$ -5.8 (*c* 0.005, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 775 (C=C), 1043 (C-O), 1202 (C-O), 1267 (C-N), 1357 (Me₂C), 1545 (аром), 1716 (C=O), 2927 (CH), 3324 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.84 (1H, м, H-1), 0.91 (1H, м, H-6), 1.05 (3H, с, H-8), 1.06 (3H, с, H-9), 1.64 (3H, с, H-10), 1.88 (1H, ддд, J=14.8, 10.2, 8.2, H α -5), 2.09 (1H, дд, J=14.6, 4.9, H α -2), 2.24 (2H, м, H β -2, H β -5), 3.46 (1H, д, J=4.2, OH), 3.91 (3H, с, H-14), 4.09 (1H, ддд, J=9.9, 7.4, 4.1, H-4), 8.17 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.8 (с, C-9), 17.5 (с, C-10), 18.3 (с, C-1), 18.3 (с, C-7), 21.2 (с, C-6), 27.0 (с, C-5), 28.4 (с, C-8), 52.0 (с, C-14), 32.7 (с, C-2), 67.0 (с, C-3), 71.3 (с, C-4), 126.7 (с, C-11), 139.7 (с, C-12), 161.1 (с, C-13). Найдено %: C, 60.05; H, 7.59; N, 15.08. C₁₄H₂₁N₃O₃. Вычислено %: C, 60.20; H, 7.58; N, 15.04.

Этил (-)-1-{(1*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-4-гидрокси-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил}-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат **152**

Из 100 мг (0.5 ммоль) азиды **102** и 49 мг (0.5 ммоль) этилового эфира ацетиленкарбоновой кислоты через 2 часа выделяют 121 мг белого цвета кристаллов **152**. Выход 82%. Т. пл. 155-156°C, $[\alpha]_D^{20}$ -7.9 (*c* 0.005, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1043 (C-O), 1196, 1231 (C-O), 1373 (Me₂C), 1546 (аром), 1714 (C=O), 2926 (CH), 3325 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.80 (1H, тд, J=8.8;5.8, H-1), 0.89 (1H, т, J=8.7 H-6), 1.04 (3H, с, H-8), 1.06 (3H, с, H-9), 1.37 (3H, т, J=7.1, H-15), 1.63 (3H, с, H-10),

1.88 (1H, м, H α -5), 2.19 (3H, м, H α -2, H α -2, H α -5), 4.09 (1H, т, J=7.7, H-4), 4.33 (2H, м, H-14), 5.20 (1H, уш.с., OH), 8.10 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.3 (с, C-15), 15.9 (с, C-9), 17.2 (с, C-10), 18.2 (с, C-1), 18.3 (с, C-7), 21.3 (с, C-6), 27.0 (с, C-5), 28.5 (с, C-8), 32.1 (с, C-2), 67.0 (с, C-3), 61.1 (с, C-14), 71.7 (с, C-4), 126.9 (с, C-11), 138.7 (с, C-12), 160.5 (с, C-13). Найдено %: С, 61.26; Н, 7.91; N, 14.28. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено %: С, 61.41; Н, 7.90; N, 14.32.

(-)-1-[(1S,3R,4R,6R)-4-гидрокси-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота 153

Из 100 мг (0.5 ммоль) азида **102** и 35 мг (0.5 ммоль) ацетиленкарбоновой кислоты через 20 часа выделяют 73 мг белого цвета кристаллов **153**. Выход 55%. Т. пл. 205°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -9.93 (с 0.005, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1042, 1179 (C-O), 1248 (C-N), 1379 (Me_2C), 1542 (аром), 1700 (C=O), 1732 (C=O), 3324 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.83 (2H, м, H-1, H-6) 1.01 (3H, с, H-8), 1.04 (3H, с, H-9), 1.61 (3H, с, H-10), 1.76 (1H, ддд, J=14.6, 9.4, 8.5, H α -5), 2.01 (2H, м, H α -2 H β -5), 2.18 (1H, дд, J=14.3, 9.8, H β -2), 3.75 (1H, уш.т, J=8.5, H-4), 4.88 (1H, уш.с., OH), 8.60 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.2 (с, C-9), 16.7 (с, C-10), 18.2 (с, C-1), 18.7 (с, C-7), 21.5 (с, C-6), 28.5 (с, C-5), 28.7 (с, C-8), 32.9 (с, C-2), 66.4 (с, C-3), 71.4 (с, C-4), 128.4 (с, C-11), 139.3 (с, C-12), 162.4 (с, C-13). Найдено %: С, 58.76; Н, 7.24; N, 15.88. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено %: С, 58.85; Н, 7.22; N, 15.84.

(-)-(1R,3R,4R,6S)-4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол 154

Из 100 мг (0.5 ммоль) азида **102** и 42 мг (0.5 ммоль) 2-метилбут-3-ин-2-ола через 1 час выделяют 73 мг белого цвета кристаллов **154**. Выход 65%. Т. пл. 118-119°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -19.07 (с 0.005, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1072, 1126 (C-O), 1159 (C-N), 1450 (аром), 1364, 1378 (Me_2C), 2929 (CH), 3283 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.75 (1H, м, H-1), 0.83 (1H, м, H-6), 0.99 (3H, с, H-8), 1.02 (3H, с, H-9), 1.44 (3H, с, H-14), 1.46 (3H, с, H-15), 1.54 (3H, с, H-10), 1.81 (1H, м, H α -5), 2.16 (2H, м, H α -2, H α -5), 4.12 (1H, т, J=9.1, H-4), 5.20 (1H, уш.с, OH), 7.50 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.9 (с, C-9), 17.2 (с, C-10), 18.2 (с, C-1), 21.4 (с, C-6), 18.4 (с, C-7), 21.3 (с, C-6), 27.2 (с, C-5), 28.5 (с, C-8), 29.8 (с, C-14), 30.8 (с, C-15), 32.5 (с, C-2), 66.0 (с, C-3), 67.9 (с, C-13), 71.8 (с, C-4), 119.0 (с, C-11), 153.6 (с, C-12). Найдено %: С, 64.62; Н, 9.04; N, 15.07. $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено %: С, 64.49; Н, 9.02; N, 15.04.

(-)-(1R,3R,4R,6S)-4-(4-гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол 155

Из 100 мг (0.5 ммоль) азида **102** и 40 мг (0.6 ммоль) проп-2-ин-1-ола через 4 часа выделяют 57 мг коричневого цвета кристаллов **155**. Выход 46%. Т. пл. 98-99°C, $[\alpha]_D^{20}$ -13.55 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1061, 1072 (C-O), 1230 (C-N), 1386 (Me₂C), 1443 (аром), 2918 (CH), 3234 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.81 (1H, м, H-1), 0.89 (1H, м, H-6), 1.04 (6H, с, H-8, H-9), 1.61 (3H, с, H-10), 1.86 (1H, ддд, J=14.8, 10.2, 8.2, H α -5), 1.91 (1H, ддд, J=14.5, 4.9, H α -2), 2.17 (2H, с, H-13), 2.21 (2H, м, H α -2, H α -5), 4.12 (1H, дд, J=10.2, 7.5, H-4), 4.67 (1H, с, OH), 7.63 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.8 (с, C-9), 17.6 (с, C-10), 18.2 (с, C-1), 18.4 (с, C-7), 21.2 (с, C-6), 26.7 (с, C-5), 28.4 (с, C-8), 33.0 (с, C-2), 56.5 (с, C-13), 66.1 (с, C-3), 71.9 (с, C-4), 120.6 (с, C-11), 141.3 (с, C-12). Найдено %: C, 62.24; H, 8.40; N, 16.69. C₁₃H₂₁N₃O₂. Вычислено %: C, 62.13; H, 8.42; N, 16.72.

(-)-(1R,3R,4R,6S)-4,7,7-триметил-4-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бицикло[4.1.0]гептан-3-ол 156

Из 100 мг (0.5 ммоль) азида **102** и 51 мг (0.5 ммоль) фенилацетилена через 8 часов выделяют 50 мг кремового цвета кристаллов **156**. Выход 35%. т. пл. 164-165°C. $[\alpha]_D^{20}$ -12.5 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 698, 766 (C=C), 1078 (C-O), 1227 (C-N), 1379 (Me₂C), 1456 (аром), 2930 (CH), 3248 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.82 (1H, тд, J=8.8, 6.2, H-1); 0.91 (1H, т, J=8.7, H-6); 1.06 (3H, с, H-8); 1.09 (3H, с, H-9); 1.65 (3H, с, H-10); 1.92 (1H, ддд, J=14.8, 10.3, 8.3, H α -5); 2.30 (1H, дд, J=14.8, 7.5, H β -5); 4.24 (1H, уш.т; J=8.8, H-4), 4.90 (1H, с, OH), 7.25 (3H, м, H-13, H-13', H-16), 7.48 (2H, дд, J=8.0, 1.6, H-14, H-14'), 7.70 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.9 (с, C-9), 17.5 (с, C-10), 18.3 (с, C-1), 18.4 (с, C-7), 21.3 (с, C-6), 26.9 (с, C-5), 28.5 (с, C-8), 32.5 (с, C-2), 66.3 (с, C-3), 71.9 (с, C-4), 118.7 (с, C-11), 125.1 (с, C-14, C-14'), 127.7 (с, C-16), 128.6 (с, C-15, C-15'), 130.1 (с, C-13), 146.2 (с, C-12). Найдено %: C, 72.52; H, 7.72; N, 14.09. C₁₈H₂₃N₃O. Вычислено %: C, 72.70; H, 7.80; N, 14.13; O, 5.38.

Метил (-)-1-((1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат 157

Из 100 мг (0.5 ммоль) азида **101** и 42 мг (0.5 ммоль) метилового эфира ацетиленкарбоновой кислоты через 2 часов выделяют 94 мг белых кристаллов **157**. Выход 68%. Т. пл. 153-154°C, $[\alpha]_D^{20}$ -0.8 (с 0.005, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1042 (C-O), 1228 (C-O), 1258 (C-N), 1375 (Me₂C), 1543 (аром), 1722 (C=O), 2956 (CH), 3537 (OH). Спектр

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.65 (3H, с, H-10), 0.83 (1H, к, J=8.0, H-1), 0.92 (1H, к, J=8.0, H-6), 1.04 (3H, с, H-8), 1.05 (3H, с, H-9), 1.40 (1H, ддд, J = 15.8, 8.2, 2.7, H α -2), 1.57 (1H, тд, J=13.5, 8.8, H α -5), 2.08 (1H, ддд, J=15.8, 8.0, 2.3, H β -2), 2.96 (1H, уш.с., OH), 3.90 (3H, с, H-14), 4.57 (1H, ддд, J=12.9, 4.4, 2.3, H-4), 8.16 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.9 (с, C-9), 17.5 (с, C-1), 19.2 (с, C-7), 21.9 (с, C-6), 23.6 (с, C-5), 25.0 (с, C-10), 28.0 (с, C-8), 34.6 (с, C-2), 52.0 (с, C-14), 68.4 (с, C-4), 73.7 (с, C-3), 128.2 (с, C-11), 139.1 (с, C-12), 161.3 (с, C-13). Найдено %: C, 60.31; H, 7.59; N, 15.00. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено %: C, 60.20; H, 7.58; N, 15.04; O, 17.18.

Этил (+)-1-((1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат 158

Из 100 мг (0.5 ммоль) азида **101** и 49 мг (0.5 ммоль) этилового эфира ацетиленкарбоновой кислоты через 2 часов выделяют 78 мг белых кристаллов **157**. Выход 53%. Т. пл. 117-118°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.58$ (с 0.005, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 778 (C=C), 1050 (C-O), 1208 (C-O), 1380 (Me_2C), 1529 (аром), 1733 (C=O), 2931 (CH), 3456 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.70 (3H, с, H-10), 0.86 (1H, м, H-1), 0.96 (1H, тд, J=8.9, 7.7, H-6), 1.07 (3H, с, H-8), 1.08 (3H, с, H-9), 1.40 (1H, м, H α -2), 1.41 (3H, т, J=7.2, H-15), 1.57 (1H, ддд, J=13.5, 8.9, 2.8, H α -5), 2.10 (1H, дд, J=15.8, 8.1, H α -2), 2.32 (1H, м, H α -5), 2.47 (1H, с, OH), 4.41 (2H, к, J=7.1 H-14), 4.57 (1H, дд, J=12.8, 4.4, H-4), 7.26 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.3 (с, C-15), 14.9 (с, C-9), 17.2 (с, C-1), 19.3 (с, C-7), 21.9 (с, C-6), 23.6 (с, C-5), 25.1 (с, C-10), 28.0 (с, C-8), 34.5 (с, C-2), 61.2 (с, C-14), 68.3 (с, C-4), 73.8 (с, C-3), 127.8 (с, C-11), 139.6 (с, C-12), 160.9 (с, C-13). Найдено %: C, 61.52; H, 7.88; N, 14.35. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено %: C, 61.41; H, 7.90; N, 14.32.

