

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уфимский государственный нефтяной технический университет»

На правах рукописи

ХУСНУТДИНОВА НАИЛЯ САБИТОВНА



**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ
РЯДА КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КИСЛОТ
И ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Борисова Юлианна Геннадьевна

Уфа 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	9
1.2 Основные методы синтеза сложных эфиров карбоновых кислот.....	9
1.2.1 Этерификация по Фишеру.	9
1.2.2 Конденсационный метод.....	14
1.2.3.Кислоты как нуклеофилы.....	19
1.3.Синтез амидов кислот.....	21
1.4.Синтез имидазолинов	25
Выводы по главе 1.....	30
ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	31
2.1 Получение сложных эфиров и амидов карбоновых кислот	31
2.1.1 Селективная этерификация карбоновых кислот.....	31
2.1.2 Синтез эфиров природных кислот	40
2.1.3 Синтез амидов дитерпеновых кислот	44
2.2 Синтез N-замещенных-4,5-дигидро-1H-имидазолов	47
2.3 Прогноз биологической активности полученных соединений	51
Выводы по главе 2.....	62
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	63
3.1 Экспериментальная часть к главе 2.1.1	69
3.2 Экспериментальная часть к главе 2.1.2	74
3.3 Экспериментальная часть к главе 2.1.3	84
3.4 Экспериментальная часть к главе 2.2	91
Выводы по главе 3.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	98
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Современная органическая химия активно развивается в направлении целенаправленного синтеза практически полезных веществ. Среди большой библиотеки таких соединений особое место занимают производные карбоновых кислот (сложные эфиры, амиды), а также гетероциклические соединения, полученные на их основе, которые находят широкое применение различных областях химической промышленности, в качестве растворителей, флотоагентов, эмульгаторов и т.д. В последнее время активно развивается новая область их применения – медицина: создание на их основе «гибридных» молекул, содержащих в структуре различные фармакофорные группы. Известно, что биоактивные соединения, имеющие в своем составе сложноэфирную или амидную группы, могут выполнять различные функции: например, входить в состав фармакофора, защищать реакционноспособные группы; снижать токсичность и раздражающие свойства вещества; улучшать фармакокинетические свойства вещества. Кроме этого, вещества со сложноэфирной или амидной функцией часто выполняют роль «пролекарств».

В то же время, несмотря на большое количество полученных и опубликованных в научной литературе результатов, продолжение поиска подходов к синтезу комбинированных производных фармакозначимых кислот с использованием нефтехимических продуктов и последующее проведение биоскрининга остается важной и актуальной задачей.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ «Разработка и создание малотоннажных продуктов и реагентов (ингибиторы коррозии и солеотложения, антиоксиданты, биоциды, присадки и др.) для процессов нефтегазохимии и очистки водных сред от загрязнений, замещающих импортные вещества и материалы. Теоретические и экспериментальные подходы. (FEUR-2023-0006)»».

Степень разработанности темы

Заявленная в диссертации тема является продолжением научных исследований в области химии и технологии карбо- и гетероциклов, основанных на химических трансформациях доступных продуктов нефтехимического синтеза, проводимых на кафедре «Общая, аналитическая и прикладная химия» ФГБОУ ВО УГНТУ, основу которых составляют работы Н.С. Зефирова, А.В. Богатского, Д.Л. Рахманкулова, С.С. Злотского, Е.А. Кантора, В.В. Кузнецова, Л.З. Рольник, В.В. Зорина, У.Б. Имашева и др. Создание новых доступных и селективных методов синтеза соединений, содержащих в своем составе несколько фармакофорных групп (сложноэфирную, амидную, циклоацетальную, имидазолиновый или дитерпеновый фрагмент), а также развитие уже известных способов их получения позволит синтезировать ряд биоактивных веществ, многие из которых исследованы в неполном объеме.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Тема и содержание работы соответствуют паспорту научной специальности 1.4.3- Органическая химия: п.1 «...выделение и очистка новых соединений...»; п.3 «...развитие рациональных путей синтеза сложных молекул...»; п.7 «...выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Цель диссертационной работы заключалась в разработке методик синтеза комбинированных производных фармакозначимых кислот (сложных эфиров, амидов, имидазолинов), а также исследование биологической активности библиотеки полученных соединений, имеющих различные фармакофорные группы.

При этом решались следующие *теоретические и практические задачи*:

- изучить конденсацию фармакозначимых кислот со спиртами, фенолом и аминами в условиях реакции Гарегга-Самуэльсона;
- разработать удобные методы синтеза сложных эфиров и амидов, дитерпеновых кислот, в том числе содержащих 1,3-диоксациклоалкановый фрагмент;

– синтезировать 2-замещенные имидазолины на основе линейных, ароматических и природных кислот и изучить их алкилирование алкилгалогенидами, содержащими *гем*-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксолановый фрагменты;

– провести первичный биоскрининг для полученных библиотек соединений.

Научная новизна

Синтезированы новые соединения (сложные эфиры, амиды, имидазолины), содержащие *гем*-дихлорциклопропановый и 1,3-диосацклановый фрагменты, позволяющие получать соединения, содержащие одновременно несколько различных фармакофорных фрагментов на базе доступного сырья (триолы, олефины, амины, карбоновые кислоты).

Предложен метод селективной окислительной этерификации карбоновых кислот первичными спиртами. Данный подход позволил получить (1,3-диоксолан-4-ил)метил-2-феноксиацетат – исходное сырье для получения пеницилина V, исходя из неразделимой смеси формалей глицерина.

Конденсацией ароматических карбоновых кислот с этилендиамином в присутствии катионообменной смолы КУ-2/8 в качестве катализатора синтезированы 2-замещенные 4,5-дигидро-1H-имидазолы. Показано, что полученные соединения вступают в реакцию N-алкилирования 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном или 2-бромметил-1,3-диоксоланом приводя к замещенным имидазолинам, содержащих карбо- и гетероциклический фрагменты.

На основе химических трансформаций малеопимаровой и абиетиновой кислот по карбоксильной группе предложен удобный метод синтеза гибридных молекул производных дитерпеновых кислот-1,3-диоксацкклоалканов

Проведен первичный скрининг биологической активности ряда полученных соединений – обнаружены вещества, обладающие цитотоксической, антимикробной, антиоксидантной, антикоагуляционной и антиагрегационной активностью.

Теоретическая значимость работы заключается в научном обосновании новых подходов к синтезу комбинированных производных фармакозначимых

кислот, в том числе содержащих 1,3-диоксациклоалкановый фрагмент на основе доступных кетонов, диолов, олефинов и диенов.

Практическая значимость работы

Сформирована библиотека соединений из комбинированных производных фармакозначимых кислот, содержащих различные фармакофорные фрагменты: ацетальный, *гем*-дихлорциклопропановый, сложноэфирный, амидный и имидазолиновый. Проведено тестирование новых синтезированных соединений на различные виды биологической активности. Сложные эфиры ароматических и природных кислот, содержащие циклоацетальный фрагмент проявляют антиагрегационную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты, при более эффективном подавлении реакции высвобождения тромбоцитов и проявляют цитотоксическую активность в микромолекулярном диапазоне на двух линиях клеток. Среди полученных соединений выявлены перспективные, обладающие противомикробной активностью. При исследовании взаимосвязей структура–активность в рамках изученных групп соединений можно прийти к заключению, что для проявления антикоагуляции и антиагрегации, цитотоксичности и антиоксидантной активности ряду полученных производных фармакозначимых кислот большее значение имеет наличие липофильности.

Методология и методы исследований

Методологическая основа построена на информационном поиске и анализе работ зарубежных и отечественных ученых в области синтеза и исследований фармакологической активности комбинированных производных фармакозначимых кислот. Для выполнения работы применялись классические методы синтетической органической химии, для идентификации использовались современные физико-химические методы анализа, для оценки фармакологической активности и токсичности исследуемых соединений – методы *in vitro*. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных программ.

Положения, выносимые на защиту

1. Метод получения сложных эфиров и амидов карбоновых кислот, содержащих несколько фармакофорных групп, в условиях реакции Гарегга-Самуэльсона.
2. Разработка удобных и доступных методов синтеза биологически активных эфиров и амидов дитерпеновых кислот.
3. Препаративный синтез новых производных 2-замещенных 4,5-дигидро-1H-имидазолов, содержащих *gem*-дихлор- и циклоацетальные фрагменты.
4. Обсуждение результатов первичного биоскрининга полученных соединений на наличие цитотоксичности, антикоагуляционной, антиагрегационной активности и установление зависимости структура-активность.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном, прошедшем государственную поверку, сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Достоверность представленных результатов обеспечивалась применением опубликованных и апробированных, а также оригинальных способов и методик эксперимента.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на следующих научных мероприятиях: Всероссийской конференции «Химия непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-Петербург, 2024), Международной конференции «New emerging trends in chemistry conference» (Ереван, 2023); Научной школе-конференции «Лучшие катализаторы для органического синтеза» (Москва, 2023); Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и Современность» (Домбай, 2023); Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологии, экологии и химии» (Ярославль, 2022); XIV Международных Надировских чтениях «Яркий пример преемственности научных традиций и верности профессии» (Атырау, 2022); Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы и направления

развития технологий органического и неорганического синтеза» (Стерлитамак, 2021); IV Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2020); VI Всероссийской Пущинской школо-конференции «Биохимия, физиология и биосферная роль микроорганизмов» (Пушино, 2019).

Публикации

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 16 научных трудах, в том числе: 7 статей опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ и в базы данных Scopus и WoS, 1 монография, 9 работ в материалах международных, всероссийских конференций и в сборниках научных трудов.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 117 страницах, содержит 50 схем, 3 рисунка, 17 таблиц и состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы из 166 библиографических ссылок.

Автор выражает глубокую благодарность

зав. каф. «Общая, аналитическая и прикладная химия» ФГБОУ ВО «УГНТУ»

д.х.н., профессору С. С. Злотскому

за постоянное внимание, интерес и неоценимую помощь в работе.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В данном литературном обзоре представлены актуальные методы синтеза производных карбоновых кислот (сложных эфиров, амидов и имидазолинов) – базовых соединений для получения биоактивных веществ.

Многие синтетические лекарственные вещества имеют в своем составе сложноэфирную или амидную группы, которые могут выполнять различные функции: например, входить в состав фармакофора – группировки атомов, обуславливающей фармакологический эффект вещества; защищать реакционноспособные группы от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды (кислород воздуха, свет) и внутренней среды организма (ферменты); снижать токсичность и раздражающие свойства вещества; улучшать фармакокинетические свойства вещества. Кроме этого, лекарственные вещества со сложноэфирной или амидной функцией часто выполняют роль «пролекарства». В организме «пролекарства» подвергаются биотрансформации и превращаются в истинные лекарства. К «пролекарствам» можно отнести, например, фенилсалицилат, ацетилсалициловую кислоту, хлорамфениколстеарат, ловастатин (мевакор), нитроглицерин и др. [1, 2].

В настоящей главе рассмотрена этерификация по Фишеру и конденсационный метод синтеза сложных эфиров, а также амидов и имидазолинов на основе карбоновых кислот за последние 20 лет.

Следует отметить, что другие методы получения сложных эфиров с применением алкенов и алкинов, хлорангидридов кислот, катализа переходными металлами и т.д. подробно рассмотрены в обзорах [3-5] и др.

1.2 Основные методы синтеза сложных эфиров карбоновых кислот

1.2.1 Этерификация по Фишеру

Типичным и традиционным методом синтеза сложных эфиров карбоновых кислот является реакция карбоновых кислот с избыточным количеством спиртов в присутствии каталитического количества H_2SO_4 , HCl , H_3PO_4 или $TsOH$ с

использованием аппарата Дина-Старка [3, 5, 6]. Этот метод получил название этерификации Фишера (Схема 1.1).

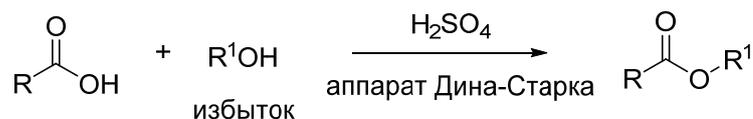


Схема 1.1

Этерификация по Фишеру имеет некоторые недостатки: использование избыточного количества спирта (10-кратный избыток), а также постоянный отвод воды из зоны реакции с помощью аппарата Дина-Старка. Однако высокая токсичность, коррозия и сложность отделения от реакционной массы существенно ограничивает использование минеральных кислот в качестве катализаторов [7,8], кроме того, содержащие функциональную группу, которая может взаимодействовать с кислотой, не могут быть использованы в данной реакции. Хотя в некоторых случаях применение H_2SO_4 позволяет получать сложные эфиры пространственно затрудненных кислот. Например, нельзя получить сложный эфир мезитойной кислоты простым добавлением спирта. В данном случае, используют метод, заключающийся в растворении карбоновой кислоты **1** в 100%-ной серной кислоте с последующей обработкой раствора спиртом. При растворении кислот такого типа в безводной серной кислоте образуется ацилий-катион **2**, который и участвует в реакции образования сложного эфира **3** (Схема 1.2) [9].

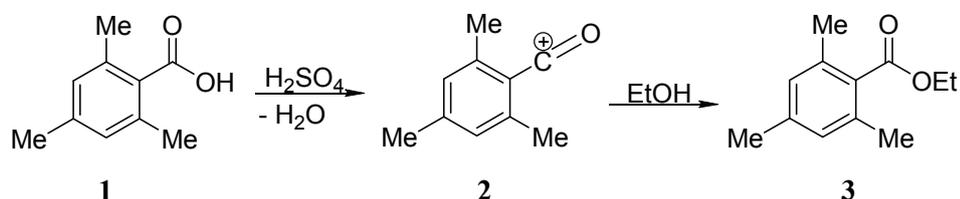


Схема 1.2

Значительный прогресс в области создания современных технологий получения сложных эфиров по Фишеру связан с заменой катализаторов на основе минеральных кислот на гетерогенные кислотные катализаторы [10],

синтетические микропористые алюмосиликаты (цеолиты) и мезопористые металлосиликаты [11].

Так, для этерификации уксусной **4a**, пропионовой **4b**, валериановой **4c** кислот спиртами **5a-e** высокую эффективность проявил волокнистый полимерный сульфокислотный катализатор Smorex-101 **6** (Схема 1.3), авторы отмечают, что скорость реакции замедлялась как с увеличением длины цепи и разветвленности спирта, так и с ростом длины цепи кислоты [12].

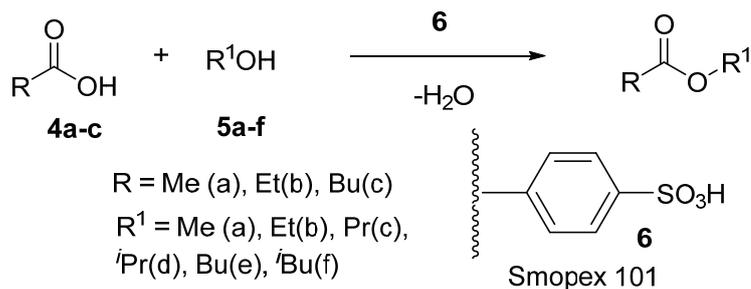


Схема 1.3

Учитывая влияние химических свойств и пористости мезопористых типов катализаторов для реакции этерификации, И. Диас и др. в 2001 г. улучшили активность и селективность катализатора путем увеличения плотности сильных кислотных центров и узкого распределения размеров пор. Был предложен катализатор тиол-МСМ-41 **7** на основе гелей, содержащих катионные поверхностно-активные вещества с различной длиной цепи (Схема 1.4) [13].

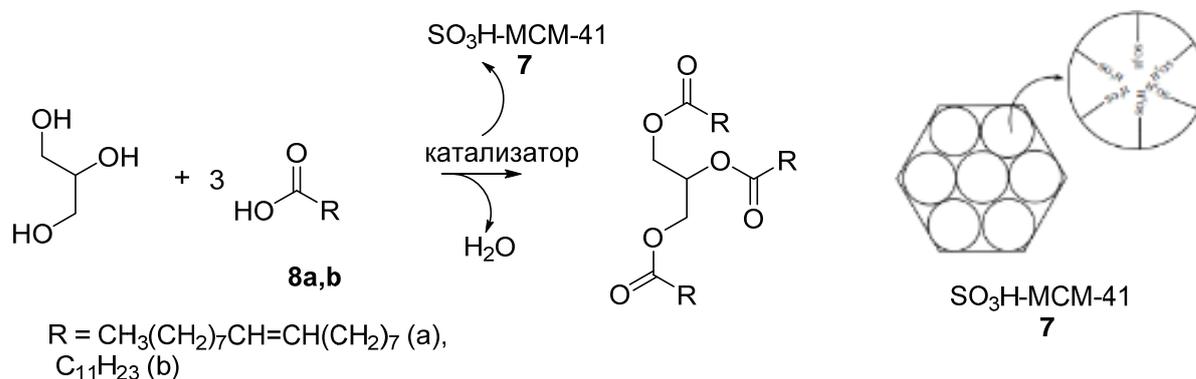


Схема 1.4

Полученный катализатор проявил высокую селективность для получения моноэфиров глицерина олеиновой и лауриновой кислот **8a** и **8b**, через 6 ч реакции

содержание моноглицеридов в реакционной массе достигало 80%. Наблюдаемые результаты авторы объясняют наличием более высокого порядка в упаковке каналов синтезированных катализаторов тиол-МСМ-41 по сравнению с обычными кислотами (H_2SO_4 или ПТСК).

Для превращения жирных кислот **9,10** в метиловые эфиры эффективными катализаторами оказались мезопористые кремнеземы, функционализированные алкил- **11** и арилсульфовыми кислотами **12** [14]. Было показано, что они обладают более высокой реакционной способностью, чем коммерчески доступные твердые катализаторы, такие как Nafion NR50 и Amberlyst-15 и по своей активности не уступают H_2SO_4 (Схема 1.5).

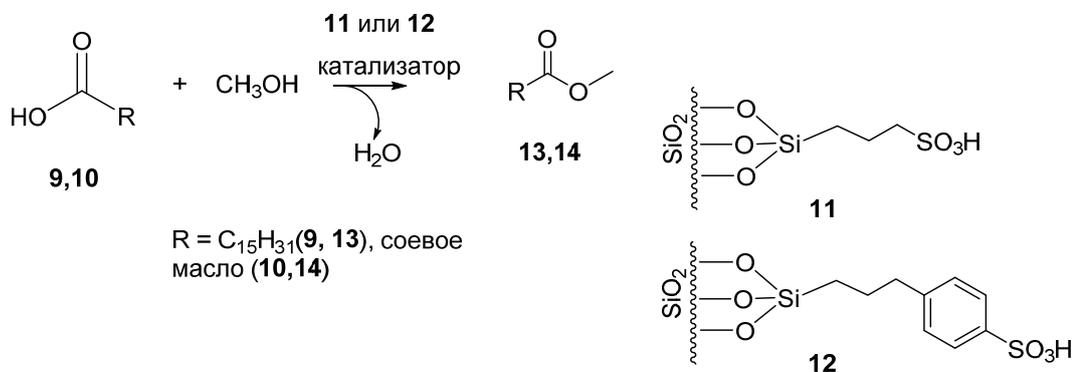


Схема 1.5

Для получения этилкаприлата **17** (Схема 1.6) был разработан иммобилизованный катализатор SBA-15-Ph-SO₃H **16** путем прямой конденсации тетраэтилортосиликата и 2-(4-хлорсульфонилфенил)этилтриметоксисилана в кислых условиях [15]. Полученный катализатор показал хорошую каталитическую активность, при этом выход этилкаприлата **17** составил 95% при нагревании каприловой кислоты **15** в этаноле при 80 °С в течение 5 ч, в то время как проведении этой же реакции в присутствии немодифицированного SBA-15 выход целевого эфира не превышает 3%.

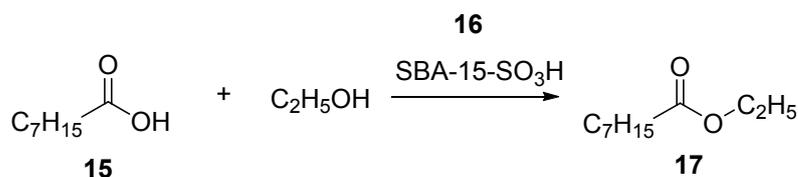


Схема 1.6

Модификацией SBA-15 пропилсульфоновой кислотой [16] был получен катализатор $\text{PrSO}_3\text{H/SBA-15}$ **11**, обладающий высокой водостойкостью и использован для этерификации уксусной кислоты с бензиловым спиртом в толуоле в качестве моделируемой бионефтяной среды (Схема 1.7).

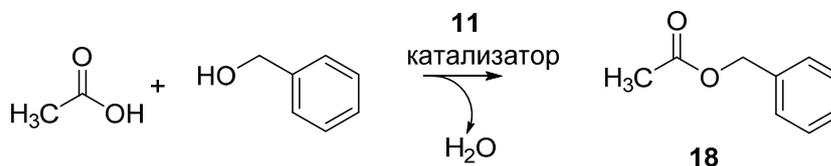


Схема 1.7

При его использовании скорость образования бензилацетата **18** была максимальной для насыщенного адсорбционного слоя, пропорционального поверхностному покрытию PrSO_3H .

Известны примеры использования мезоструктурированных кремнезёмов SBA15 **11** и **12**, функционализированных сульфоновой кислотой для каталитической переэтерификации глицерина с метилацетатом для получения диацетилглицеринов (ДАГ) **19** и триацетилглицеринов (ТАГ) **20** (Схема 1.8) [17].

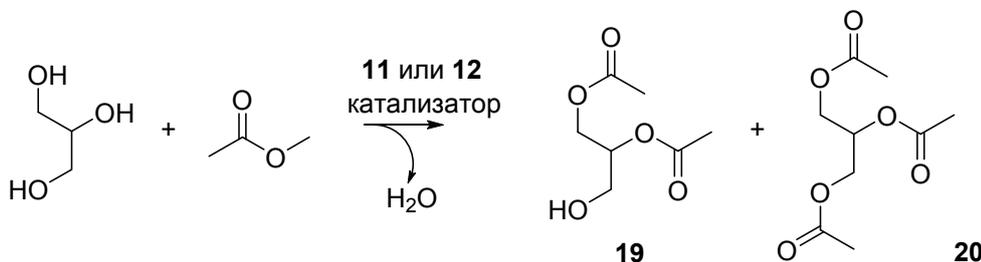


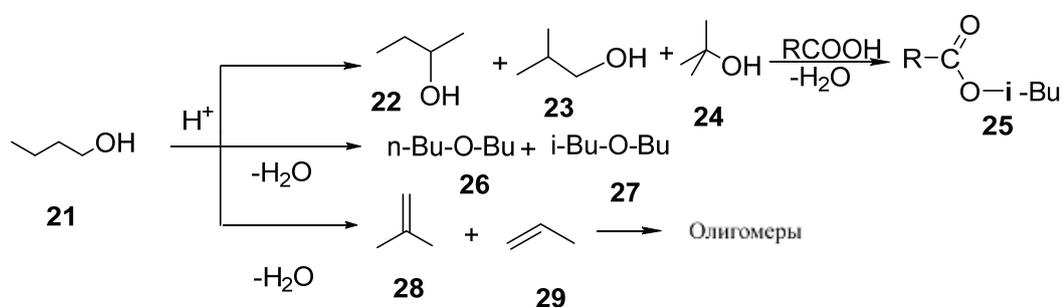
Схема 1.8

Авторами показано, что для увеличения конверсии глицерина фармацевтического класса (99,5%), комбинированной селективности по отношению к ДАГ и ТАГ (74,2%) и минимизации образования нежелательного побочного продукта требовалось молярное соотношение метилацетата к глицерину (50:1) и высокая загрузка катализатора (7,5% мас. в расчете на глицерин). В этом случае каталитическая активность, проявляемая функционализированным аренсульфоновой кислотой SBA-15, была эквивалентна той, которую проявляют коммерческие катализаторы, такие как смола Amberlyst-

70 или композит Nafion-SAC-13. Наиболее важными параметрами для реакции были кислотная сила каталитических участков и их поверхностная плотность. При использовании технического глицерина аренсульфовая кислота SBA-15 обеспечивала приемлемые конверсии и селективность, тогда как при использовании сырого глицерина результаты были неудовлетворительными из-за дезактивирующего действия солей.

Помимо кремнеземов в качестве катализаторов этерификации по Фишеру изучались гетерогенные цеолитные катализаторы (HBeta, MAC, HZSM-12, HY) [11]. Эффективность катализатора HBeta изучена на примере взаимодействия бутанола с монокарбоновыми кислотами. Кроме целевых эфиров **22** обнаруживаются простые и сложные эфиры изомерных бутиловых спиртов, ди- и тримеры бутена **19-21**, **23-26**, выход которых увеличивается с повышением температуры и избытка спирта.

Побочные продукты образуются вследствие изомеризации, дегидратации, этерификации бутанола, а также олигомеризации продуктов дегидратации спирта – бутенов (Схема 1.9).



Повысить скорость этерификации и уменьшить скорость нежелательных побочных реакций авторам удалось, уменьшая концентрацию спирта.

1.2.2 Конденсационный метод

Альтернативным и надежным методом получения сложных эфиров является использование стехиометрического количества конденсационных реагентов таких как DCC (N, N'-дициклогексилкарбодиимид) в присутствии каталитического

количества DMAP (4-диметиламинопиридин) [18] (Схема 1.10). DCC выступает удобным дегидратирующим агентом при его использовании не требуется применения избытка спирта.

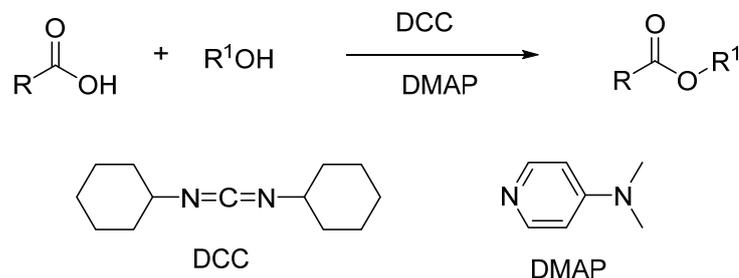


Схема 1.10

Помимо использования DCC, используются и другие конденсационные реагенты. Например, 2-галло-пиридиновые соли, называемые конденсационным реагентом Мукайямы [19], BOP (бензотриазол-1-илокси)-трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат [20], CDI (карбонилдиимидазол) [21], DMT-ММ (4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолия хлорид) [22] и др. [23].

Одним из преимуществ конденсационных методов получения сложных эфиров является использование малых количеств катализатора, что делает этот способ привлекательным с точки зрения зеленой химии, при этом используется эквимольное соотношение карбоновых кислотам и спиртов. В 2000 году Ямамото и др. обнаружили, что от 0,1 до 1,0 % мол. солей гафния (IV) в толуоле при кипячении катализируют реакцию конденсации эквимольного количества карбоновых кислот **30a-g** и спиртов **31a-g** (Схема 1.11, Таблица 1.1) [24].

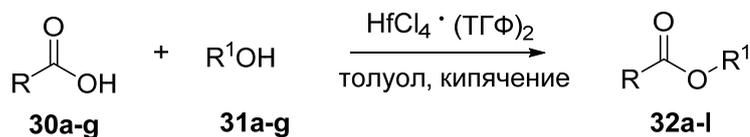
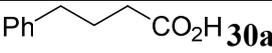
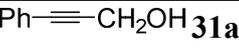
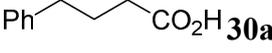
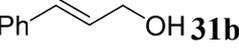
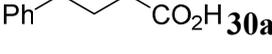
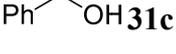
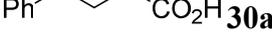
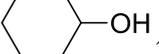
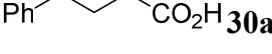
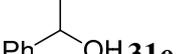
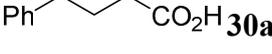
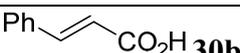
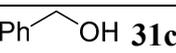
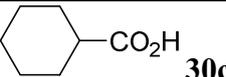
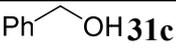
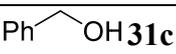
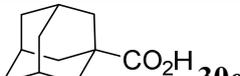
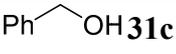
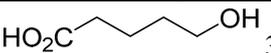


Схема 1.11

В этом же году Танабэ с сотр. опубликовали работу по трансэтерификации карбоновых кислот в присутствии N,N-дифениламмония трифлата (DPAT) (Таблица 1.2) [25].

Таблица 1.1 – Условия и выход продуктов этерификации карбоновых кислот спиртами в присутствии $\text{HfCl}_4 \cdot (\text{TГФ})_2$

– No.	RCO_2H	R^1OH	$\text{HfCl}_4 \cdot (\text{TГФ})_2$, моль%	Время, ч	Выход 32 , %
1	 30a	 31a	0.2	6	97 (32a)
2	 30a	 31b	0.2	24	92 (32b)
3	 30a	 31c	0.1	18	>99 (32c)
4	 30a	 31d	0.2	5	94 (32d)
5	 30a	 31e	0.2	13	>99 (32e)
6	 30a	PhOH 31f	0.2	36	91 (32f)
7	 30b	 31c	0.2	10	92 (32g)
8	 30c	 31c	0.2	7	96 (32h)
9	PhCO_2H 30d	 31c	0.2	15	92 (32i)
10	 30e	 31c	0.2	10	92 (32j)
11	PhCO_2H 27f	$3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OH}$ 30g	1.0	24	95 (32k)
12	 30g		0.2	10	96 (32l)

Этот органокатализатор, не содержащий металлов, проявил высокую каталитическую активность без использования какой-либо системы дегидратации, однако для синтеза сложных эфиров на основе чувствительных к кислоте спиртов N,N -дифениламмоний трифлат оказался малоэффективным. Позднее был предложен 2,2,6,6-тетраметилпиридиний трифлат (ТМРТ) [26], который был успешно использован для синтеза циклододecilфенилацетата **35** (Схема 1.12), следует отметить, что предложенный катализатор не терял своей активности при 10-кратном использовании.

Таблица 1.2 – Этерификация карбоновых кислот и спиртов в присутствии DPAT (толуол, 80°C, мольное соотношение RCO₂H : R¹OH = 1 : 1)

– No.	RCO ₂ H	R ¹ OH	DPAT, % моль	Время, ч	Выход, %
1			1	4	93
2			1	8	96
3			1	8	92
4			1	8	90
5			1	8	89
6			5	24	92
7			5	24	90
8			10	48	92
9			1	8	90
10			5	24	78
11			1	24	92
12			5	48	94

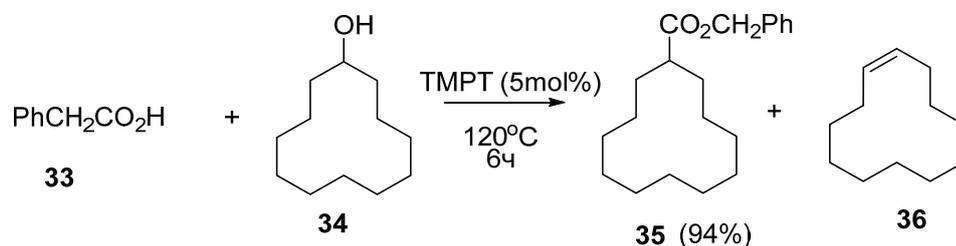


Схема 1.12

Преимуществом использования органокализаторов является возможность проведения синтеза в эквимольном соотношении кислоты и спирта без растворителя, такой подход считается перспективным с точки зрения «зеленой

химии». С этим связан прогресс в разработке новых катализаторов для реакции этерификации таких как иммобилизованный в монтмориллонит Ti(VI) (Ti⁴⁺-монт) [27], объемные аренсульфонаты диариламмония [28-32], Zn(ClO₄)₂·6H₂O [33], пентафторфениламмония трифлат [34], TsOH или 10-камфосульфоновая кислота (CSA) [35], фторфосфорная кислота [36], N,N-диариламмония пиросульфаты в H₂O [37], 2-олеамидо-5-нитро-пиридин-толуолсульфонат [38], цирконоценовый комплекс [39], L-лейцин [40] и др.