(+)-1-((1R,3S,4S,6S)-4-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота 159

Из 100 мг (0.5 ммоль) азида **101** и 35 мг (0.5 ммоль) ацетиленкарбоновой кислоты через 72 часов выделяют 73 мг белых кристаллов **157**. Выход 74%. Т. пл. 32-33°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +9.67$ (с 0.002, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1060 (C-O), 1259 (C-N), 1381 (Me_2C), 3440 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д., J/Гц): 0.56 (3H, с, H-10); 0.81 (2H, м, H-1 H-6); 1.05 (3H, с, H-8); 1.07 (3H, с, H-9); 1.26 (1H дд, J=15.1, 8.5, H α -2); 1.58 (2H, м, H α -5 H β -5); 1.91 (1H, дд, J=15.2, 7.6, H β -2); 4.55 (1H, дд, J=13.0, 4.7, H-4), 8.64 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 15.3 (с, C-9), 18.2 (с, C-1), 18.9 (с, C-7), 21.2 (с, C-6), 24.2 (с, C-5), 25.6 (с, C-10), 28.5 (с, C-8), 34.8 (с, C-2), 68.2 (с, C-4), 72.5

(с, C-3), 129.6 (с, C-11), 139.5 (с, C-12), 170.8 (с, C-13). Найдено %: С, 58.86; Н, 7.24; N, 15.81. C₁₃H₁₉N₃O₃. Вычислено %: С, 58.85; Н, 7.22; N, 15.84; О, 18.09.

(-)-(1S,3S,4S,6R)-4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол 160

Из 200 мг (1 ммоль) азида **101** и 90 мг (1 ммоль) 2-метилбут-3-ин-2-ола через 1 час выделяют 150 мг жёлто-зеленого цвета масла **160**. Выход 53%. $[\alpha]_D^{20}$ -6.32 (с 0.005, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1144 (C-O), 1259 (C-N), 1376 (Me₂C), 1459 (аром), 2931 (CH), 3365 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.75 (3H, с, H-10); 0.86 (1H, м, H-1); 0.93 (1H, м, H-6); 1.05 (3H, с, H-8); 1.09 (3H, с, H-9); 1.42 (1H, дд, J=15.8, 8.1, H α -2); 1.46 (3H, с, H-14); 1.48 (3H, с, H-15); 1.60 (1H, м, H α -5); 2.10 (1H, дд, J=15.8, 8.2, H β -2); 2.38 (1H, м, H β -5); 4.56 (1H, дд; J=12.6, 4.4, H-4), 7.74 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.1 (с, C-9), 17.3 (с, C-1), 19.2 (с, C-7), 21.5 (с, C-6), 23.5 (с, C-5), 25.1 (с, C-10), 28.2 (с, C-8), 29.7 (с, C-14), 29.8 (с, C-15), 34.2 (с, C-2), 67.4 (с, C-13), 67.9 (с, C-4), 73.9 (с, C-3), 120.2 (с, C-11), 150.1 (с, C-12). Найдено %: С, 64.65; Н, 9.04; N, 15.01. C₁₅H₂₅N₃O₂. Вычислено %: С, 64.49; Н, 9.02; N, 15.04.

(+)-(1S,3S,4S,6R)-4-{4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил}-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол 161

Из 150 мг (0.75ммоль) азида **101** и 45 мг (1 ммоль) проп-2-ин-1-ола через 2 часа выделяют 120 мг жёлто-коричневого цвета масла **161**. Выход 63%. $[\alpha]_D^{20}$ +4.47 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 768 (C=C), 1041, 1142 (C-O), 1235 (C-N), 1376 (Me₂C), 1458 (аром), 2938 (CH), 3331 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.75 (3H, с, H-10), 0.86 (1H, м, H-1), 0.93 (1H, м, H-6), 1.05 (3H, с, H-8), 1.09 (3H, с, H-9), 1.42 (1H, дд, J=15.8, 8.1, H α -2), 1.60 (1H, м, H α -5), 2.10 (1H, дд, J=15.8, 8.2, H α -2), 2.38 (1H, м, H α -5), 4.56 (1H, дд, J=12.6, 4.4, H-4), 7.74 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.1 (с, C-9), 17.3 (с, C-1), 19.2 (с, C-7), 21.5 (с, C-6), 23.5 (с, C-5), 25.1 (с, C-10), 28.2 (с, C-8), 34.2 (с, C-2), 67.4 (с, C-13), 67.9 (с, C-4), 73.9 (с, C-3), 120.2 (с, C-11), 150.1 (с, C-12). Найдено %: С, 62.24; Н, 8.40; N, 16.76. C₁₃H₂₁N₃O₂. Вычислено %: С, 62.13; Н, 8.42; N, 16.72.

(-)-(1S,3S,4S,6R)-4-{4-(фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил}-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол 162

Из 100 мг (0.5 ммоль) азида **101** и 51 мг (1 ммоль) фенилацетилена через 8 часов выделяют 50 мг вещества **162**. Выход 35%. Т. пл. 168-169°C, $[\alpha]_D^{20}$ -5.6 (с 0.005, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 692, 766 (C=C), 1049 (C-O), 1218 (C-N), 1378 (Me₂C), 1456

(аром), 2941 (CH), 3444 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.74 (3H, с, H-10), 0.86 (1H, к, J=8.4, H-1), 0.96 (1H, к, J=8.4, H-6), 1.10 (3H, с, H-8), 1.11 (3H, с, H-9), 1.42 (1H, дд, J=15.8, 8.1, H α -2), 1.61 (1H, ддд, J=14.2, 12.7, 8.9, H α -5), 2.12 (1H, дд, J=15.8, 8.2, H α -2), 2.38 (1H, ддд, J=14.2, 7.8, 4.5, H α -5), 2.69 (1H, уш.с., OH), 4.56 (1H, дд, J=12.7, 4.5, H-4), 7.33 (1H, м, H-16), 7.41 (2H, м, H-15 H-15'), 7.80 (1H, с, H-11), 7.84 (2H, с, H-14, H-14'). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.0 (с, C-9), 17.4 (с, C-1), 19.3 (с, C-7), 21.9 (с, C-6), 23.6 (с, C-5), 25.1 (с, C-10), 28.1 (с, C-8), 34.3 (с, C-2), 67.8 (с, C-4), 74.0 (с, C-3), 120.2 (с, C-11), 125.7 (с, C-14, C-14'), 128.1 (с, C-16), 128.8 (с, C-15, C-15'), 130.6 (с, C-13), 146.9 (с, C-12). Найдено %: C, 72.83; H, 7.79; N, 14.16. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено %: C, 72.70; H, 7.80; N, 14.13.

Общая методика синтеза ацетоацетатов

К раствору (2.5 ммоль) азидоспирта в 7 мл бензола добавляют 30 мг (0.25 ммоль) триэтиламина и 250 мг (3 ммоль) дикетена и перемешивают при комнатной температуре до окончания реакции. Контроль методом ТСХ. Смесь выливают в воду, экстрагируют 3x50 мл эфира, сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют в вакууме. Остаток чистят колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси петролейный эфир/этилацетат 95:5.

(+)-(1S,3S,4S,6R)-4-азидо-3,7,7-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил-3-оксобутаноат 163

Из 1г (5 ммоль) азида **101** и 590 мг (7 ммоль) дикетена через 48 часов выделяют 980 мг красного цвета масла **163**. Выход 70%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +91,44$ (с 0.01, MeOH). ИК-спектр (v/cm^{-1}): 1134 (C-O), 1253 (C-N), 1376 (Me $_2$ C), 1716, 1737 (C=O), 2100 (N_3), 2939 (CH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.62 (2H, м, H-1, H-6); 0.98 (3H, с, H-8); 0.99 (3H, с, H-9); 1,17 (1H, дд, J=15.8, 6.5, H α -2); 1,38 (1H, дт, J=15.2, 4.5, H α -5); 1,47 (3H, с, H-10); 2,22 (1H, м, перекр H β -5); 2,24 (3H, с, H-14); 2,42 (1H, дд, J=15.8, 8.5, H β -2); 3,40 (2H, с, H-12); 3,88 (1H, уш.т, J=6.4, H-4), 5.13 (1H, дд, J=9.8, 7.6, H-4), 8,12 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.0 (с, C-8), 18.0 (с, C-1), 18.2 (с, C-7), 18.4 (с, C-6), 22.3 (с, C-10), 23.0 (с, C-5), 27.9 (с, C-2), 28.4 (с, C-9), 30.2 (с, C-14), 51.2 (с, C-12), 62.1 (с, C-4), 83.8 (с, C-3), 166.1 (с, C-11), 200.5 (с, C-13). Найдено %: C, 60.04; H, 7.60; N, 15.02. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено %: C, 60.20; H, 7.58; N, 15.04.

Этил 1-((1R,3S,4S,6S)-4,7,7-триметил-4-(3-оксобутаноилокси)бицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат 164

Из 100 мг (0.5 ммоль) азида **163** и 39 мг (0.4 ммоль) этилпропиолата через 2 часа (по методике с использованием катализатора CuI/DIPEA/AcOH) выделяют 102 мг бесцветного масла **164**. Выход 75%. $[\alpha]_D^{20} +20.36$ (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1134 (C-O), 1254 (C-N), 1379 (Me_2C), 1719, 1744 (C=O), 2933 (CH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.80 (1H, м, H-1, H-6); 0.93 (3H, с, H-10); 1.01 (3H, с, H-8); 1.03 (3H, с, H-9); 1.32 (1H, перекр, H α -2); 1.33 (3H, т, J=7.1, H-15); 1.79 (1H, тд, J=13.7, 9.0, H α -5); 2.19 (1H, перекр, H β -5); 2.22 (3H, с, H-19); 2.33 (1H, м, H β -2); 3.44 (2H, с, H-17); 4.33 (2H, к, J=6.7, H-14); 4.92 (1H, дд; J=13.1, 4.9, H-4), 8.30 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.2 (с, C-15), 14.8 (с, C-9), 17.9 (с, C-1), 19.1 (с, C-7), 20.4 (с, C-6), 21.9 (с, C-19), 24.4 (с, C-5), 27.8 (с, C-10), 30.3 (с, C-8), 32.7 (с, C-2), 50.9 (с, C-18), 61.0 (с, C-14), 63.6 (с, C-4), 85.7 (с, C-3), 129.8 (с, C-11), 139.0 (с, C-12), 160.8 (с, C-13), 166.8 (с, C-16), 200.6 (с, C-18). Найдено %: C, 60.51; H, 7.20; N, 11.15. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено %: C, 60.46; H, 7.21; N, 11.13.

(+)-(1R,3R,4R,6S)-4-азидо-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил-3-оксобутаноат 165

Из 500 мг (2.5 ммоль) азида **102** и 250 мг (3 ммоль) diketena через 48 часов выделяют 660 мг красного цвета масла **165**. Выход 95%. $[\alpha]_D^{20} +21.5$ (с 0.005, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1147 (C-O), 1251 (C-N), 1380 (Me_2C), 1719, 1744 (C=O), 2096 (N_3), 2931 (CH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.73 (2H, м, H-1, H-6), 0.98 (6H, с, H-8 H-9), 1.32 (1H, дд, J=14.7, 5.0, H α -2), 1.38 (3H, с, H-10), 1.71 (1H, ддд, J=14.6, 10.0, 8.0, H α -5), 2.01 (1H, дд, J=14.6, 9.6, H β -2), 2.18 (1H, тд, J=14.6, 7.5, H β -5), 2.25 (3H, с, H-14), 3.44 (2H, с, H-12), 4.64 (1H, дд, J=10.0, 7.5, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.7 (с, C-9), 16.3 (с, C-6), 18.1 (с, C-7), 18.2 (с, C-1), 20.55 (с, C-10), 24.6 (с, C-5), 28.3 (с, C-8), 30.4 (с, C-14), 31.9 (с, C-2), 50.0 (с, C-12), 62.0 (с, C-3), 76.8 (с, C-4), 166.4 (с, C-11), 200.2 (с, C-13). Найдено %: C, 60.25; H, 7.56; N, 15.07. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено %: C, 60.20; H, 7.58; N, 15.04.

Этил 1-{(1R,3S,4S,6S)-4,7,7-триметил-4-(3-оксобутаноилокси)бицикло[4.1.0]гептан-3-ил}-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат 166

Из 100 мг (0.5 ммоль) азида **165** и 40 мг (0.5 ммоль) этилпропиолата через 2 часа выделяют 102 мг бесцветного масла **166**. Выход 75%. $[\alpha]_D^{20} +20.36$ (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1134 (C-O), 1254 (C-N), 1379 (Me_2C), 1719, 1744 (C=O), 2933 (CH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.80 (1H, м, H-1, H-6), 0.93 (3H, с, H-10), 1.01 (3H, с, H-8), 1.03 (3H, с, H-9), 1.32 (1H, уш.с., H α -2), 1.33 (3H, т, J=7.1, H-15), 1.79 (1H, тд,

$J=13.7, 9.0, H\alpha-5), 2.19 (1H, \text{уш.с.}, H\beta-5), 2.22 (3H, \text{с}, H-19), 2.33 (1H, \text{м}, H\beta-2), 3.44 (2H, \text{с}, H-17), 4.33 (2H, \text{к}, J=6.7, H-14), 4.92 (1H, \text{дд}, J=13.1, 4.9, H-4), 8.30 (1H, \text{с}, H-11)$. Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 14.2 (с, C-15), 14.8 (с, C-9), 17.9 (с, C-1), 19.1 (с, C-7), 20.4 (с, C-6), 21.9 (с, C-19), 24.4 (с, C-5), 27.8 (с, C-10), 30.3 (с, C-8), 32.7 (с, C-2), 50.9 (с, C-18), 61.0 (с, C-14), 63.6 (с, C-4), 85.7 (с, C-3), 129.8 (с, C-11), 139.0 (с, C-12), 160.8 (с, C-13), 166.8 (с, C-16), 200.6 (с, C-18). Найдено %: C, 60.34; H, 7.22; N, 11.16. $C_{19}H_{27}N_3O_5$. Вычислено %: C, 60.46; H, 7.21; N, 11.13.

(+)-(1*R*,3*R*,4*R*,6*S*)-4,7,7-триметил-4-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)бицикло[4.1.0]гептан-3-ил-3-оксобутаноат 167

Из 100 мг (0.34 ммоль) спирта **156** и 40 мг (0.4 ммоль) дикетена через 48 часов выделяют 41 мг красного цвета масла **167**. Выход 31%. $[\alpha]_D^{20} +36,65$ (с 0.02, MeOH). 695, 765 (C=C), 1132 (C-O), 1232 (C-N), 1378 (Me_2C), 1713, 1736 (C=O), 1457 (аром), 2944 (CH). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.81 (1H, м, H-1); 0.94 (1H, м, H-6); 0.96 (3H, с, H-10); 1.07 (3H, с, H-8); 1.10 (3H, с, H-9); 1.40 (1H, дд, $J=16.0, 8.3, H\alpha-2$); 1.67 (1H, ддд, $J=14.7, 12.7, 9.1, H\alpha-5$); 2.23 (3H, с, H-22); 2.28 (1H, м, $H\beta-5$); 2.60 (1H, дд, $J=16.0, 7.7, H\beta-2$); 3.63 (2H, с, H-20); 5.00 (1H, дд; $J=12.5, 5.0, H-4$), 7.34 (1H, т, $J=7.3, H-16$), 7.46 (2H, т, $J=7.7, H-15, H-15'$), 7.86 (2H, д, $J=7.3, H-14, H-14'$), 8.60 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 15.4 (с, C-9), 18.2 (с, C-1), 19.2 (с, C-7), 21.0 (с, C-6), 22.1 (с, C-10), 24.0 (с, C-5), 28.2 (с, C-8), 30.7 (с, C-22), 31.6 (с, C-2), 51.2 (с, C-20), 63.5 (с, C-3), 85.2 (с, C-4), 122.9 (с, C-11), 125.6 (с, C-14, C-14'), 128.3 (с, C-16), 129.4 (с, C-15, C-15'), 131.2 (с, C-13), 146.1 (с, C-12), 167.2 (с, C-19), 202.4 (с, C-21). Найдено %: C, 69.15; H, 7.14; N, 11.04. $C_{22}H_{27}N_3O_3$. Вычислено %: C, 69.27; H, 7.13; N, 11.02.

Общая методика синтеза симметричных сложных эфиров диметилпиридиндикарбоновой кислоты

К 1 ммоль исходного эфира ацетоуксусной кислоты прибавляют 0.5 ммоль 40% водного раствора формальдегида (формалина) и 5 ммоль NH_4OAc и перемешивают при комнатной температуре до исчезновения исходного эфира. Контроль методом ТСХ. После окончания реакции смесь разбавляют CH_2Cl_2 , промывают водой, сушат и остаток разделяют препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле Silpearl с ультрафиолетовым индикатором UV-254, с использованием смеси бензол/этилацетат 9:1.

Общая методика синтеза несимметричных сложных эфиров диметилпиридиндикарбоновой кислоты

Синтез реализуется при комнатной температуре с использованием смеси ацетоуксусного эфира, эфира ацетоуксусной кислоты каранового ряда, формалина и ацетата аммония в соотношении 1 : 0,5 : 0,5 : 5. Контроль методом ТСХ. После окончания реакции смесь разбавляют CH_2Cl_2 , промывают водой, сушат и остаток разделяют препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле Silpearl с ультрафиолетовым индикатором UV-254, с использованием смеси бензол/этилацетат 9:1.

бис{(1*R*,3*R*,4*R*,6*S*)-4-азидо-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил}-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат 168

Из 100 мг (0.36 ммоль) ацетоацетата **165**, 10 мг (0.36 ммоль) формальдегида, и 137 мг (1.70 ммоль) NH_4OAc через 8 часов выделяют 98 мг желто-зеленого цвета масла **168**. Выход 50%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -72.58 (c 0.03, CHCl_3). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 1146 (C-O), 1254 (C-N), 1380 (Me_2C), 1453 (аром), 1719 (C=O), 2096 (N_3), 2931 (CH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.76 (4H, м, H-1, H-6, H-1', H-6'), 1.03 (6H, с, H-8, H-8'), 1.04 (6H, с, H-9, H-9'), 1.42 (2H, м, H α -2, H α -2'), 1.54 (6H, с, H-10, H-10'), 1.82 (2H, ддд, J=14.6, 10.0, 8.1, H α -5, H α -5'), 2.10 (2H, дд, J=14.7, 9.6, H β -2, H β -2'), 2.30 (2H, дд, J=14.6, 7.5, H β -5, H β -5'), 2.88 (6H, д, J=7.2, H-15, H-15'), 4.84 (2H, дд, J=9.9, 7.5, H-4, H-4'), 8.72 (1H, д, J=6.0, H-12). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.8 (с, C-10, C-10'), 16.6 (с, C-8, C-8'), 18.2 (с, C-7, C-7'), 18.3 (с, C-1, C-1'), 20.7 (с, C-6, C-6'), 24.8 (с, C-15, C-15'), 25.1 (с, C-5, C-5'), 28.4 (с, C-9, C-9'), 32.2 (с, C-2, C-2'), 62.4 (с, C-3, C-3'), 76.8 (с, C-4, C-4'), 122.6 (с, C-12, C-12'), 141.0 (с, C-14), 163.0 (с, C-13, C-13'), 166.9 (с, C-11, C-11'). Найдено %: C, 63.48; H, 7.17; N, 17.85. $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_4$. Вычислено %: C, 63.37; H, 7.15; N, 17.84.

(-)-3-(1*R*,3*R*,4*R*,6*S*)-4-азидо-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил-5-этил-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат 170

Из 100 мг (0.36 ммоль) ацетоацетата **165** 93 мг (0.72 ммоль) ацетоуксусного эфира, 10 мг (0.36 ммоль) формальдегида, и 137 мг (1.70 ммоль) NH_4OAc через 7 часов выделяют 70 мг желто-зеленого цвета масла **170**. Выход 49%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -19.89 (c 0.01, CHCl_3). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 1148 (C-O), 1253 (C-N), 1379 (Me_2C), 1456 (аром), 1718, 1715 (C=O), 2093 (N_3), 2936 (CH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.80 (2H, м, H-1, H-6), 1.02 (6H, с, H-8), 1.06 (6H, с, H-9), 1.39 (3H, т, J=7.2, H-17), 1.44 (1H, м, H α -2), 1.53 (6H, с, H-10), 1.84 (2H, ддд, J=14.5, 9.9, 8.0, H α -5), 2.11 (2H, дд, J=14.7, 9.5, H β -2), 2.30 (2H, дд,

$J=14.5$, 7.6 , $H\beta-5$), 2.88 (6H, с, H-15, H-15'), 4.38 (2H, к, $J=7.3$, H-16), 4.85 (2H, дд, $J=9.9$, 7.5 , H-4, H-4'), 8.72 (1H, д, $J=2.4$, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.1 (с, C-18), 15.8 (с, C-10, C-10'), 16.6 (с, C-8, C-8'), 18.2 (с, C-7, C-7'), 18.3 (с, C-1, C-1'), 20.7 (с, C-6, C-6'), 24.7 (с, C-15, C-15'), 24.8 (с, C-5, C-5'), 28.3 (с, C-9, C-9'), 32.0 (с, C-2, C-2'), 61.4 (с, C-17), 62.3 (с, C-3, C-3'), 76.9 (с, C-4, C-4'), 122.8 (с, C-13), 123.2 (с, C-13'), 141.3 (с, C-14), 162.3 (с, C-12), 162.4 (с, C-12'), 164.9 (с, C-11), 165.5 (с, C-11'). Найдено %: C, 62.96; H, 7.07; N, 13.96. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено %: C, 62.98; H, 7.05; N, 13.99.

бис{(1R,3S,4R,6S)-4-азидо-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил}-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат 169

Из 100 мг (0.36 ммоль) ацетоацетата **163**, 10 мг (0.36 ммоль) формальдегида, и 137 мг (1.70 ммоль) NH_4OAc через 8 часов выделяют 85 мг продукта **169** в виде масла желто-зеленого цвета. Выход 43%. $[\alpha]_D^{20} +102.02$ (с 0.02, CHCl_3). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1144 (C-O), 1256 (C-N), 1379 (Me_2C), 1456 (аром), 1715 (C=O), 2094 (N_3), 2936 (CH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.69 (4H, м, H-1, H-6, H-1', H-6'), 1.01 (6H, с, H-9, H-9'), 1.04 (6H, с, H-8, H-8'), 1.24 (2H, м, $\text{H}\alpha-2$, $\text{H}\alpha-2'$), 1.49 (2H, м, $\text{H}\alpha-5$, $\text{H}\alpha-5'$), 1.60 (6H, с, H-10, H-10'), 2.30 (2H, дт, $J=16.2$, 8.2, $H\beta-5$, $H\beta-5'$), 2.56 (2H, дд, $J=16.0$, 8.8, $H\beta-2$, $H\beta-2'$), 2.86 (6H, с, H-15, H-15'), 4.06 (2H, каж.т, $J=6.5$, H-4, H-4'), 8.57 (1H, с, H-12). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.0 (с, C-8, C-8'); 18.2 (с, C-6, C-6'); 18.4 (с, C-7, C-7'); 18.6 (с, C-1, C-1'); 22.6 (с, C-10, C-10'); 23.2 (с, C-5, C-5'); 24.5 (с, C-15, C-15'); 28.3 (с, C-2, C-2'); 28.4 (с, C-9, C-9'); 84.1 (с, C-3, C-3'); 61.2 (с, C-4, C-4'); 124.1 (с, C-13, C-13'); 140.9 (с, C-12); 161.8 (с, C-14, C-14'); 164.6 (с, C-11, C-11'). Найдено %: C, 63.25; H, 7.14; N, 17.87. $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_4$. Вычислено %: C, 63.37; H, 7.15; N, 17.84.