Другой подход к этерификации карбоновых кислот спиртами (2 экв.) был разработан Кобаяши и соавторами [41-43], в котором *n*-додецилбензолсульфовая кислота (DBSA) **37** использовалась в качестве поверхностно-активного катализатора в воде (Схема 1.13). Поскольку DBSA образуют мицеллы, реакции этерификации между карбоновой кислотой и спиртом протекают в мицеллах. После реакции мицелла теряет H₂O.

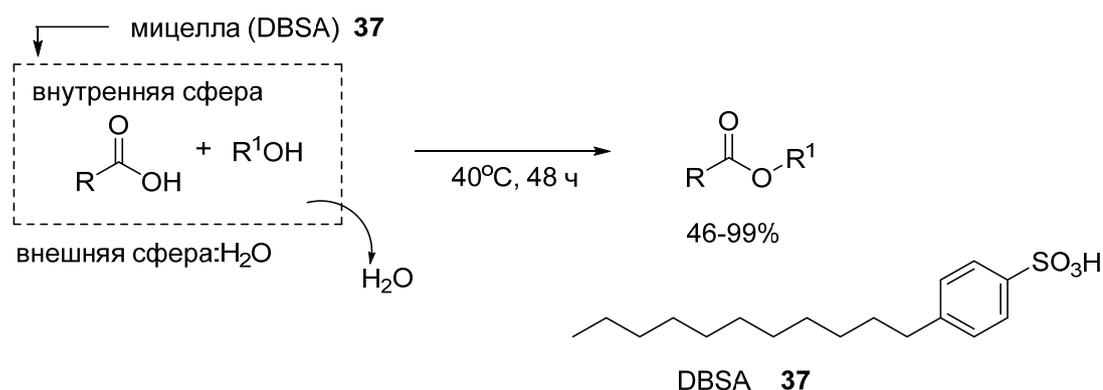
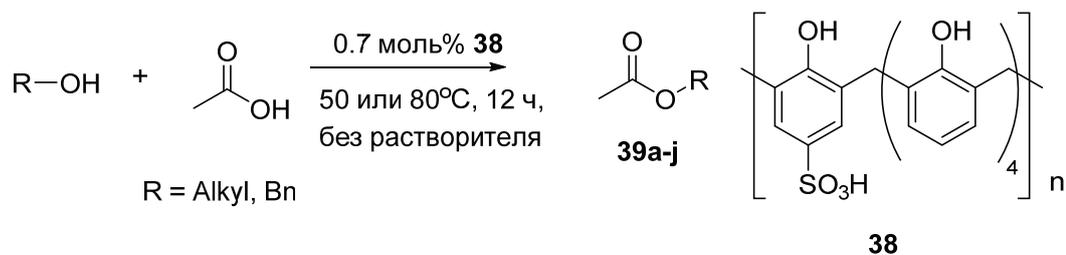


Схема 1.13

Авторы отметили, что карбоновые кислоты и спирты, содержащие более длинные алкильные цепи, являются предпочтительными из-за увеличения гидрофобности.

Использование смолы также было сообщено Уозуми и др., которые разработали и синтезировали пористую фенолсульфовую кислоту формальдегидной смолы (PAFR) **38** из 4-гидроксибензолсульфоновой кислоты и формальдегида (5 экв.) в H₂O (Схема 1.14), в присутствии которой соответствующие эфиры **39a-j** получались с хорошими выходами [44, 45].



R = PhCH₂* (**39a**) 94%; PhCH₂CH₂* (**39b**) 93%; Ph(CH₂)₂CH₂* (**39c**) 93%; CH₃(CH₂)₆CH₂* (**39d**) 92%; CH₃(CH₂)₈CH₂* (**39e**) 92%; CH₃(CH₂)₁₀CH₂* (**39f**) 93%; CH₃CH(CH₃)(CH₂)₃CH(CH₃)CH₂* (**39g**) 93%; цикло-C₆H₁₁* (**39h**) 94%; цикло-C₈H₁₅* (**39i**) 91%; CH₃CH*(CH₂)₅CH₃ (**39j**) 94%

Схема 1.14

Достоинством полученного катализатора является то, что его можно извлечь простой фильтрацией и повторно использовать без значительной потери каталитической активности. Также сообщалось о других типах твердых катализаторов, содержащих SO₃H-группу. Например, для этерификации разработаны и используются катализатор на основе сульфоновой кислоты на основе полистирола [46], катализатор на основе функционализированной пропилсульфоновой кислоты SBA-15 [47], катализатор на основе каликс[*n*]аренов *p*-сульфоновой кислоты [48], углеродистый катализатор, полученный из β-циклодекстрина [49] и сульфированный гиперразветвленный поли(ариленоксиндольный) кислотный катализатор [50].

К удобным методам получения сложных эфиров можно отнести реакцию Мицунобу [51-53].

1.2.3. Кислоты как нуклеофилы

Поскольку кислотность карбоновых кислот относительно высока, легко генерировать и накапливать промежуточные продукты карбоксилат-ионов путем депротонирования карбоновых кислот. Реакция S_N2 карбоксилат-ионов с алкилгалогенидами является одним из самых популярных подходов, когда карбоксилат-ионы могут использоваться в качестве нуклеофилов. Кларком и Миллером было обнаружено, что CsF или KF является эффективным основанием по отношению к карбоновым кислотам [54]. С тех пор в этих областях

сообщалось о различных реакциях. В настоящее время используют комбинацию оснований таких как N, N-диизопропилэтиламин (DIPEA – основание Хюнинга), Et₃N и KF и различных ионных жидкостей (таких как соли имидазолия и соли фосфония), (Схема 1.15) [55-59]. Противокатионами карбоксилат-ионов являются объемные катионы, такие как соли имидазолия и соли фосфония, которые, по-видимому, увеличивают реакционную способность карбоксилат-ионов по отношению к электрофилам.

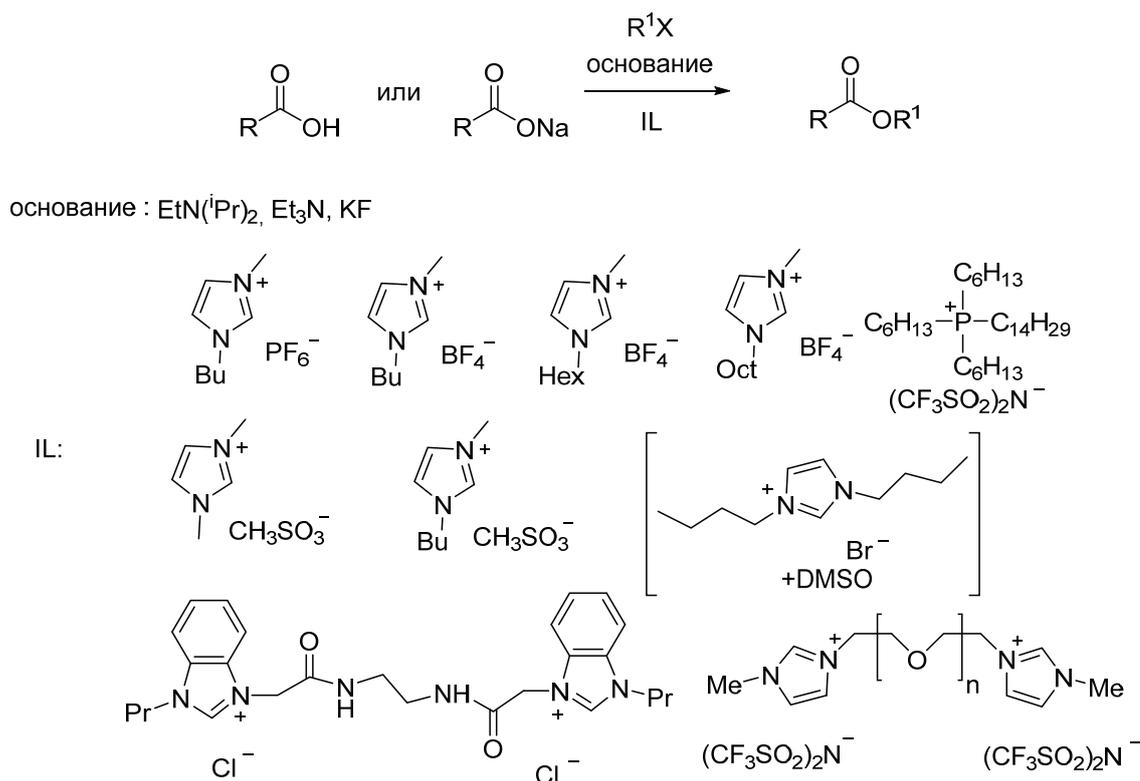


Схема 1.15

Известно, что такие источники фтора, как KF и CsF, могут служить хорошим основанием для карбоновых кислот, описанных в работе [54]. По этой причине Вu₄NF также является привлекательным реагентом для депротонирования карбоновой кислоты. В 2001 г. Маруока с соавторами, сообщили о получении *in situ* Вu₄NF из комбинации каталитического количества Вu₄NHSO₄ (5% мол.) и KF-H₂O (5 экв.), в результате чего протон карбоновых кислот образует проактивные промежуточные карбоксилатные ионы, противодействием которым, по-видимому, является объемный Вu₄N⁺ (Схема 1.16) [60].

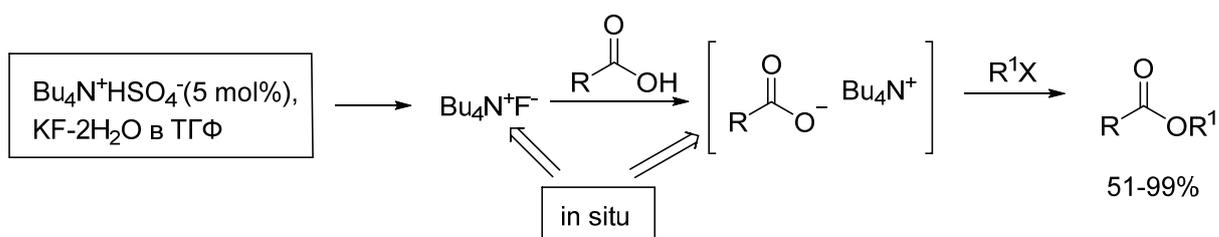


Схема 1.16

Позднее Матсумото и соавторы также сообщили о реакциях карбоновых кислот со стехиометрическим количеством Bu_4NF в ТГФ или ДМФА, генерируемых и накапливаемых промежуточных продуктов реакционноспособных карбоксилат-ионов, которые вступают в реакцию с различными алкилгалогенидами с образованием соответствующих сложных эфиров с умеренным или хорошим выходом (Схема 1.17) [61].

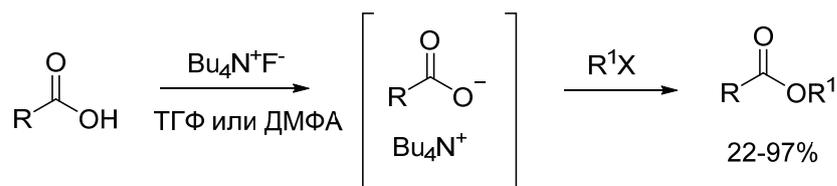


Схема 1.17

Авторы отметили, что в отсутствие Bu_4NF реакция не протекает. По их мнению, Bu_4NF играет важную роль в качестве основания в этих реакциях. Объемный противокатион тетрабутиламмония увеличивает реакционную способность карбоксилат-ионов в фазе раствора.

1.3 Синтез амидов кислот

Амиды являются одними из важнейших азот содержащих соединений в фармакохимии [24].

Известно что, почти 25% всех синтетических фармацевтических препаратов, используемых в мире, содержат хотя бы одну амидную связь. Амиды также важны в синтетической органической химии и являются частью многих биологически активных молекул. Эти производные карбоновых кислот обладают

широким спектром фармакологической активности, включая противовоспалительное [62], антибактериальное [63], антипаразитарное [64], противораковое [65], противовирусное и антигипогликемическое [66].

Амиды кислот, как правило, получают по реакции Шмидта, Шоттен-Баумана или Уги [67]. При этом карбоновые кислоты, сложные эфиры, альдегиды, спирты, нитрилы и оксиды могут быть использованы в качестве исходных материалов для синтеза амидов.

Одним из эффективных методов синтеза амидов является конденсация карбоновых кислот с аминами. Хотя реакции с участием галогенангидридов протекают в гораздо более мягких условиях, сами галогениды очень чувствительны к влаге, и разрушение при длительном их хранении может вызвать неудобства при синтезе. При использовании соединений бора в качестве катализаторов в синтезе амидов в присутствии карбоновой кислоты и аминов, реакции протекают в гораздо более мягких условиях, но это требует дополнительных реагентов и занимает много времени [68].

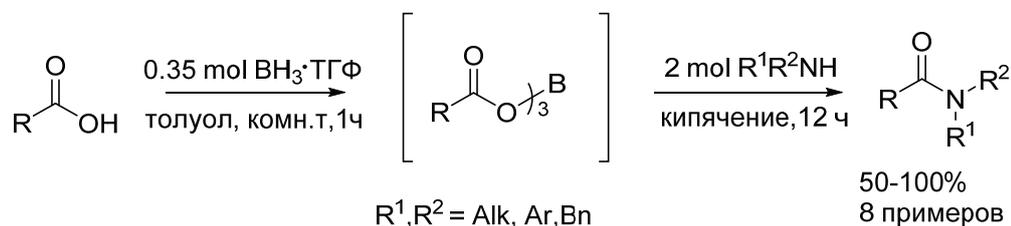


Схема 1.18

Из других борсодержащих соединений высокоактивным катализатором прямого амидирования карбоновых кислот при комнатной температуре для широкого спектра субстратов оказалась (2-(Тиофен-2-илметил)фенил)бороновая кислота **39** (Схема 1.19). При ее использовании в качестве катализатора в реакции успешно использовались алифатические, α -гидрокси-, ароматические и гетероароматические кислоты, а также первичные, вторичные, гетероциклические и даже функционализированные амины [69].

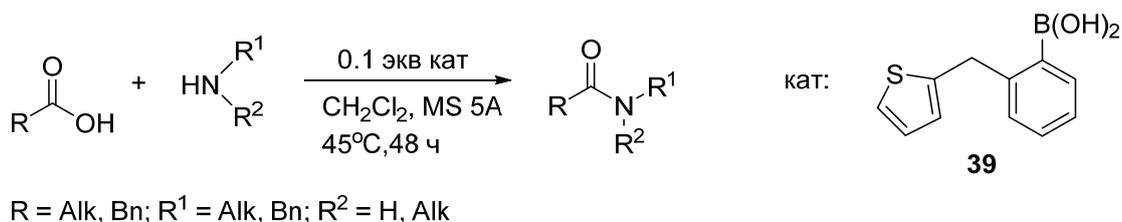


Схема 1.19

Д. Чен с соавторами [70] описали эффективный метод получения амидов и сложных эфиров, в котором используется стабильный и легкодоступный реагент трифлилпиридиний **40** в качестве катализатора (Схема 1.20). Реакция протекает при комнатной температуре в течение 5 мин. Этот метод оказался успешным для масштабируемого синтеза пептидов и сложных эфиров в непрерывном режиме.

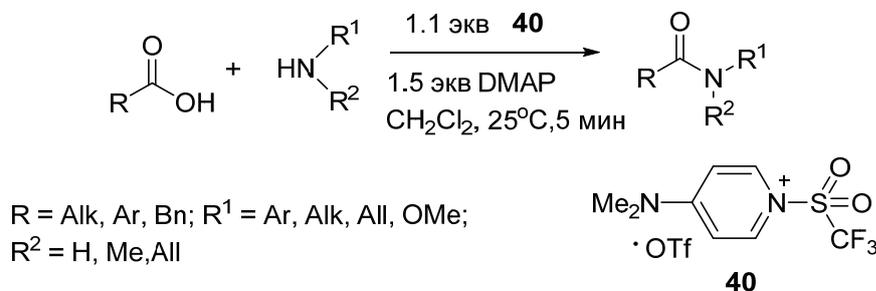


Схема 1.20

Тетраметилортосиликат (TMOS) **41** (Схема 1.21) является эффективным реагентом для прямого амидирования алифатических и ароматических карбоновых кислот аминами и анилинами с высокими выходами [71]. Авторы отмечают, что амиды получают в чистом виде непосредственно после обработки без необходимости какой-либо дополнительной очистки.

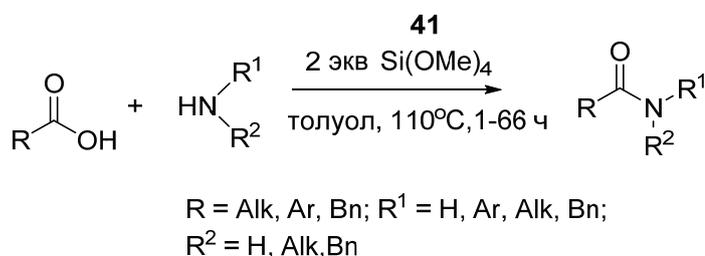


Схема 1.21

Для амидирования неактивированных карбоновых кислот первичными и вторичными аминами был использован доступный изопропоксид титана(IV) **42** в качестве катализатора [72] (Схема 1.22).

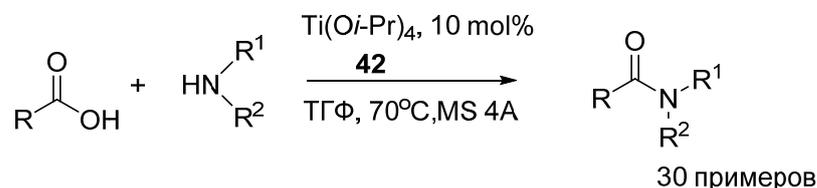


Схема 1.22

Авторы отмечают, что выход продуктов реакции сильно зависит от природы субстратов, выбора растворителя и температуры процесса.

Как было показано авторами [73] (Схема 1.23) амиды кислот образуются при прямом амидировании при высоких температурах (>160 °C). В этом процессе взаимодействие кислоты и амина первоначально образует соль, а амиды получают при последующем интенсивном нагревании солей. В этом случае реакцию проводят в одну стадию без дополнительных реагентов.

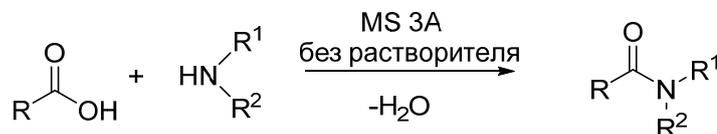


Схема 1.23

В 2020 году опубликована работа [74] синтеза амидов кислот с использованием мицелярного катализа (Схема 1.24).

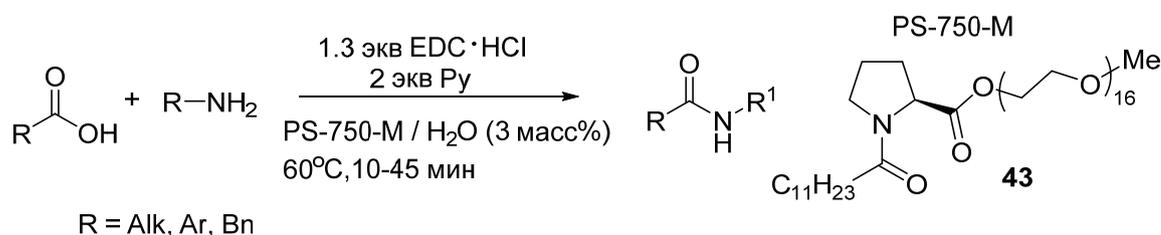


Схема 1.24

По мнению авторов, реакция амидирования протекает внутри мицеллы PS-750-M **43** в присутствии 1-этил-3-(3-(диметиламино)пропил)карбодиимида (EDC)

и пиридина. Были разработаны условия, при которых продукты выпадают в осадок, а выделение с помощью фильтрации полностью исключает использование органических растворителей.

Позднее появились работы по использованию в качестве органокатализаторов амидирования кислот DIPEA (N,N-диизопропропилэтиламин) и DMAP (4-диметиламинопиридин) [75] (Схема 1.25). Реакция протекает в среде ацетонитрила при комнатной температуре с добавлением основания NDTP (5-нитро-4,6-дителиоцианопиримидин) **44**, реагента пептидного синтеза.

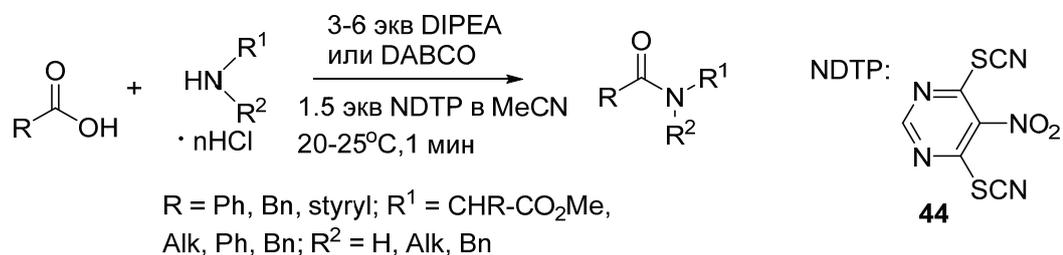


Схема 1.25

Целевые продукты были получены с количественными выходами в течение 1 мин.

1.4. Синтез имидазолинов

Имидазолины или дигидроимидазолины **45** представляют собой важный класс молекул, содержащих два азота в составе неароматического 5-членного гетероцикла [76]. Имидазолины содержатся в различных биологически активных природных [77, 78] **45a**, **45b** и синтетических **45c-f** продуктах. Структуры биологически активных натуральных и синтетических продуктов, содержащих имидазолины, приведены на Схеме 1.26 [79-81].

После открытия сайта связывания имидазолина (IBS) в 1984 году [82] синтез соединений, содержащих имидазолиновый фрагмент, значительно увеличился. Кроме того, различные замещенные имидазолины продемонстрировали потенциальную терапевтическую ценность в качестве

противоглистных [83], противогрибковых [84], противоопухолевых [85-91] препаратов, для лечения таких заболеваний, как гипертония [92], гипергликемия [93], а также для потенциального лечения болезни Паркинсона [94] и болезни Альцгеймера [95-96]; имидазолины использовались также в качестве хиральных катализаторов [97], лигандов переходных металлов [98] и в качестве различных синтетических промежуточных продуктов [99].

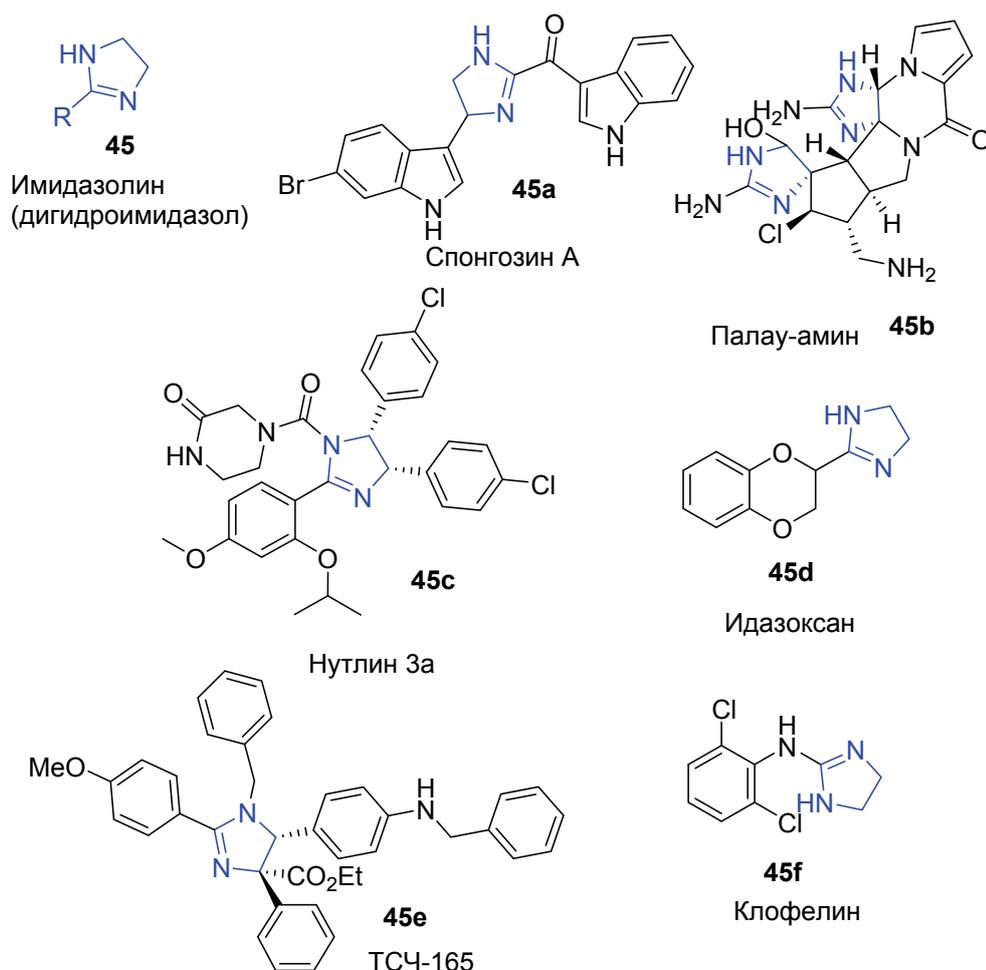


Схема 1.26

В последние годы многие имидазолиновые соединения использовались в качестве хиральных вспомогательных веществ [100, 101] в энантиоселективных реакциях в результате относительной легкости введения хиральности вокруг имидазолинового кольца. Во многих распространенных реакциях, включая реакции Михаэля [102, 103], реакции типа Манниха [104], реакции Фриделя-Крафтса [105], реакции Мизороки-Хека [106], реакции Дильса Альдера [107], реакции Генри [108], реакции сочетания Сузуки-Мияуры [109], использовались

имидазолиновые катализаторы для повышения энантиоселективности. Основные достижения по синтезу имидазолина были собраны в обзорах [110, 111].

Значительное улучшение выходов реакций карбоновых кислот и 1,2-диаминов было достигнуто с использованием мелкопористого цеолитного катализатора [112]. При нагревании смеси фенилуксусной кислоты **46** и 1,2-этандиамина в ксилоле в соотношении 1:1 в присутствии *Ersorb* (E_4) с выходом 69% образовался известный α -блокатор толазолин **47** (Схема 1.27).

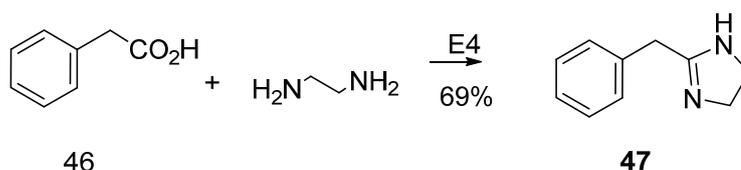


Схема 1.27

Ersorb представляет собой слабокислое твердое вещество [113] и, вероятно, выполняет ту же роль, что и минеральные кислоты, и другие конденсирующие агенты, описанные в более ранних синтезах [114]. Также сообщалось об использовании другой ионообменной смолы для катализации этих реакций [115]. Более типично, производные карбоновой кислоты, такие как сложные эфиры, используются для получения 2-имидазолинов, и выходы обычно намного выше, чем при использовании карбоновой кислоты в качестве субстрата [116]. После нагревания в течение 48 ч смесь этилового эфира **48** и 1,2-этандиамина дала 2-замещенный 2-имидазолин **49** в 73% изолированный выход (Схема 1.28). Выходы [117] в диапазоне 60–70 %.

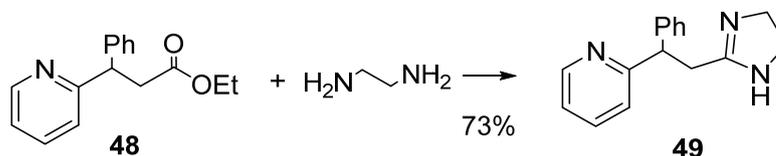


Схема 1.28

Механизм, который был предложен для реакции диаминов и сложных эфиров включает образование амида с последующей циклизацией с образованием имидазолиновой кольцевой системы. Подтверждение этого механизма было

предоставлено исследованием, которое показало, что N-ацил-1,2-этан diamин **50** (образованный в результате реакции 1,2-этан diamина и сложного эфира) подвергся циклизации с получением 2-замещенных 2-имидазолинов **51** [118]. Этот механизм может быть применен к реакции диаминов и карбоновых кислот и, учитывая сложность образования амида из этих реагентов, объясняет низкие выходы. Действительно, этот механизм может быть использован для объяснения образования 2-имидазолинов в результате реакции всех последующих производных карбоновых кислот и диаминов (Схема 1.29).

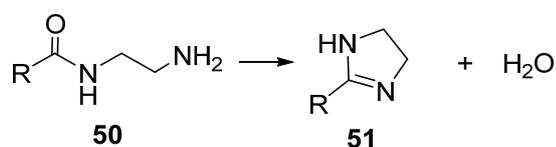


Схема 1.29

По этой причине N-ароил-1,2-этан diamин не удалось выделить, поскольку, он подвергался легкой циклизации при попытке выделения перегонкой [116]. В то же время алифатические аналоги более устойчивы, и для циклизации имидазолинового кольца необходимо присутствие основания, такого как CaO. Более поздние разработки позволили получать 2-замещенные 2-имидазолины из сложных эфиров в более мягких условиях реакции. При добавлении к $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ 1,2-этан diamин образует алюмоорганическое промежуточное соединение, которое реагирует с эфирами с образованием 2-имидазолинов с высоким выходом и при низкой температуре [119]. Таким образом, метилциклогексанкарбоксилат **52** был превращен в 2-циклогексил-2-имидазолин **53** с выходом 96% (Схема 1.30).

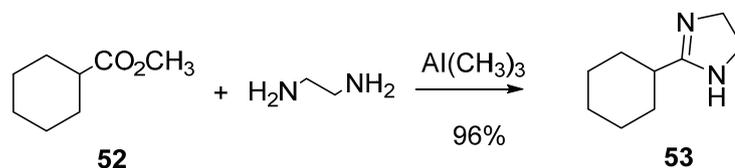


Схема 1.30

Амиды также вступают в реакцию с 1,2-этан diamином с образованием 2-имидазолинов [120]. Другим способом амиды, содержащие амин, защищенный

тозильной группой, были циклизованы с образованием 2-замещенных 2-имидазолинов с бис-(трифенил)оксофосфония трифторсульфонатом [121]. Например, амид **54** обрабатывали оксидом трифенилфосфина и трехфтористым ангидридом при 0 °С с образованием 2-имидазолина **55** с выходом 96% (Схема 1.31).

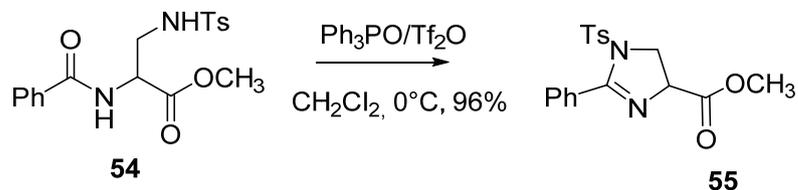


Схема 1.31

О-алкилтиоэфиры также могут быть превращены в 2-имидазолины с помощью диаминов. Так, О-этилтиоэфир **56** реагировал с 1,2-этандиамином (в качестве сульфонатной соли) в спирте с получением 2-(2-нафтилметил)-2-имидазолина **57** (Схема 1.32) [111].

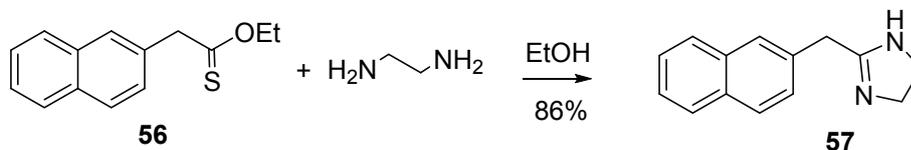


Схема 1.32

Также известные как иминоэфиры, имидаты, образующиеся в результате реакции нитрилов, газообразной HCl и спиртов, как было показано, реагируют с диаминами с образованием 2-замещенных 2-имидазолинов [120]. Когда 1-нафтилпропионитрил **58** обрабатывали газообразным HCl и этанолом, образовывался протонированный амид **59** и, который без дополнительной очистки был обработан 1,2-этандиамином и давал 2-[1-(1-нафтил)этил]-2-имидазолин **60** с выходом 53% (Схема 1.33).