(-)-3-{(1R,3S,4R,6S)-4-азидо-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил}5-этил 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат 171

Из 100 мг (0.36 ммоль) ацетоацетата **163** 93 мг (0.72 ммоль) ацетоуксусного эфира, 10 мг (0.36 ммоль) формальдегида, и 137 мг (1.70 ммоль) NH_4OAc через 8 часов выделяют 65 мг масла желто-зеленого цвета **171**. Выход 45%. $[\alpha]_D^{20} -53.50$ (с 0.02, CHCl_3). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1142 (C-O), 1255 (C-N), 1376 (Me_2C), 1452 (аром), 1718, 1719 (C=O), 2093 (N_3), 2936 (CH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.64 (2H, м, H-1), 0.72 (2H, м, H-6), 1.01 (3H, с, H-9), 1.04 (3H, с, H-8), 1.29 (1H, дд, $J=15.8$, 6.6, $\text{H}\alpha-2$), 1.40 (3H, м, H-18), 1.54 (1H, м, $\text{H}\alpha-5$), 1.62 (3H, с, H-10), 2.32 (1H, дт, $J=15.7$, 8.0, $H\beta-5$), 2.56 (1H, дд, $J=15.9$, 8.8, $H\beta-2$), 2.86 (6H, с, H-15, H-15'), 4.06 (1H, т, $J=6.0$, H-4), 4.38 (2H, тд, $J=6.9$, 1.9, H-17), 8.67 (1H, д, $J=4.7$, H-12). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.2 (с,

C-18), 15.0 (с, C-8), 18.3 (с, C-6), 18.3 (с, C-7), 18.4 (с, C-1), 22.6 (с, C-10), 23.1 (с, C-5), 24.5 (с, C-15, C-15'), 27.7 (с, C-2), 28.4 (с, C-9), 61.4 (с, C-17), 61.9 (с, C-4), 83.8 (с, C-3), 123.3 (с, C-13), 124.1 (с, C-13'), 141.1 (с, C-12, C-12'), 161.9 (с, C-14), 164.7 (с, C-11), 165.7 (с, C-16). Найдено %: С, 62.86; Н, 7.04; N, 13.98. C₂₁H₂₈N₄O₄. Вычислено %: С, 62.98; Н, 7.05; N, 13.99.

бис(1R,3R,4R,6S)-4-((4-этоксикарбонил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат 172

Из 100 мг (0.26 ммоль) ацетоацетата **164** 8 мг (0.26 ммоль) формальдегида, и 102 мг (1.30 ммоль) NH₄OAc через 5 часов выделяют 89 мг масла желто-зеленого цвета **172**. Выход 35%. $[\alpha]_D^{20}$ -78.81 (с 0.04, CHCl₃). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1136 (C-O), 1258 (C-N), 1379 (Me₂C), 1458 (аром), 1712, 1718 (C=O), 2939 (CH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.91 (2H, м, H-1, H-1'), 1.05 (2H, м, H-6, H-6'), 1.06 (6H, с, H-9, H-9'), 1.11 (6H, с, H-8, H-8'), 1.20 (6H, с, H-10, H-10'), 1.35 (6H, т, J=7.1, H-15, H-15'), 1.50 (2H, м, H α -2, H α -2'), 1.87 (2H, м, H α -5, H α -5'), 2.28 (2H, м, H β -5, H β -5'), 2.60 (2H, дд, J=15.7, 6.8, H β -2, H β -2'), 2.84 (6H, с, H-19, H-19'), 4.63 (4H, кд, J=7.1, 2.0, H-14, H-14'), 5.17 (2H, дд, J=12.7, 7.2, H-4, H-4'), 8.38 (1H, с, H-11, H-11'), 8.69 (1H, с, H-20). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 14.3 (с, C-15, C-15'), 14.9 (с, C-8, C-8'), 18.2 (с, C-6, C-6'), 19.3 (с, C-7, C-7'), 20.4 (с, C-1, C-1'), 22.0 (с, C-10, C-10'), 24.5 (с, C-5, C-5'), 24.9 (с, C-19, C-19'), 27.9 (с, C-9, C-9'), 32.7 (с, C-2, C-2'), 61.2 (с, C-14, C-14'), 63.7 (с, C-4, C-4'), 85.9 (с, C-3, C-3'), 123.6 (с, C-17, C-17'), 129.7 (с, C-11, C-11'), 137.3 (с, C-12, C-12'), 141.3 (с, C-20), 160.9 (с, C-18, C-18'), 162.5 (с, C-13, C-13'), 165.2 (с, C-16, C-16'). Найдено %: С, 62.72; Н, 6.71 N, 13.17. C₃₂H₅₁N₇O₈. Вычислено %: С, 62.80; Н, 6.89; N, 13.15.

бис (1R,3S,4S,6S)-4-((4-этоксикарбонил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат 173

Из 100 мг (0.26 ммоль) ацетоацетата **166** 8 мг (0.26 ммоль) формальдегида и 102 мг (1.30 ммоль) NH₄OAc через 4 часа выделяют 75 мг масла желто-зеленого цвета **173**. Выход 38%. $[\alpha]_D^{20}$ -53.44 (с 0.02, CHCl₃). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1135 (C-O), 1258 (C-N), 1377 (Me₂C), 1451 (аром), 1714, 1718 (C=O), 2942 (CH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.96 (2H, м, H-1, H-1'), 1.05 (2H, м, H-6, H-6'), 1.10 (6H, с, H-9, H-9'), 1.20 (6H, с, H-8, H-8'), 1.36 (6H, т, J=7.1, H-15, H-15'), 2.00 (6H, с, H-10, H-10'), 2.06 (2H, м, H α -5, H α -5'), 2.18 (2H, м, H α -2, H α -2'), 2.33 (2H, дд, J=14.6, 9.8, H β -2, H β -2'), 2.49 (2H, дд, J=14.7, 7.6, H β -5, H β -5'), 2.65 (6H, с, H-19, H-19'), 4.36 (4H, к, J=7.1, H-14, H-14'), 5.38 (2H, дд, J=9.7, 7.5, H-4, H-4'), 8.20 (1H, с, H-11, H-11'), 8.28 (1H, с, H-20). Спектр ЯМР ¹³C

(100.61 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.3 (с, C-15, C-15'), 16.1 (с, C-10, C-10'), 18.0 (с, C-8, C-8'), 18.3 (с, C-1, C-1'), 18.7 (с, C-7, C-7'), 20.9 (с, C-6, C-6'), 24.5 (с, C-19, C-19'), 24.9 (с, C-5, C-5'), 28.2 (с, C-9, C-9'), 34.0 (с, C-2, C-2'), 61.2 (с, C-14, C-14'), 64.6 (с, C-3, C-3'), 75.8 (с, C-4, C-4'), 122.1 (с, C-17, C-17'), 125.6 (с, C-11, C-11'), 136.7 (с, C-12, C-12'), 140.5 (с, C-20), 160.8 (с, C-18, C-18'), 162.7 (с, C-13, C-13'), 164.1 (с, C-16, C-16'). Найдено %: C, 62.82; H, 6.88 N, 13.16. C₃₂H₅₁N₇O₈. Вычислено %: C, 62.80; H, 6.89; N, 13.15.

Общая методика аминалкилирования

К смеси азиридина **105** (1.51 г, 10 ммоль) и 40%-ного водного формалина (750 мг, 10 ммоль), перемешивая при комнатной температуре, добавили вторичный амин. Через 8 часов перемешивания к смеси добавили 50 мл бензола и растворитель отогнали. Эту операцию повторили 4 раза. Полученный остаток с Rf 0.3-0.4 (CH₂Cl₂:MeOH (9:1), подвергнули хроматографированию на плоской стеклянной пластине (20x30 см) в незакрепленном 2 мм слое сорбента Silpearl с изменением природы проявляющего растворителя – подвижной фазы. Дважды элюировали смесью CH₂Cl₂:MeOH (9:1). Образец извлекали, помещая соскобленный сорбент в стеклянную воронку Шота и смывая MeOH. Растворитель отогнали и получали образец для исследований.

N-этил-*N*-{[(1*S*,3*R*,5*S*,7*R*)-3,8,8-триметил-4-азатрицикло[5.1.0.0^{3,5}]октан-4-ил]-метил}этанамин **174**.

Выход 87%. Масло желтого цвета. $[\alpha]_D^{20}$ -7.80 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр (ν/см⁻¹): 1065, 1100, 1207 (C-N), 1379 (Me₂C), 2928 (N-CH₂-N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.48 - 0.72 (2H, м, H-1, H-6), 0.56 (2H, м, Hα-2, Hβ-5), 0.87 (3H, с, H-8), 0.98 (3H, с, H-9), 1.06 (6H, т, J_{12,13}=7.0, H-13, H-13'), 1.21 (3H, с, H-10), 1.29 - 1.35 (1H, м, H-4), 1.87 (1H, дд, J_{2α,2β}=15.3, J_{1,2β}=9.0, Hα-5), 2.6 (4H, м, H-12, H-12'), 2.65- 2.75 (1H, м, Hβ-2), 3.03 (1H, д, J=11.7, H-11), 3.53 (1H, д, J=11.7, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 12.6 (с, C-13, C-15), 15.0 (с, C-8), 18.5 (с, C-10), 18.7 (с, C-7), 19.4 (с, C-6), 19.7 (с, C-1), 20.0 (с, C-5), 28.2 (с, C-2), 28.8 (с, C-9), 37.4 (с, C-3), 44.8 (с, C-4), 45.7 (с, C-12, C-14), 70.5 (с, C-11). Найдено % : C, 76.42; H, 11.87; N, 11.93. C₁₅H₂₈N₂. Вычислено % : C, 76.21; H, 11.94; N, 11.85.

N-этил-*N*-{[(1*S*,3*R*,5*S*,7*R*)-3,8,8-триметил-4-азатрицикло[5.1.0.0^{3,5}]октан-4-ил]-метил}анилин **175**.

Выход 78%. Масло желтого цвета. $[\alpha]_D^{20}$ +5.42 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр (ν/см⁻¹): 1193, 1255 (C-N), 1374 (Me₂C), 1504, 1598 (аром), 2928, 2926 (N-CH₂-N), 0.58 (2H, м,

H-1, H-6), 0.72 (2H, м, H α -2, H β -5), 0.82 (3H, с, H-8), 0.97 (3H, с, H-9), 1.01 (3H, с, H-10), 1.16 (3H, т, J_{12,13}=7.0, H-13), 1.91 (1H, дд, J_{2 α ,2 β} =15.0, J_{1,2 α} =8.5, H α -5), 2.19- 2.37 (1H, м, H β -2), 3.16 (2H, к, J_{12,13}=7.1, H-12), 3.73 (1H, д, J=12.5, H-11), 4.07 (1H, д, J=12.5, H-11), 6.60 (2H, д, J_{15,16}=7.8, H-15, H-15'), 6.69 (1H, т, J_{16,17}=7.3, H-17), 6.87 (2H, м, H-16, H-16'). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 12.7 (с, C-13), 14.9 (с, C-8), 18.4 (с, C-10), 19.1 (с, C-7), 19.9 (с, C-1), 20.1 (с, C-6), 20.4 (с, C-5), 28.7 (с, C-2), 38.4 (с, C-3), 44.3 (с, C-12), 44.7 (с, C-4), 77.2 (с, C-11), 112.8 (с, C-15, C-15'), 128.4 (с, C-17), 129.2 (с, C-16, C-16'), 148.4 (с, C-14). Найдено% : С, 80.27; Н, 9.85; N, 9.87. C₁₉H₂₈N₂. Вычислено % : С, 80.23; Н, 9.92; N, 9.85.

2,2'-((1*S*,3*R*,5*S*,7*R*)-3,8,8-триметил-4-азатрицикло[5.1.0.0^{3,5}]октан-4-ил)метил}-азандиил)ди (этан-1-ол) 176.

Выход 89%. Масло желтого цвета. [α]_D²⁰ -7.58 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр (ν /см⁻¹): 1042, 1160 (C-N), 1376 (Me₂C), 2933 (N-CH₂-N), 3363 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.62 (2H, м, H-1, H-6), 0.74 (2H, м, H β -2, H β -5), 0.84 (3H, с, H-8), 0.99 (3H, с, H-9), 1.32 (3H, с, H-10), 1.94 (1H, дд, J_{4,5 α} =7.7, J_{4,5 β} =4.5, H-4), 2.01 (1H, дд, J_{5 α ,5 β} =14.7, J_{5 β ,4}=7.6, H α -5), 2.30 (1H, дт, J_{2 α ,2 β} =18.3, J_{1,2 α} =9.1, H α -2), 2.69-2.75 (2H, м, H-12, H-12'), 2.98 (2H, дт, J_{12,13}=6.8, J_{12,13}=1.2, H-12, H-12'), 3.59-3.65 (2H, м, H-13, H-13'), 3.76 (2H, дт, J_{13,12}=6.5, J_{13,12}=0.6, H-13, H-13'), 4.30 (2H, м, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 14.7 (с, C-8), 19.8 (с, C-7), 20.9 (с, C-1), 21.2 (с, C-6), 21.7 (с, C-5), 26.4 (с, C-10), 27.1 (с, C-2), 28.5 (с, C-9), 35.7 (с, C-3), 38.0 (с, C-4), 52.1 (с, C-12'), 56.3 (с, C-13), 60.5 (с, C-13'), 63.2 (с, C-12), 86.9 (с, C-11). Найдено % : С, 67.32; Н, 10.50; N, 10.42. C₁₅H₂₈N₂O₂. Вычислено % : С, 67.13; Н, 10.52; N, 10.44.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-6-(метил(((1*S*,3*S*,7*R*)-3,8,8-триметил-4-азатрицикло[5.1.0.0^{3,5}]октан-4-ил)метил)амино)гексан-1,2,3,4,5-пентаол 177.