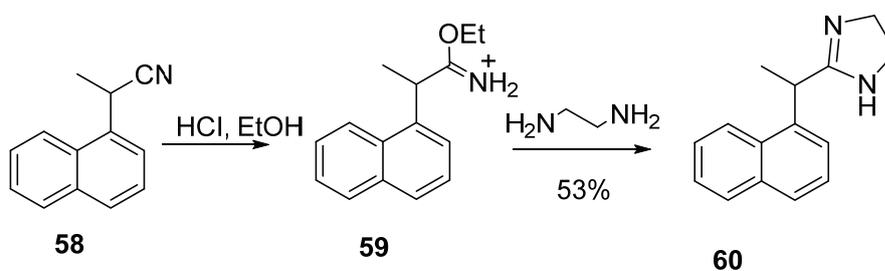


Схема 1.33

Выводы по главе 1

1. К настоящему времени предложены различные методы синтеза сложных эфиров и амидов с использованием карбоновых кислот в качестве исходного материала. Селективность этих процессов зависит от природы исходных субстратов (кислот, спиртов и аминов), поэтому разработка эффективных катализаторов этерификации и амидирования не теряет своей актуальности. В этой связи весьма перспективным представляется изучение подходов к синтезу сложных эфиров фармакозначимых кислот со спиртами, содержащими 1,3-диоксацикловый фрагмент, и применение этих подходов для получения амидов.

2. Синтез имидазолинов с использованием этилендиамина является удобным и имеет широкое применение. А использование 2-замещенных 2-имидазолинов в медицине, фармацевтике, сельском хозяйстве, нефтехимической промышленности способствует разработке новых и модификации имеющихся способов получения этих практически важных соединений.

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной главе представлены и проанализированы результаты экспериментальных исследований (глава 3) синтеза производных фармакозначимых кислот (сложных эфиров, амидов, имидазолинов).

Проведен первичный скрининг полученных соединений на антикоагуляционную, антиагрегационную, антиоксидантную, антибактериальную и цитотоксическую активности.

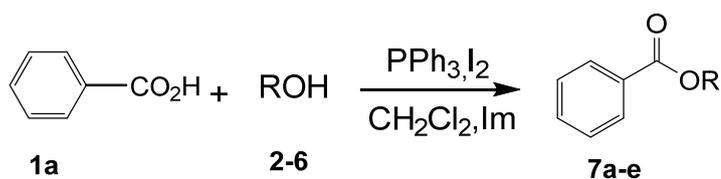
Проведено прогнозирование спектра биологической активности, оценена вероятная токсичность полученных соединений с использованием доступных в сети Интернет компьютерных программ ADMET2.0 и PASS. Среди выявленных типов активности для синтезированных соединений наиболее вероятные: противоопухолевая, антибактериальная, гипертензивная и др.

2.1 Получение сложных эфиров и амидов карбоновых кислот

2.1.1 Селективная этерификация карбоновых кислот

Как показано в литературном обзоре диссертационной работы, сложные эфиры фармакофорных кислот и спиртов широко используются в медицинской химии [3, 121, 122]. Основным методом их получения является этерификация в присутствии минеральных кислот (серная, соляная, борная, ортофосфорная и др.) при повышенных температурах, что часто приводит к нежелательным побочным продуктам. В качестве метода получения сложных эфиров ароматических кислот было предложено использовать реакцию Гарегга-Самуэльсона, включающую предварительную активацию карбоксильной группы с использованием системы трифенилфосфин/имидазол с образованием объемной фосфонийкарбоксилатной соли в качестве промежуточного продукта [123].

Так, окислительная этерификация бензойной кислоты **1a** первичными и вторичными спиртами **2-6** в присутствии трифенилфосфина, иода и имидазола протекает при комнатной температуре и соответствующие эфиры **7a-e** образуются с выходами 20-90% (Схема 2.1, Таблица 2.1).



Реагенты и условия: CH_2Cl_2 , 24 ч, 20-25 °С.

Схема 2.1

Таблица 2.1 – Выход сложных эфиров бензойной кислоты **7a-e** (Условия реакции CH_2Cl_2 , мольное соотношение реагентов кислота : спирт: Ph_3P : I_2 : Im = 1:1:1,5:1,5:3,3, комнатная температура, 24 ч)

– No.	Спирт	Эфир	Выход, %
1			76
2			60
3			20
4			90
5			85

Выходы эфиров **7a-e** составили 60-85 %, за исключением реакции с *втор*-бутанолом **4** (выход эфира **7c** – 20% опыт 3, Таблица 2.1). Снижение выхода при переходе к вторичному спирту может быть легко объяснено влиянием стерических факторов на реакционную способность гидроксильной группы *втор*-бутанола.

Для подтверждения данного предположения была осуществлена конкурентная этерификация бензойной кислоты **1a** *втор*-бутанолом **4** и

золькеталем **6** (Схема 2.2). Было обнаружено, что на начальном этапе (1 ч) в реакционной массе накапливался только (2,2-1,3-диоксолан-4-ил)метил бензоат **7e**.

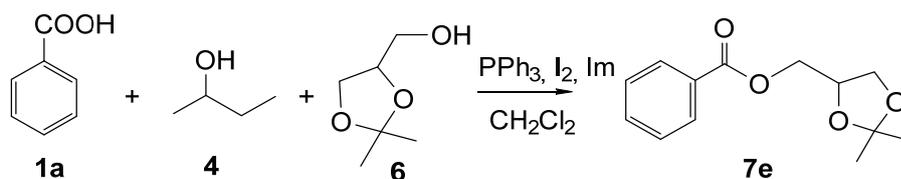
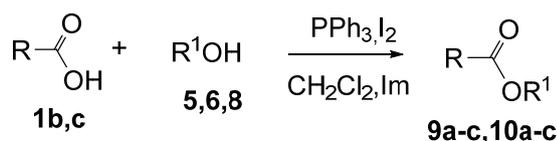
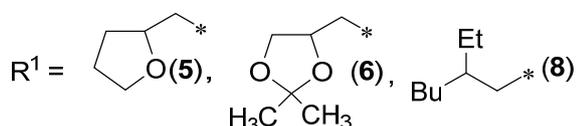


Схема 2.2

В выбранных условиях (CH_2Cl_2 , мольное соотношение реагентов кислота : спирт: Ph_3P : I_2 : Im = 1:1:1,5:1,5:3,3, комнатная температура, 24 ч) феноксиуксусная **1b**, 2,4-дихлофеноксиуксусная **1c** кислоты взаимодействуют с первичными спиртами с образованием соответствующих сложных эфиров с выходами 80% и 83% соответственно (Схема 2.3).



R = Ph-O-CH₂ (**1b**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**1c**)



Реагенты и условия: CH_2Cl_2 , 24 ч, 20-25 °С.

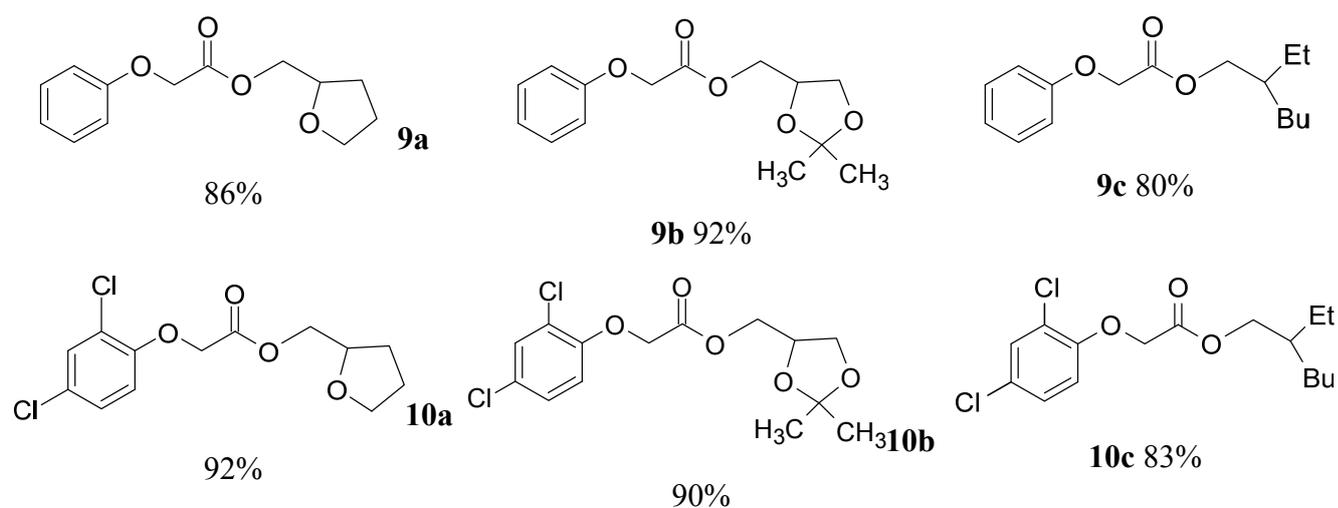


Схема 2.3

Этерификация феноксиуксусной кислоты **1b** с глицерином в условиях реакции Гарегга-Самуэльсона протекает селективно только по первичным гидроксильным группам триола с образованием смеси моно- и диэфиров **11a** и **11b** с количественным выходом (Схема 2.4).

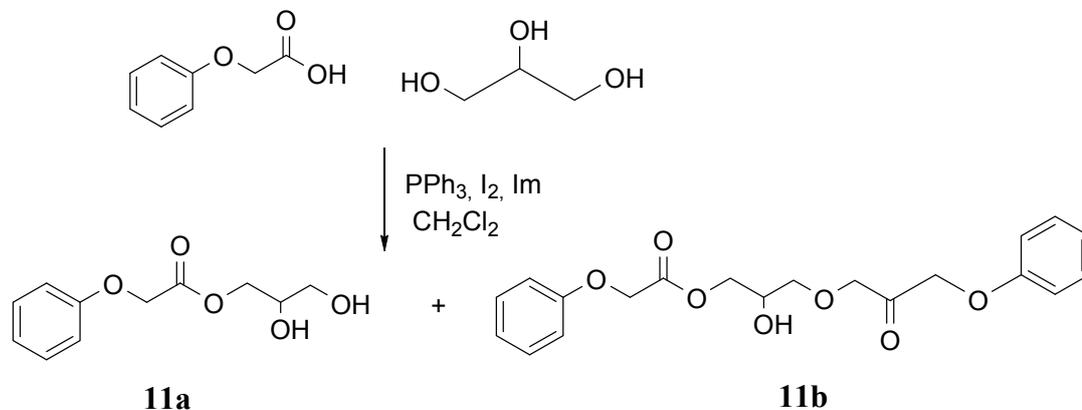


Схема 2.4

Полученные эфиры 2,3-дигидроксипропил-2-феноксиацетат **11a** и 2-гидрокси-3-(2-оксо-3-феноксипропокси)пропил-2-феноксиацетат **11b** являются стартовыми соединениями для получения феноксиметилпеницилина или пеницилина V [124, 125].

Аналогично, при взаимодействии феноксиуксусной кислоты **1b** с эквимольной смесью формалей глицерина **12a** и **12b** через 1 ч в реакционной массе наблюдалось образование только эфира **13a** (Рисунки 2.1, 2.2) – продукта взаимодействия феноксиуксусной кислоты **1b** и 4-гидроксиметил-1,3-диоксолана **12a** (Схема 2.7).

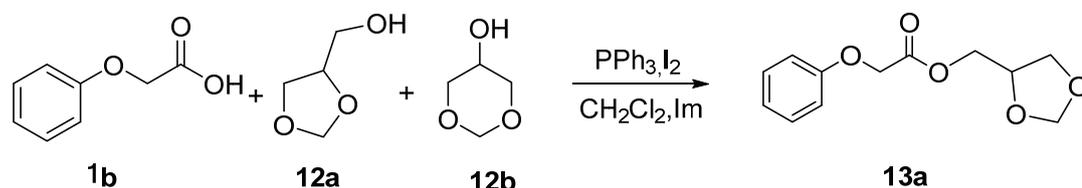


Схема 2.7

цитотоксичности соединений на наличие цитотоксической активности на культурах клеток M-HeLa (аденокарцинома шейки матки), PANC-1 (карцинома поджелудочной железы), Chang liver (гепатоцитоз) A549 (карцинома легкого человека) и HEK293 (условно-нормальные эмбриональные клетки почки человека). Из литературы известно, сложные эфиры монохлоруксусной и арилуксусных кислот, содержащие циклоацетальные фрагменты, обладают гербицидной и антибактериальной активностью [126, 127].

Согласно полученным данным, изученные соединения продемонстрировали различную степень влияния на плазменный компонент системы гемостаза, проявляющийся изменением показателя внутреннего пути свертывания крови – активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ). Данные соединения в указанной концентрации ($5 \cdot 10^{-4}$ г/мл) не влияли на показатель концентрации фибриногена и протромбинового времени (ПВ) (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Влияние впервые синтезированных соединений и гепарина натрия на показатели плазменного звена гемостаза *in vitro*, Me (0,25-0,75)

– No.	Шифр вещества	Изменение АПТВ, % к контролю	Изменение ПВ, % к контролю	Фибриноген, % к контролю
1	7e	+ 9,5 (8,2–11,8)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)
2	7d	+ 3,1 (2,7–5,2)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)
3	9c	+ 5,7 (4,5–8,2)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)
4	10c	+ 8,2 (6,9–10,2)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)
5	Гепарин натрия	+ 20,3 (19,7–21,4)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)

Примечание: данные достоверны в сравнении с контролем и гепарином при $p < 0,05$. $n = 6$.

Значение антиагрегационной активности полученных эфиров находится на уровне ацетилсалициловой кислоты, при более эффективном подавлении реакции высвобождения тромбоцитов (удлинение lag-период при коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов от 3,2 до 13,7%, Таблица 2.3).

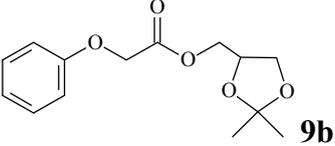
Таблица 2.3 – Влияние впервые синтезированных соединений и препаратов сравнения на показатели агрегации тромбоцитов, Me (0,25–0,75)

– N о.	Шифр	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю	Дезагрегация, % к контролю
1.	11г	+13,7 (10,7-17,1)*, ††, # #	-1,8 (0,6-2,5)††, ##	-13,5 (11,3-17,6)*, ††, #	+4,7 (2,3-7,5)††, ##	0,0 (0,0-0,0)
2.	11д	+8,1 (5,4-10,3)*, ††, #	-16,2 (14,5-20,9)**, †	-15,4 (10,1-19,3)*, ††	+15,3 (10,7-16,1)*, †	0,0 (0,0-0,0)
3.	12е	+8,4 (6,9-10,3)*, ††, #	-8,3 (6,2-10,3)*, ††, #	-11,8 (10,3-13,5)*, ††	+9,6 (8,3-12,2)*, ††	0,0 (0,0-0,0)
4.	13е	+3,2 (2,5-4,7)††, #	-13,5 (12,1-15,3)*, ††	-13,7 (11,4-15,9)*, ††, #	+10,8 (8,7-11,3)*, ††	0,0 (0,0-0,0)
5.	Эуфиллин	+19,8 (16,3-23,1)*, ††, #	-7,4 (5,6-9,3)*, ††, ##	-21,4 (18,7-23,2)**, †, ##	+13,4 (11,2-16,7)*, ††	0,0 (0,0-0,0)
6.	Кофеин-бензоат натрия	+23,1 (20,1-25,6)*, ††, # #	-14,7 (10,3-17,9)*, ††	-30,1 (26,4-34,2)**, ##	+16,9 (14,3-19,5)*, ††	0,0 (0,0-0,0)
7.	Ацетил-салициловая кислота	-2,1 (1,1-2,6)††	-13,7 (10,8-16,4)*, ††	-10,5 (7,6-12,3)*, ††	+10,5 (8,7-13,4)*, ††	0,0 (0,0-0,0)
	Пентоксифиллин	+32,4 (28,7-35,6)*	-48,4 (42,7-56,5)**	-34,9 (28,7-39,6)**	+32,1 (27,6-32,4)**	13,6 (11,2-16,8)

Примечание: Латентный период представлен для агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном, остальные параметры для АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.001$ - в сравнении с контролем; † $p \leq 0.05$, †† $p \leq 0.001$ - в сравнении с пентоксифиллином; # $p \leq 0.05$, ## $p \leq 0.001$ - в сравнении с ацетилсалициловой кислотой. $n=6$.

Было обнаружено, что сложные эфиры, содержащие 1,3-диоксациклановый фрагмент **7е**, **9b**, **10b**, **13а** не обладают цитотоксичностью. В тоже время эфир **9b**, полученный на основе феноксиуксусной кислоты и золькетала, проявил прооксидантные свойства при изучении антиоксидантной активности в модельных системах свободно-радикального окисления (СРО) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Изменение светосуммы и максимальной интенсивности ХЛ модельной системы, генерирующей АФК и имитирующей ПОЛ

Соединение	Модель АФК		Модель ПОЛ	
	$S, \%$	$I_{max}, \%$	$S, \%$	$I_{max}, \%$
Контроль	100	100	100	100
Эталон	5	7	44	49
 9b	125	104	146	130

Обнаружено, что эфир **9b** проявил высокую противомикробную активность в отношении грамположительных бактерий золотистого стафилококка (*St aureus*) и грамотрицательных бактерий (*Enterobacter aerogenes*), характеризующих устойчивость к антибиоткам и умеренную цитоксичность по отношению к условно-номальным клеткам НЕК 293 (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Противомикробная и противогрибковая активность новых химических веществ

Исследуемые соединения	<i>E.coli</i>	<i>P.vulgaris</i>	<i>K.pneumonia</i>	<i>St.aureus</i>	<i>E.aerogenes</i>	<i>Ps.aeruginosa</i>	<i>E.cloace</i>	<i>Str.pyogenes</i>	<i>Str.pneumoniae</i>	<i>C.albicans</i>
9b	>0,05	>0,05	0,05	0,0005	0,00005	>0,05	0,05	0,005	>0,05	0,05
Цефтриаксон	0,005	0,0005	0,0005	0,005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005

При исследовании взаимосвязей структура-активность в рамках изученных соединений можно прийти к заключению, введение в молекулу циклоацетального фрагмента усиливает биологическую активность молекулы.

2.1.2 Синтез эфиров природных кислот

Для синтеза комбинированных соединений содержащих дитерпеновый и циклоацетальный фрагмент было исследовано взаимодействие дитерпеновых кислот (малеопимарой (МПК) **18** и абиетиновой (АК)) **19** со спиртами, содержащими 1,3-диоксоциклановый фрагмент. Из литературы известно, что сложные эфиры, в структуре которых присутствует циклоацетальный фрагмент являются биологически активными соединениями [126-130]. Следует отметить, что для терпеновых кислот этерификация является важным процессом модификации природных соединений и, обычно, протекает при высоких температурах [131]. Для получения сложных эфиров природных кислот в реакции этерификации использовали алкоголяты натрия соответствующих гетероциклических спиртов.

Малеопимаровую кислоту (МПК) **18**, получали диеновым синтезом путем сплавления сосновой живицы *Pinus Silvestris*, содержащую ~30% левопимаровой кислоты, и малеинового ангидрида по методу [132] (Схема 2.10) с выходом 45%. При этих условиях (сплавление при 200 °С), входящие в состав сосновой живицы другие кислоты ряда абиетана: абиетиновая, нео-абиетиновая, палюстровая, изомеризуются в левопимаровую кислоту и реагируют с малеиновым ангидридом, увеличивая выход МПК.

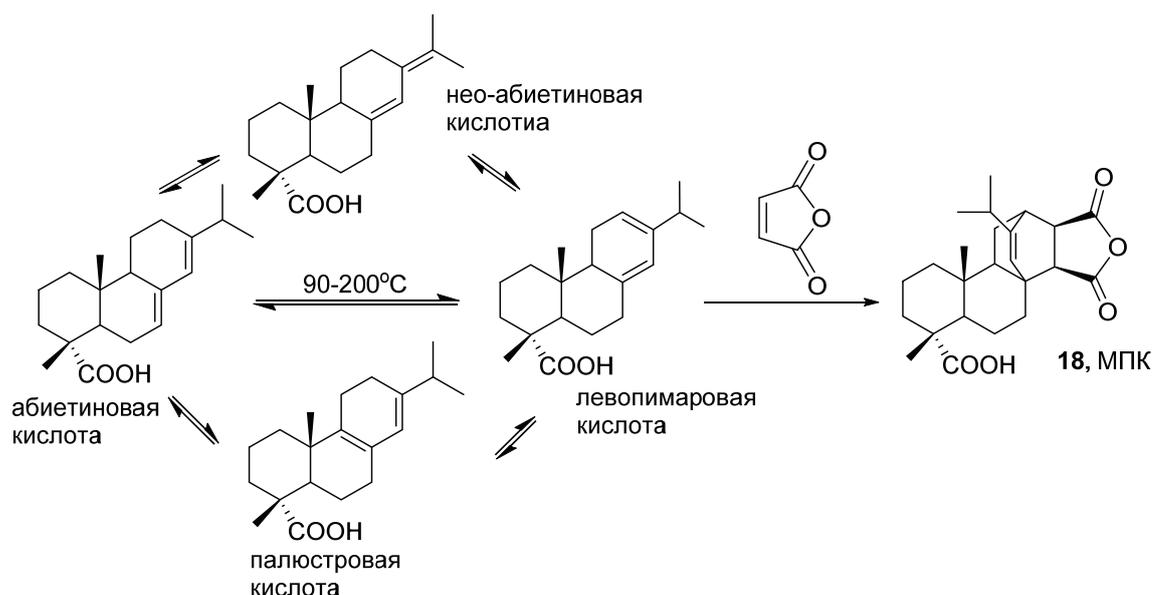


Схема 2.10

Абиетиновую кислоту (АК) **19** выделяли путем изомеризации экстракционной канифоли при кислотной обработке, с последующим получением соли диэтиламина и разложением действием слабой кислоты (Схема 2.11) [133].

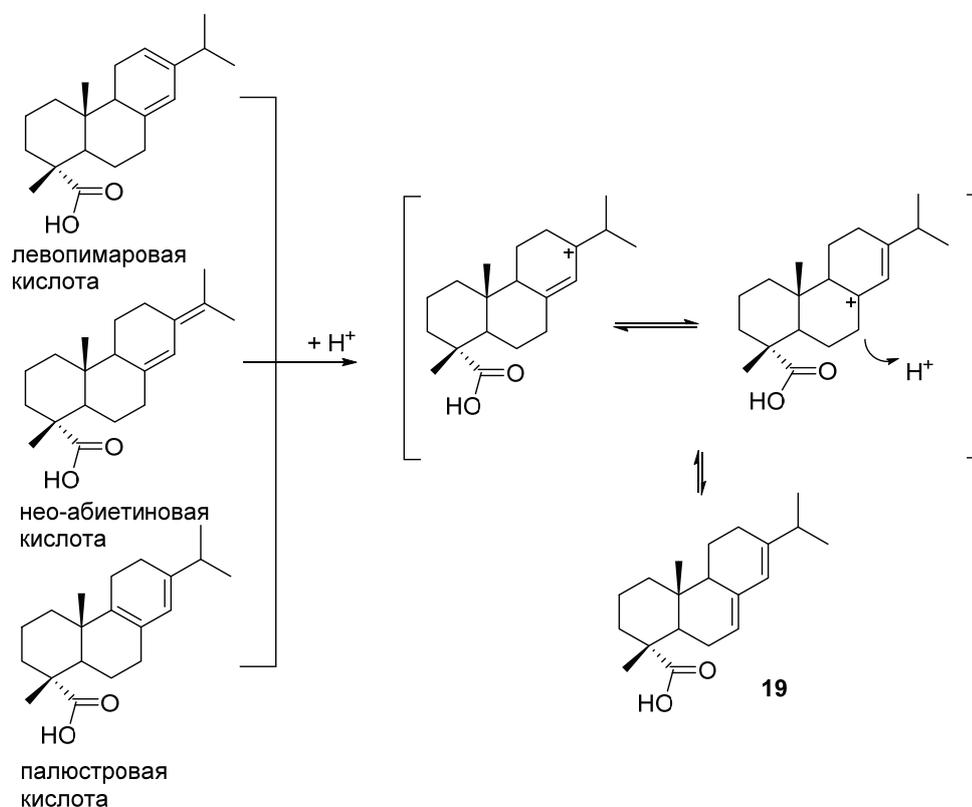


Схема 2.11

Сложные эфиры абиетиновой и малеопимаровой кислот получали реакцией хлорангидридов **20**, **21** и натриевых солей соответствующих спиртов **22a-d** [134].

Реакцию алкоколятов с хлорангидридом проводили в толуоле в течение 3-6 ч при мольном соотношении реагентов 1: 1,25. В этом случае реакция протекала быстрее и второй продукт (хлорид натрия), который нерастворим в толуоле, был легко удален из реакционной смеси, упрощая выделение целевого продукта. Полученные соединения представляли собой кристаллические вещества (Схема 2.12).

Следует отметить, что взаимодействие хлорангидридов АК **20** и МПК **21** с натриевыми солями спиртов **22a,c**, моноэтаноламина **22h** и фенолятом натрия **22b** протекает селективно с выходами 90%. Этерификация хлорангидридов **20** и **21** 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксоланилатом натрия **22d** и 5-этил-5-оксиметил-1,3-диоксоланилатом натрия **22e** протекает с высокими выходами (75-80%), в случае реакции с неразделимой смесью формалей глицерина **22c+22d** (**22c** : **22d** = 1 : 3),

Для синтеза сложных эфиров дитерпеновых кислот также была использована разработанная нами методика окислительной этерификации в условиях реакции Гарегга-Самуэльсона с использованием системы иод/трифенилфосфин/имидазол. Трансформации проводились в хлористом метиле при комнатной температуре (Схема 2.13). В результате описанных превращений были получены эфиры **23b**, **24b**, **26**, **27**.

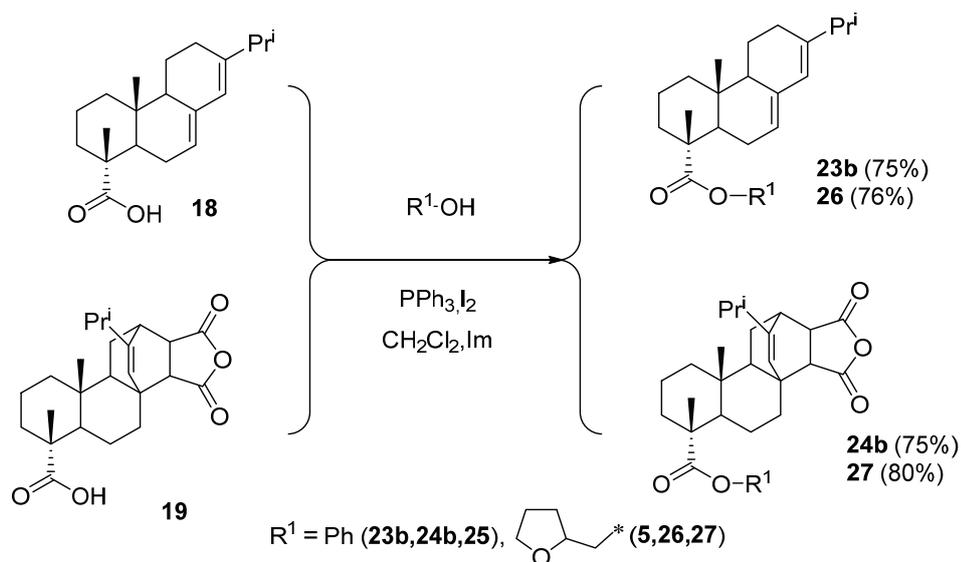


Схема 2.13

Для выяснения особенностей биологической активности полученных соединений была проведена оценка цитотоксичности методом МТТ на клеточных линиях А549 (карцинома легкого человека), МСF-7 (аденокарцинома молочной железы, SH-SY5Y (нейробластомы) и НЕК293 (уловно-нормальные эмбриональные клетки почки человека). Клетки инкубировали с соединениями в течение 48 ч. Значения представляли ± SD из двух независимых экспериментов, выполненных в трех вариантах.

Согласно литературным данным, метиловый эфир малеопимаровой кислоты обладает выраженной цитотоксичностью по отношению к условно-нормальным эмбриональным клеткам почки человека (НЕК293) по сравнению с МПК (Таблица 2.6) [135]. Полученный новый (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиловый эфир малеопимаровой кислоты **24d** не влияет на метаболическую активность клеток НЕК293 и не проявляет цитотоксические свойства, а 5-этил-

1,3-диоксан-5-ил)метиловый эфир малеопимаровой кислоты **24e** оказался малотоксичным соединением по отношению ко всем клеточным линиям в используемой концентрации ($IC_{50} > 100$ мкМ, где IC_{50} – концентрация соединения, необходимая для 50% ингибирования жизнеспособности клеток *in vitro*).

Таблица 2.6 – *In vitro* цитотоксическая активность производных малеопимаровой кислоты в клеточных линиях человека

– No.	Соединение	IC ₅₀ , мкМ			
		Hek293	SH-SY5Y	MCF-7	A549
1	МПК [135]	195,5±9,8			
2	Me МПК [135]	21,1±3,9			
3	24d	105,80 ± 8,12	>100	>100	>100
4	24e	42,15 ± 8,84	43,96 ± 1,64	65,81 ± 2,00	42,15 ± 8,84

Значения IC_{50} (мкМ), полученные из анализов МТТ.

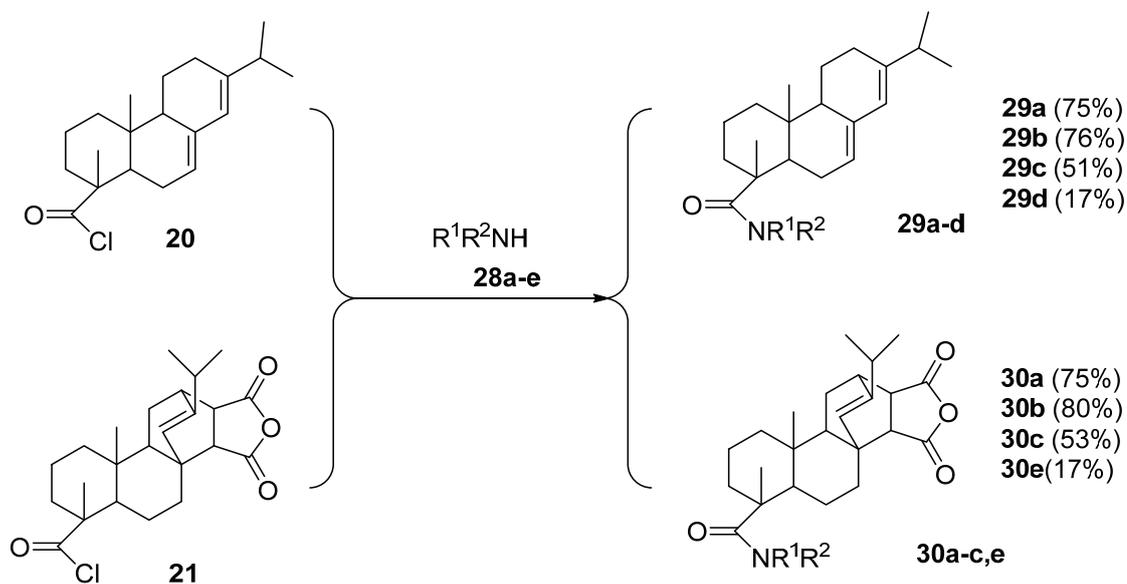
Экспериментальные данные хорошо согласуются с полученными ранее результатами, что сложные эфиры монохлор- и феноксиуксусных кислот и 1,3-диоксоциклоалкановых спиртов также не являются токсичными соединениями [126, 127]. Низкая токсичность в отношении раковых клеток является хорошим показателем для дальнейшего изучения противомикробной, антикоагуляционной, антиагрегационной и противовирусной активности.