Выход 74%. Масло желтого цвета. [α]_D²⁰ +2.93 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр (ν /см⁻¹): 1076, 1145, 1197 (C-N), 1378 (Me₂C), 2926 (N-CH₂-N), 3354 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.46-0.73 (2H, м, H-1, H-6), 0.82 (3H, с, H-8), 0.96 (3H, с, H-9), 1.06-1.24 (2H, м, H β -2, H β -5), 1.28 (3H, с, H-10), 1.52 (1H, дд, J_{4,5 α} =7.7, J_{4,5 β} =4.3, H-4), 2.24 (3H, с, H-12), 2.27 (1H, м, H α -5), 2.34-2.48 (1H, м, H α -2), 2.96 (1H, д, J=12.0, H-11), 3.47-4.07 (8H, м, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18), 4.13-4.67 (6H, м, H-11, 5ОН). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 14.5 (с, C-8), 19.9 (с, C-7), 20.9 (с, C-1), 21.2 (с, C-6), 21.6 (с, C-5), 26.2 (с, C-2), 27.0 (с, C-10), 28.5 (с, C-9), 35.9 (с, C-3), 38.2 (с, C-4), 40.4 (с, C-12), 59.2 (с, C-13), 63.3 (с, C-18), 67.1 (с, C-14), 70.7 (с, C-15), 73.4 (с, CH, C-16), 77.2 (с, C-17),

86.5 (с, C-11). Найдено % : С, 60.18; Н, 9.59; N, 7.83. C₁₈H₃₄N₂O₅. Вычислено % : С, 60.31; Н, 9.56; N, 7.81.

(-)-(1S,3R,5S,7R)-3,8,8-триметил-4-[(пирролидин-1-ил)метил]-4-азатрицикло-[5.1.0.0^{3,5}]октан 178.

Выход 92%. Масло желтого цвета. $[\alpha]_D^{20}$ -16.50 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): (1098, 1145 (C-N), 1374 (C(Me)₂), 2927 (N-CH₂-N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.54 (2H, м, H-1, H-6), 0.83 (3H, с, H-8), 0.84 (2H, м, H β -2, H β -5), 0.95 (3H, с, H-9), 1.21 (3H, с, H-10), 1.34 (1H, дд, J_{4,5 α} =7.6, J_{4,5 β} =4.3, H-4), 1.69-1.78 (4H, м, H-13, H-13'), 1.87 (1H, дд, J_{2 α ,2 β} =15.0, J_{1,2 α} =8.5, H α -2), 2.21 (1H, дт, J_{5 α ,4,1}=7.9, J_{5 α ,6}=5.0, H α -5), 2.51-2.69 (4H, м, H-12, H-12'), 2.91 (1H, д, J=10.0, H-11), 3.51 (1H, д, J=10.0, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.0 (с, C-8), 18.1 (с, C-10), 19.1 (с, C-7), 19.9 (с, C-1), 20.0 (с, C-6), 20.4 (с, C-5), 23.5 (с, C-13, C-13'), 28.7 (с, C-9), 28.9 (с, C-2), 38.4 (с, C-3), 45.0 (с, C-4), 51.1 (с, C-12, C-12'), 73.2 (с, C-11). Найдено % : С, 76.68; Н, 11.18; N, 11.93. C₁₅H₂₆N₂. Вычислено % : С, 76.87; Н, 11.18; N, 11.95.

1,4-бис[{(1S,3R,5S,7R)-3,8,8-триметил-4-азатрицикло-[5.1.0.0^{3,5}]октан-4-ил}метил]-пиперазин 179.

Выход 95%. Порошок бело-желтого цвета. Т. пл. 83-84°C (гексан-эфир), $[\alpha]_D^{20}$ -12.71 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1096, 1153, 1164 (C-N), 1375 (Me₂C), 2926 (N-CH₂-N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.55 (4H, м, H-1, H-6, H-1', H-6'), 0.78 (4H, м, H β -2, H β -5, H β -2', H β -5'), 0.83 (6H, с, H-8, H-8'), 0.96 (6H, с, H-9, H-9'), 1.21 (6H, с, H-10, H-10'), 1.34 (2H, дд, J_{4,5 α} =7.6, J_{4,5 β} =4.4, H-4, H-4'), 1.87 (2H, дд, J_{2 α ,2 β} =15.0, J_{1,2 α} =8.4, H α -2, H α -2'), 2.22 (2H, дт, J_{1,2 β} =16.9, J_{1,2 β} =8.1, H α -5, H α -5'), 2.55 (8H, м, H-12, H-12', H-13, H-13') 2.85 (2H, д, J=10.6, H-11, H-11'), 3.42 (2H, д, J=10.5, H-11, H-11'). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.0 (с, 2 CH₃, C-8, C-8'), 18.0 (с, C-10, C-10'), 19.2 (с, C-7, C-7'), 20.0 (с, C-1, C-1'), 20.1 (с, C-6, C-6'), 20.5 (с, C-5, C-5'), 28.6 (с, C-9, C-9'), 29.0 (с, C-2, C-2'), 38.4 (с, C-3, C-3'), 45.4 (с, C-4, C-4'), 50.9 (с, C-12, C-12', C-13, C-13'), 76.5 (с, C-11, C-11'). Найдено % : С, 75.59; Н, 10.72; N, 13.56. C₂₆H₄₄N₄. Вычислено % : С, 75.68; Н, 10.75; N, 13.58.

(-)-(1S,3R,5S,7R)-3,8,8-триметил-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-4-азатрицикло-[5.1.0.0^{3,5}]октан 180.

Выход 88%. Масло желтого цвета. $[\alpha]_D^{20}$ -9.96 (с 0.02, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1099, 1157, 1170 (C-N), 1375 (Me₂C), 2926 (N-CH₂-N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.52 (2H, м, H-1, H-6), 0.76 (2H, м, H β -2, H β -5), 0.78 (3H, с, H-8), 0.91 (3H, с,

H-9), 1.16 (3H, с, H-10), 1.27 (1H, дд, $J_{4,5\alpha}=7.6$, $J_{4,5\beta}=4.2$, H-4), 1.82 (1H, дд, $J_{2\alpha,2\beta}=15.1$, $J_{1,2\alpha}=8.5$, H α -2), 2.15 (1H, дд, $J_{5\alpha,5\beta}=15.3$, $J_{1,5\alpha,4}=8.1$, H α -5), 2.22 (3H, с, Me-14), 2.37 (4H, м, H-13, H-13'), 2.56 (4H, м, H-12, H-12'), 2.82 (1H, д, $J=10.5$, H-11), 3.37 (1H, д, $J=10.5$, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.94 (с, C-8), 18.02 (с, C-10), 19.12 (с, C-7), 19.96 (с, C-1), 20.01 (с, C-6), 20.37 (с, C-5), 28.62 (с, C-9), 28.91 (с, C-2), 38.25 (с, C-3), 45.29 (с, C-4), 46.02 (с, C-14), 50.43 (с, C-13, C-13'), 54.96 (с, C-12, C-12'), 76.26 (с, C-11). Найдено % :C, 72.82; H, 11.13; N, 15.92. $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_3$. Вычислено % : C, 72.95; H, 11.10; N, 15.95.

(-)(1S,3R,5S,7R)-3,8,8-триметил-4-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]-4-азатрицикло-[5.1.0.0^{3,5}]октан 181.

Выход 86%. Масло желтого цвета. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -10.83 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 1128, 1141, 1234 (C-N), 1379 (Me_2C), 1452, 1509, 1600 (аром), 2922 (N-CH₂-N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.50-0.73 (2H, м, H-1, H-6), 0.87 (3H, с, H-8), 0.88 (2H, м, H β -2, H β -5), 0.99 (3H, с, H-9), 1.26 (3H, с, H-10), 1.40 (1H, дд, $J_{1,5\alpha,4}=7.6$, $J_{4,5\beta}=4.4$, H-4), 1.92 (1H, дд, $J_{2\alpha,2\beta}=15.0$, $J_{1,2\alpha}=8.5$, H α -2), 2.25 (1H, дт, $J_{5\alpha,5\beta}=15.9$, $J_{1,5\alpha,4}=8.0$, H α -5), 2.65-2.82 (4H, м, H-13, H-13'), 2.95 (1H, д, $J=10.6$, H-11), 3.23 (4H, м, H-12, H-12'), 3.49 (1H, д, $J=10.6$, H-11), 6.84 (1H, т, $J_{15,16,17}=7.2$, H-17), 6.94 (2H, д, $J_{15,16}=8.2$, H-15, H-15'), 7.26 (2H, т, $J_{15,16,17}=7.2$, H-16, H-16'). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.0 (с, C-18), 18.1 (с, C-10), 19.1 (с, C-7), 19.9 (с, C-1), 20.0 (с, C-6), 20.4 (с, C-5), 28.7 (с, C-9), 28.9 (с, C-2), 38.4 (с, C-3), 45.3 (с, C-4), 49.1 (с, C-12, C-12'), 50.7 (с, C-13, C-13'), 76.4 (с, C-11), 116.0 (с, C-16, C-16'), 119.4 (с, C-17), 129.0 (с, C-15, C-15'), 151.5 (с, C-14). Найдено %: C, 77.30; H, 9.62; N, 12.88. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3$. Вычислено %: C, 77.49; H, 9.60; N, 12.91.

(-)(1S,3R,5S,7R)-3,8,8-триметил-4-[(пиперидин-1-ил)метил]-4-азатрицикло-[5.1.0.0^{3,5}]октан 182.

Выход 91%. Масло желтого цвета. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -8.60 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 1093, 1120 (C-N), 1377 (Me_2C), 2929 (N-CH₂-N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.6 (2H, м, H-1, H-6), 0.84 (3H, с, H-8), 0.85 (2H, м, H β -2, H β -5), 0.95 (3H, с, H-9), 1.17 (3H, с, H-10), 1.38 (3H, м, H-4, H-14), 1.55 (4H, м, H-13, H-13'), 1.84 (1H, дд, $J_{2\alpha,2\beta}=15.0$, $J_{1,2\alpha}=8.5$, H α -2), 2.18 (1H, тд, $J_{5\alpha,5\beta}=12.4$, $J_{6,5\alpha,4}=9.9$, H α -5), 2.40-2.58 (4H, м, H-12, H-12'), 2.82 (1H, д, $J=10.8$, H-11), 3.38 (1H, д, $J=10.8$, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.0 (с, C-8), 19.1 (с, C-7), 19.9 (с, C-1), 19.8 (с, C-6), 20.3 (с, C-14), 24.3 (с, C-5), 25.8 (с, C-13, C-13'), 28.5 (с, C-9), 28.7 (с, C-2), 38.0 (с, C-3), 45.3 (с, C-4), 51.8 (с, C-12,

C-12'), 77.0 (с, C-11). Найдено %: С, 77.34; Н, 11.33; N, 11.31. C₁₆H₂₈N₂. Вычислено %: С, 77.36; Н, 11.36; N, 11.28.

(-)(1*S*,3*R*,5*S*,7*R*)-3,8,8-триметил-4-[(морфолин-4-ил)метил]-4-азатрицикло[5.1.0.0^{3,5}]октан 183.

Выход 94%. Масло желтого цвета. $[\alpha]_D^{20}$ -8.46 (с 0.01, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1071, 1115 (C-N), 1375 (Me₂C), 2926 (N-CH₂-N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.44-0.68 (м, 2H, H-1, H-6), 0.82 (3H, с, H-8), 0.84 (2H, м, H β -2, H β -5), 0.96 (3H, с, H-9), 1.19 (3H, с, H-10), 1.34 (1H, дд, J_{4,5 α} =7.5, J_{4,5 β} =4.1, H-4), 1.86 (1H, дд, J_{2 α ,2 β} =15.0, J_{1,2 α} =8.5, H α -2), 2.20 (1H, дт, J_{5 α ,5 β} =15.8, J_{6,5 α ,4}=7.9, H α -5), 2.41-2.63 (4H, м, H-12, H-12'), 2.83 (1H, д, J=10.3, H-11), 3.37 (1H, д, J=10.3, H-11), 3.69 (4H, т, J=4.6, H-13, H-13'). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.0 (с, C-8), 19.1 (с, C-7), 19.9 (с, C-6), 19.9 (с, C-1), 20.3 (с, C-5), 28.6 (CH₃, C-9), 28.8 (CH₂, C-2), 38.3 (с, C-3), 45.3 (CH, C-4), 51.1 (CH₂, C-12, C-12'), 66.9 (2 CH₂, C-13, C-13'), 76.7 (CH₂, C-11). Найдено %: С, 71.82; Н, 10.58; N, 11.22. C₁₅H₂₆N₂O. Вычислено %: С, 71.95; Н, 10.47; N, 11.19.