2.1.3 Синтез амидов дитерпеновых кислот

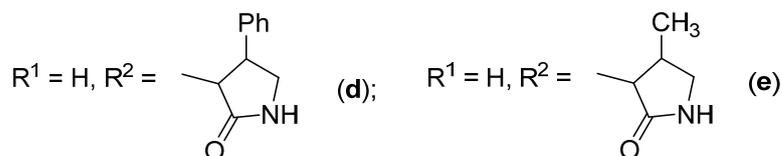
С целью расширения библиотеки биологически активных производных дитерпеновых кислот синтезированы амиды АК и МПК, используя доступную схему взаимодействия хлорангидридов кислот аминами различного строения [136].

В качестве были использованы (анилин (**28a**), п-фторанилин (**28b**), морфолин (**28c**), 3-амино-4-фенилпирролидон (**28d**), 3-амино-4-метилпирролидон

(28e). Реакцию проводили в мягких условиях в хлористом метиле при комнатной температуре и присутствии Et₃N (Схема 2.14). В результате был осуществлен синтез амидов **29** и **30** с выходами до 80%.



$R^1 = H, R^2 = Ph$ (a); $R^1 = H, R^2 = 4-F-C_6H_4$ (b); $R^1+R^2 = CH_2CH_2OCH_2CH_2$ (c);



Реагенты и условия: $CH_2Cl_2, Et_3N, 20-23^\circ C, 24$ ч

Схема 2.14

Структуры выделенных амидов **29a-d**, **30a-c,e** содержащих дитерпеновый фрагмент, в виде светло-желтых кристаллов подтверждено методами ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C. В спектрах ЯМР ¹H амидов **29a-d**, **30a-c,e** присутствуют сигналы протонов соответствующих дитерпенового фрагмента, близкие к значениям химических сдвигов для сигналов протонов исходных дитерпеновых кислот, а также характерные сигналы NH-группы в виде уширенного синглета в области 9.29 - 10.5 м.д. В ИК-спектрах синтезированных амидов отчетливо проявляется полоса поглощения в области 1620–1665 см⁻¹, характерная для валентных колебаний связи O=C–N<.

По результатам проведенных исследований установлено, что ряд соединений проявляет антиагрегационную активность на уровне

ацетилсалициловой кислоты по показателю максимальной амплитуды (Таблица 2.7). В тоже время обнаружено, что соединения **29c**, **29d** и **30e** в отличие от ацетилсалициловой кислоты статистически увеличивали лаг-период, что соответствует реакции высвобождения тромбоцитов. Скорость агрегации тромбоцитов, аналогично эффекту ацетилсалициловой кислоты, уменьшалась для новых производных за исключением **29d** и **30e** (гетероциклических амидов, содержащих 2-оксопирролидиновый фрагмент). Наиболее эффективно данный показатель снижался при действии соединений **29a** – **29c** и **30a**.

Таблица 2.7 – Влияние впервые синтезированных соединений и препаратов сравнения на показатели агрегации тромбоцитов и коагуляции плазмы, Me (0,25–0,75)

– No.	Шифр	Изменение латентного периода, % к контролю	Изменение максимальной амплитуды, % к контролю	Изменение скорости агрегации, % к контролю	Удлинение АПТВ, % к контролю
1	29a	-9,3 (8,4-11,5)*, #	-16,9 (14,3-17,5)**	-15,4 (12,3-19,1)*, #	4,3 (3,7-6,5)
2	29b	-11,2 (9,3-12,4)*, #	-15,9 (15,3-18,4)**	-27,3 (25,4-30,5)**	5,3 (4,7-8,2)*
3	29c	+3,6 (2,7-5,2)#	-4,5 (3,7-5,9)*, ##	-19,4 (15,7-21,3)*, #	6,5 (5,8-7,9)*
4	29d	+1,6 (1,3-2,5)##	-8,4 (7,6-9,1)*, #	+16,4 (13,2-18,6)**	9,7 (7,4-11,2)*
5	30a	-12,1 (11,7-14,7)*, #	-14,1 (12,1-15,2)**	-20,1 (16,9-24,5)**, #	8,4 (6,1-10,2)*
6	30b	-13,4 (11,8-17,3)*, #	-12,4 (10,5-14,5)**	-10,3 (6,8-11,9)*	4,7 (3,2-6,4)*
7	30c	-10,2 (9,6-16,3)*, #	-9,2 (7,1-12,4)*	-13,8 (11,1-15,6)*	7,5 (6,1-8,9)*
8	30e	+4,5 (3,7-5,4)##	-2,5 (1,4-5,2)##	+1,5 (0,8-1,9)*, ##	9,4 (8,8-10,5)*
9	Ацетилсалициловая кислота	-2,1 (1,1-2,6)	-13,7 (10,8-16,4)*	-10,5 (7,6-12,3)*	-
10	Гепарин натрия	-	-	-	20,3 (19,7–21,4)*

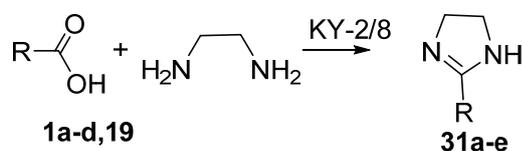
Примечание: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.001$ – в сравнении с контролем; # $p \leq 0.05$, ## $p \leq 0.001$ – в сравнении с ацетилсалициловой кислотой. $n=6$.

Следует отметить, что все соединения вызывали гипокоагуляцию, повышая АПТВ на 4,3-9,7 % по сравнению с контролем, и не оказывали влияния на показатели концентрации фибриногена и протромбиновое время. Выраженность эффекта изученных соединений значительно уступала эффекту гепарина, повышавшего АПТВ на 20,3%.

2.2 Синтез N-замещенных-4,5-дигидро-1H-имидазолов

Поиск новых методов синтеза N-замещенных-4,5-дигидро-1H-имидазолов, которые относятся к перспективным и интересным в плане биологической активности соединениям – актуальная задача органической химии. Конденсация карбоновых кислот с этилендиамином и последующее NH-алкилирование, являются удобным и эффективным методом получения N-замещенных-4,5-дигидро-1H-имидазолов, содержащих несколько фармакофорных групп [137].

Необходимые для синтеза 2-замещенные имидазолины были получены взаимодействием карбоновых кислот с этилендиамином в присутствии катионообменной смолы КУ-2/8 при температуре 130 °С в течение 12 ч с выходами 82-86 % (Схема 2.15). В качестве исходных соединений использованы бензойная **1a**, салициловая **1d**, феноксиуксусная **1c**, 2,4-дихлорфеноксиуксусная **1d** и малеопимаровая **19** кислоты. Надо отметить, что структура карбоновой кислоты практически не оказывает влияния на протекание реакции.



R = Ph (**1a**, **2a**), Ph-O-CH₂ (**1b**, **2b**), 2,4-(ди-Cl)Ph (**1c**, **2c**),
2-(OH)-C₆H₄ (**1d**, **2d**),

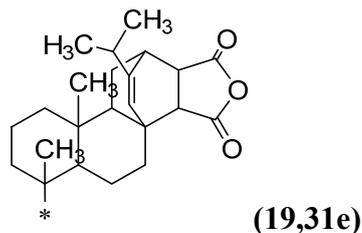


Схема 2.15

Строение полученных соединений **31a-e** подтверждено данными ИК- и ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии (ГХ-МС). В ИК спектрах полученных 2-замещенных-4,5-дигидро-1H-имидазолов **31a-e** наблюдаются характерные для имидазолинового кольца характеристичные полосы поглощения связи $\text{C}=\text{N}$. Значения частот поглощения, характерных для валентных колебаний этой связи, меняются в зависимости от природы заместителей во 2 положении гетероцикла, и для соединений **31a-e** смещена в область коротких волн $1612\text{-}1600\text{ см}^{-1}$ по сравнению с 2-алкилзамещенными имидазолинами ($1654\text{-}1639\text{ см}^{-1}$)²¹. Также в ИК-спектрах всех соединений присутствуют характерные для имидазолиниевых циклов полосы поглощения валентных колебаний связи $\text{N}-\text{H}$ в области $3300\text{-}3310\text{ см}^{-1}$ и $\text{C}-\text{H}$ связи ароматического кольца в области 1495 и 1605 см^{-1} .

Масс-спектры полученных соединений **31a-d** характеризуются наличием интенсивного пика молекулярного иона m/z $[\text{M}+1]^+$ (Рисунок 2.3).

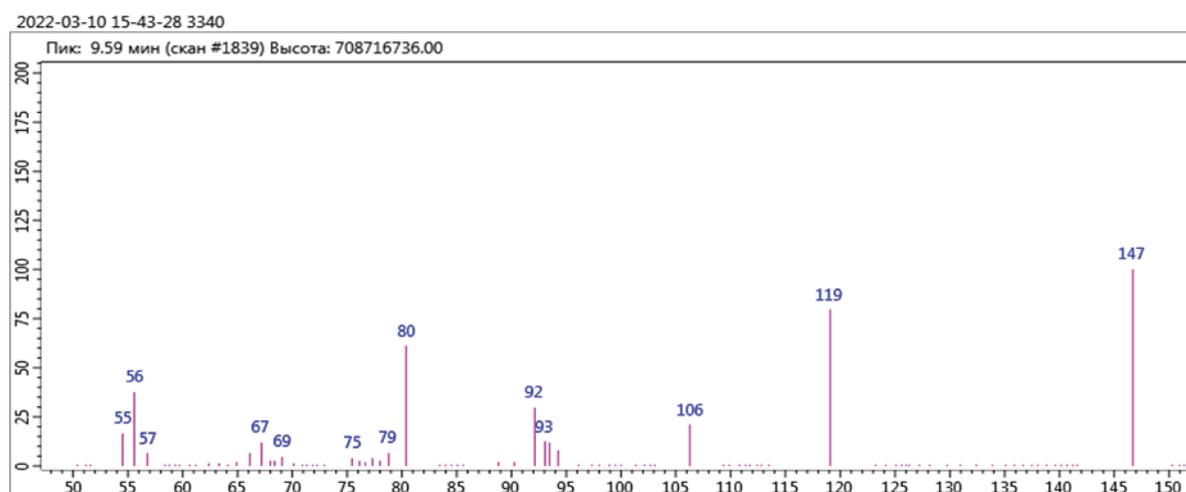
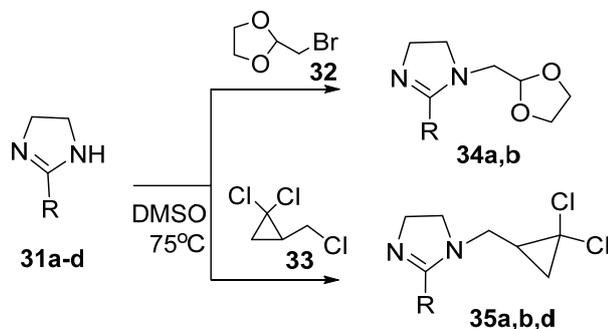


Рисунок – 2.3 Масс-спектр 2-Фенил-4,5-дигидро-1H-имидазола **31a**

Далее синтезированные имидазолины **31a,b,d** алкилировали 2-бромметил-1,3-диоксоланом **32** или 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном **33** (ДМСО, $75\text{-}100\text{ }^\circ\text{C}$, 8-10 ч или облучение МВИ 400 Вт, $20\text{-}25\text{ }^\circ\text{C}$, 30 мин). В результате получили новые производные 2-замещенных 4,5-дигидро-1H-имидазолов, содержащие 1,3-диоксолановый или гем-дихлорциклопропановый фрагменты (**34a,b** и **35 a,b,d**, Схема 2.16) с выходами 40-60 %. Следует отметить, что в

выбранных условиях алкилирование гетероцикла на основе салициловой кислоты **2d** бромпроизводным **33** к ожидаемому третичному амину не привело. Мы связываем это с ингибирующим влиянием гидроксильной группы, находящейся в *орто*-положении ароматического кольца имидазолина **2d** за счет образования прочной внутримолекулярной водородной связи с амидной группой [138].



R = Ph (**31a**, **34a**, **35a**), Ph-O-CH₂ (**31b**, **34b**, **35b**), 2-(OH)-C₆H₄ (**31d**, **35d**)

Схема 2.16

Было обнаружено, что для N-алкилирования 4,5-дигидро-1H-имидазола **31e**, содержащего дитерпеновый фрагмент, требуются более жесткие условия. Реакцию удалось осуществить при более высокой температуре 120-125 °C (Схема 2.17), поскольку исходный имидазолин **31e** растворяется в ДМСО при температуре выше 100 °C.

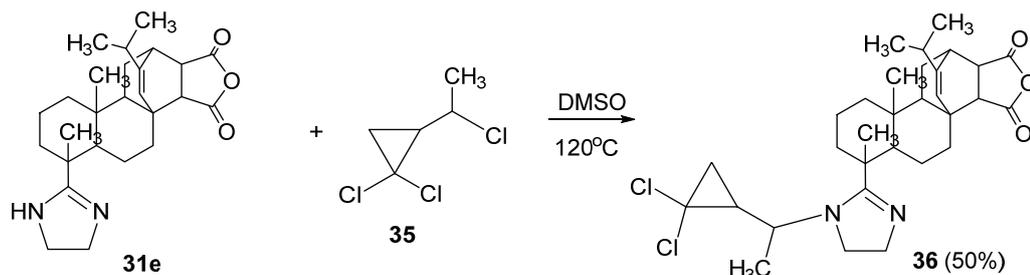


Схема 2.17

Известно, что артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца и приводит к сердечно-сосудистым осложнениям, таким как инфаркт миокарда, мозговой инсульт и хроническая сердечная недостаточность, в результате тромбообразования. В то же время высокую гипотензивную (анти гипертензивную)

активность проявляют 2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол **31a** и 2-(феноксиметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол **31b** [139, 140], в связи с этим была исследована антиагрегационная и антикоагуляционная активность синтезированных 4,5-дигидро-1H-имидазолов (**31a-c**, **34a**, **35a**) *in vitro*.

Первичный скрининг антикоагуляционной и антиагрегационной активности полученных соединений показал, что соединения **31a-c**, **34a**, **35a** не обладают антикоагуляционной активностью и в концентрации 5×10^{-4} г/мл не влияют на показатель концентрации фибриногена и ПВ и не изменяют показатель внутреннего пути свертывания крови – АПТВ.

Исследование влияния на агрегацию тромбоцитов проводили по методу Борна [141]. Показатели антиагрегационной активности новых веществ представлены в Таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Влияние впервые синтезированных соединений и индукторов агрегации тромбоцитов (АДФ и коллагена) на показатели агрегации тромбоцитов, (медиана (Me) 0,25-0,75)

Соед-е	Изменение латентного периода, % к контролю	Изменение максимальной амплитуды, % к контролю	Изменение скорости агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю
31a	+9,2 (8,1-12,3)*, ††	-15,6 (12,4-17,9)*, †	-15,8 (12,6-18,4)*, ††	+13,5 (11,9-15,6)*, ††
31b	+5,2 (4,3-8,6)*, ††	-18,3 (15,7-20,4)*, †	-14,7 (11,5-16,4)*, ††	+17,6 (15,4-20,2)*, ††
31c	+5,4 (4,3-9,2)*, ††	-15,3 (11,5-16,7)*, †	-8,4 (6,2-11,3)*, ††	+19,3 (17,2-23,2)*, †
34a	+11,8 (9,2-12,7)*, ††	-15,7 (13,2-16,9)*, †	-9,3 (7,3-11,4)*, ††	+14,6 (12,3-16,3)*, †
35a	+4,1 (2,7-5,1)††	-14,3 (10,2-15,6)*, ††	-16,5 (14,3-18,5)*, ††	+18,5 (15,6-21,4)*, †
Ацетилсалициловая кислота	-2,1 (1,1-2,6)††	-13,7 (10,8-16,4)*, ††	-10,5 (7,6-12,3)*, ††	+10,5 (8,7-13,4)*, ††

Примечание: Латентный период представлен для агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном, остальные параметры для АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.001$ – в сравнении с контролем; † $p \leq 0.05$, †† $p \leq 0.001$ – в сравнении с ацетилсалициловой кислотой. $n=6$.

Полученные результаты (Таблица 2.8) указывают на то, что в отличие от ацетилсалициловой кислоты испытанные соединения **31a-c**, **34a** и **35a** статистически увеличивали латентный период, что соответствует реакции высвобождения тромбоцитов при индуцировании коллагеном. В то же время при агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ имидазолины **31a-c**, **34a** и **35a** снижают максимальную амплитуду агрегации тромбоцитов и не уступают по своей активности широко используемому препарату – ацетилсалициловой кислоте. Обнаружено, что введение в молекулу имидазолина **31a** фармакофорных *гем*-дихлорциклопанового и 1,3-диоксоланового фрагментов (соединения **34a** и **35a**) практически не влияют на антиагрегационную активность замещенных имидазолинов (Таблица 2.8, опыты 1, 4 и 5).

2.3 Прогноз биологической активности полученных соединений

В настоящее время широко используются методы компьютерного прогнозирования биологической активности, что позволяет сузить круг поиска лекарственных веществ и отсеять менее перспективные соединения, снизив затраты времени и ресурсов. Молекула, выбранная для прогнозирования биологической активности должна соответствовать определенным критериям, содержать ядро, несущее базисные фармакологические свойства. Таким требованиям соответствуют сложные эфиры и амиды, поэтому их производные широко используются для синтеза новых биологически активных веществ. Модификация, как правило, осуществляется путем введения в молекулу новых заместителей. Зная фармакофор, то есть функциональную группу, ответственную за биологическую активность молекулы, направленно изменяют заместители, их положения в молекуле для достижения оптимальных физико-химических свойств и удовлетворительной фармакокинетики при сохранении фармакологической активности. На сегодняшний день мы имеем возможность *in silico* с помощью компьютерных программ оценить фармакокинетические свойства молекул (всасывание, распределение, выведение), оценить степень токсичности [142, 143].

Примеры ресурсов для *in silico* прогноза ADMET:

- Платформа SwissADME позволяет прогнозировать десять ADME параметров, преимущественно для оценки лекарственного сходства и фармакокинетических свойств [144].
- Программа PASS – известная система прогноза спектра различных видов биологической активности [145].
- Платформа ADMETlab позволяет оценивать различные показатели лекарственного сходства и ADMET-параметры, по шестибалльной шкале от трех плюсов до трех минусов [146].
- Платформа pkCSM прогнозирует преимущественно фармакокинетические ADMET-параметры, 12 количественно и 16 категориально [147].

Актуальной является концепция лекарственного сходства, используемая при разработке лекарств. Молекула, обладающая лекарственным сходством, должна соответствовать целому ряду критериев. Рассмотрим основные из них.

Один из самых важных критериев лекарственного сходства – это растворимость. Растворимость в воде оценивали, сравнив количество доноров водородных связей с количеством алкильных боковых цепей в молекуле.

Лекарственное вещество, принимаемое перорально, желательно должно быть растворимо как в воде, так и в жире, поскольку оно должно пройти через слизистую оболочку кишечника после употребления, переноситься с кровью и проникать через клеточную мембрану, состоящую из липидов, чтобы достичь внутренней части клетки. Модельным соединением для липофильной клеточной мембраны является 1-октанол (липофильный жирный спирт со средней длиной цепи), поэтому логарифм коэффициента распределения октанол-вода, известный как $\log P$, используется для прогнозирования растворимости потенциального перорального препарата. $\log P$ – это оценка общей липофильности соединения, величина, которая влияет на его поведение в ряде биологических процессов, таких как растворимость, проницаемость через биологические мембраны, печеночный клиренс, отсутствие селективности и неспецифическая токсичность.

Для пероральных препаратов значение $\log P$ должно быть от 2 до 3, что считается оптимальным для достижения компромисса между проницаемостью и клиренсом первого прохождения. Этот коэффициент можно измерить экспериментально или спрогнозировать с помощью вычислений, и в этом случае его иногда называют «ClogP». Поскольку липофильность ионизируемых соединений сильно зависит от pH, вместо этого можно использовать коэффициент распределения $\log D$ или кривую $\log P$ от pH.

Различия между расчетными значениями параметров $\log P$ в основном обусловлены разными способами их расчета и используемыми для этой цели алгоритмами [148]:

- XlogP – это параметр, который основан на аддитивном влиянии атомов/групп и основан на значениях $\log P$ аналогичных эталонных веществ.
- ACD/ $\log P$ – параметр, рассчитываемый методом фрагментации, основанный на определении изолированного углерода, не связанного с гетероатомом двойной или тройной связью [149].
- Параметр MlogP был введен Моригучи и др. [150]. Этот параметр учитывает сумму липофильных (углерода и галогенов) и гидрофильных атомов (азота и кислорода) как двух основных дескрипторов. MlogP основан на экспериментально определенных значениях $\log P$. Благодаря простоте реализации метод MlogP широко использовался в течение многих лет [151].
- Параметр ClogP выделяет 368 атомарных моделей, для создания которых используется обучающая совокупность 5000 молекул, для которых экспериментально определены значения $\log P$. Модели учитывают влияние свойств самих атомов, а также их окружения (тип связи, ароматическая система и т. д.).
- Параметр PlogP учитывает влияние свободной энергии сольватации в неявных растворителях и экспериментально определенное значение $\log P$ в системе *n*-октанол/вода с использованием тестируемого набора из 17 500 молекул [152].
- WlogP основан на атомном подходе и молярной рефракции [153].

Следующий критерий лекарственного сходства – липофильная эффективность [154] (LiPE), иногда называемая эффективностью лигандлипофильности (LLE). Липофильная эффективность представляет собой параметр, связывающий эффективность и липофильность при оценке лекарственного сходства [155, 156]. LiPE определяется как разность между значением активности (pIC_{50}) и липофильности ($LogP$). Математическое выражение: $LiPE = pIC_{50} - LogP$.

Важным критерием лекарственного сходства является молекулярный вес: чем он меньше, тем лучше, потому что от этого напрямую зависит диффузия.

подавляющее большинство лекарств на рынке имеют молекулярную массу менее 500 дальтон, то есть относятся к группе малых молекул.

Традиционным методом оценки лекарственного сходства является проверка соблюдения «правила пяти» Липински. Это эмпирическое правило помогает определить, является ли химическое соединение с определенной фармакологической или биологической активностью перорально активным лекарственным средством для человека. Правило основано на наблюдении, что большинство перорально вводимых лекарств представляют собой относительно небольшие и умеренно липофильные молекулы [157].

Правило Липински гласит, что в перорально активный препарат должен удовлетворять следующим критериям:

- иметь не более 5 донорных водородных связей (общее количество азот-водородных и кислород-водородных связей, NHD);
- иметь не более 10 акцепторных водородных связей (общее количество атомов азота или кислорода, NHA);
- молекулярная масса соединения менее 500 а.е.м. (MW)
- коэффициент распределения октанол-вода ($\log P$), не должен превышать 5.

Правило Липински описывает молекулярные свойства, важные фармакокинетические параметры, но не позволяет предсказать, является ли соединение фармакологически активным. Вещества, которые проходят через биологические мембраны путем активного транспорта через специфические

белки-переносчики (противогрибковые препараты, витамины, сердечные гликозиды и др.), имеют отклонения от вышеперечисленных критериев, что порой излишне ограничивает химическое пространство для поиска.

Существуют и другие правила, позволяющие оценить лекарственное сходство: Вебера, Мюгге, Гозе, Игана.

Правило Вебера [158] гласит о том, что на всасывание лекарства в большей степени влияет количество вращающихся связей (мера молекулярной гибкости) и площадь полярной поверхности молекулы. В соответствии с критериями Вебера, желательно, чтобы:

- в молекуле было не более 10 вращающихся связей;
- площадь полярной поверхности молекулы (TPSA) – не более 140 \AA^2 ;
- количество атомов, которые могут образовывать водородную связь (выраженное как сумма доноров и акцепторов водорода) не более 12.

Мюгге определил набор правил, которые предсказывают потенциал новых молекул являться лекарственными средствами [159]. Вероятность того, что соединение является кандидатом стать лекарственным веществом, выше, если оно соответствует следующим критериям:

- молекулярная масса должна быть не менее 200 и не более 600 г/моль;
- значение параметра XlogP должно находиться в интервале от – 2 до 5;
- площадь полярной поверхности молекулы (TPSA) $\leq 150 \text{ \AA}^2$;
- количество циклических систем (NR) ≤ 7 ;
- количество атомов углерода (NA) > 4 ;
- количество гетероатомов > 1 ;
- количество вращающихся звеньев ≤ 15 (NRB);
- число акцепторов водорода (NHA) ≤ 10 ;
- число доноров водорода (NHD) ≤ 5 .

Согласно Правилу Гозе [160], которое также широко используется при поиске веществ с наибольшим потенциалом стать новыми лекарствами, критериями выбора молекул с оптимальными характеристиками являются:

1. Молекулярная масса от 160 г/моль до 480 г/моль.

2. WlogP от – 0,4 до 5,6.
3. Молярная рефракция от 40 до 130.
4. Количество атомов в молекуле от 20 до 70.

Помимо вышеперечисленных правил для эмпирической оценки всасывания соединений применяют правило Игана [161]. Хорошая кишечная абсорбция ожидается, если соединение имеет:

1. $WlogP \leq 5,88$.
2. Площадь полярной поверхности молекулы $\leq 131,6 \text{ \AA}^2$.

С помощью онлайн-сервиса SwissADME мы осуществили прогноз физикохимических свойств и липофильности для синтезированных соединений *in silico*, изучили соответствие критериям лекарственного сходства согласно правилам Липински, Вебера, Мюгге, Гозе, Игана (Таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Результаты анализа ADMET *in silico* синтезированных сложных эфиров карбоновых кислот

Соед.	MW, г/моль	MlogP/WlogP/ XlogP	HBD	HBA	TPSA, \AA^2	NA	NRB	NR
1	2	3	4	5	6	7	8	9
7a	178,23	2,84/2,64/ 3,84	0	2	26,3	11	5	1
7b	178,23	2,84/2,50/3,60	0	2	26,3	11	4	1
7c	178,23	2,84/2,64/3,71	0	2	26,3	11	4	1
7d	206,24	1,85/2,02/2,18	0	3	35,53	12	4	2
9a	236,26	1,27/1,79/2,22	0	4	44,76	13	6	2
9b	266,29	1,11/1,76/2,07	0	5	53,99	14	6	2
9c	264,36	3,29/3,83/4,94	0	3	35,53	16	10	1
10a	305,15	2,33/3,09/3,22	0	4	44,76	13	6	2
10b	335,18	2,16/3,07/3,33	0	5	53,99	14	6	2
10c	333,25	4,30/5,13/5,94	0	3	35,53	16	10	1
23d	430,62	4,69/6,21/5,72	0	4	44,76	27	6	4
23e	444,65	4,89/6,46/6,05	0	4	44,76		7	4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
23f	402,57	4,29/5,43/5,11	0	4	44,76	25	6	4
23g	388,54	4,08/5,04/4,75	0	4	44,76	24	4	4
24d	486,6	4,39/4,39/4,90	0	7	88,13	28	4	6
24e	542,7	4,75/5,46/5,75	0	7	88,13	32	7	6
24f	500,6	4,18/4,43/4,8	0	7	88,13	29	6	6
24g	500,6	4,18/4,29/4,64	0	7	88,13	29	5	6
27	484,62	4,57/4,85/5,21	0	6	78,9	29?	5	6

Как показывают данные Таблицы 2.9, большинство соединений, характеризуются высокой степенью лекарственного сходства, так как полностью удовлетворяют правилам Липински, Вебера, Мюгге, Гозе, Игана. Соединение **7a,7b,7c** не соответствует правилу Мюгге из-за высокой молекулярной массы $MW > 200$, соединение **10c** не удовлетворяет правилу Мюгге, так как $XlogP > 5$.

Согласно результатам, приведенным в Таблице 2.10, вещества **34a,b,d** и **35a,b,d** характеризуются высокой степенью лекарственного сходства, так как полностью удовлетворяют правилам Липински, Вебера, Мюгге, Гозе, Игана.

Таблица 2.10 – Результаты анализа ADMET *in silico* синтезированных имидазолинов

Соединение	MW, г/моль	MlogP/WlogP/XlogP	HBD	HBA	TPSA, Å ²	NA	NRB	NR
34a	232,28	1,68/ 0,36/ 0,71	0	3	34,06	13	3	3
34b	262,3	1,11/ 0,39/ 0,75	0	4	43,29	14	5	3
34d	248,28	1,12/ 0,07/ 0,35	1	4	54,29	13	3	3
35a	269,17	3,53/ 2,18/ 2,62	0	1	15,6	13	3	3
35b	299,2	2,89/ 2,21 /2,66	0	2	24,83	14	5	3
35d	285,17	2,91/ 1,89/ 2,26	1	2	35,83	13	3	3

Согласно результатам, приведенным в Таблице 2.11, вещества **29с**, **29е**, **30с**, **30е** характеризуются высокой степенью лекарственного сходства, так как полностью удовлетворяют правилам Липински, Вебера, Мюгге, Гозе, Игана. Соединения **29а**, **29б** и **30б** соответствует лишь правилу Вебера и частично правилу Липински, имея одно нарушение $MlogP > 4.15$. Соединения **29d**, **30а**, **30б** соответствуют правилам Вебера, Игана, Липински, а **30d** только Вебера, Игана, Мюгге.

Таблица 2.11 – Результаты анализа ADMET *in silico* синтезированных амидов дитерпеновых кислот

Соединение	MW, г/моль	MlogP/WlogP/XlogP	HBD	HBA	TPSA, Å ²	NA	NRB	NR
29a	377,56	5,42/6,57/6,09	1	1	29,1	26	4	4
29b	395,55	5,79/7,13/6,19	1	2	29,1	26	4	4
29c	371,56	4,12/4,6/4,34	0	2	29,54	24	3	4
29d	460,65	4,54/5,16/5,15	2	2	58,2	30	5	5
29e	398,58	3,79/4,13/4,05	2	2	58,2	25	4	4
30a	475,62	5,19/5,58/5,79	1	4	72,47	30	4	6
30b	493,61	5,56/6,13/5,89	1	5	72,47	30	4	6
30c	469,61	3,97/3,61/4,04	0	5	72,91	28	3	6
30d	558,71	4,39/4,17/4,84	2	5	101,57	34	5	6
30e	496,64	3,69/3,14/3,75	2	5	101,57	29	4	6

С целью определить фармакокинетические свойства синтезированных молекул, такие как: проникновение через ГЭБ (BBB); связывание с белками плазмы крови (PPB); способность являться субстратом для Р-гликопротеина (Pgp-substrate); способность ингибировать изоферментов цитохрома Р450 (CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19 и CYP2D6); нарушение функции печени (Н-НТ) использовали онлайн-сервис ADMETlab 2.0 (Таблицы 2.12–2.15).

Таблица 2.12 – Результаты прогнозирования метаболизма и распределения синтезированных соединений ADMETlab 2.0 (сложные эфиры)

Вещ- во	BBB	PPB, %	Pgp- substrate	CYP3A4 inhibitor	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	H-HT
7a	--	95,12	---	---	+++	+++	---	---
7b	--	94,51	---	---	+++	++	---	---
7c	--	94,35	---	---	++	-	---	---
7d	-	85,9	---	---	+	-	---	---
7e	+++	76	---	---	--	-	---	---
9a	+	88,5	---	---	+	--	---	--
9b	+++	75,6	---	---	---	-	---	--
9c	--	96,8	---	+	+++	--	--	---
10a	+	97	---	--	+++	++	---	-
10b	+	97,45	---	--	++	++	---	--
10c	--	99,5	---	+	+++	+++	++	--
27	-	91,25	---	++	---	---	---	---

На основании полученных данных для синтезированных нами сложных эфиров, можно сделать следующие выводы:

1. Соединения **7e 9a 9b 10a 10b** способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в диапазоне от 0,5 до 1.
2. Соединения **7d 7e 9a 9b** показывают более низкий % связывания с белками плазмы (PPB), чем остальные, что свидетельствует о возможности хорошего распределения через системный кровоток.
3. Pgp-substrat не являются субстратом для P-гликопротеина.
4. Фермент CYP3A4 является основным, отвечающим за метаболизм лекарственных средств. Его ингибирование повышает биодоступность лекарственных средств, из-за чего усиливается концентрация и токсичность препарата. Лишь соединения **9c 10c 27** обладают умеренным ингибированием CYP3A4, большинство соединений являются ингибиторами для изоформы

CYP1A2, и незначительно ингибируется CYP2C19.