3.5 Выводы по главе 3

- На основе реакции азид-алкинового [3+2]-циклоприсоединения с использованием азидокаранолов и монозамещенных ацетиленов разработан метод синтеза изомерных 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанолов с фрагментами 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов.
- Найдено, что ацетоацетаты каранового ряда в отличие от ацетоуксусного эфира реагируют с формалином и ацетатом аммония, образуя сложные эфиры 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты, т.е. без дополнительной стадии окисления соответствующих сложных эфиров 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты, как делали другие авторы.
- Осуществлен синтез аминоалкилированных азиридинов каранового ряда конденсацией с формалином и вторичными аминами. Установлено, что цитотоксичность аминоалкилированных производных азиридина с гетероорганическими заместителями увеличивается при переходе от пятичленного пирролидинового цикла в качестве заместителя к шестичленному пиперидиновому циклу и резко снижается при замене пиперидинового на морфолиновый цикл или увеличивается при переходе к пиперазиновому циклу.

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 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 эпоксидирования 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. ASHOUR, M.L., WINK, M. Genus *Bupleurum*: a review of its phytochemistry, pharmacology and modes of action. In: *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2011, vol. 63, nr. 3, pp. 305-321. DOI: https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01170.xhp_
2. CAVALEIRO, C., et al. Antifungal activity of *Juniperus* essential oils against dermatophyte, *Aspergillus* and *Candida* strains. In: *Journal of Applied Microbiology*, 2006, vol. 100, nr. 6, pp. 1333-1338. : DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.02862.x>
3. DORMAN, H.J.D., DEAN, S.S.G. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. In: *Journal Applied Microbiology*, 2000, vol. 88, nr. 2, pp. 308-316. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2000.00969.x>
4. ARAUÄ, E.C.C., et al. Insecticidal activity and chemical composition of volatile oils from *Hyptis martiusii* Benth. In: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2003, vol. 51, nr. 13, pp. 3760-3762. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf021074s>
5. ORCHARD, A., et al. The in vitro antimicrobial activity and chemometric modelling of 59 commercial essential oils against pathogens of dermatological relevance. In: *Chemistry & Biodiversity*, 2017, vol. 14, nr. 1, pp. e1600218. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.201600218>
6. DE RAPPER, S., et al. The additive and synergistic antimicrobial effects of select frankincense and myrrh oils - a combination from the pharaonic pharmacopoeia. In: *Letters in Applied Microbiology*, 2012, vol. 54, nr. 4, pp. 352-358. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2012.03216.x>
7. SATOU, T., et al. Anxiolytic-like effect of essential oil extracted from *Abies sachalinensis*. In: *Flavour Fragrance Journal*, 2011, vol. 26, nr. 6, pp. 416-420. DOI: <https://doi.org/10.1002/ffj.2075>
8. ZNATI, M., et al. Chemical composition and in vitro evaluation of antimicrobial, antioxidant and antigerminative properties of the seed oil from the tunisian endemic *Ferula tunetana* Pomel ex BATT. In: *Chemistry & Biodiversity*, 2017, vol. 14, nr. 1, pp. e1600116. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.201600116>
9. JEONG, J.G., et al. Low concentration of 3-carene stimulates the differentiation of mouse osteoblastic MC3T3-E1 subclone 4 cells. In: *Phytotherapy Research*, 2008, vol. 22, nr. 1, pp. 18-22. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.2247>

10. PINHO, B.R., et al. Nature as a source of metabolites with cholinesterase-inhibitory activity: an approach to Alzheimer's disease treatment. In: *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2013, vol. 65, nr. 12, pp. 1681-1700. DOI: <https://doi.org/10.1111/jphp.12081>
11. MIYAZAWA, M., YAMAFUJI, C. Inhibition of acetylcholinesterase activity by bicyclic monoterpenoids. In: *Journal Agricultural Food Chemistry*, 2005, vol. 53, nr. 5, pp. 1765-1768. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf040019b>
12. BALCERZAK, L., et al. Biotransformations of monoterpenes by photoautotrophic micro-organisms. In: *Journal Agricultural Food Chemistry*, 2014, vol. 117, nr. 6, pp. 1523-1536. DOI: <https://doi.org/10.1111/jam.12632>
13. THIBODEAUX, C.J., CHANG, W.C., LIU, H.W. Enzymatic chemistry of cyclopropane, epoxide, and aziridine biosynthesis. In: *Chemical Reviews*, 2012, vol. 112, nr. 3, pp. 1681-1709. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr200073d>
14. MIYAZAWA, M., KANO, H. Regio- and stereoselective oxidation of (+)- δ^3 -carene by the Larvae of common cutworm (*Spodoptera litura*). In: *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 2010, vol. 58, nr. 6, pp. 3855-3858. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf903301v>
15. SCHWAB, W., FUCHS, C., FONG-CHIN, H. Transformation of terpenes into fine chemicals. In: *European Journal of Lipid Science Technology*, 2013, vol. 115, nr. 1, pp. 3-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejlt.201200157>
16. MACAEV, F. *Natural α -pinenes, carvones, 2-and 3-carenes as source of enantio-pure compounds*. Chişinău: Tip. AŞM, 2011, 236 p. ISBN: 978-9975-62-294-3.
17. FURSTNER, A., HANNEN, P. Carene terpenoids by gold-catalyzed cycloisomerization reactions. In: *Chemical Communication*, 2004, vol. 22, nr. 22, pp. 2546-2547. DOI: <https://doi.org/10.1039/B412354A>
18. HINES, J.M., EASON, J.J., SIEBERT, M.R. One lump or two? A plurality of pathways in gold(III)-catalyzed cyclization transforming propargyl acetates to a carene-like bicyclo[4.1.0]heptane. In: *Organometallics*, 2017, vol. 36, nr. 4, pp. 920-926. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00946>
19. DOMINGUEZ-PEREZ, B., et al. Synthesis of novel nucleoside analogues built on a bicyclo[4.1.0]heptane scaffold. In: *Journal of Organic Chemistry*, 2015, vol. 80, nr. 19, pp. 9495-9505. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01413>

20. BETS, L., VLAD, L., MACAEV, F. The reactions of (+)-2- and (+)-3-carenes with the retention of the bicyclic framework. In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2010, vol. 5, nr. 2, pp. 6-23. DOI: [https://doi.org/10.19261/cjm.2010.05\(2\).01](https://doi.org/10.19261/cjm.2010.05(2).01)
21. MACAEV, F., et al. Optically active chrysanthemic acid and its analogues. In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2010, vol. 5, nr. 1, pp. 57-72. DOI: [10.19261/cjm.2010.05\(1\).04](https://doi.org/10.19261/cjm.2010.05(1).04)
22. MICHAUDEL, Q., ISHIHARA, Y., BARAN, P.S. Academia – industry symbiosis in organic chemistry. In: *Accounts of Chemical Research*, 2015, vol. 48, nr. 3, pp. 712-721. DOI: <https://doi.org/10.1021/ar500424a>
23. ALCAIDE, B., ALMENDROS, P., ARAGONCILLO, C. β -Lactams: versatile building blocks for the stereoselective synthesis of non- β -lactam products. In: *Chemical Reviews*, 2007, vol. 107, nr. 11, pp. 4437-4492. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr0307300>
24. FARINA, V., REEVES, J.T., SENANAYAKE, C.H., SONG, J.J. Asymmetric synthesis of active pharmaceutical ingredients. In: *Chemical Reviews*, 2006, vol. 106, nr. 7, pp. 2734-2793. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr040700c>
25. GRYGORENKO, O. O. Bicyclic β -amino acids. In: *Tetrahedron*, 2015, vol. 71, nr. 34, pp. 5169-5216. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-007-0588-y>
26. ALAMI, M.S., et al. Chiral ligands derived from monoterpenes: application in the synthesis of optically pure secondary alcohols via asymmetric catalysis. In: *Chemistry – A European Journal*, 2015, vol. 21, nr. 4, pp. 1398-1413. DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201404303>
27. WOJACZYNSKA, E., WOJACZYNSKI, J. Enantioselective synthesis of sulfoxides: 2000-2009. In: *Chemical Reviews*, 2010, vol. 110, nr. 7, pp. 4303-4356. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr900147h>
28. YUS, M., GONZALEZ-GOMEZ, J.C., FOUBELO, F. Diastereoselective allylation of carbonyl compounds and imines: application to the synthesis of natural products. In: *Chemical Reviews*, 2013, vol. 113, nr. 7, pp. 5595-5698. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr400008h>
29. WEIDMANN, V., MAISON, W. Allylic oxidations of olefins to enones. In: *Synthesis*, 2013, vol. 45, nr. 16, pp. 2201-2221. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1338491>
30. MALLAT, T., BAIKER, A. Reactions in “sacrificial” solvents. In: *Catalysis Science & Technology*, 2011, vol. 1, nr. 9, pp. 1572–1583. DOI: <https://doi.org/10.1039/C1CY00207D>

31. CHUIKO, V.A., VYGLAZOV, O.G. Skeletal rearrangements of monoterpenoids of the carane series. In: *Russian Chemical Review*, 2003, vol. 72, nr. 1, pp. 49-67. DOI: <https://doi.org/10.1070/RC2003v072n01ABEH000735>
32. SALAKHUTDINOV, N.F., BARKHASH, V.A. Reactivity of terpenes and their analogues in an 'organised medium'. In: *Russian Chemical Review*, 1997, vol. 66, nr. 4, pp. 343-362. DOI: <https://doi.org/10.1070/RC1997v066n04ABEH000254>
33. РОДИОНОВ, В.Н., КОЗЛИКОВСКИЙ, Я.Б., АНДРУЩЕНКО, В.А. Синтез 2,4-(3-изопропилпропано)-2-метилхромана. В: *Журнал Органической химии*. 1991, т. 27, № 11, с. 2627-2631. ISSN 0514-7492
34. ПОЛОВИНКА, М.П., и др. Молекулярные перегруппировки α -(транс)- и β -(цис)-3,4-эпоксикаранов в кислых средах. В: *Журнал Органической химии*, 1998, т. 34, № 9, с. 1342-1349. ISSN 0514-7492
35. DUTKA, V.S., et al. Effect of solvents on the rate of epoxidation of α -pinene and Δ^3 -carene with peroxydecanoic acid. In: *Russian Journal of General Chemistry*, 2014, vol. 84, nr. 2, pp. 298-303. DOI: <https://doi.org/10.1134/S107036321402025X>
36. CABAJ, J.E., et al. Large-scale preparation of (+)-*p*-menth-2-ene-1,8-diol, a key intermediate in the synthesis of Δ -9-tetrahydrocannabinol. In: *Organic Process Research & Development*, 2009, vol. 13, nr. 2, pp. 358-361. DOI: <https://doi.org/10.1021/op8002272>
37. BORTOLINI, O., FANTIN, G., FOGAGNOLO, M. A Simple and efficient oxidation procedure for the synthesis of acid-sensitive epoxides. In: *Synthesis*, 2009, nr. 7, pp. 1123-1126. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1087999>
38. SANTOS, I.C.M.S., et al. Oxidation of monoterpenes with hydrogen peroxide by Keggin-type tungstoborates. In: *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2003, vol. 195, nr. 1-2, pp. 253-262. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(02\)00582-4](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(02)00582-4)
39. KAZUHIKO, S., et al. An effective synthesis of acid-sensitive epoxides via oxidation of terpenes and styrenes using hydrogen peroxide under organic solvent-free conditions. In: *Synthesis*, 2011, nr. 7, pp. 1092-1098. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258467>
40. SALADINO, R., et al. A novel and efficient catalytic epoxidation of olefins and monoterpenes with microencapsulated Lewis base adducts of methyltrioxorhenium. In: *Tetrahedron*, 2005, vol. 61, nr. 5, pp. 1069-1075. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.11.065>
41. FRESSANCOURT-COLLINET, M., et al. Acidic three-liquid-phase microemulsion systems based on balanced catalytic surfactant for epoxidation and sulfide oxidation under

- mild conditions. In: *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2013, vol. 355, nr. 2-3, pp. 409 – 420. DOI: <https://doi.org/10.1002/adsc.201200514>
42. GRIGOROPOULOU, G., CLARK, J.H. A catalytic, environmentally benign method for the epoxidation of unsaturated terpenes with hydrogen peroxide. In: *Tetrahedron Letters*, 2006, vol. 47, nr. 26, pp. 4461–4463.. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.04.047>
 43. NORITAKA, M., et al. Highly selective epoxidation of cycloaliphatic alkenes with aqueous hydrogen peroxide catalyzed by [PO₄{WO(O₂)₂}₄]₃/Imidazole. In: *ChemCatChem*, 2014, vol. 6, nr. 8, pp. 2327-2332. DOI: <https://doi.org/10.1002/cctc.201402268>
 44. KAZUHIKO, S., et al. Unique salt effect on the high yield synthesis of acid-labile terpene oxides using hydrogen peroxide under acidic aqueous conditions. In: *Synlett*, 2011, nr. 19, pp. 2819–2822. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1289860>
 45. SHIGEKAZU, Y., et al. An effective procedure for the synthesis of acid-sensitive epoxides: Use of 1-methylimidazole as the additive on methyltrioxorhenium-catalyzed epoxidation of alkenes with hydrogen peroxide. In: *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2010, vol. 8, nr. 10, pp. 2377–2385. DOI: <https://doi.org/10.1039/B926575A>
 46. DILEEP, R., RUDRESHA, B.J. An ionic liquid immobilized copper complex for catalytic epoxidation. In: *RSC Advances*, 2015, vol. 5, nr. 81, pp. 65870-65873. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5RA12175B>
 47. GOMES, A.C., et al. Tris(pyrazolyl)methane molybdenum tricarbonyl complexes as catalyst precursors for olefin epoxidation. In: *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2013, vol. 370, pp. 64– 74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2012.12.010>
 48. VAN VLIET, M.C.A., ARENDS, I.W.C.E., SHELDON, R.A. Hexafluoroacetone in hexafluoro-2-propanol: a highly active medium for epoxidation with aqueous hydrogen peroxide. In: *Synlett*, 2001, vol. 2001, nr. 8, pp.1305-1307. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2001-16037>
 49. RAJAN, V.P., et al. Ligand effect in epoxidations by hydroperoxides using molybdenum catalyst: epoxidation of 3-carene. In: *Tetrahedron*, 1984, vol. 40, nr. 6, pp. 983-990. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)91235-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91235-9)
 50. COCKER, W., GRAYSON, D.H. A convenient preparation of (-)- β -3,4-epoxycarane. In: *Tetrahedron Letters*, 1969, vol. 10, nr. 51, pp. 4451-4452. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)88721-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)88721-9)

51. MAJETICH, G., et al. Epoxidation of olefins by β -bromoalkoxydimethylsulfonium ylides. In: *Tetrahedron Letters*, 2010, vol. 51, nr. 52, pp. 6830–6834. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.10.068>
52. SCIANOWSKI, J., et al. Synthesis and reactions of the optically active selenols derived from monoterpenes. In: *Tetrahedron: Asymmetry*, 2013, vol. 24, nr. 18, pp.1089-1096. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2013.07.018>
53. RAFINSKI, Z. Asymmetric selenocyclization with the use of dialkyl monoterpene diselenides. In: *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, vol. 19, nr. 2, pp. 223–230. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2007.11.032>
54. SKOWRONEK, P., et al. Chirality transfer through sulfur or selenium to chiral propellers. In: *RSC Advances*, 2015, vol. 5, nr. 85, pp. 69441. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5RA14072B>
55. SCIANOWSKI, J., et al. New and efficient methodology for the synthesis of chiral mono- and ditellurides. In: *Tetrahedron: Asymmetry*, 2015, vol. 26, nr. 7, pp. 400–403. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2015.03.004>
56. SANJAY, V., et al. C2-symmetric *N,N*-bis(terpenyl)ethylenediamines - synthesis and application in the enantioselective nitroaldol reaction. In: *RSC Advances*, 2014, vol. 4, nr. 27, p. 14264. DOI: <https://doi.org/10.1039/C4RA00193A>
57. ROMANENKO, E.P., et al. Liquid - phase noncatalytic oxidation of monoterpenoids with nitrous oxide. In: *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2007, vol. 56, nr. 6, pp. 1239-1243. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11172-007-0187-9>
58. KALECHITS, G.V., KOZLOV, N.G. Synthesis of 2,5,5-trimethylcycloheptanone. In: *Chemistry of Natural Compounds*, 2007, vol. 43, nr. 1, pp. 63-65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-007-0033-1>
59. JOSE' G. DA SILVA, et al. Rhodium catalyzed hydroformylation of monoterpenes containing a sterically encumbered trisubstituted endocyclic double bond under mild conditions. In: *Applied Catalysis A: General*, 2007, vol. 326, nr. 2, pp. 219–226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2007.04.014>
60. DE FREITAS, M.C., et al. Synthesis of fragrance compounds from biorenewables: tandem hydroformylation–acetalization of bicyclic monoterpenes. In: *ChemCatChem*, 2013, vol. 5, nr. 7, pp. 1884-1890. DOI: <https://doi.org/10.1002/cctc.201200948>

61. BANACH, A., et al. The use of sulfides derived from carane, p-menthane, pinane, and bornane in the synthesis of optically active epoxides. In: *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 2014, vol. 189, nr. 2, pp. 274–284. DOI: <https://doi.org/10.1080/10426507.2013.819867>
62. KUCHIN, A.V., et al. Synthesis and asymmetric oxidation of (caranylsulfanyl)-1*H*-imidazoles. In: *Helvetica Chimica Acta*, 2012, vol. 95, nr. 6, pp. 940. DOI: <https://doi.org/10.1002/hlca.201100484>
63. LEZINA, O.M., et al. Synthesis of new monoterpene sulfonic acids and their derivatives. In: *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol. 53, nr. 6, pp. 860–868. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070428017060082>
64. LOCHYNSKI, S., et al. Stereochemistry of terpene derivatives. Part 5: Synthesis of chiral lactones fused to a carane system-insect feeding deterrents. In: *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, vol. 17, nr. 1, pp. 124–129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2005.11.025>
65. MACAEV, F., MALKOV, A.V. Use of monoterpenes, 3-carene and 2-carene, as synthons in the stereoselective synthesis of 2,2-dimethyl-1,3-disubstituted cyclopropanes. In: *Tetrahedron*, 2006, vol. 62, nr. 1, pp. 9-29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.09.001>
66. МАКАЕВ, F.Z. Efficient synthesis of methyl (+) (1*S*,3*R*)-(2,2-dimethoxycarbonyl-ethyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate from (+)-4 α -acetyl-2-carene. In: *Russian Chemical Bulletin*, 2000, vol. 49, nr. 8, pp. 1473-1474. DOI: <https://doi.org/10.1007%2FBF02495101>
67. ТОЛСТИКОВ, Г.А., ГАЛИН, Ф.З., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез производных 1*S*-*цис*-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты нового типа. В: *Журнал Органической химии*, 1989, т. 25, с. 875-876. ISSN 0514-7492
68. ТОЛСТИКОВ, Г.А., и др. Новый синтез 1*S*-*цис*-2,2-диметил-3-формилциклопропанкарбоновой кислоты из (+)-3-карена. В: *Журнал Органической химии*, 1989, т. 25, № 4, с. 1337-1338. ISSN 0514-7492
69. TOLSTIKOV, G.A., et al. New synthesis of caronaldehyde from (+)-4 α -acetyl-2-carene. In: *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya*, 1989, vol. 11, nr. 11, pp. 2653. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01168112>
70. ПАНАСЕНКО, А.А. и др. Спектры ¹³C биологически активных соединений. VIII. Стереизомеры сложных эфиров циклопропанкарбоновой кислоты пиретроидного ряда. В: *Химия Природных соединений*, 1989, т. 2, № 2, с. 266-272. ISSN 0023-1150

71. ТОЛСТИКОВ, Г.А., и др. Синтез 1*R*-*цис*-2,2-диметил-3-(2,2-дибромвинил)циклопропан-карбоновой кислоты из (+)-3-карена. В: *Журнал Органической химии*, 1989, т. 25, № 12, с. 2633-2634. ISSN 0514-7492
72. МАКАЕВ, Ф.З., и др. Синтез 3-феноксibenзиловых эфиров 1*S*-*цис*-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты с гетероциклическим фрагментом. В: *Журнал Органической химии*, 1990, т. 26, № 8, с. 1671-1678. ISSN 0514-7492
73. ТОЛСТИКОВ, Г.А., и др. Синтоны кислотных компонентов пиретроидов, полученных из (+)-4 α -ацетоксиметил-2-карена. В: *Журнал Органической химии*, 1991, т. 27, № 2, с. 335-340. ISSN 0514-7492
74. KROPP, P.J., HECKER, D.C., FLANT, T.J. Stereochemistry of electrophilic substitution of (+)-3-carene: Prins and Friedel-Crafts-acetylation reactions. In: *Tetrahedron*, 1968, vol. 24, nr. 3, pp. 1385. DOI: [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(68\)88090-1](https://doi.org/10.1016/0040-4020(68)88090-1)
75. OHLOFF, G., FARNOW, H., PHILIPP, W. Zur kenntns homologen alkohole der terpen – und sesquiterpenreihe X¹. synthese des (+)-3-hydroxymethyl- Δ^4 -carenes. In: *Liebigs Annalen der Chemie*, 1958, vol. 6132, nr. 1, pp. 43-55. DOI: <https://doi.org/10.1002/jlac.19586130105>
76. MUHLSTADT, M., RICHTER, P. Über elektrophile substitutionen nach Friedel-Crafts am Δ^3 -caren. In: *Chemische Berichte*, 1967, vol. 100, nr. 6, pp. 1892. DOI: <https://doi.org/10.1002/cber.19671000615>
77. МАКАЕВ, Ф.З., ТОЛСТИКОВ, Г.А., ГАЛИН, Ф.З. Синтез энантиомерных *цис*-гомокароновых кислот из (+)-3-карена. В: *Известия РАН, Серия химическая*, 1995, т. 2, № 2, с. 305-309. ISSN 1573-9171
78. MACAEV, F., et al. Synthesis of 4-substituted 2-carenes utilising newly imidazolinic ionic liquids. In: *Chemistry of Natural Compounds*, 2007, vol. 43, nr. 9, pp. 136-139. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-007-0063-8>
79. АКБУТИНА, Ф.А., и др. Подходы к карбоаналогам эпотилонов из 3-карена В: *Журнал Органической химии*, 2003, т. 39, № 1, с. 85. ISSN 0514-7492
80. MACAEV, F., et al. Stereoselective synthesis of new (+)-{(1*R*,3*R*,6*S*)-4,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]hept-4-en-3-yl}ethan-1-one derivatives. In: *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2006, vol. 42, nr. 6, pp. 846-854. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070428006060066>
81. КРЫЛОВ, Ю.Ф. *Энциклопедия лекарств*. Москва: РЛС, 2001. ISBN: 5-901309-01-4

82. MACAEV, F.Z., et al. Initial synthesis of diastereomeric pyran spirooxindolinones based on (-)-carvone and (+)-3-carene. In: *Chemistry of Natural Compounds*, 2014, vol. 50, nr. 1, pp. 103-108.. DOI: <https://doi.org/10.1007%2Fs10600-014-0877-0>
83. SASAKI, T., EGUCHI, S., YAMADA, H. Reactions of isoprenoids. XVIII. Reactions of chlorosulfonyl isocyanate with bicyclic monoterpene olefins. Novel isomerization of 1-chlorosulfonyl-2-azetidinone. In: *Journal of Organic Chemistry*, 1973, vol. 38, nr. 4, pp. 679. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo00944a014>
84. GYONFALVI, S., SZAKONYI, Z., FULOP, F. Synthesis and transformation of novel cyclic β -amino acid derivatives from (+)-3-carene. In: *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, vol. 14, nr. 24, pp. 3965. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2003.10.001>
85. MACAEV, F.Z., et al. Addition products of chlorosulfonylisocyanate to (+)-3-carene and α -pinene enantiomers. In: *Chemistry of Natural Compounds*, 2010, vol. 46, nr. 4, pp. 528-533. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-010-9669-3>
86. TOLSTIKOV, G., et al. Synthesis of new chiral schiff bases from (+)-3-carene and their use in asymmetric oxidation of sulfides catalyzed by metal complexes. In: *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2009, vol. 45, nr. 6, pp. 815–824. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070428009060037>
87. TOLSTIKOV, G.A., et al. Synthesis of optically active omeprazole by catalysis with vanadyl complexes with chiral Schiff bases. In: *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2008, vol. 57, nr. 8, pp. 1680-1685. DOI: <https://doi.org/10.1007%2Fs11172-008-0221-6>
88. CHANDRASEKARAN, S., et al. Regio- and stereospecific synthesis of β -sulfonamido-disulfides and β -sulfonamidodisulfides from aziridines using tetrathiomolybdate as a sulfur transfer reagent. In: *Journal of Organic Chemistry*, 2007, vol. 72, nr. 6, pp. 2106-2117. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo0624389>
89. GORSHKOV, N.B., et al. Synthesis of terpenoid bis- α -sulfanyl oximes and macrocycles on their basis. In: *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2010, vol. 59, nr. 7, pp. 1467-1471. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11172-010-0264-3>
90. BIZYAEV, S.N. Syntheses of α -cyano substituted oximes from terpenic hydrocarbons via nitroso chlorides: X-ray structures of 3-cyanocaran-4-one oxime, 2-cyanopinan-3-one oxime and 1-cyano-p-menth-8-en-2-one oxime. In: *Mendeleev Communications*, 2015, vol. 25, nr. 2, pp. 93–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2015.03.003>