5. Данные соединения не проявляют гепатотоксичность

Таблица 2.13 – Результаты прогнозирования метаболизма и распределения синтезированных соединений ADMETlab 2.0 (имидазолины)

Вещество	BBB	PPB, %	Pgp-substrate	CYP3A4 inhibitor	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	H-НТ
34a	+++	80	++	---	--	--	---	+
34b	++	74,6	--	---	---	---	---	++
34d	++	82,8	++	---	--	--	--	+
35a	+++	87,22	+++	---	+	--	++	+
35b	++	87,4	--	---	--	---	++	+
35d	++	90,4	++	---	-	---	++	+

1. Все соединения способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).
2. Степень связывания с белками крови для всех синтезированных веществ, кроме **35d** ниже 90%.
3. Большинство являются субстратом для Р-гликопротеина, кроме **34b**, **35b**.
4. Большинство соединений не являются ингибиторами ферментов CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, кроме **35a**, **35d**, **35d**, которые незначительно ингибируют CYP2D6.
5. Незначительно проявляют гепатотоксичность

Таблица 2.14 – Результаты прогнозирования метаболизма и распределения синтезированных соединений ADMETlab 2.0 (сложные эфиры дитерпеновых кислот)

Вещество	BBB	PPB, %	Pgp-substrate	CYP3A4 inhibitor	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	H-НТ
1	2	3	4	5	6	7	8	9
23d	--	98,49	---	++	---	-	---	+
23e	---	97,8	+++	+++	--	--	-	+

1	2	3	4	5	6	7	8	9
23f	---	97,6	---	++	---	-	---	-
23g	---	97,3	---	++	---	--	---	-
24d	++	74,4	---	+	---	---	---	---
24e	++	89,5	---	++	---	---	---	---
24f	++	77,3	---	++	---	--	---	---
24g	++	72,3	---	+	---	---	---	---

1. **24d, 24e, 24f, 24g** способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).
2. Соединения **24d, 24f, 24g** имеют степень связывания с белками крови ниже 90%.
3. Большинство не являются субстратом для Р-гликопротеина, кроме **23e**.
4. Все вещества являются ингибиторами фермента CYP3A4, который является одним из основных в процессе метаболизма лекарственных веществ, в то время как остальные изоформы не ингибируются.
5. Большинство соединений не обладают гепатотоксичностью, кроме **23d, 23e** незначительно проявляют гепатотоксичность.

Таблица 2.15 – Результаты прогнозирования метаболизма и распределения синтезированных соединений ADMETlab 2.0 (амиды дитерпеновых кислот)

Веще ство	BBB	PPB, %	Pgp- substrate	CYP3A4 inhibitor	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	H-HT
1	2	3	4	5	6	7	8	9
29a	---	98,8	---	++	--	++	+	-
29b	---	99,2	---	++	--	+	+	+
29c	--	94,4	---	++	---	-	---	-
29d	--	97,5	---	+++	---	+	-	--
29e	-	94,8	---	+++	---	-	---	--

1	2	3	4	5	6	7	8	9
30a	++	93,2	---	++	---	--	--	---
30b	++	93,7	---	++	---	--	--	--
30c	+++	52,8	---	+	---	---	---	---
30d	-	79,5	---	++	---	--	-	---
30e	+++	59,6	---	++	---	---	---	---

Для конечных точек классификации значения вероятности прогноза преобразуются в шесть символов: 0-0,1(---), 0,1-0,3(--), 0,3-0,5(-), 0,5-0,7(+), 0,7-0,9(++), и 0,9-1,0(+++).

1. **30a**, **30b**, **30c**, **30e** способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).
2. Соединения **30c**, **30d**, **30e** имеют степень связывания с белками крови ниже 90%.
3. Большинство не являются субстратом для Р-гликопротеина.
4. Все вещества являются ингибиторами фермента CYP3A4, который является одним из основных в процессе метаболизма лекарственных веществ, в то время как остальные изоформы не ингибируются.
5. Все соединений не обладают гепатотоксичностью.

Выводы по главе 2

Таким образом, были разработаны удобные методики синтеза комбинированных производных фармакозначимых кислот (сложных эфиров, амидов, имидазолинов) и проведен первичный биоскрининг для значительной части полученной библиотеки соединений. Прогнозирование биологической активности полученных соединений выполнена с помощью открытого интернет-ресурса ADMET.

ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре высокого разрешения Bruker Avance III 500 [рабочие частоты 500 МГц (^1H), 125.76 МГц (^{13}C)] в CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры записывали на приборе IR Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в таблетках с KBr или в чистом виде. Масс-спектры записаны на масс-спектрометре «Shimadzu LCMS-2010 EV» в режиме ХИАД. Элементный анализ выполнен на C, H, N, S - анализаторе «EURO EA-3000». Хромато-масс-спектры регистрировали на приборе Кристалл-5000 М с масс-спектрометрическим детектором Finnigan DSQ II при ионизирующем напряжении 70 эВ. Температура ионного источника 200°C. Разделение на компоненты осуществляли на колонке фирмы Thermo TR-5MS длиной 30 м с внутренним диаметром 0.25 мм и толщиной неподвижной жидкой фазы 0,25 мкм при потоке через колонку 0,7 мл/мин. Газ-носитель – гелий марки А (Оренбург). Температура испарителя 250 °С. Программирование температуры термостата колонки проводилось с 50 до 270 °С со скоростью 10 °С/мин. Масс-спектры электронного удара химических соединений регистрировались при энергии ионизирующих электронов 70 эВ и температуре ионизационной камеры 200°C.

Для количественного и качественного исследования реакционных масс и полученных продуктов использовался хроматограф Кристалл-2000М (Россия) с детектором по теплопроводности, газ-носитель гелий марки А (колонка длиной 2 м и диаметром 5 мм с 5% SE-30 на носителе *Chromaton* N-AW). Программированный температурный режим: термостат колонок 60 – 230 °С, скорость увеличения температуры 20°C/мин., температура испарителя и детектора 250 °С.

В качестве источника микроволнового излучения использовали микроволновую систему синтеза «Sineo UWave-2000» мощностью 1000 Вт и оснащенную иммерсионной ультразвуковой установкой с регулируемым диапазоном мощности ультразвука: 0–800 Вт, частотой 28 кГц. Цифровая система магнитного перемешивания со скоростью вращения от 30 до 1600 об/мин.

Инфракрасный диапазон измерения температуры от 0 до 900 °С с отклонением ± 1 °С, диапазон температур термопары Pt100 от 0 до 300 °С с отклонением ± 1 °С.

Протекание реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А, системы хлороформ-метанол 10:1.

Для проведения реакций применялись щелочи и растворители марки «осч», хч». Для работы использовались 1,2,4-бутантриол, бензиламин, тетрагидрофуруриламид – производства фирмы «Aldrich» чистотой >98 %; глицерин, бутанол-1, бензиловый спирт, фенол, 2-аминоэтанол, феноксиуксусная кислота, 2,4-дихлофеноксиуксусная кислота, глицерин, этриол, морфолин, диэтиламин – производства фирм «ТехРесурс», «Реактив» и «Реторта». Используемые в работе растворители (ацетон, хлороформ, диэтиловый эфир, этанол, бензол, толуол, гексан, ДМСО) очищали и абсолютировали по стандартным методикам [162]. Все применяемые в экспериментах растворители и реактивы после очистки обладали характеристиками, соответствующими литературным данным.

Синтез исходных реагентов осуществляли по известным методикам: 5-этил-5-оксиметил-1,3-диоксан, 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан [163], формали глицерина [164].

Исследование на наличие антиоксидантной, антиагрегационной и антикоагуляционной активности выполнено на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России с рекомендациями "Руководства по доклиническому изучению новых фармакологических веществ" [165-166] под руководством заведующего кафедрой, д.м.н., доцента А.В. Самородова.

Эксперименты в условиях *in vitro* выполнены на крови здоровых доноров-мужчин в возрасте 18-24 лет. Общее количество доноров составило 16 человек. Забор крови для исследования соединений в отношении системы гемостаза проводился из кубитальной вены с использованием систем вакуумного забора крови BD Vacutainer® (Becton Dickinson and Company, США). В качестве стабилизатора венозной крови использовался 3,8% раствор цитрата натрия в

соотношении 9:1. Все тесты проводились на обогащенной и обедненной тромбоцитами плазмах. Образцы богатой тромбоцитами плазмы получали центрифугированием цитратной крови при 1000 об/мин в течение 10 мин, бестромбоцитарной плазмы – при 3000 об/мин в течение 20 мин. В работе использовалась центрифуга ОПН-3.02 (ОАО ТНК «ДАСТАН», Киргизия).

К исследованию допускались растворы веществ, не образующие осадка в течение минимум 2 ч отстаивания при комнатной температуре послерастворения. Растворы веществ хранили в холодильнике при температуре +2-+8 °С не более 24 ч. Помимо контроля проводилась регистрация исследуемых показателей при добавлении изовольюмического объема растворителя для подтверждения отсутствия его эффекта на систему гемостаза.

Методика определения антиоксидантной активности

Антиоксидантные свойства соединений оценивали *in vitro* в трех модельных системах, имитирующих наиболее распространенные реакции свободно-радикального окисления в живых организмах с применением хемилюминесцентного экспресс-метода. Исследуемые вещества в дозировках, сопоставимых с терапевтическими, добавлялись в среды, в которых инициировалось образование активных форм кислорода (АФК) и перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Свечение, возникающее при взаимодействии свободных радикалов, регистрировали на хемилюминомере «ХЛМ-003» (Россия), который предназначен для регистрации и анализа параметров сверхслабого свечения – хемилюминесценции, возникающей при химических и биохимических реакциях, биологических процессах, сопровождающихся образованием свободных радикалов. Исследуемая проба помещалась в термостатированную кюветную камеру, в которой поддерживалась температура $37 \pm 0,3^\circ\text{C}$. Хемилюминесценцию регистрировали в течение 5 мин. Антиоксидантная активность определялась по степени угнетения хемилюминесценции и пересчитывалась в процентах от контроля по формуле: $[100 - (\text{SXЛ}_{\text{контроль}} - \text{SXЛ}_{\text{с препаратом}})] \times 100\% / \text{SXЛ}_{\text{контроль}}$. Для

повышения интенсивности свечения свободных радикалов использовали люминол (5-амино-2,3-дегидро-4-фталазиндион). В качестве инициатора хемилюминесценции использовали сульфат железа (II). Препаратом сравнения была выбрана аскорбиновая кислота.

Тест-система I, в которой инициировалось образование активных форм кислорода, состояла из фосфатного буфера pH 7,45, цитрата натрия и люминола. Фосфатный буфер приготовлен растворением в дистиллированной воде 2,72 г калия гидрофосфат, 7,82 г калия хлорида с добавлением 1,5 г цитрата натрия, объем буфера доведен до 1 л дистиллированной водой. Величину pH полученного раствора довели до 7,45 ед. насыщенным раствором гидроксида калия, затем добавляли 0,2 мл 10^{-5} М раствора люминола. Для исследования люминолзависимой хемилюминесценции к 20 мл приготовленного раствора с люминолом добавляли 1 мл 50 мМ раствора сульфата железа (II) для инициирования свободнорадикального окисления. Амплитуда быстрой вспышки зависит от скорости окисления ионов двухвалентного железа и образования в среде активных форм кислорода.

Тест-система II, в которой протекают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), состояла из желточных липидов, схожих по составу с липопротеидами крови. Для оценки действия соединений на ПОЛ отбирали 20 мл гомогената, доведенного фосфатным буфером до содержания белка 1 мг/мл, добавляли при перемешивании 1 мл 50 мМ раствора сульфата железа (II), которое инициирует ПОЛ и провоцирует хемилюминесценцию, которая угнетается в присутствии антиоксидантов. Длительность латентного периода коррелирует с антиокислительной активностью крови, а величина светосуммы люминесценции определяет способность липидов крови подвергаться окислению.

Для исследования фагоцитарного звена иммунитета хемилюминесцентными методами (модель III) использовали гепаринизированная кровь (из расчета 50 ЕД гепарина на 1 мл крови) здоровых добровольцев. Гепаринизированную кровь 0,1 мл смешивали с 0,01 мл приготовленного раствора соединения и инкубировали в термостате при 37°C в течение 5 мин. Затем добавляли 2,0 мл 10^{-5} М

физиологического раствора люминола, подогретого до 37°C, и регистрировали уровень люминолзависимой хемилюминесценции в течение 5 мин, который коррелирует с генерацией активных форм кислорода фагоцитами. Фагоциты являются клетками-эффекторами и модуляторами воспалительной реакции, поэтому важно анализировать влияние исследуемых веществ на их функциональное состояние. К 0,1 мл крови добавляли 0,01 мл 1% взвеси зимозана с целью стимулировать «Кислородный взрыв» в фагоцитах. Аналогично готовили пробы для исследования с добавлением 1% взвеси зимозана. Появление активных форм кислорода фиксировалось через 1-2 мин после воздействия зимозана на мембраны фагоцитов, достигло максимума через 5-6 мин, и длилось в течение 20-30 мин. Данный процесс сопровождался свечением, интенсивность которого резко увеличивается при добавлении раствора люминола. Светосумма свечения за время измерения зависит от потребления кислорода и является интегральным показателем генерации активных форм кислорода.

Растворы изучаемых соединений готовили растворением в ДМСО (0,1 г в 10 мл ДМСО). В качестве контроля использовали раствор ДМСО в том же объеме.

Методика определения антиагрегационной активности

Исследование влияния на агрегацию тромбоцитов проводили методом агрегатометрии по Борну [141] на агрегометре «АТ-02» (НПФ "Медтех", Россия). Определение антиагрегационной активности исследуемых веществ и препаратов сравнения проводили в конечной концентрации 10^{-3} моль/л. В качестве индукторов агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в концентрации 5 мг/мл производства «Технология-Стандарт» (Россия). Проводили оценку максимальной амплитуды агрегации, скорости агрегации, время достижения максимальной амплитуды и дезагрегацию в присутствии изучаемых соединений при агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ. При коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов оценивали латентный период, во время которого происходит активация фосфолипазы С, что приводит к образованию вторичных посредников, вследствие

чего развивается секреция тромбоцитарных гранул и синтез тромбоксана А₂.

Методика определения антикоагуляционной активности

Определение антикоагуляционной активности проводили общепризнанными клоттинговыми тестами на турбидиметрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 (ЗАО "СОЛАР", Россия). Изучались показатели активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ) и концентрации фибриногена по А.Clauss. Определение антикоагуляционной активности исследуемых веществ и препарата сравнения проводили в концентрации 5×10^{-4} г/мл. В работе использовались реактивы производства "Технология-Стандарт" (г. Барнаул, Россия).

Методика определения противомикробной и противогрибковой активности

Исследование на наличие противомикробной и противогрибковой активности синтезированных соединений проведено на кафедре микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России под руководством профессора, д.м.н. Булгакова А.К.

Противомикробную и противогрибковую активности амидо- и гидразонопроизводных определяли методом двукратных серийных разведений на мясопептонном бульоне (МПБ) с рН 7,2–7,4 [123]. В качестве тест-культур использовали музейные штаммы микроорганизмов кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России: *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes*,

Pseudomonas aeruginosa, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus pyogenes* и низших грибов *Candida albicans*, депонированные из ФГБУ «Научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича».

Растворы исследуемых соединений с рабочей концентрацией 50 мкг/мл готовили, предварительно растворяя 50 мг вещества в 1 мл ДМСО с

последующим разведением мясопептонным бульоном до концентрации 50 мкг/мл. Аналогично готовили рабочие растворы препаратов сравнения – цефтриаксон («Красфарма», Россия) и пимафуцина («Astellas», Нидерланды). Микробная нагрузка составляла $2,0 \cdot 10^6$ микробных тел в 1 мл питательной среды. Посевы инкубировали при 37°C в течение 24 ч, после чего визуально оценивали наличие, угнетение или отсутствие роста тест-культур.

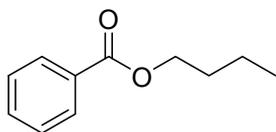
3.1 Экспериментальная часть к главе 2.1.1

Общая методика синтеза сложных эфиров фармакозначимых карбоновых кислот

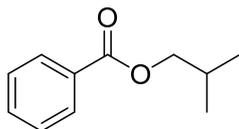
К смеси 2,51 г (1,5 ммоль) иода в 20 мл хлористого метилена добавляли 2,59 г (1,5 ммоль) трифенилфосфина. Затем добавляли 1,48 г (3,3 ммоль) имидазола. После добавляли 1 ммоль фармакозначимой кислоты перемешивали при комнатной температуре 5 мин и добавляли 1,5 ммоль спирта **2-8**. Реакция протекала при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ, ГХ/МС) реакцию отмывали HCl (2 н) 2 раза, затем водой до нейтральной среды и осушали Na₂SO₄, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли КХ элюент петролейный эфир-этилацетат.

По данной методике синтезированы и выделены следующие соединения:

n-Бутилбензоат **7a**

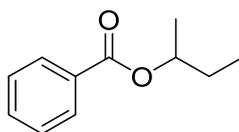


Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 76%. Твердое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (д, J = 6 Гц, 2H, ArH), 7,55 (т, J = 6 Гц, 1H, ArH), 7,43 (т, J = 9 Гц, 2H, ArH), 4,33 (т, J = 6 Гц, 2H, CH₂), 1,80–1,71 (м, 2H, CH₂), 1,55–1,45 (м, 2H, CH₂), 0,98 (т, J = 9 Гц, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 166,66 (C=O), 132,74 (ArCH), 130,53 (ArC), 129,50 (ArCH), 128,27 (ArCH), 64,79 (OCH₂), 30,76 (CH₂), 19,25 (CH₂), 13,72 (CH₃). Масс-спектр m/z [M + H]⁺ 179,1.

Изо-бутилбензоат 7b

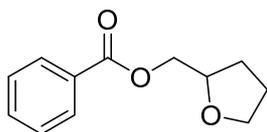
Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат.

Выход 60%. Жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.3591 с (6H, 2CH₃), 1.91 м (1H, H-2), 4.03 д (2H, H-1', J 7.0), 7.10-7.80 (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 19.4 (2CH₃), 27.68 (C2), 70.8 (C1), 130.1 (C1,Ph), 129.67-133.23 (Ph-), 165.395 (COO).

Втор-бутилбензоат 7c

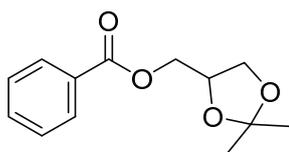
Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат.

Выход 40%. Жидкость. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (д, J = 6 Гц, 2H, ArH), 7,55 (т, J = 6 Гц, 1H, ArH), 7,43 (т, J = 9 Гц, 2H, ArH), 5,11 (секстет, J = 6 Гц, 1H, CH), 1,78–1,64 (м, 2H, CH₂), 1,34 (д, J = 6 Гц, 3H, CH₃), 0,98 (т, J = 6 Гц, 3H, CH₃). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl₃) δ 166,22 (C=O), 132,64 (ArCH), 130,90 (ArC), 129,47 (ArCH), 128,24 (ArCH), 72,81 (OCH), 28,92 (CH₂), 19,52 (CH₃), 9,69 (CH₃). Масс-спектр m/z [M + Na]⁺ 201,2, найдено [M + Na]⁺ 201,1.

(Тетрагидрофуран-2-ил)метилбензоат 7d

Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-

этилацетат. Выход 90%. Жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.67-1.92 с (4H, H-3', H-5'), 3.370-3.80 м (2H, H-3), 4.24-4.34 м (3H, H-2', H-1''), 7.10-7.80 (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 25.6 (C4'), 27.6 (C3'), 67.6 (C5), 66.1 (C1''), 85.1 (C2'), 129.67-133.23 (Ph-), 130.1 (C1,Ph), 165.9 (COO).

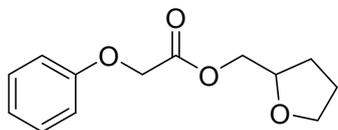
(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил бензоат 7e

Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-

этилацетат. Выход 80%, маслянистая жидкость, $T_{\text{кип}} = 144^\circ\text{C}$ (3 мм рт. ст). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.35 с (3H, C⁷H₃), 1.45 с (3H, C⁶H₃), 3.75 д (2H,

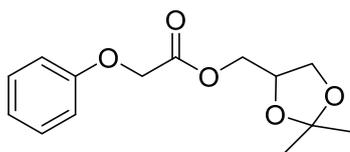
C^4H_2 , 2J 5.8), 4.00 т (1H, C^5H_2 , 2J 6.4), 8.45 д (2H, C^8H_2 , 2J 2.1), 7.20-7.70 (5H, Ph-). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м.д.: 25.34 (C^7), 26.68 (C^6), 64.99 (C^8), 65.67 (C^5), 73.64 (C^4), 109.85 (C^2), 129.67-133.23 (Ph-), 166.35 (C^{10}).

(Тетрагидрофуран-2-ил)метил 2-феноксиацетат (9a)



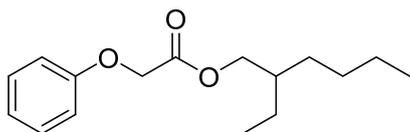
Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 86%. Масло. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20 с (3H, C^7H_3), 1.50 с (3H, C^6H_3), 3.65-3.75 дд (1H, C^4H , 2J 5.6; 3J 4.2, 3J 7.9), 3.95-4.05 (дд, 2H, C^5H_2 , 2J 4.2, 3J 5.6), 4.15-4.35 т (2H, C^8H_2 , 2J 6.4, 3J 5.6), 4.60 д (2H, $C^{12}H_2$, 2J 17.4), 4.99 с (2H H-2), 6.80-7.40 (5H, Ph-). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м.д.: 25.6 ($C4'$), 27.6 ($C3'$), 65.3 ($C2$), 67.6 ($C5$), 66.1 ($C1''$), 85.1 ($C2'$), 129.67-133.23 (Ph-), 130.1 ($C1,Ph$), 165.9 (COO).

(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил феноксиацетат 9b



Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 92%. Масло. $T_{кип} = 180^\circ C$ (4 мм рт. ст.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20 с (3H, C^7H_3), 1.50 с (3H, C^6H_3), 3.65-3.75 дд (1H, C^4H , 2J 5.6; 3J 4.2, 3J 7.9), 3.95-4.05 (дд, 2H, C^5H_2 , 2J 4.2, 3J 5.6), 4.15-4.35 т (2H, C^8H_2 , 2J 6.4, 3J 5.6), 4.60 д (2H, $C^{12}H_2$, 2J 17.4), 6.80-7.40 (5H, Ph-). ЯМР ^{13}C , δ_C , м.д.: 25.24 (C^7), 26.61 (C^6), 62.41 (C^8), 63.14 (C^4), 69.77 (C^{12}), 71.12 (C^5), 109.88 (C^2), 114.56-129.60 (Ph-), 157.64 (C^{14}), 168.79 (C^{10}). Масс-спектр m/e , ($I_{отн}$, %): $[M]^+$ 266 (18), 251 (68), 117 (17), 107 (100), 101 (32), 79 (14), 77 (50), 72 (12), 59 (10), 51 (9).

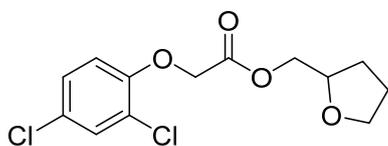
2-Этилгексил 2-феноксиацетат 9c



Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 74%. Бесцветная жидкость. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.88 и 0.99 т (оба по 3H, Et, Bu), 1.19-1.31 м (6H, Bu), 1.55 м (2H, Et), 4.24-4.94 м (2H, H-1'), 4.99 с (2H H-2), 6.80-7.40 (5H, Ph-). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м.д.: 11.6

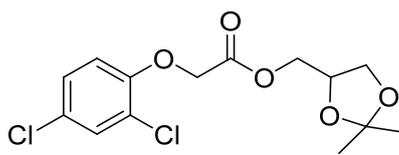
(C2'''), 14.1 (C6''), 23.0 (C5''), 23.7 (C1''') 29.3 (C4''), 30.8 (C3''), 39.6 (C2''), 65.3 (C2), 67.2 (C1''), 114.3-129.7 (Ph-), 158.1 (C1, Ph), 169.2 (COO).

(Тетрагидрофуран-2-ил)метил 2-(2,4-дихлорфенокси)ацетат 10a



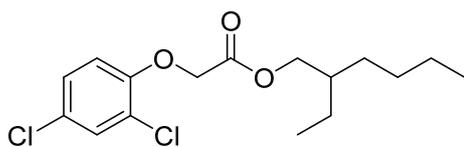
Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 92%. Масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20 с (3H, C⁷H₃), 1.50 с (3H, C⁶H₃), 3.65-3.75 дд (1H, C⁴H, 2J 5.6; 3J 4.2, 3J 7.9), 3.95-4.05 (дд, 2H, C⁵H₂, 2J 4.2, 3J 5.6), 4.15-4.35 т (2H, C⁸H₂, 2J 6.4, 3J 5.6), 4.60 д (2H, C¹²H₂, 2J 17.4), 4.99 с (2H H-2), 6.80-7.40 (5H, Ph-). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 25.6 (C4'), 27.6 (C3'), 65.3 (C2), 67.6 (C5), 66.1 (C1''), 85.1 (C2'), 114.70-130.36 (Ph-), 152.7 (C1, Ph), 169.2 (COO).

(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил (2,4-дихлорофенокси) ацетат 10b



Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 90%. бесцветная жидкость, $T_{\text{кип}} = 215^\circ\text{C}$ (3 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.34 с (3H, C⁷H₃), 1.42 с (3H, C⁶H₃), 3.72 д (1H, C⁴H₁, 2J 5.7, 3J 7.2, 3J 5.9), 4.19 дд (2H, C⁵H₂, 2J 7.2, 3J 5.7), 4.25 д (2H, C⁸H₂, 2J 5.9, 3J 5.7), 4.75 с (2H, C¹²H₂), 6.75-7.45 (3H, Ph-). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ , м.д.): 25.25 (C⁷), 26.62 (C⁶), 63.13 (C⁸), 66.02 (C⁵), 66.26 (C¹²), 73.22 (C⁴), 109.99 (C²), 114.70-130.36 (Ph-), 152.25 (C¹⁴), 167.88 (C¹⁰). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 334/336/338 (10/6/2), 319/321/323 (100/72/8), 175/177/179 (66/38/8), 145/147/149 (14/9/2), 133/135/137 (8/14/2), 109/111/113 (8/14/2), 101 (44), 73 (28), 57 (14), 43 (96).

2-этилгексил 2-(2,4-дихлорфенокси)ацетат 10c



Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 83%. Светло-желтая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.88 и 0.99 т (оба по 3H, Et, Bu), 1.19-1.31 м (6H, Bu), 1.55 м (2H, Et), 4.24-4.94 м (2H, H-1'), 4.99 с (2H H-2), 114.70-130.36 (3H, Ph-). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} ,

м.д.: 11.6 (C2'''), 14.1 (C6''), 23.0 (C5''), 23.7 (C1''')29.3 (C4''),30.8 (C3''), 39.6 (C2''), 65.3 (C2), 67.2 (C1''), 114.70-130.36 (Ph-), 158.1 (C1,Ph), 169.2 (COO).

Методика проведения конкурентной реакции бензойной кислоты с золькеталем и втор-бутанолом

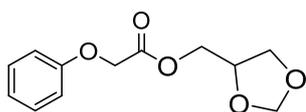
К смеси 0,62 г (1,5 ммоль) иода в 20 мл хлористого метилена добавляли 0,64 г (1,5 ммоль) трифенилфосфина. Затем добавляли 0,38 г (3,3 ммоль) имидазола. После добавляли 0,2 г (1 ммоль) бензойной кислоты **1a**, перемешивали при комнатной температуре 5 мин и добавляли 0,18 г (1,5 ммоль) *втор*-бутанола **4** и 0,32 г (1,5 ммоль) золькетала **6**. Реакция протекала при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ, ГХ/МС) реакционную массу отмывали HCl (2 н) 2 раза, затем водой до нейтральной среды и осушали Na₂SO₄, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь анализировали методом ГЖХ и ГХ/МС.Методика синтеза изомерной смеси 4-гидроксиметил-1,3-диоксолана и 5-гидрокси-1,3-диоксана.

Этерификация феноксиуксусной кислоты 1b неразделимой смесью формалей глицерина 12a и 12b

К смеси 2,51 г (1,5 ммоль) иода в 20 мл хлористого метилена добавляли 2,59 г (1,5 ммоль) трифенилфосфина. Затем добавляли 1,48 г (3,3 ммоль) имидазола. После добавляли 1 г (1 ммоль) феноксиуксусной кислоты **1b**, перемешивали при комнатной температуре 5 мин и добавляли 2,05 г (3 ммоль) смеси спиртов 4-гидроксиметил-1,3-диоксолана **12a** и 5-гидрокси-1,3-диоксана **12b**. Реакция протекала при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ, ГХ/МС) реакционную массу отмывали HCl (2 н) 2 раза, затем водой до нейтральной среды и осушали Na₂SO₄, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли КХ элюент петролейный эфир-этилацетат.

По данной методике получено следующее соединение:

1,3-диоксолан-4-илметилфеноксиацетат (13a)



Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 70%. Жидкость. $T_{\text{кип}} = 172 \text{ }^\circ\text{C}$ (3 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.54-3.84 дд (C^5H_2 , $^2J 8.2$ $^3J 7.2$), 4.04 дд (C^4H_1 , $^2J 7.2$ $^3J 8.2$ $^3J 4.1$), 4.17 д (C^6H_2 , $^2J 4.1$, $^3J 7.2$), 4.61 дд (C^{10}H_2 , $^2J 9.8$), 4.84 д (C^2H_2 , $^2J 6.3$), 6.8 – 7.3 (5H, Ph-). ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 62.20 (C^6), 65.07 (C^{10}), 71.52 (C^5), 74.60 (C^4), 95.35 (C^2), 114.56-129.59 (Ph-), 120.01 (C^{15}), 157.40 (C^{12}), 168.59 (C^8). Масс-спектр m/e , ($I_{\text{отн}}$, %): M^+ 238 (18), 144 (100), 107 (60), 77 (72), 73 (20), 57 (16), 51 (14).

3.2 Экспериментальная часть к главе 2.1.2

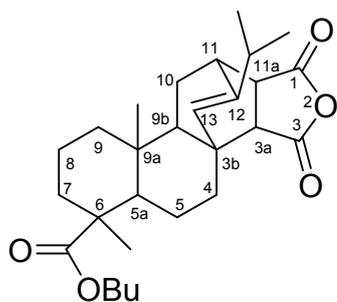
Общая методика взаимодействия хлорангидрида МПК и АК со спиртами и фенолами.

Алкоголяты натрия **22a-h** получали взаимодействием соответствующего спирта или фенола с металлическим натрием в толуоле или хлористом метиле.

К 16.5 ммоль хлорангидрида МПК **20** или АК **20** в 100 мл толуола при интенсивном перемешивании прибавили суспензию 2.51 г (20.6 ммоль) алкоголята натрия **22a-h** при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 3 ч, отделили осадок хлорида натрия, толуольный раствор промыли водой, сушили Na_2SO_4 , растворитель удалили. Смолообразный некристаллизующийся остаток желто-коричневого цвета сушили в вакууме над P_2O_5 .