91. MARENIN, K.S., et al. Synthesis of chiral multifunctional *N*-terpene-containing amino acid derivatives based on simplest achiral amino acids and natural monoterpenes. In: *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2014, vol. 63, nr. 3, pp. 759-764. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11172-014-0504-z>
92. BIZYAEV, S.N., et al. Reactions of 3-carene, limonene, and pinene nitrosochlorides with imidazole, benzotriazole, and indole. In: *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2012, vol. 61, nr. 3, pp. 589-595. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11172-012-0085-7>
93. SHUMILOVA, T.A., et al. Synthesis of glycidyl ethers derived from terpene α -amino oximes and β -substituted alcohols on their basis. In: *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2015, vol. 64, nr. 1, pp. 99-106. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11172-015-0827-4>
94. AGAFONTSEV, A.M., TKACHEV, A.V. Sulfuric acid - promoted rearrangement of 3-(*N*-acylamino)-substituted caran-4-one oximes. In: *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2005, vol. 54, nr. 8, pp. 1892-1899. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11172-006-0055-z>
95. AGAFONTSEV, A.M., et al. *syn*-Efficient synthesis of β -hydroxy sulfides by microwave-promoted ring opening in (+)-3-carene *trans*-epoxide with sodium thiolates. In: *Mendeleev Communications*, 2011, vol. 21, nr. 4, pp. 192–193. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2011.07.006>
96. TIECCO, M., et al. Synthesis of enantiomerically pure β -azidoselenides starting from natural terpenes. In: *Tetrahedron*, 2007, vol. 63, nr. 50, pp. 12373–12378. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.09.047>
97. CIMARELLI, C., et al. Synthesis of new enantiopure *trans*-3,4-diaminocaranes from (+)-3-carene. In: *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, vol. 22, nr. 5, pp. 603–608. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.02.027>
98. SCIANOWSKI, J., et al. Syntheses and reactions of terpene β -hydroxyselenides and β -hydroxydiselenides. In: *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, vol. 20, nr. 24, pp. 2871–2879. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2009.12.001>
99. SZAKONYI, Z., et al. Stereoselective synthesis of carane-based aminodiols as chiral ligands for the catalytic addition of diethylzinc to aldehydes. In: *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, vol. 22, nr. 9, pp. 1021–1027. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.06.013>

100. ŁACZKOWSKI, K.Z., et al. Stereoselective synthesis of new monoterpene β -amino alcohols. In: *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, vol. 20, nr. 13, pp. 1487–1492. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2009.06.007>
101. BANINA, O.A., et al. Carane amino alcohols as organocatalysts in asymmetric aldol reaction of isatin with acetone. In: *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2017, vol. 66, nr. 2, pp. 293-296. DOI: <https://doi.org/10.1007%2Fs11172-017-1730-y>
102. BENETSKY, E.B., et al. Various P*-chiral phosphite-type ligands: their synthesis, stereochemistry and use in Pd-catalysed allylation. In: *Tetrahedron Letters*, 2007, vol. 48, nr. 11, pp. 8326-8330. DOI: <https://doi.org/10.1002/chin.200811022>
103. 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.
104. МАКАЕВ, Ф.З., ЖУНГИЕТУ, Г.И. *Химия фармацевтических препаратов*. Saarbrücken, Deutschland: Palmarium Academic publishing, 2015. 585 с. ISBN: 13:978-3-659-60059-3.
105. 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>
106. BAKHVALOV, O.V., et al. Modern methods for the epoxidation of α - and β -pinenes, 3-carene and limonene. In: *Chemistry for Sustainable Development*, 2008, vol. 6, nr. 16, p. 633-701. ISSN: 1817-1818
107. UGUINA, M.A., et al. Alumina as heterogeneous catalyst for the regioselective epoxidation of terpenic diolefins with hydrogen peroxide. In: *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2006, vol. 256, nr. 1-2, pp. 208–215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.04.049>
108. CURLAT, S., et al. Low cost synthesis of (+)-3-carene oxide. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „П’ятнадцята наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”*. 24-27 may 2015, Liviv, Ukraine, 2015, p. 20.
109. MACAEV, Fliur., CURLAT, Serghei; LOGINA, Ludmila. *Catalizator de epoxidare heterogenă a (+)-3-carenei*. Brevet de invenție № 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.

110. FEDYUNINA, I.V., et al. Synthesis of amino derivatives of caranol by the addition of cyclic amines to 3-carene oxides. In: *Chemistry of Natural Compounds*, 1992, vol. 28, nr. 2, pp. 173-177. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00630168>
111. 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»*, 16 - 19 мая 2018, Россия, Уфа, с. 163-165. ISBN: 978-5-747746367
112. 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, Republic of Moldova, 2016, pp. 34.
113. CURLAT, S., et al. (+)-3-Carene based diastereomeric P*-chiral phosphates. In: *Humboldt Kolleg. Multidisciplinarity in Modern Science for the Benefit of Society*. Chişinău, Republic of Moldova, 2017, pp. 43-44. ISBN: 978-9975-9787-1-2.
114. SUCMAN, N., et al. Amine catalyzed reactions of isatins with acetone and 3-hydroxy-2-oxindoles. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „П'ятнадцата наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”*. 24-27 may 2015, Liviv, Ukraine, 2015, p. 23.
115. WEI, S., et al. One-pot synthesis of (R)-convolutamydine A involving in situ chiral organocatalyst formation. In: *Asymmetric Catalyst*, 2014, vol. 1, nr. 2, pp. 40-45. DOI: <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.5105.0402>
116. 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>
117. 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>
118. 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>
119. 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>

120. 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>
121. 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>
122. PERNAK, J., et al. Synthesis and properties of chiral imidazolium ionic liquids with a (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-menthoxymethyl substituent. In: *New Journal of Chemistry*, 2007, vol. 31, nr. 6, pp. 879–892. DOI: <https://doi.org/10.1039/B616215K>
123. 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
124. 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.
125. 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.
126. COSTA, M.S., et al. The conifer biomarkers dehydroabietic and abietic acids are widespread in Cyanobacteria. In: *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, nr. November 2015, pp. 1-11. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep23436>
127. 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)
128. 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.

129. MACAEV, F., et al. Un nou antioxidant: 3-etil-1-{(1R,3S,4S,6S)-4-hidroxi-4,7,7-trimetilbiciclo[4.1.0]heptan-3-il)}-1*H*-imidazol-3-*iu* (S)-2-[(S)-1,2-dihidroxi-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olat. In: *Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții*. București, România, 2016, ID: 91, pp. 75.
130. 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
131. LAHANN, J. *Click chemistry for biotechnology and materials science*. John Wiley & Sons, Ltd., 2009. 411 p. ISBN: 9780470748862.
132. БАКАЛЕЙНИК, Г.А., и др. Синтез и структура стереоизомерных азидоспиртов из α - и β -эпоксикаранов. В: *Журнал общей химии*, 1992, т. 62. № 3. с. 655-660. ISSN: 0044
133. FRINGUELLI, F., et al. Ring opening of epoxides with sodium azide in water. A regioselective pH-controlled reaction. In: *Journal of Organic Chemistry*, 1999, vol. 64, nr. 16, pp. 6094. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo990368i>
134. 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'ятнадцата наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”*. Poster, 24-27 may 2015, Liviv, Ukraine, 2015, p. 18.
135. 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>
136. 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>
137. 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, Россия, Уфа, 2017, с. 112-113. ISBN: 9875747738393
138. CURLAT, S.N., et al. Synthesis of aminoalkylated aziridines based on (+)-3-carene. *Chemistry of Natural Compounds*, 2019, vol. 55, nr. 2, pp. 232-236. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02664-0>

Декларация об ответственности

Нижеподписавшийся, Курлат Сергей, заявляю под личную ответственность, что материалы, представленные в докторской диссертации, являются результатом личных научных исследований и разработок. Осознаю, что в противном случае, буду нести ответственность в соответствии с действующим законодательством.

Курлат Сергей

15.01.2021

CURRICULUM VITAE



Ф.И.О.: Курлат Сергей Николаевич

Гражданство: MDA

Образование:

2006-2011 – Тираспольский Государственный Университет, лицензиат в химии

2012-2016 – Докторская Школа Университета АНМ

Стажировки:

15.10.2016-15.11.2016 – МИЦНТ, г. Дубна, Российская Федерация

06.2017 –Программа СЕЕРUS, Венский Университет, г. Вена, Австрия

09.2018-01.2019 – Стипендия Вышеградского Фонда, Университет Пардубице,
г.Пардубице, Чешская Республика.

Область научных интересов:

Органическая химия

Тонкий органический синтез

Химия природных соединений

Уровень владения языками:

Русский – С2

Румынский – С1

Английский – В2

Участие в национальных и международных научных проектах:

1. Институциональный проект фундаментальных исследований «Исследования структурного и стереоселективного синтеза полифункциональных органических соединений, в том числе азотсодержащих, с различными полезными свойствами для фармацевтики и сельского хозяйства». 2011-2014. Код проекта: 11.817.08.20F.

2. Институциональный проект прикладных исследований «Вода как среда для конструирования химиотерапевтических веществ». 2015-2018. Код проекта: 15.817.02.17А.
3. Международный проект прикладных исследований «Проектирование и разработка дифракционных оптических элементов на основе азополимеров для применения в биофотонике и оптоэлектронике». Совместная программа АНМ-STCU. 2016-2018. Код проекта: STCU Реф. № 6098.
4. Международный билатеральный проект прикладных исследований «Синтез и оценка *in vitro* / *in vivo* новых конъюгатов с антимикробной активностью». Программа научно-технического сотрудничества между Академией наук Молдовы и Национальным управлением по научным исследованиям и инновациям в Румынии (ANCSI). 2016-2018. Код проекта: 16.80013.5007.05 / Ro.
5. Международный проект прикладных исследований «Новые антиоксиданты для снижения воздействия окислительного стресса при гипергликемии». Совместная программа АНМ-Министерство образования и науки Украины. 2014-2015. Код проекта: 14.820.18.02.06 / U.
6. Персональная стипендия от международного фонда Вышеград – Стипендия 51810769.

Участие в научных семинарах и конференциях (национальных и международных):

- IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Россия. Уфа, 2018.
- III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Уфа, 2017.
- Humboldt Kolleg&Symposium “NANO-2016”. In: «NANO-2016. Ethical, Ecological and Social Problems of Nanoscience and Nanotechnologies». Kishinev, 2016
- Humboldt Kolleg. Multidisciplinarity in Modern Science for the Benefit of Society. Moldova, Chişinău, 2017.
- The 21th ICSI National Conference “Progress in Cryogenics and Isotopes Separation”. Calimanesti-Caciulata, Romania October 19-21, 2016.
- 9th International conference on materials science and condensed matter physics. Chişinău, Moldova, 2018.

- XXIII International scientific and practical conference of young scientists and students. Kharkiv, In: «Topical issues of new drugs development». NUPh, Kharkiv, 2016.
- International Conference „П’ятнадцята наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”. Liviv, 2015.
- Всероссийская молодежная научно-практическая конференция «Вершины науки – покорять молодым!», Российская Федерация, Уфа, 2019.
- VI International Conference, Chemistry, structure and function of biomolecules. Belarus, Minsk, 2018
- 2nd Euro chemistry conference, June 17-19, 2019, Valencia, Spain
- Congresul național de Farmacie din România. Ediția a XVI-a. In: Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții. București, România. București, 2016
- International Conference "Achievements and perspectives of modern chemistry", October, 9-11, 2019, Chisinau, Republic of Moldova
- Conferința “Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători” Chișinău, Moldova, 2015

Опубликованные научные и научно-методические работы:

25 научные работы, из которых:

- 4 статьи в международных цитируемых изданиях;
- 20 публикаций в профильных национальных и международных конференциях;
- 1 патент.

Контактные данные:

Лаборатория Органического Синтеза и Биофармацевтики

Институт Химии

ул. Академическая, 3, г. Кишинёв, MD

+373-69839348

serejakhp@gmail.com