По данной методике синтезированы и выделены:

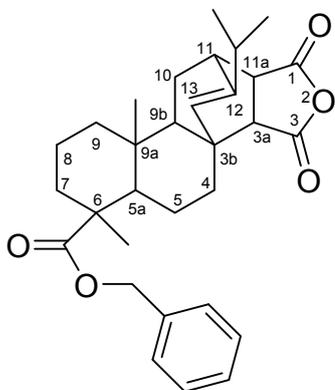
Бутиловый эфир малеопимаровой кислоты (23a)



^1H ЯМР спектр (CDCl_3), δ , ppm: 0.60 s (3H, C^{17}H_3), 1.00 d (3H, C^{15}H_3 , $J = 6.9$ Hz), 0.96 d (3H, C^{16}H_3 , $J = 6.4$ Hz), 1.17 s (3H, C^{18}H_3), 1.21–1.91 m (16H, 2'-H, 3'-H, 4-H, 5-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 1.25 t (3H, C^{23}H_3 , $J =$

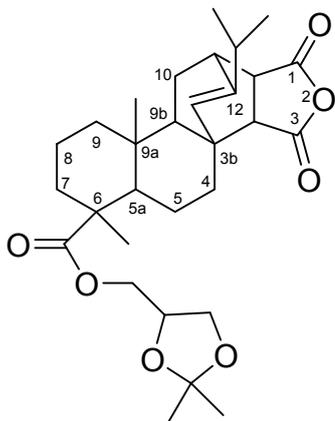
7.1 Hz) 2.26 квинт (1H, 5a-H, $J = 6.7$ Hz), 2.54 d.t (1H, 9b-H, $J = 3.0, 13.8$ Hz), 2.73 d (1H, 3a-H, $J = 8.7$ Hz), 3.09 d.d. (1H, 11-H, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 3.98 d (1H, 11a-H, $J = 9$ Hz), 4.15 q (2H, OCH₂, $J = 7.1$ Hz), 5.54 s (1H, 13-H). ¹³C ЯМР спектр (CDCl₃), δC, ppm: 14.28 (C17), 15.56 (C18), 16.71 (C24), 17.02 (C8), 19.77 (C 23), 19.96 (C16), 20.57 (C15), 21.56 (C5), 27.23 (C10), 32.77 (C14), 34.83 (C4), 35.68 (C11), 36.64 (C7), 36.94 (C9a), 37.68 (C22), 38.04 (C9), 40.48 (C3b), 45.67 (C11a), 46.87 (C6), 49.38 (C5a), 53.07 (C3a), 53.28 (C9a), 60.61 (C21), 125.18 (C13), 148.08 (C12), 171.04 (C1), 172.72 (C3), 178.52 (C19). Найдено, %: C 71.90; H 8.00. C₂₄H₃₂O₅. Вычислено, %: C 71.93; H 8.10.

Бензиловый эфир малеопимаровой кислоты (23c)

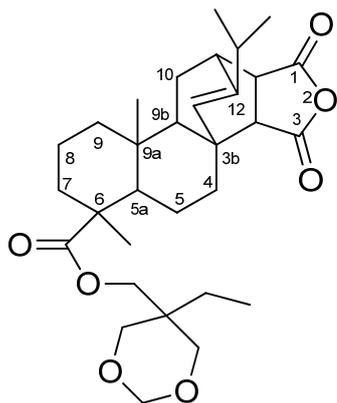


Выход 0.42 g (99%). Аморфное вещество. Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0.61 s (3H, C¹⁷H₃), 0.98 d (3H, C¹⁶H₃, $J = 6.4$ Hz), 1.12 d (3H, C¹⁵H₃, $J = 6.9$ Hz), 1.17 s (3H, C¹⁸H₃), 1.21–1.91 m (12H, 4-H, 5-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 2.26 квинт (1H, 5a-H, $J = 6.7$ Hz), 2.54 d.t (1H, 9b-H, $J = 3.0, 13.8$ Hz), 2.73 d (1H, 3a-H, $J = 8.7$ Hz), 3.11 d.d. (1H, 11-H, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 3.98 d (1H, 11a-H, $J = 9$ Hz), 5.07 q (2H, OCH₂, $J = 7.1$ Hz), 5.51 s (1H, 13-H), 7.26–7.33 (5H, Ph). ¹³C ЯМР спектр (CDCl₃), δC, ppm: 14.28 (C17), 15.56 (C18), 16.71 (C24), 17.02 (C8), 19.77 (C 23), 19.96 (C16), 20.57 (C15), 21.56 (C5), 27.23 (C10), 32.77 (C14), 34.83 (C4), 35.68 (C11), 36.64 (C7), 36.94 (C9a), 37.68 (C22), 38.04 (C9), 40.48 (C3b), 45.67 (C11a), 46.87 (C6), 49.38 (C5a), 53.07 (C3a), 53.28 (C9a), 66.32 (C21), 124.77 (C13), 128.49 (C2', C6'), 128.06 (C4'), 127.73 (C3', C5'), 136.30 (C1'), 148.31 (C12), 171.00 (C1), 172.78 (C3), 178.20 (C19). Найдено, %: C 75.90; H 7.89. C₃₁H₃₈O₅. Вычислено, %: C 75.89; H 7.81.

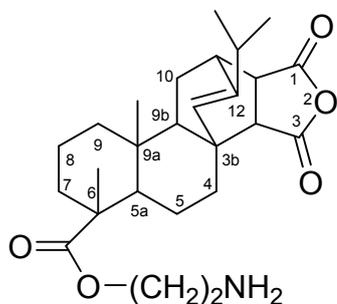
(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метилловый эфир малеотимаровой кислоты (23d)



Выход 70%. т. пл. = 60 °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0.60 s (3H, C^{17}H_3), 1.00 d (3H, C^{15}H_3 , $J = 6.9$ Hz), 0.96 d (3H, C^{16}H_3 , $J = 6.4$ Hz), 1.17 s (3H, C^{18}H_3), 1.21–1.91 m (12H, 4-Н, 5-Н, 7-Н, 8-Н, 9-Н, 10-Н), 1.25 t (3H, C^{23}H_3 , $J = 7.1$ Hz), 1.32 (s, 3H, 2'-Me), 1.40 (s, 3H, 2'-Me), 2.26 квинт (1H, 5a-Н, $J = 6.7$ Hz), 2.54 d.t (1H, 9b-Н, $J = 3.0, 13.8$ Hz), 2.73 d (1H, 3a-Н, $J = 8.7$ Hz), 3.09 d d. (1H, 11-Н, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 3.98 d (1H, 11a-Н, $J = 9$ Hz), 3.73 (t, 1H, 5'-H^a, $^2J 6.7$ Hz, $^3J 14.5$ Hz), 4.11 (t, 1H, 5'-H^b, $^2J 6.9$ Hz, $^3J 14.6$ Hz), 4.17–4.23 (m, 1H, 4'-H), 4.15 q (2H, OCH_2 , $J = 7.1$ Hz), 5.54 s (1H, 13-Н). ^{13}C ЯМР спектр (CDCl_3), δC , ppm: 14.28 (C17), 15.56 (C18), 16.71 (C24), 17.02 (C8), 19.77 (C 23), 19.96 (C16), 20.57 (C15), 21.56 (C5), 26.58 (C-2''), 27.23 (C10), 32.77 (C14), 34.83 (C4), 35.68 (C11), 36.64 (C7), 36.94 (C9a), 37.68 (C22), 38.04 (C9), 40.5 (C'-2), 40.48 (C3b), 45.67 (C11a), 46.87 (C6), 49.38 (C5a), 53.07 (C3a), 53.28 (C9a), 62.91 (C-6'), 65.70 (C-5'), 66.32 (C21), 76.18 (C-4'), 109.31 (C-2') 124.77 (C13), 148.31 (C12), 171.00 (C1), 172.78 (C3), 178.20 (C19). Найдено, %: С 70.00; Н 8.29. $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_7$. Вычислено, %: С 70.01; Н 8.23.

(5-Этил-1,3-диоксан-5-ил)метилловый эфир малеопимаровой кислоты (23e)

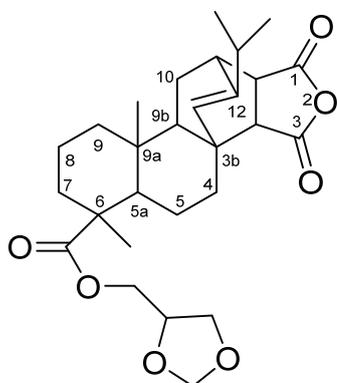
Выход 70%. т. пл. = 60 °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0.60 s (3H, C^{17}H_3), 0.62 (t, 3H, Me-9', 3J 7.6), 1.00 d (3H, C^{15}H_3 , $J = 6.9$ Hz), 0.96 d (3H, C^{16}H_3 , $J = 6.4$ Hz), 1.06–1.17 (m, 2H, H-8'), 1.17 s (3H, C^{18}H_3), 1.21–1.91 m (12H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 1.25 t (3H, C^{23}H_3 , $J = 7.1$ Hz), 2.26 квинт (1H, 5a-H, $J = 6.7$ Hz), 2.54 d.t (1H, 9b-H, $J = 3.0, 13.8$ Hz), 2.73 d (1H, 3a-H, $J = 8.7$ Hz), 3.09 d d. (1H, 11-H, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 3.57 (s, H-2'), 3.61 (s, 4H, H-4', H-6'), 3.98 d (1H, 11a-H, $J = 9$ Hz), 4.15 q (2H, OCH_2 , $J = 7.1$ Hz), 5.54 s (1H, 13-H). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δC , ppm: 6.86 (C-9'), 14.28 (C17), 15.56 (C18), 16.71 (C24), 17.02 (C8), 19.77 (C 23), 19.96 (C16), 20.18 (C-8'), 23.59 (C-5'), 20.57 (C15), 21.56 (C5), 27.23 (C10), 32.77 (C14), 34.83 (C4), 35.68 (C11), 36.64 (C7), 36.94 (C9a), 37.68 (C22), 38.04 (C9), 40.5 (C'-2), 40.48 (C3b), 45.67 (C11a), 46.87 (C6), 49.38 (C5a), 53.07 (C3a), 53.28 (C9a), 62.15 (C-7'), 64.96 (C-4' + C-6'), 98.01 (C-2'), 66.32 (C21), 124.77 (C13), 148.31 (C12), 171.00 (C1), 172.78 (C3), 178.20 (C19). Найдено, %: C 70.48; H 8.41. $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_7$. Вычислено, %: C 70.43; H 8.39.

2-Аминоэтиловый эфир малеопимаровой кислоты (23h)

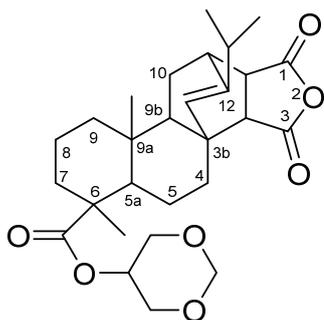
Выход 63 %. т. пл. = 137 °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), 0.60 s (3H, C^{17}H_3), 1.00 d (3H, C^{15}H_3 , $J = 6.9$ Hz), 0.96 d (3H, C^{16}H_3 , $J = 6.4$ Hz), 1.17 s (3H, C^{18}H_3), 1.21–1.91 m (12H, 4-H, 5-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 1.25 t (3H, C^{23}H_3 , $J = 7.1$ Hz), 2.26 квинт (1H, 5a-H, $J = 6.7$ Hz), 2.54 d.t (1H, 9b-H, $J = 3.0, 13.8$

H_z), 2.73 d (1H, 3a-H, $J = 8.7$ Hz), 3.09 d d. (1H, 11-H, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 3.98 d (1H, 11a-H, $J = 9$ Hz), 3.15-3.18 (m, 2H, 2'-H), 4.31-4.34 (m, 2H, OCH₂), 5.54 s (1H, 13-H), 8.75 (brs, 2H, NH₂). ¹³C ЯМР спектр (CDCl₃), δC, ppm: 14.28 (C17), 15.56 (C18), 16.71 (C24), 17.02 (C8), 19.77 (C 23), 19.96 (C16), 20.57 (C15), 21.56 (C5), 27.23 (C10), 32.77 (C14), 34.83 (C4), 35.68 (C11), 36.64 (C7), 36.94 (C9a), 37.68 (C22), 38.04 (C9), 40.48 (C3b), 40.5 (C'-2), 45.67 (C11a), 46.87 (C6), 49.38 (C5a), 53.07 (C3a), 53.28 (C9a), 67.1 (C'-1), 66.32 (C21), 124.77 (C13), 148.31 (C12), 171.00 (C1), 172.78 (C3), 178.20 (C19). Найдено, %: С 70.45; Н 8.43 N, 3.19. C₂₆H₃₇NO₅. Вычислено, %: С 70.40; Н 8.41; N, 3.16.

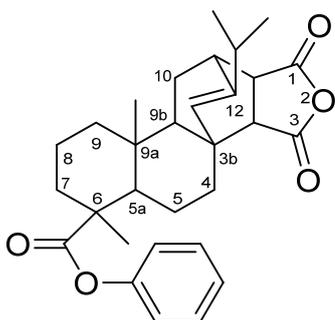
(1,3-Диоксолан-4-ил)метилловый эфир малеопимаровой кислоты(23f)



Выход 70%. т. пл. = 131 °С. Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0.60 s (3H, C¹⁷H₃), 1.00 d (3H, C¹⁵H₃, $J = 6.9$ Hz), 0.96 d (3H, C¹⁶H₃, $J = 6.4$ Hz), 1.17 s (3H, C¹⁸H₃), 1.21–1.91 m (12H, 4-H, 5-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 1.25 t (3H, C²³H₃, $J = 7.1$ Hz), , 2.26 квинт (1H, 5a-H, $J = 6.7$ Hz), 2.54 d.t (1H, 9b-H, $J = 3.0, 13.8$ Hz), 2.73 d (1H, 3a-H, $J = 8.7$ Hz), 3.09 d d. (1H, 11-H, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 3.98 d (1H, 11a-H, $J = 9$ Hz), 3.73 (t, 1H, 5'-H^a, $^2J 6.7$ Hz, $^3J 14.5$ Hz), 4.11 (t, 1H, 5'-H^b, $^2J 6.9$ Hz, $^3J 14.6$ Hz), 4.17–4.23 (m, 1H, 4'-H), 4.15 q (2H, OCH₂, $J = 7.1$ Hz), 5.54 s (1H, 13-H). ¹³C ЯМР спектр (CDCl₃), δC, ppm: 14.28 (C17), 15.56 (C18), 16.71 (C24), 17.02 (C8), 19.77 (C 23), 19.96 (C16), 20.57 (C15), 21.56 (C5), 27.23 (C10), 32.77 (C14), 34.83 (C4), 35.68 (C11), 36.64 (C7), 36.94 (C9a), 37.68 (C22), 38.04 (C9), 40.5 (C'-2), 40.48 (C3b), 45.67 (C11a), 46.87 (C6), 49.38 (C5a), 53.07 (C3a), 53.28 (C9a), 62.91 (C-6'), 65.70 (C-5'), 66.32 (C21), 76.18 (C-4'), 109.31 (C-2')124.77 (C13), 148.31 (C12), 171.00 (C1), 172.78 (C3), 178.20 (C19). Найдено, %: С 69.05; Н 7.81. C₂₈H₃₈O₇. Вычислено, %: С 69.11; Н 7.87.

(1,3-Диоксан-5-ил)овый эфир малеопимаровой кислоты (23g)

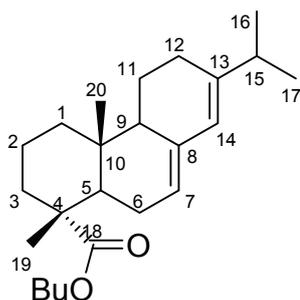
Выход 70%. т. пл. = 131 °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0.60 s (3H, C^{17}H_3), 1.00 d (3H, C^{15}H_3 , $J = 6.9$ Hz), 0.96 d (3H, C^{16}H_3 , $J = 6.4$ Hz), 1.17 s (3H, C^{18}H_3), 1.21–1.91 m (12H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 1.25 t (3H, C^{23}H_3 , $J = 7.1$ Hz), 2.26 квинт (1H, 5a-H, $J = 6.7$ Hz), 2.54 d.t (1H, 9b-H, $J = 3.0, 13.8$ Hz), 2.73 d (1H, 3a-H, $J = 8.7$ Hz), 3.09 d d. (1H, 11-H, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 3.57 (s, H-2'), 3.61 (s, 4H, H-4', H-6'), 3.98 d (1H, 11a-H, $J = 9$ Hz), 4.15 q (2H, OCH_2 , $J = 7.1$ Hz), 5.54 s (1H, 13-H). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δC , ppm: 14.28 (C17), 15.56 (C18), 16.71 (C24), 17.02 (C8), 19.77 (C 23), 19.96 (C16), 23.59 (C-5'), 20.57 (C15), 21.56 (C5), 27.23 (C10), 32.77 (C14), 34.83 (C4), 35.68 (C11), 36.64 (C7), 36.94 (C9a), 37.68 (C22), 38.04 (C9), 40.5 (C'-2), 40.48 (C3b), 45.67 (C11a), 46.87 (C6), 49.38 (C5a), 53.07 (C3a), 53.28 (C9a), 64.96 (C-4' + C-6'), 98.01 (C-2'), 66.32 (C21), 124.77 (C13), 148.31 (C12), 171.00 (C1), 172.78 (C3), 178.20 (C19). Найдено, %: C 69.05; H 7.81. $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_7$. Вычислено, %: C 69.11; H 7.87.

Фениловый эфир малеопимаровой кислоты (23b)

Выход 75%. т.пл. = 92°С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , ppm: 0.60 s (3H, C^{17}H_3), 1.00 d (3H, C^{15}H_3 , $J = 6.9$ Hz), 0.96 d (3H, C^{16}H_3 , $J = 6.4$ Hz), 1.17 s (3H, C^{18}H_3), 1.21–1.91 m (12H, 4-H, 5-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 1.25 t (3H, C^{23}H_3 , $J = 7.1$ Hz) 2.26 квинт (1H, 5a-H, $J = 6.7$ Hz), 2.54 d.t (1H, 9b-H, $J = 3.0, 13.8$ Hz), 2.73 d (1H, 3a-H, $J = 8.7$ Hz), 3.09 d d. (1H, 11-H, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 3.98 d (1H, 11a-H, $J = 9$ Hz), 5.54 s (1H, 13-H) ? 1-7.21 m (5H, Ph). ^{13}C ЯМР спектр (CDCl_3),

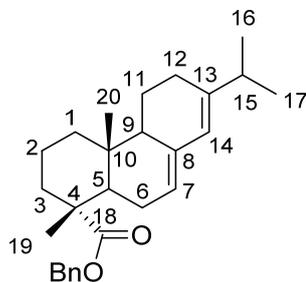
δC , ppm: 14.28 (C17), 15.56 (C18), 16.71 (C24), 17.02 (C8), 19.77 (C 23), 19.96 (C16), 20.57 (C15), 21.56 (C5), 27.23 (C10), 32.77 (C14), 34.83 (C4), 35.68 (C11), 36.64 (C7), 36.94 (C9a), 37.68 (C22), 38.04 (C9), 40.48 (C3b), 45.67 (C11a), 46.87 (C6), 49.38 (C5a), 53.07 (C3a), 53.28 (C9a), 66.32 (C21), 124.77 (C13), 128.49 (C2',C6'), 128.06 (C4'), 127.73 (C3',C5'), 136.30 (C1'), 148.31 (C12), 171.00 (C1), 172.78 (C3), 178.20 (C19).

Бутиловый эфир абиетиновой кислоты (24a)



Выход 60%, Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.83 (s, 3H, 20-Me), 0.91 (t, 3H, J 7.2 Hz 4'-Me), 1.00 (d, J 4.0 Hz, 3H,16-H), 1.02 (d, J 3.2 Гц, 3H,17-H), 1.21–1.81 (m, 12H, 1-H, 2-H, 3-H, 6-H, 11-H, 12-H), 1.27 (s, 3H, 19-Me), 1.40-1.57 (m, 4H, 2',3'-H), 4.06-4.14 (m, 2H, OCH_2), 5.39 (s, 1H, 7-H), 5.77 (s, 1H, 14-H). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δC , ppm: 13.8 (C'-4), 14.0 (C-20), 16.8 (C-19), 18.0 (C-2), 18.9 (C'-3), 20.9 (C-16), 21.4 (C-17), 22.5 (C-11), 25.6 (C-6), 27.4 (C-12), 31.1 (C'-2), 34.5 (C-10), 34.9 (C-15), 37.2 (C-3), 38.3(C-1), 44.9 (C-5), 46.3 (C-4), 50.9 (C-9), 65.6 (C'-1), 120.5 (C-7), 122.4 (C-14), 135.8 (C-8), 145.1 (C-13), 177.4 (C-18). Найдено, %: C 80.35; H 10.65. $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 80.39; H 10.68.

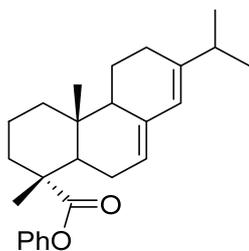
Бензиловый эфир абиетиновой кислоты (24c)



Выход 60%, аморфное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.83 (s, 3H, 20-Me), 1.00 (d, J 4.0 Hz, 3H,16-H), 1.02 (d, J 3.2 Гц, 3H,17-H), 1.27 (s, 3H, 19-Me), 1.21–1.81 (m, 12H, 1-H, 2-H, 3-H, 6-H, 11-H, 12-H), 5.34 (s, 2H, OCH_2), 5.39 (s, 1H, 7-H), 5.77 (s, 1H, 14-H), 7.25-7.33 (m, 5H, Ph). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δC , ppm: 14.0 (C-20), 16.8 (C-19), 18.0 (C-2), 20.9

(C-16), 21.4 (C-17), 22.5 (C-11), 25.6 (C-6), 27.4 (C-12), 34.5 (C-10), 34.9 (C-15), 37.2 (C-3), 38.3(C-1), 44.9 (C-5), 46.3 (C-4), 50.9 (C-9), 67.0 (C'-1), 120.5 (C-7), 122.4 (C-14), 127.1 (C''-2, C''-6, Ph), 127.9 (C''-3, C''-5, Ph), 128.1 (C''-4 Ph), 135.8 (C-8), 136.1 (C''-1 Ph), 45.1 (C-13), 177.9 (C-18). Найдено, %: С 82.65; Н 8.17. $C_{27}H_{36}O_2$. Вычислено, %: С 82.60; Н 8.15.

Фениловый эфир абиетиновой кислоты (24b)

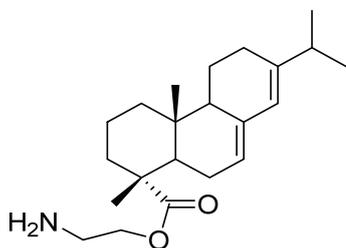


Выход 70%, аморфное вещество желто-коричневого цвета.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.83 (s, 3H, 20-Me), 1.00 (d, J 4.0 Hz, 3H, 16-H), 1.02 (d, J 3.2 Гц, 3H, 17-H), 1.27 (s, 3H, 19-Me), 1.21–1.81 (m, 12H, 1-H, 2-H, 3-H, 6-H, 11-H, 12-H), 5.39 (s, 1H, 7-H), 5.77 (s, 1H, 14-H), 7.05-7.33 (m, 5H, Ph).

Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δC , ppm: 14.0 (C-20), 16.8 (C-19), 18.0 (C-2), 20.9 (C-16), 21.4 (C-17), 22.5 (C-11), 25.6 (C-6), 27.4 (C-12), 34.5 (C-10), 34.9 (C-15), 37.2 (C-3), 38.3(C-1), 44.9 (C-5), 46.3 (C-4), 50.9 (C-9), 120.5 (C-7), 122.4 (C-14), 121.6 (C''-2, C''-6, Ph), 125.5 (C''-4 Ph), 129.4 (C''-3, C''-5, Ph), 135.8 (C-8), 151.3 (C''-1 Ph), 45.1 (C-13), 176.3 (C-18). Найдено, %: С 82.46; Н 8.47. $C_{26}H_{34}O_2$. Вычислено, %: С 82.49; Н 8.45.

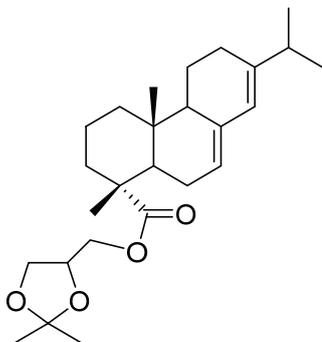
2-Аминоэтиловый эфир абиетиновой кислоты (24h)



Выход 72%, Т. пл. = 80°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.83 (s, 3H, 20-Me), 1.00 (d, J 4.0 Hz, 3H, 16-H), 1.02 (d, J 3.2 Гц, 3H, 17-H), 1.27 (s, 3H, 19-Me), 1.21–1.81 (m, 12H, 1-H, 2-H, 3-H, 6-H, 11-H, 12-H), 3.15-3.18 (m, 2H, 2'-H), 4.31-4.34 (m, 2H, OCH_2), 5.39 (s, 1H, 7-H), 5.77 (s, 1H, 14-H), 8.71 (brs, 2H, NH_2). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δC , ppm: 14.0 (C-20), 16.8 (C-19), 18.0 (C-2), 20.9 (C-16), 21.4 (C-17), 22.5 (C-11), 25.6 (C-6), 27.4 (C-12), 40.5 (C'-2),

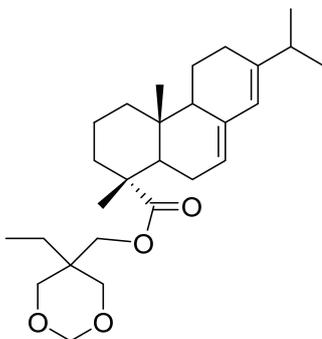
34.5 (C-10), 34.9 (C-15), 37.2 (C-3), 38.3(C-1), 44.9 (C-5), 46.3 (C-4), 50.9 (C-9), 67.1 (C'-1), 120.5 (C-7), 122.4 (C-14), 135.8 (C-8), 145.1 (C-13), 177.9 (C-18). Найдено, %: С 76.46; Н 10.27; N 4.00. $C_{22}H_{35}NO_2$. Вычислено, %: С 76.48; Н 10.21; N 4.05.

(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиловый эфир абиетиновой кислоты (24d)



Выход 48%, Т. пл. = 44°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.83 (s, 3H, 20-Me), 1.00 (d, J 4.0 Hz, 3H, 16-H), 1.02 (d, J 3.2 Гц, 3H, 17-H), 1.27 (s, 3H, 19-Me), 1.21–1.81 (m, 12H, 1-H, 2-H, 3-H, 6-H, 11-H, 12-H), 1.32 (s, 3H, 2'-Me), 1.40 (s, 3H, 2''-Me), 3.55 (dd, 6'-H^a, 2J 10.6 Hz, 3J 4.0 Hz), 3.66 (dd, 1H, 6-H^b, 2J 11.6 Hz, 3J 4.3 Hz), 3.73 (t, 1H, 5'-H^a, 2J 6.7 Hz, 3J 14.5 Hz), 4.11 (t, 1H, 5'-H^b, 2J 6.9 Hz, 3J 14.6 Hz), 4.17–4.23 (m, 1H, 4'-H), 5.39 (s, 1H, 7-H), 5.77 (s, 1H, 14-H). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δC , ppm: 14.0 (C-20), 16.8 (C-19), 18.0 (C-2), 20.9 (C-16), 21.4 (C-17), 22.5 (C-11), 25.17 (C-2''), 25.6 (C-6), 26.58 (C-2'), 27.4 (C-12), 40.5 (C'-2), 34.5 (C-10), 34.9 (C-15), 37.2 (C-3), 38.3(C-1), 44.9 (C-5), 46.3 (C-4), 50.9 (C-9), 62.91 (C-6'), 65.70 (C-5'), 76.18 (C-4'), 109.31 (C-2') 120.5 (C-7), 122.4 (C-14), 135.8 (C-8), 145.1 (C-13), 177.9 (C-18). Найдено, %: С 74.92; Н 9.65. $C_{26}H_{40}O_4$. Вычислено, %: С 74.96; Н 9.68.

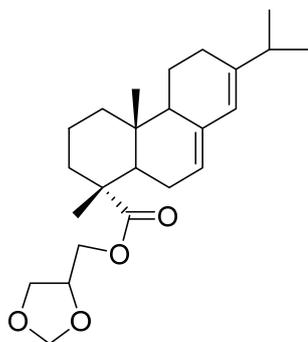
(5-Этил-1,3-диоксан-5-ил)метиловый эфир абиетиновой кислоты (24e)



Выход 70%; желтое аморфное вещество. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.62 (t, 3H, Me-9', 3J 7.6), 0.83 (s, 3H, 20-Me), 1.00 (d, J 4.0

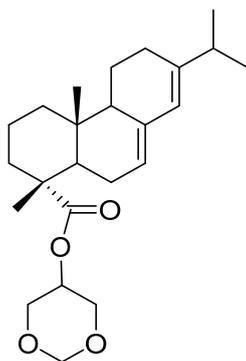
Hz, 3H,16-H), 1.02 (d, J 3.2 Гц, 3H,17-H), 1.06–1.17 (m, 2H, H-8'), 1,27 (s, 3H, 19-Me), 1.21–1.81 (m, 12H, 1-H, 2-H, 3-H, 6-H, 11-H, 12-H), 3.39 (d, 2H, H-7'), 3.57 (s, H-2'), 3.61 (s, 2H, H-4'), 3.66 (dd, 1H, 6-H^b, 2J 11.6 Hz, 3J 4.3 Hz), 5,39 (s, 1H, 7-H), 5.77 (s, 1H, 14-H). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δC , ppm: 6.86 (C-9'), 14.0 (C-20), 16.8 (C-19), 18.0 (C-2), 20.18 (C-8'), 20.9 (C-16), 21.4 (C-17), 22.5 (C-11), 23.59 (C-5'), 25.6 (C-6), 26.58 (C-2''), 27.03 (C2'), 27.4 (C-12), 36.81 (C-5), 34.5 (C-10), 34.9 (C-15), 37.2 (C-3), 38.3(C-1), 44.9 (C-5), 46.3 (C-4), 50.9 (C-9), 62.15 (C-7'), , 64.96 (C-4' + C-6'), 76.18 (C-4'), 98.01 (C-2'), 120.5 (C-7), 122.4 (C-14), 135.8 (C-8), 145.1 (C-13), 177.9 (C-18). Найдено, %: С 75.34; Н 9.87. $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 75.31; Н 9.83.

(1,3-Диоксолан-4-ил)метиловый эфир абиетиновой кислоты (24f)



Выход 70%; желтое аморфное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 (s, 3H, 20-Me), 1.00 (d, J 4.0 Hz, 3H,16-H), 1.02 (d, J 3.2 Гц, 3H,17-H), 1,27 (s, 3H, 19-Me), 1.21–1.81 (m, 12H, 1-H, 2-H, 3-H, 6-H, 11-H, 12-H), 3.55 (dd, 6'-H^a, 2J 10.6 Hz, 3J 4.0 Hz), 3.66 (dd, 1H, 6-H^b, 2J 11.6 Hz, 3J 4.3 Hz), 3.73 (t, 1H, 5'-H^a, 2J 6.7 Hz, 3J 14.5 Hz), 4.11 (t, 1H, 5'-H^b, 2J 6.9 Hz, 3J 14.6 Hz), 4.17–4.23 (m, 1H, 4'-H), 5,39 (s, 1H, 7-H), 5.77 (s, 1H, 14-H). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δC , ppm: 14.0 (C-20), 16.8 (C-19), 18.0 (C-2), 20.9 (C-16), 21.4 (C-17), 22.5 (C-11), 25.6 (C-6), 27.4 (C-12), 40.5 (C'-2), 34.5 (C-10), 34.9 (C-15), 37.2 (C-3), 38.3(C-1), 44.9 (C-5), 46.3 (C-4), 50.9 (C-9), 62.91 (C-6'), 65.70 (C-5'), 76.18 (C-4'), 109.31 (C-2')120.5 (C-7), 122.4 (C-14), 135.8 (C-8), 145.1 (C-13), 177.9 (C-18). Найдено, %: С 74.10; Н 9.30. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 74.16; Н 9.34.

1,3-Диоксан-5-иловый эфир абиетиновой кислоты (24g)



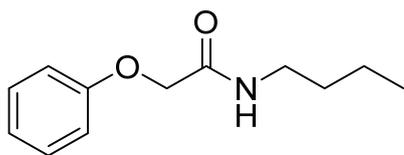
Выход 70%; желтое аморфное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 (s, 3H, 20-Me), 1.00 (d, J 4.0 Hz, 3H, 16-H), 1.02 (d, J 3.2 Гц, 3H, 17-H), 1.27 (s, 3H, 19-Me), 1.21–1.81 (m, 12H, 1-H, 2-H, 3-H, 6-H, 11-H, 12-H), 3.66 (dd, 1H, 6-H^b, 2J 11.6 Hz, 3J 4.3 Hz), 4.11 (d, 4H, H-4', H-6' 2J 3.3), 4.92–4.99 (d, 2H, H-2' 2J 3.3), 4.91 (d, 1H, H-5' 2J 6.3, 3J 2.8), 5.39 (s, 1H, 7-H), 5.77 (s, 1H, 14-H). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δC , ppm: 14.0 (C-20), 16.8 (C-19), 18.0 (C-2), 20.9 (C-16), 21.4 (C-17), 22.5 (C-11), 25.6 (C-6), 27.4 (C-12), 36.81 (C-5), 34.5 (C-10), 34.9 (C-15), 37.2 (C-3), 38.3 (C-1), 44.9 (C-5), 46.3 (C-4), 50.9 (C-9), 66.12 (C-5'), 66.74 (C-4'+C-6'), 76.18 (C-4'), 95.51 (C-2'), 120.5 (C-7), 122.4 (C-14), 135.8 (C-8), 145.1 (C-13), 177.9 (C-18). Найдено, %: C 74.10; H 9.30. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 74.16; H 9.34.

3.3 Экспериментальная часть к главе 2.1.3

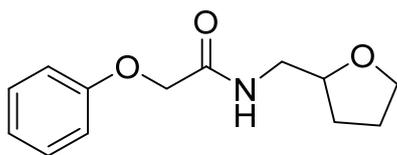
Общая методика синтеза сложных амидов фармакозначимых карбоновых кислот.

К смеси 2,51 г (1,5 ммоль) иода в 20 мл хлористого метилена добавляли 2,59 г (1,5 ммоль) трифенилфосфина. Затем добавляли 1,48 г (3,3 ммоль) имидазола. После добавляли 1 г (1 ммоль) феноксиуксусной кислоты **1b**, перемешивали при комнатной температуре 5 мин и добавляли 1,5 ммоль амина (0,72 г бутиламина **14**; 1 г тетрагидрофуруриамин **15**). Реакция протекала при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ, ГХ/МС) реакционную массу отмывали HCl (2 н) 2 раза, затем водой до нейтральной среды и осушали Na_2SO_4 , затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли КХ элюент петролейный эфир-этилацетат.

По данной методике получены следующие соединения:

N-бутил-2-феноксиацетамид (**16**)

Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 95%. Масляная жидкость. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 25°C) δ : 7,99 (т, 1H, $J=5,6$ Гц, CONH), 7,66 (т, 2H, $J=5,6$ Гц, CONH), 7,18 (дт, 2H, $J=1,6$ Гц, 8 Гц, Ar-H), 7,04 (дд, 2H, $J=1,6$ Гц, 8 Гц, Ar-H), 6,96-6,87 (м, 7H, Ar-- H), 4,43 (с, 4H, Ar-O-CH₂-CO), 4,19 (с, 2H, Ar-O-CH₂-CO), 4,06 (с, 4H, Ar-CH₂-Ar), 3,13-3,05 (м, 6H, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 1,43- 1,31 (м, 6H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1,28-1,16 (м, 6H, NH-CH. sub.2-CH₂-CH₂-CH₃), 0,82 (т, 9H, $J=7,6$ Гц, NH-CH₂-CH₃). .2-CH₂-CH₃). ^{13}C ЯМР: 167,3, 155,4, 154,4, 133,4, 130,3, 128,8, 128,5, 127,5, 124,3, 121,0, 111,8, 38,0, 31,2, 29,3, 19,5, 13,6; Масс-спектр: ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 646,42.

2-фенокси-*N*-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)ацетамид (**17**)

Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 80%. Масло. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 25°C) δ : 7,99 (т, 1H, $J=5,6$ Гц, CONH), 7,66 (т, 2H, $J=5,6$ Гц, CONH), 7,18 (дт, 2H, $J=1,6$ Гц, 8 Гц, Ar-H), 7,04 (дд, 2H, $J=1,6$ Гц, 8 Гц, Ar-H), 6,96-6,87 (м, 7H, Ar-- H), 4,43 с (2H, Ar-O-CH₂-CO), 4,3-34-4,37 м (1H, H-2), 3,70-3,80 м (2H, H-5), 3,25-3,50 м (2H, NH-CH₂), 1,80-1,92 М (4H, H-3, H-4). ЯМР ^{13}C , δC , м.д.: 25,6 (C4'), 33,2 (C3'), 67,0 (C2), 67,6 (C5), 45,7 (C1'), 85,1 (C2'), 114,70-129,7 (Ph-), 158,1 (C1, Ph), 168,6 (COO).

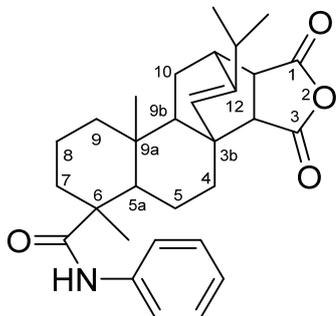
Общая методика взаимодействия хлорангидрида МПК с аминами

При комнатной температуре к раствору 1 ммоль хлорангидрида МПК **20** или АБК **21** в 10 мл хлористого метилена при интенсивном перемешивании добавили по каплям раствор 0,1 г (1 ммоль) триэтиламина и 1 ммоль соответствующего амина **28a-e** в 5 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали 3 ч, затем промывали 5% водным раствором HCl, водой, 5% водным раствором NaOH и снова водой. Органический слой сушили Na₂SO₄.

После этого удаляли из фильтрата растворитель, а полученные амиды перекристаллизовывали из смеси гексана и этанола.

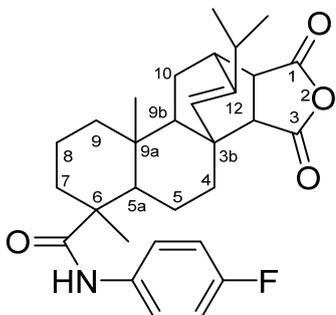
По данной методике синтезированы и выделены:

N-фениламид малеопимаровой кислоты (**30a**)



Выход 83%. т.пл. = 114°C. Спектр 1H ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0.60 s (3H, C¹⁷H₃), 1.00 d (3H, C¹⁵H₃, *J* = 6.9 Hz), 0.96 d (3H, C¹⁶H₃, *J* = 6.4 Hz), 1.17 s (3H, C¹⁸H₃), 1.21–1.91 m (12H, 4-H, 5-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 1.25 t (3H, C²³H₃, *J* = 7.1 Hz) 2.26 квинт (1H, 5a-H, *J* = 6.7 Hz), 2.54 d.t (1H, 9b-H, *J* = 3.0, 13.8 Hz), 2.73 d (1H, 3a-H, *J* = 8.7 Hz), 3.09 d.d. (1H, 11-H, *J* = 8.6, 3.0 Hz), 3.98 d (1H, 11a-H, *J* = 9 Hz), 5.54 s (1H, 13-H), 7.1–7.5m (5H, Ph), 6.8 brs (1H, NH). ¹³C ЯМР спектр (CDCl₃), δC, ppm: 14.28 (C17), 15.56 (C18), 16.71 (C24), 17.02 (C8), 19.77 (C 23), 19.96 (C16), 20.57 (C15), 21.56 (C5), 27.23 (C10), 32.77 (C14), 34.83 (C4), 35.68 (C11), 36.64 (C7), 36.94 (C9a), 37.68 (C22), 38.04 (C9), 40.48 (C3b), 45.67 (C11a), 46.87 (C6), 49.38 (C5a), 53.07 (C3a), 53.28 (C9a), 66.32 (C21), 124.77 (C13), 128.49 (C2',C6'), 128.06 (C4'), 127.73 (C3',C5'), 136.30 (C1'), 148.31 (C12), 171.00 (C1), 172.78 (C3), 176.69 (C19). Найдено, %: C 75.75; H 7.83 N, 2.92. C₃₀H₃₇NO₄ Вычислено, %: C 75.76; H 7.84; N, 2.94.

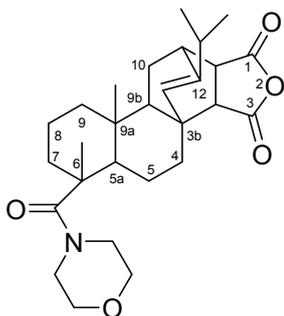
N-(*p*-Фтор)фениламид малеопимаровой кислоты (**30b**)



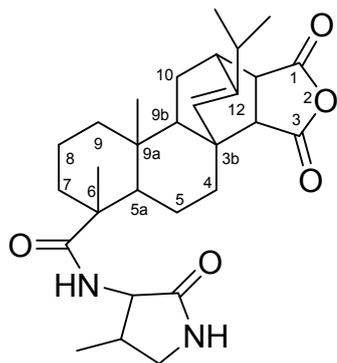
Выход 76%, аморфное вещество. Спектр 1H ЯМР (CDCl₃), δ, ppm: 0.60 s (3H, C¹⁷H₃), 1.00 d (3H, C¹⁵H₃, *J* = 6.9 Hz), 0.96 d (3H, C¹⁶H₃, *J* = 6.4 Hz), 1.17 s (3H, C¹⁸H₃), 1.21–1.91 m (12H, 4-H, 5-H, 7-H, 8-H, 9-H,

10-Н), 1.25 t (3H, $C^{23}H_3$, $J = 7.1\text{Hz}$) 2.26 квинт (1H, 5a-Н, $J = 6.7\text{ Hz}$), 2.54 d.t (1H, 9b-Н, $J = 3.0, 13.8\text{ Hz}$), 2.73 d (1H, 3a-Н, $J = 8.7\text{ Hz}$), 3.09 d d. (1H, 11-Н, $J = 8.6, 3.0\text{ Hz}$), 3.98 d (1H, 11a-Н, $J = 9\text{ Hz}$), 5.54 s (1H, 13-Н) 7.1-7.5m (4H, Ph), 6.8 brs (1H, NH). ^{13}C ЯМР спектр (CDCl_3), δC , ppm: 14.28 (C17), 15.56 (C18), 16.71 (C24), 17.02 (C8), 19.77 (C 23), 19.96 (C16), 20.57 (C15), 21.56 (C5), 27.23 (C10), 32.77 (C14), 34.83 (C4), 35.68 (C11), 36.64 (C7), 36.94 (C9a), 37.68 (C22), 38.04 (C9), 40.48 (C3b), 45.67 (C11a), 46.87 (C6), 49.38 (C5a), 53.07 (C3a), 53.28 (C9a), 66.32 (C21), 124.77 (C13), 128.49 (C2',C6'), 128.06 (C4'), 127.73 (C3',C5'), 136.30 (C1'), 148.31 (C12), 171.00 (C1), 172.78 (C3), 177.20 (C19). Найдено, %: C 73.02; H 7.33; F, 3.88; N, 2.82. $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{FNO}_4$. Вычислено, %: C 73.00; H 7.35; F, 3.85; N, 2.84.

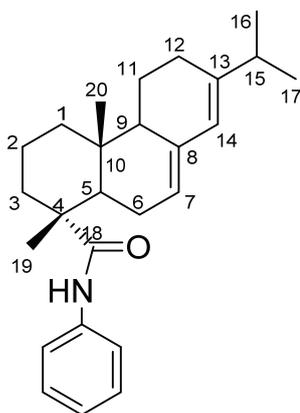
N-Морфолил амид малеопимаровой кислоты (**30c**)



Выход 54%. т.пл. = 80°C . Спектр ^1H ЯМР ^{13}C ЯМР спектр (CDCl_3), δ , ppm: 0.60 s (3H, $C^{17}H_3$), 1.00 d (3H, $C^{15}H_3$, $J = 6.9\text{ Hz}$), 0.96 d (3H, $C^{16}H_3$, $J = 6.4\text{ Hz}$), 1.17 s (3H, $C^{18}H_3$), 1.21-1.91 m (12H, 4-Н, 5-Н, 7-Н, 8-Н, 9-Н, 10-Н), 1.25 t (3H, $C^{23}H_3$, $J = 7.1\text{Hz}$) 2.26 квинт (1H, 5a-Н, $J = 6.7\text{ Hz}$), 2.54 d.t (1H, 9b-Н, $J = 3.0, 13.8\text{ Hz}$), 2.73 d (1H, 3a-Н, $J = 8.7\text{ Hz}$), 3.09 d d. (1H, 11-Н, $J = 8.6, 3.0\text{ Hz}$), 3.98 d (1H, 11a-Н, $J = 9\text{ Hz}$), 3.55-3.86 m (8H, 2'-Н, 3'Н, 5'-Н, 6'-Н), 5.54 s (1H, 13-Н). ^{13}C ЯМР спектр (CDCl_3), δC , ppm: 14.28 (C17), 15.56 (C18), 16.71 (C24), 17.02 (C8), 19.77 (C 23), 19.96 (C16), 20.57 (C15), 21.56 (C5), 27.23 (C10), 32.77 (C14), 34.83 (C4), 35.68 (C11), 36.64 (C7), 36.94 (C9a), 37.68 (C22), 38.04 (C9), 40.48 (C3b), 45.67 (C11a), 46.53 (C3',C5'), 46.87 (C6), 49.38 (C5a), 53.07 (C3a), 53.28 (C9a), 66.32 (C21), 66.91 (C2',C6'), 124.77 (C13), 148.31 (C12), 171.00 (C1), 172.78 (C3), 177.5 (C19). Найдено, %: C 70.18; H 8.13 N, 5.68. $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 70.13; $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{H}$ 8.12; N, 5.64.

N-(4-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амид малеотимаровой кислоты (**30e**)

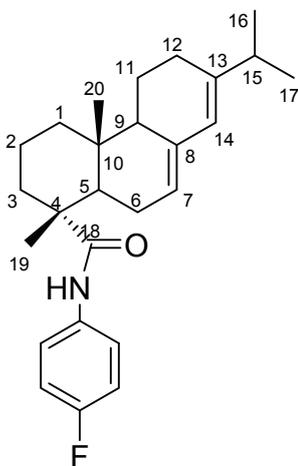
Выход 70%. т.пл. = 162°C. Спектр ^1H ЯМР ^1H ЯМР спектр (CDCl_3), δ , ppm: 0.60 s (3H, C^{17}H_3), 1.00 d (3H, C^{15}H_3 , $J = 6.9$ Hz), 0.96 d (3H, C^{16}H_3 , $J = 6.4$ Hz), 1.17 s (3H, C^{18}H_3), 1.21–1.91 m (12H, 4-H, 5-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 1.25 t (3H, C^{23}H_3 , $J = 7.1$ Hz), 1.38 s (3H, CH_3), 2.26 квинт (1H, 5a-H, $J = 6.7$ Hz), 2.54 d.t (1H, 9b-H, $J = 3.0, 13.8$ Hz), 2.57–2.63 m (1H, H-4'), 3.34–3.50 m (2H, H-5'), 2.73 d (1H, 3a-H, $J = 8.7$ Hz), 3.09 d.d. (1H, 11-H, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 3.98 d (1H, 11a-H, $J = 9$ Hz), 4.18–4.23 m (1H, H-3'), 5.54 s (1H, 13-H), 6.3 brs (1H, NH), 6.5 brs (1H, NH). ^{13}C ЯМР спектр (CDCl_3), δC , ppm: 14.28 (C17), 15.56 (C18), 16.71 (C24), 17.02 (C8), 19.77 (C 23), 19.96 (C16), 20.57 (C15), 21.56 (C5), 27.23 (C10), 32.77 (C14), 34.83 (C4), 35.68 (C11), 35.77 (C4'), 36.64 (C7), 36.94 (C9a), 37.68 (C22), 38.04 (C9), 40.48 (C3b), 45.67 (C11a), 46.52 (C5'), 46.87 (C6), 49.38 (C5a), 53.07 (C3a), 53.28 (C9a), 63.92 (C3'), 66.32 (C21), 124.77 (C13), 128.49 (C2',C6'), 128.06 (C4'), 127.73 (C3',C5'), 136.30 (C1'), 148.31 (C12), 171.00 (C1), 172.78 (C3), 176.03 (C2'), 178.20 (C19). Найдено, %: C 70.18; H 8.13 N, 5.68. $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 70.13; $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$ 8.12; N, 5.64.

N-фениламид абиетиновой кислоты (**29a**)

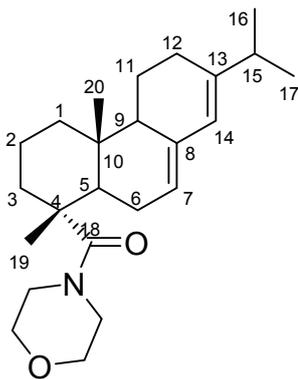
Выход 75%, т. пл. = 87°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86 (с, 3H, 20-Me), 1.00 (д, J 4.0 Гц 3H,16-H), 1.02 (д, J 3.2 Гц, 3H,17-H),

1,27 (с, 3H, 19-Me), 1.19-2.42 (м, 10H, 1-Н, 2-Н, 3-Н, 11-Н, 12-Н), 5,39 (с, 1H, 7-Н), 5.77 (с, 1H, 14-Н), 7.11 (с, 1H, NH), 7.28-7.34 (м, 2H, Ph), 7.49 (с, 1H, Ph), 7.52-7.54 (м, 2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , ppm: 14.0 (C-20), 16.8 (C-19), 18.0 (C-2), 20.9 (C-16), 21.4 (C-17), 22.5 (C-11), 25.6 (C-6), 27.4 (C-12), 34.5 (C-10), 34.9 (C-15), 37.2 (C-3), 38.3(C-1), 44.9 (C-5), 46.3 (C-4), 50.9 (C-9), 120.2 (Ph), 120.5 (C-7), 122.4 (C-14), 124.1 (Ph), 128.8 (Ph), 135.8 (C-8), 138.0 (Ph), 145.1 (C-13), 177.9 (C-18). Найдено, %: С 82.70; Н 9.32; N 3.73. $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}$. Вычислено, %: С 82.71; Н 9.34; N 3.71.

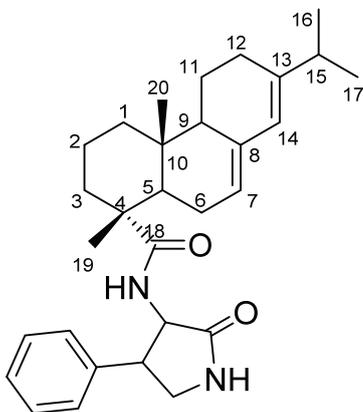
N-(*p*-Фтор)фениламид абиетиновой кислоты (**29a**)



Выход 76%, т. пл. = 66°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86 (с, 3H, 20-Me), 1.00 (д, J 4.0 Гц 3H,16-Н), 1.02 (д, J 3.2 Гц, 3H,17-Н), 1,27 (с, 3H, 19-Me), 1.19-2.42 (м, 10H, 1-Н, 2-Н, 3-Н, 11-Н, 12-Н), 5,39 (с, 1H, 7-Н), 5.77 (с, 1H, 14-Н), 7.11 (с, 1H, NH), 7.10-7.14 (м, 2H, Ph), 7.55-7.59 (м, 2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , ppm: 14.0 (C-20), 16.8 (C-19), 18.0 (C-2), 20.9 (C-16), 21.4 (C-17), 22.5 (C-11), 25.6 (C-6), 27.4 (C-12), 34.5 (C-10), 34.9 (C-15), 37.2 (C-3), 38.3(C-1), 44.9 (C-5), 46.3 (C-4), 50.9 (C-9), 115.7 (Ph), 120.6 (Ph), 120.5 (C-7), 122.4 (C-14), 134.1 (Ph), 135.8 (C-8), 145.1 (C-13), 162.9 (Ph), 177.9 (C-18). Найдено, %: С 78.91; Н 8.64; N 3.53. $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{FNO}$. Вычислено, %: С 78.95; Н 8.66; N 3.54.

N-Морфолил амид абиетиновой кислоты (**29c**)

Выход 51%, аморфное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86 (с, 3H, 20-Me), 1.00 (д, J 4.0 Гц 3H, 16-H), 1.02 (д, 3H, 17-H), 1,27 (с, 3H, 19-Me), 1.19-2.42 (м, 10H, 1-H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 5,39 (с, 1H, 7-H), 5.77 (с, 1H, 14-H), 7.11 (с, 1H, NH), 3.47 (т, 4H, 2'-H, 6'-H), 3.61 (т, 4H, 3'-H, 5'-H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , ppm: 14.0 (C-20), 16.8 (C-19), 18.0 (C-2), 20.9 (C-16), 21.4 (C-17), 22.5 (C-11), 25.6 (C-6), 27.4 (C-12), 34.5 (C-10), 34.9 (C-15), 37.2 (C-3), 38.3 (C-1), 44.9 (C-5), 46.3 (C-4), 48.6 (C-2', C-6'), 50.9 (C-9), 66.2 (C-3', C-5'), 120.5 (C-7), 122.4 (C-14), 135.8 (C-8), 145.1 (C-13), 177.9 (C-18). Найдено, %: C 77.52; H 10.05; N 3.71. $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 77.58; H 10.04; N 3.77.

N-(4-фенил-2-оксопирролидин-3-ил)амид абиетиновой кислоты (**29d**)

Выход 17%, т. пл. = 103°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86 (с, 3H, 20-Me), 1.00 (д, J 4.0 Гц 3H, 16-H), 1.02 (д, J 3.2 Гц, 3H, 17-H), 1,27 (с, 3H, 19-Me), 1.19-2.42 (м, 10H, 1-H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H), 3.56 и 3.81 (оба т по 1H, J 7 Гц, 3'-H), 4.01 (к, J 7 Гц, 1H, 4'-H), 4.71 (д, J 7 Гц, 1H, 5'-H), 5,39 (с, 1H, 7-H), 5.77 (с, 1H, 14-H), 8.32 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , ppm: 14.0 (C-20), 16.8 (C-19), 18.0 (C-2), 20.9 (C-16), 21.4 (C-17), 22.5 (C-11), 25.6 (C-6), 27.4 (C-12), 34.5 (C-10), 34.9 (C-15), 35.4 (C-4'), 37.2 (C-3), 37.3 (C-3'), 38.3 (C-1),

44.9 (C-5), 46.3 (C-4), 50.9 (C-9), 70.5 (C-5'), 126.1 (Ph), 120.5 (C-7), 122.4 (C-14), 125.9 (Ph), 128.4 (Ph), 135.8 (C-8), 148.4 (Ph), 145.1 (C-13), 177.9 (C-18), 179.1 (C-1'). Найдено, %: С 77.52; Н 10.05; N 3.71. C₂₄H₃₇NO₂. Вычислено, %: С 77.58; Н 10.04; N 3.77.

3.4 Экспериментальная часть к главе 2.2

Общая методика получения 2-замещенных имидазолинов

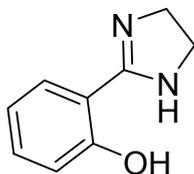
Смесь карбоновой кислоты **1a-d** (8 ммоль) и 32 ммоль этилендиамина кипятили с насадкой Дина-Старка в п-ксилоле в присутствии катионообменной смолы КУ-2/8 (30% от массы исходных реагентов) при 130°C в течение 12 ч. По окончании реакции катализатор отфильтровали, растворитель удалили при пониженном давлении, конечный продукт выделяли колоночной хроматографией.

2-Фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол (31a)



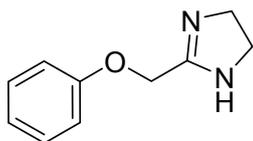
Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 88%. Масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 3.79 (с, 4 Н, С(4)H₂, С(5)H₂), 6.48 (уш.с, 1 Н, NH), 7.45-7.80 (м, 4 Н, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 46.8 (2CH₂), 133.0 (Ph, C), 117.8 (Ar, 2 CH), 128.3 (Ph, 2 CH), 131.0 (Ar, CH), 166.1 (C). ГХ/МС *m/z* (*I*_{отн} (%)): 146 [M]⁺, 56, 80, 106, 119.

2-(4,5-Дигидро-1H-имидазол-2-ил)фенол (31d)



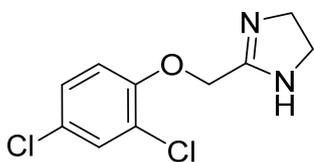
Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 86%. Масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 3.79 (с, 4 Н, С(4)H₂, С(5)H₂), 6.48 (уш.с., 1 Н, NH), 6.90-7.04 (м, 3 Н, Ph), 7.30-7.40 (м, 1 Н, Ph), 10.27 (уш.с., OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 46.8 (2CH₂), 110.4 (Ar, C), 117.8 (Ar, CH), 121.4 (Ar, CH), 128.6 (Ar, CH), 132.4 (Ar, CH), 161.6 (Ar, CH), 166.1 (C). ГХ/МС *m/z* (*I*_{отн} (%)): 162 [M]⁺, 56, 80, 108, 146.

2-(Феноксиметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (**31b**)



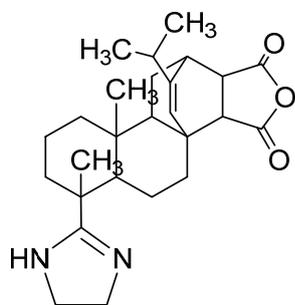
Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 86%. Масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.60 (с, 4 Н, $\text{C}(4)\text{H}_2$, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 4.93 (с, 2 Н, OCH_2), 6.90-7.00 (м, 3 Н, Ph), 7.30-7.40 (м, 2 Н, Ph), 8.1 (уш.с., 1 Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 51.2 (2CH_2), 76.7 (CH_2), 114.3 (Ph, 2CH), 121.0 (Ph, CH), 129.7 (Ph, 2CH), 158.1 (Ph, C), 166.0 (C). ГХ/МС m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 176 $[\text{M}]^+$, 56, 80, 108, 133, 148.

2-((2,4-Дихлорфенокси)метил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (**31c**)



Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 95%. Масло Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.60 (с, 4 Н, $\text{C}(4)\text{H}_2$, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 4.93 (с, 2 Н, OCH_2), 7.12 (д, 1 Н, Ph, $J = 7.5$), 7.29 (д.д., 1 Н, Ph, $J_3 = 7.5$, $J_2 = 1.5$), 7.45 (с, 1 Н, Ph), 8.1 (уш.с., 1 Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 51.2 (2CH_2), 117.1 (Ph, C), 121.5 (Ph, CH), 128.0 (Ph, C), 129.0 (Ph, CH), 131.4 (Ph, CH), 152.7 (Ph, C), 166.0 (C). ГХ/МС m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 245 $[\text{M}]^+$, 56, 80, 108, 120, 148, 159.

6-(4,5-Дигидро-1H-имидазол-2-ил)-12-изопропил-6,9а-диметил-4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-додекагидро-1H-3b,11-этенотенантро[1,2-с]фуран-1,3(3аH)-дион (**31e**)



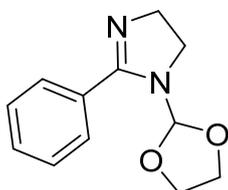
Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 77%. Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (DMSO), δ , ppm: 0.60 s (3Н, C^{17}H_3), 1.00 d (3Н, C^{15}H_3 , $J = 6.9$ Hz), 0.96 d (3Н, C^{16}H_3 , $J = 6.4$ Hz), 1.17 s (3Н, C^{18}H_3), 1.21-1.91 m (12Н, 4-Н, 5-Н, 7-Н, 8-Н, 9-Н, 10-Н), 2.26 квинт (1Н, 5а-Н, $J = 6.7$

H_z), 2.54 d.t (1H, 9b-H, $J = 3.0, 13.8$ Hz), 2.73 d (1H, 3a-H, $J = 8.7$ Hz), 3.09 d d. (1H, 11-H, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 3.4 дд (2H, 4'-H $J = 7.1, 7.1$ Гц), 3.79 т (2H, 5'-H $J = 7.1, 7.1$ Гц), 3.98 d (1H, 11a-H, $J = 9$ Hz), 5.54 s (1H, 13-H), 6.98 уш с (1H, NH). ¹³C ЯМР спектр (CDCl₃), δC, ppm: 14.28 (C17), 15.56 (C18), 17.02 (C8), 19.96 (C16), 20.57 (C15), 21.56 (C5), 27.23 (C10), 32.77 (C14), 34.83 (C4), 35.68 (C11), 36.64 (C7), 36.94 (C9a), 38.04 (C9), 40.48 (C3b), 45.67 (C11a), 46.87 (C6), 49.38 (C5a), 51.8 (C4' и C5'), 53.07 (C3a), 53.28 (C9a), 125.18 (C13), 148.08 (C12), 166.0 (C2'), 171.04 (C1), 172.72 (C3).

Общая методика N-алкилирования вторичных аминов

Смесь 0,003 моль вторичного амина (0.5 г 2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазола **31a**, или 1 г 2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)фенола **31d**, или 1 г 2-(феноксиметил)-4,5-дигидро-1H-имидазола **31b**), 0,001 моль соответствующего галогеналкилпроизводного (0.33 г 2-бромметил-1,3-диоксалана **32**, либо 0.3 г 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропана **33**), 20 мл ДМСО интенсивно перемешивали в течение необходимого времени при 70–75 °С, либо облучали при перемешивании в микроволновой печи (400Вт) в течение 30 мин при 20-25°С. После чего реакционную смесь охлаждали и дважды экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (2×20 мл). Эфирные слои промывали 20 %-ным раствором гидроксида натрия, после чего отмывали водой до нейтральной среды и сушили карбонатом калия. После удаления растворителя, конечный продукт выделяли колоночной хроматографией, элюент петролейный эфир-этилацетат (70: 30).

1-((1,3-Диоксолан-2-ил)метил)-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол (34a)

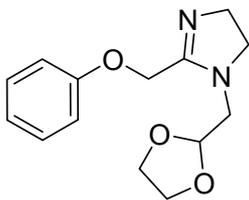


Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат.

Выход 30%. Масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 3.60-3.66 (м, 2 H, C(1')H₂), 3.70-3.72 (м, 2 H, C(5)H₂), 3.85-3.88 (м, 2H, C(4'')H₂, C(5'')H₂), 3.98-4.1 (м, 2 H, C(4'')H₂, C(5'')H₂), 5.51 (т, 1 H, C(2'')H, $J = 7.1$), 5.95-6.0 (м, 2 H, C(4)H₂), 7.45-7.80 (м, 5 H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 48.6 (CH₂) 49.7 (CH₂), 54.3

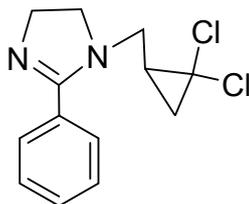
(CH₂), 64.4 (2CH₂), 104.7 (CH), 125.1 (Ph, 2CH), 128.38 (Ph, 2CH), 131.0 (Ph, CH), 133.0 (Ph, C), 157.9 (C). ГХ/МС m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 232 [M]⁺, 50, 56, 77, 108.

1-((1,3-Диоксолан-2-ил)метил)-2-фенокси-4,5-дигидро-1H-имидазол (34b)



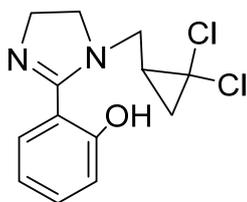
Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 35%. Масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 3.70-3.75 (м, 2 H, C(4)H₂), 3.60-3.66 (м, 2 H, C(1')H₂), 3.70-3.72 (м, 2 H, C(5)H₂), 3.85-3.88 (м, 2H, C(4'')H₂, C(5'')H₂), 3.98-4.1 (м, 2 H, C(4'')H₂, C(5'')H₂), 5.51 (т, 1 H, C(2'')H, $J = 7.1$), 7.45-7.80 (м, 5 H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 45.3 (CH₂) 46.4 (CH₂), 51.0 (CH₂), 64.4 (2CH₂), 104.7 (CH), 121.7 (Ph, 2CH), 130.1 (Ph, 2CH), 121.3 (Ph, CH), 151.8 (Ph, C), 157.8 (C). ГХ/МС m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 248 [M]⁺, 56, 90, 125.

1-((2,2-Дихлорциклопропил)метил)-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол (35a)



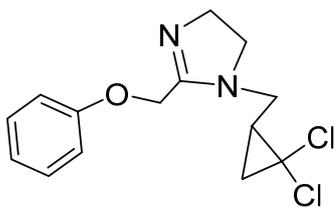
Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 60%. Масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.30-1.37 (м, 1 H, C(3'')H₂), 1.6-1.65 (м, 1 H, C(3'')H₂), 2.20-2.25 (м, 1 H, C(1'')H), 3.10-3.15 (м, 1 H, C(1')H₂), 3.40-3.45 (м, 1 H, C(1')H₂), 3.70-3.72 (м, 2 H, C(5)H₂), 5.95-6.0 (м, 2 H, C(4)H₂), 7.45-7.80 (м, 5 H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 20.1 (CH₂), 24.3 (CH), 45.8 (CH₂), 48.6 (CH₂), 54.3 (CH₂), 56.7 (C), 125.1 (Ph, 2CH), 128.38 (Ph, 2CH), 131.0 (Ph, CH), 133.0 (Ph, C), 157.9 (C). ГХ/МС m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 269 [M]⁺, 55, 81, 108, 124.

2-(1-((2,2-Дихлорциклопропил)метил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)фенол (35d)



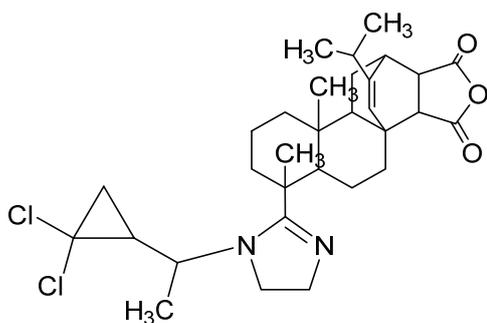
Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 40%. Масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 1.30-1.37 (м, 1 H, $\text{C}(3'')\text{H}_2$), 1.6-1.65 (м, 1 H, $\text{C}(3'')\text{H}_2$), 2.20-2.25 (м, 1 H, $\text{C}(1'')\text{H}$), 3.10-3.15 (м, 1 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$), 3.40-3.45 (м, 1 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$), 3.70-3.72 (м, 2 H, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 5.95-6.0 (м, 2 H, $\text{C}(4)\text{H}_2$), 6.90-7.04 (м, 4 H, Ph), 7.30-7.40 (м, 1 H, Ph), 10.27 (уш.с., OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 20.0 (CH_2), 24.3 (CH), 45.8 (CH_2), 48.6 (CH_2), 54.3 (CH_2), 56.7 (C), 112.4 (Ar, C), 117.8 (Ar, CH), 121.4 (Ar, CH), 128.6 (Ar, CH), 132.4 (Ar, CH), 158.6 (Ar, CH), 157.9 (C). ГХ/МС m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 285 $[\text{M}]^+$, 55, 90, 122, 139.

1-((2,2-Дихлорциклопропил)метил)-2-фенокси-4,5-дигидро-1H-имидазол (35b)



Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 50%. Масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 1.30-1.37 (м, 1 H, $\text{C}(3'')\text{H}_2$), 1.6-1.65 (м, 1 H, $\text{C}(3'')\text{H}_2$), 2.20-2.25 (м, 1 H, $\text{C}(1'')\text{H}$), 3.10-3.15 (м, 1 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$), 3.40-3.45 (м, 1 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$), 3.70-3.72 (м, 2 H, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 5.95-6.0 (м, 2 H, $\text{C}(4)\text{H}_2$), 7.0-7.30 (м, 5 H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 20.1 (CH_2), 24.3 (CH), 42.5 (CH_2), 45.3 (CH_2), 51.0 (CH_2), 56.8 (C), 121.3 (Ph, CH), 121.7 (Ph, 2CH), 130.1 (Ph, 2CH), 151.8 (Ph, C), 157.8 (C). ГХ/МС m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 285 $[\text{M}]^+$, 55, 81, 90, 175, 229, 259.

6-(1-(1-(2,2-Дихлорциклопропил)этил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-12-изопропил-6,9a-диметил-4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-додэкагидро-1H-3b,11-этенотенофенантро[1,2-c]фуран-1,3(3aH)-дион (36)



Выделен методом КХ элюент петролейный эфир-этилацетат. Выход 50%. Масло. Спектр ЯМР ^1H (DMSO), δ , ppm: 0.60 s (3H, C^{17}H_3), 1.00 d (3H, C^{15}H_3 , $J = 6.9$ Hz), 0.96 d (3H, C^{16}H_3 , $J = 6.4$ Hz), 1.17 s (3H, C^{18}H_3), 1.21–1.91 m (16H, 4-Н, 5-Н, 7-Н, 8-Н, 9-Н, 10-Н, Н'-3, C^2H_3), 2.24 м (1H, Н'-1), 2.53 м (1H, Н'-1), 2.26 квинт (1H, 5a-Н, $J = 6.7$ Hz), 2.54 d.t (1H, 9b-Н, $J = 3.0, 13.8$ Hz), 2.73 d (1H, 3a-Н, $J = 8.7$ Hz), 3.09 d d. (1H, 11-Н, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 3.4 дд (2H, 4'-Н $J = 7.1, 7.1$ Гц), 3.79 т (2H, 5'-Н $J = 7.1, 7.1$ Гц), 3.98 d (1H, 11a-Н, $J = 9$ Hz), 5.54 s (1H, 13-Н). ^{13}C ЯМР спектр (CDCl_3), δC , ppm: 13.3 ($\text{C}^{2'}$), 14.28 (C^{17}), 15.56 (C^{18}), 17.02 (C^8), 17.5 ($\text{C}^{3''}$), 19.96 (C^{16}), 20.57 (C^{15}), 21.56 (C^5), 27.23 (C^{10}), 32.77 (C^{14}), 33.2 ($\text{C}^{1''}$), 34.83 (C^4), 35.68 (C^{11}), 36.64 (C^7), 36.94 (C^9a), 38.04 (C^9), 40.48 (C^3b), 45.67 ($\text{C}^{11\text{a}}$), 46.87 (C^6), 49.38 (C^5a), 49.9 (C^5') 52.8 (C^4'), 52.9 ($\text{C}^{1'}$), 53.07 (C^3a), 53.28 (C^9a), 54.3 ($\text{C}^{2''}$), 125.18 (C^{13}), 148.08 (C^{12}), 166.0 ($\text{C}^{2'}$), 171.04 (C^1), 172.72 (C^3).

Выводы по главе 3

Структура всех синтезированных соединений подтверждена современными физико-химическими методами анализа (ГЖХ, данными ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, элементным анализом). Оценка фармакологической активности и токсичности исследуемых соединений проведена *in vitro*. Математическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения выполняли с помощью критерия Шапир-Уилка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Осуществлен синтез сложных эфиров на основе фармакозначимых карбоновых кислот и первичных, вторичных спиртов, в том числе содержащих гетероциклический фрагмент в условиях окислительной этерификации. Показано, что активация карбоновой кислоты *in situ* делает предложенный метод отличной альтернативой известным процедурам этерификации и полезным для синтеза сложных природных продуктов.

2. Показано, что предложенный метод позволяет проводить селективную этерификацию первичных спиртов в присутствии более затрудненных гидроксильных групп с высокой селективностью, что может представлять интерес для синтеза полифункционализированных субстратов. Данный подход позволил получить (1,3-диоксолан-4-ил)метил-2-феноксиацетат исходя из неразделимой смеси формалей глицерина.

3. На основе химических трансформаций малеопимаровой и абиединовой кислот по карбоксильной группе предложен удобный метод синтеза гибридных молекул производных дитерпеновых кислот-1,3-диоксациклоалканов.

4. Конденсацией ароматических карбоновых кислот с этилендиамином в присутствии катионообменной смолы КУ-2/8 в качестве катализатора синтезированы 2-замещенные 4,5-дигидро-1H-имидазолы. Показано, что полученные соединения вступают в реакцию N-алкилирования 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном или 2-бромметил-1,3-диоксоланом приводя к замещенным имидазолиам, содержащих карбо- и гетероциклический фрагменты.

6. Изучена цитотоксическая, антикоагуляционная, антиагрегационная и противомикробная синтезированных соединений. Среди полученных веществ выявлены соединения, проявляющие высокую биологическую активность.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DCC		N, N'-дициклогексилкарбодиимид
DMAP		4-диметиламинопиридин
ВОР		бензотриазол-1-илокси)-трис(диметиламино)фосфония
гексафторфосфат		
CDI		карбонилдиимидазол
CSA		10-камфосульфоновая кислота
DBSA		<i>n</i> -додецилбензолсульфоновая кислота
DMT-ММ		(4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния
хлорид)		
DIPEA		N, N-диизопропилэтиламин
DPAT		N,N-дифениламмония трифлат
NDTP		5-нитро-4,6-дитиоцианопиримидин
ДАГ		диацетилглицерины
ТАГ		триацетилглицерины
TMPT		2,2,6,6-тетраметилпиридиний трифлат
МФК	–	межфазный катализ
ЯМР	–	ядерный магнитный резонанс
КССВ	–	константа спин-спинового взаимодействия
ТСХ	–	тонкослойная хроматография
ДМСО	–	диметилсульфоксид
МВИ	–	микроволновое излучение
ХЛ	–	хемилюминесценция
МС	–	модельная система
АФК	–	активные формы кислорода
ПОЛ	–	перекисное окисление липидов

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский.– М.: Новая Волна, 2024.– 1216 с.
2. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России.– М.: Видаль Рус, 2023.– 1160 с.
3. Otera, J. Esterification: Methods, Reactions, and Applications. / J. Otera.– Berlin: Wiley, 2006.– 313p.
4. Kouichi, M. Recent Advances in the Synthesis of Carboxylic Acid Esters. Carboxylic Acid / M. Kouichi, Y. Rina, O. Yohei.– Rijeka: IntechOpen, 2018.– 94 p.
5. Siengalewicz, P. Synthesis of Esters and Lactones. Comprehensive Organic Synthesis (Second Edition) / P. Siengalewicz, J. Mulzer, U. Rinner.– Amsterdam: Elsevier, 2014.– Pp.355-410.
6. Li, J.J. Name Reactions for Functional Group Transformations. Carboxylic Acid Derivatives Synthesis / J. J. Li.– Berlin:Wiley, 2007.– C.457-550.
7. Zullaikah, S. A two-step acid-catalyzed process for the production of biodiesel from rice bran oil / S. Zullaikah, C.-C. Lai, S. R. Vali, Y.-H. Ju // Bioresource technology.– 2005.– Vol. 96.– No.17.– Pp.1889-1896.
8. Wilson, K. Solid acids and their use as environmentally friendly catalysts in organic synthesis / K. Wilson, J. H. Clark // Pure and applied chemistry.– 2000.– Vol.72.– No.7. – Pp. 1313-1319.
9. Лукашев, Н. В. Органическая химия. Часть 2 / Н. В. Лукашев, А. В. Чепраков.– Москва: Химический факультет МГУ, 2015.– С.22-25.
10. Shagufta, Ah.I. Sulfonic Acid-Functionalized Solid Acid Catalyst in Esterification and Transesterification Reactions / Ah.I. Shagufta, R. Dhar // Catalysis Surveys from Asia.– 2017. – Vol. 21. – No. 2. – Pp.53-69.
11. Григорьева, Н. Г. Синтез сложных эфиров карбоновых кислот в присутствии микро- и мезопористых алюмосиликатов / Н. Г. Григорьева, А. М. Сулейманова, М. Р. Аглиуллин, Б. И. Кутепов // Журн. прикл. химии. – 2014. – Т. 87, №6. – С. 767-774.

12. Lilja, J. Esterification of different acids over heterogeneous and homogeneous catalysts and correlation with the Taft equation / J. Lilja, D. Y. Murzin, T. Salmi, J. Aumo, P. Mäki-Arvela, M. Sundell // *J. Mol. Cat. A: Chemical.* – 2002. – Vol. 182-183. – Pp. 555-563.
13. Díaz, I. Synthesis, characterization and catalytic activity of MCM-41-type mesoporous silicas functionalized with sulfonic acid / I. Díaz, F. Mohino, Pérez- J. N. Pariente, E. Sastre // *Appl. Cat. A: General.* – 2001. – Vol. 205. – No.1. – Pp.19-30.
14. Mbaraka, I. K. Organosulfonic acid-functionalized mesoporous silicas for the esterification of fatty acid / I. K. Mbaraka, D. R. Radu, V. S. Lin Y., B. H. Shanks // *Journ. Catalysis.* – 2003. – Vol. 219. – No.2. – Pp.329-336.
15. Zhao, W. Sulfonic acid functionalised SBA-15 as catalysts for Beckmann rearrangement and esterification reaction / W. Zhao, P. Salame, F. Launay, Gédéon A., Hao Z. // *Journ. Porous Materials.* – 2008. – Vol. 15. – No.2. – Pp.139-143.
16. Manayil, J. C. Mesoporous sulfonic acid silicas for pyrolysis bio-oil upgrading via acetic acid esterification / J. C. Manayil, C. V. M. Inocencio, A. F. Lee, K. Wilson // *Green Chemistry.* – 2016. – Vol. 18. – No.5. – Pp.1387-1394.
17. Morales, G. Sulfonic Acid-Functionalized Catalysts for the Valorization of Glycerol via Transesterification with Methyl Acetate / G. Morales, M. Paniagua, J. A. Melero, G. Vicente, C. Ochoa // *Ind. and Eng. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 50. – No.10. – Pp. 5898-5906.
18. Neises, B. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids / B. Neises, W. Steglich // *Angew. Chem. Int. Ed. (Engl).* – 1978. – Vol. 17. – No.7. – P. 522-524.
19. Funasaka, S. A Versatile, Practical, and Inexpensive Reagent, Pyridine-3-carboxylic Anhydride (3-PCA), for Condensation Reactions / S. Funasaka, T. Mukaiyama // *Bull. Chem. Soc. Japan.* – 2008. – Vol. 81. – No.1. – Pp.148-159.
20. Laqua, K. Synthesis, antimycobacterial activity and influence on mycobacterial InhA and PknB of 12-membered cyclodepsipeptides / K. Laqua, M. Klemm, M. Richard-Greenblatt [et.al.] // *Bioorg. and Med. Chemistry.* – 2018. – Vol. 26. – No.12. – Pp.3166-3190.

21. Armstrong, A. *N,N'*-Carbonyldiimidazole. In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis/ Armstrong, A. and Li, W. 2007. <https://doi.org/10.1002/9780470842898.rc024.pub2>.
22. Kunishima, M. 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methyl-morpholinium chloride: an efficient condensing agent leading to the formation of amides and esters / M. Kunishima, C. Kawachi, J. Monta [et. al.] // Tetrahedron. – 1999. – Vol.55. – No.46. – Pp.13159-13170.
23. Valeur, E. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents / E. Valeur, M. Bradley // Chem. Soc. Rev. – 2009. – Vol. 38. – No.2. – Pp. 606-631.
24. Ishihara, K. Yamamoto H. Direct Condensation of Carboxylic Acids with Alcohols Catalyzed by Hafnium(IV) Salts / K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto // Science.– 2000.– Vol. 290. – No.5494. – Pp.1140-1142.
25. Wakasugi, K. Diphenylammonium triflate (DPAT): efficient catalyst for esterification of carboxylic acids and for transesterification of carboxylic esters with nearly equimolar amounts of alcohols / K. Wakasugi, T. Misaki, K. Yamada, Y. Tanabe // Tetrahedron Lett.. – 2000. – Vol. 41. – No.27. – Pp.5249-5252.
26. Gao, L. 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinium triflate (TMPT): a highly selective and self-separated catalyst for esterification / L. Gao, T. Liu, X. Tao, Y. Huang // Tetrahedron Lett. – 2016. – Vol. 57. – No.44. – Pp. 4905-4909.
27. Kawabata, T. Highly efficient esterification of carboxylic acids with alcohols by montmorillonite-enwrapped titanium as a heterogeneous acid catalyst / T. Kawabata, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda // Tetrahedron Lett. – 2003. – Vol. 44. – No.51. – Pp.9205-9208.
28. Ishihara, K. Bulky Diarylammonium Arenesulfonates as Selective Esterification Catalysts / K. Ishihara, S. Nakagawa, A. Sakakura // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127. – No.12. – Pp. 4168-4169.
29. Sakakura, A. Bulky diarylammonium arenesulfonates as mild and extremely active dehydrative ester condensation catalysts / A. Sakakura, S. Nakagawa, K. Ishihara // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 62. – No.2. – Pp.422-433.

30. Sakakura, A. Unusual Rate Acceleration in Brønsted Acid Catalyzed Dehydration Reactions: Local Hydrophobic Environment in Aggregated N-(2,6-diphenylphenyl)-N-mesitylammonium Pentafluorobenzenesulfonates /A.Sakakura, H. Watanabe, S. Nakagawa, K. Ishihara // *Chemistry – An Asian Journal*. – 2007. – Vol. 2. – No.4. – Pp.477-483.
31. Sakakura, A. Direct ester condensation catalyzed by bulky diarylammonium pentafluorobenzenesulfonates /A.Sakakura, S. Nakagawa, K. Ishihara // *Nature Protocols*. – 2007. – Vol. 2. – No.7. – Pp.1746-1751.
32. Ishihara, K. Dehydrative condensation catalyses // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65, – No.6. – Pp.1085-1109.
33. Bartoli, G. Highly Efficient Solvent-Free Condensation of Carboxylic Acids with Alcohols Catalysed by Zinc Perchlorate Hexahydrate, $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ /G. Bartoli, J. Boeglin, M. Bosco [et.al.] // *Adv. Synthesis and Catalysis*. – 2005. – Vol. 347. – No.1. – Pp.33-38.
34. Funatomi, T. Pentafluorophenylammonium triflate (PFPAT): an efficient, practical, and cost-effective catalyst for esterification, thioesterification, transesterification, and macrolactone formation /T.Funatomi, K. Wakasugi, T. Misaki, Y. Tanabe // *Green Chemistry*. – 2006. – Vol. 8. – No.12. – Pp.1022-1027.
35. Sakakura, A. Open-air and solvent-free ester condensation catalyzed by sulfonic acids / A.Sakakura, Y.Koshikari, K.Ishihara // *Tetrahedron Lett*. – 2008. – Vol. 49, – No.34. – Pp.5017-5020.
36. Murai, T. Phosphorofluoric Acid-catalyzed Condensation Reaction of Carboxylic Acids with 1-Arylalkyl Alcohols Leading to Esters under Solvent-free Conditions /T. Murai, N. Tanaka, S. Higashijima, H. Miura // *Chem. Lett*. – 2009. – Vol. 38. – No.7. – Pp. 668-669.
37. Sakakura, A. Hydrophobic N,N-Diarylammonium Pyrosulfates as Dehydrative Condensation Catalysts under Aqueous Conditions /A. Sakakura, Y. Koshikari, M. Akakura, K. Ishihara // *Org. Lett*. – 2012. – Vol. 14. – No.1. – Pp.30-33.
38. Wang, W. Esterification Catalysis by Pyridinium p-Toluenesulfonate Revisited—Modification with a Lipid Chain for Improved Activities and Selectivities

- /W.Wang, H. Liu, S. Xu, Y.Gao // Synth. Commun. – 2013. – Vol. 43. – No.21. – Pp.2906-2912.
39. Tang, Z. Zirconocene-catalyzed direct (trans)esterification of acyl acids (esters) and alcohols in a strict 1:1 ratio under solvent-free conditions /Z.Tang, Q. Jiang, L. Peng, X. Xu, J. Li, R. Qiu, C.-T. Au // Green Chemistry. – 2017. – Vol. 19. – No.22. – Pp.5396-5402.
 40. Kumar, M. Solvent-free, l-Leucine-Catalyzed Direct Dehydrative Esterification of Carboxylic Acids with Alcohols: Direct Synthesis of 3-Alkoxy 1(3H)-isobenzofuranone / M. Kumar, K. Thakur, S. Sharma [et.al.] // Asian Journ. Org. Chem. – 2018. – Vol. 7. – No.1. – Pp.227-231.
 41. Manabe K., Sun X.-M., Kobayashi S. Dehydration Reactions in Water. Surfactant-Type Brønsted Acid-Catalyzed Direct Esterification of Carboxylic Acids with Alcohols in an Emulsion System // Journal of the American Chemical Society. – 2001. – T. 123, №41. – C. 10101-10102.
 42. Manabe K., Iimura S., Sun X.-M., Kobayashi S. Dehydration Reactions in Water. Brønsted Acid–Surfactant-Combined Catalyst for Ester, Ether, Thioether, and Dithioacetal Formation in Water // Journal of the American Chemical Society. – 2002. – T. 124, №40. – C. 11971-11978.
 43. Jing, L. The esterification in cyclohexane/DBSA/water microemulsion system / L. Jing, X. J. Li, Y. C. Han, Y. Chu // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2008. – Vol. 326. – No.1. – P. 37-41.
 44. Baek, H. In-Water and Neat Batch and Continuous-Flow Direct Esterification and Transesterification by a Porous Polymeric Acid Catalyst / H. Baek, M. Minakawa, Y. M. Yamada, J. W. Han, Y. Uozumi // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6. – P.25925.
 45. Minakawa, M. Direct Dehydrative Esterification of Alcohols and Carboxylic Acids with a Macroporous Polymeric Acid Catalyst / M. Minakawa, H. Baek, Y. M. A. Yamada, J. W. Han, Y. Uozumi // Org. Lett. – 2013. – Vol. 15. – No.22. – Pp.5798-5801.

46. Manabe, K. Dehydrative esterification of carboxylic acids with alcohols catalyzed by polymer-supported sulfonic acids in water / K. Manabe, S. Kobayashi // *Adv. Synthesis and Catalysis*. – 2002. – Vol. 344. – No.3-4. – Pp. 270-273.
47. Karimi, B.. SBA-15-functionalized sulfonic acid confined acidic ionic liquid: a powerful and water-tolerant catalyst for solvent-free esterifications / B. Karimi, M. Vafaezadeh // *Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 48. – No.27. – Pp.3327-3329.
48. Fernandes, S. A. p-Sulfonic acid calix[n]arenes as homogeneous and recyclable organocatalysts for esterification reactions / S. A. Fernandes, R. Natalino, P. A. R. Gazolla, M. J. da Silva, G. N. Jham // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – No.13. – Pp. 1630-1633.
49. Thombal, R. S. Biomass derived β -cyclodextrin-SO₃H as a solid acid catalyst for esterification of carboxylic acids with alcohols / R. S.Thombal, A. R. Jadhav, V. H. Jadhav // *RSC Advances*. – 2015. – Vol. 5. – No.17. – P. 12981-12986.
50. Verheyen T., Smet M., De Borggraeve W. M. Water Tolerant and Reusable Sulfonated Hyperbranched Poly(aryleneoxindole) Acid Catalyst for Solvent-Free Esterification / T. Verheyen, M. Smet, W. M. De Borggraeve // *ChemSelect*. – 2017. – Vol. 2. – No.30. – Pp. 9822-9828.
51. Hirose, D. Advances and mechanistic insight on the catalytic Mitsunobu reaction using recyclable azo reagents / D. Hirose, M. Gazvoda, J. Košmrlj, T.Taniguchi // *Chem. Science*. – 2016. – Vol. 7. – No.8. – Pp. 5148-5159.
52. Hirose, D. Recyclable Mitsunobu Reagents: Catalytic Mitsunobu Reactions with an Iron Catalyst and Atmospheric Oxygen / D. Hirose, T. Taniguchi, H. Ishibashi // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2013. – Vol. 52. – No.17. – Pp. 4613-4617.
53. But, T. Y. S. Organocatalytic Mitsunobu Reactions / T. Y. S. But, P. H Toy. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – Vol. 128. – No.30. – Pp.9636-9637.
54. Clark, J. H. Hydrogen bonding in organic synthesis V: potassium fluoride in carboxylic acids as an alternative to crown ether with acid salts in the preparation of phenacyl esters / J. H. Clark, J. M. Miller // *Tetrahedron Lett.* – 1977. – Vol. 18. – No.7. – Pp.599-602.

55. Cardellini, F. Convenient Esterification of Carboxylic Acids by SN2 Reaction Promoted by a Protic Ionic-Liquid System Formed in Situ in Solvent-Free Conditions / F. Cardellini, L. Brinchi, R. Germani, M. Tiecco // *Synth. Commun.* – 2014. – Vol. 44. – No.22. – Pp.3248-3256.
56. J. McNulty, A mild esterification process in phosphonium salt ionic liquid / J. McNulty, S. Cheekoori, J. J. Nair, V. Larichev, A. Capretta, A. J. Robertson // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46. – No.21. – Pp.3641-3644.
57. Dighe, S. A Rapid and Facile Esterification of Na-Carboxylates with Alkyl Halides Promoted by the Synergy of the Combined Use of DMSO and an Ionic Liquid Under Ambient Conditions / S. Dighe, R. Bhattad, R. Kulkarni, K. Jain, K. Srinivasan // *Synth. Commun.* – 2010. – Vol. 40. – Pp.3522-3527.
58. Muskawar, P. N. Facile esterification of carboxylic acid using amide functionalized benzimidazolium dicationic ionic liquids / P. N. Muskawar, K. Thenmozhi, J. M. Gajbhiye, P. R. Bhagat // *Appl. Catalysis A: General.* – 2014. – Vol. 482. – Pp.214-220.
59. Jadhav, A. H. Esterification of carboxylic acids with alkyl halides using imidazolium based dicationic ionic liquids containing bis-trifluoromethane sulfonimide anions at room temperature / A. H. Jadhav, K. Lee, S. Koo, J. G. Seo // *RSC Advances.* – 2015. – Vol. 5. – No.33. – Pp.26197-26208.
60. Ooi, T. Esterification of carboxylic acids catalyzed by *in situ* generated tetraalkylammonium fluorides / T. Ooi, H. Sugimoto, K. Doda, K. Maruoka // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42. – No.52. – Pp.9245-9248.
61. Matsumoto, K. Simple and Convenient Synthesis of Esters from Carboxylic Acids and Alkyl Halides Using Tetrabutylammonium Fluoride / K. Matsumoto, H. Shimazaki, Y. Miyamoto, K. Shimada, F. Haga, Y. Yamada, H. Miyazawa, K. Nishiwaki, S. Kashimura // *Journ. Oleo Science.* – 2014. – Vol. 63. – No.5. – Pp.539-544.
62. Chandrika, P. M. Synthesis of novel 4,6-disubstituted quinazoline derivatives, their anti-inflammatory and anti-cancer activity (cytotoxic) against U937 leukemia cell

- lines / P. M. Chandrika, T. Yakaiah, A. R. Rao [et.al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43. – No.4. – Pp.846-852.
63. Pandeya, S. N. Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl] thiosemicarbazide / S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. DeClercq // Eur. J. Pharm. Sci. – 1999. – Vol. 9. – No.1. – Pp.25-31.
64. Tipparaju, S. K. Identification and development of novel inhibitors of Toxoplasma gondii enoyl reductase / S. K. Tipparaju, S. P. Muench, E. J. Mui [et.al.] // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53. – No.17. – Pp.6287-6300.
65. Sun, A. Nonpeptide Inhibitors of Measles Virus Entry / A. Sun, A. Prussia, W. Zhan [et.al.] // J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 49. – No.17. – Pp.5080-5092.
66. Alafeefy, A. M. Synthesis and hypoglycemic activity of some new theophylline derivatives / A. M. Alafeefy, A. S. I. Iqasoumi, S. G. Abdel Hamid, K. E. El-Tahir, M. Mohamed, M. E. Zain, A. S. Awaad // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2014. – Vol. 29. – No.3. – Pp.443-448.
67. Ли, Д. Д. Именные реакции. Механизмы органических реакций. / Д. Д. Ли. – Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 455 с.
68. Huang, Z. An Efficient Synthesis of Amides and Esters via Triacyloxyboranes / Z. Huang, J. E. Reilly, R. N. Buckle // Synlett. – 2007. – Vol. 2007. – No.7. – Pp.1026-1030.
69. Mohy El Dine, T. Catalytic chemical amide synthesis at room temperature: one more step toward peptide synthesis / T. Mohy El Dine, W. Erb, Y. Berhault, J. Rouden, J. Blanchet // J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 80. – No.9. – Pp.4532-4544.
70. Chen, D. Triflylpyridinium as Coupling Reagent for Rapid Amide and Ester Synthesis / D. Chen, L. Xu, B. Ren, Z. Wang, C. Liu // Org. Lett. – 2023. – Vol. 25. – No.24. – Pp.4571-4575.
71. Braddock, D. C. Tetramethyl Orthosilicate (TMOS) as a Reagent for Direct Amidation of Carboxylic Acids / D. C. Braddock, P. D. Lickiss, B. C. Rowley, D. Pugh, T. Purnomo, G. Santhakumar, S. J. Fussell // Org. Lett. – 2018. – Vol. 20. – No.4. – Pp.950-953.

72. Lundberg, H. Titanium(IV) Isopropoxide as an Efficient Catalyst for Direct Amidation of Nonactivated Carboxylic Acids / H. Lundberg, F. Tinnis, H. Adolfsson // *Synlett.* – 2012. – Vol. 23. – No.15. – Pp.2201-2204.
73. Gooßen, L. The Thermal Amidation of Carboxylic Acids Revisited / L. J. Gooßen, D. M. Ohlmann, P. P. Lange // *Synthesis.* – 2009. – Vol. 2009. – No.01. – Pp.160-164.
74. Sharma, S. Fast Amide Couplings in Water: Extraction, Column Chromatography, and Crystallization Not Required / S. Sharma, N. W. Buchbinder, W. M. Braje, S. Handa // *Org. Lett.* – 2020. – Vol. 22. – No.15. – Pp.5737-5740.
75. Li, Y. Mediated Direct Rapid Amide and Peptide Synthesis without Epimerization / Y. Li, J. Li, G. Bao, C. Yu, Y. Liu, Z. He, P. Wang, W. Ma, J. Xie, W. Sun, R. Wang // *Org. Lett.* – 2022. – Vol. 24. – No.5. – P. 1169-1174.
76. Imidazole and Its Derivatives, Volume 6, Part 1. / Hofmann K.: Wiley, 2009.
77. Kinnel, R. B. Palau'amine and Its Congeners: A Family of Bioactive Bisguanidines from the Marine Sponge *Stylotella aurantium*1 / R. B. Kinnel, H.-P. Gehrken, R. Swali, G. Skoropowski, P. J. Scheuer // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63. – No.10. – Pp.3281-3286.
78. Murai, K. Concise Total Synthesis of (–)-Spongotone A / K. Murai, M. Morishita, R. Nakatani, O. Kubo, H. Fujioka, Y. Kita // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72. – No.23. – Pp.8947-8949.
79. Vassilev, L. T. In Vivo Activation of the p53 Pathway by Small-Molecule Antagonists of MDM2 / L. T. Vassilev, B. T. Vu, B. Graves, D. Carvajal, F. Podlaski, Z. Filipovic, N. Kong, U. Kammlott, C. Lukacs, C. Klein, N. Fotouhi, E. A. Liu // *Science.* – 2004. – Vol. 303. – No.5659. – Pp.844-848.
80. Clarke, R. W. RX 821002 as a Tool for Physiological Investigation of α 2-Adrenoceptors / R. W. Clarke, J. Harris // *CNS Drug Reviews.* – 2002. – Vol. 8. – No.2. – Pp.177-192.
81. Njomen, E. Small Molecule Modulation of Proteasome Assembly / E. Njomen, P. A. Osmulski, C. L. Jones, M. Gaczynska, J. J. Tepe // *Biochemistry.* – 2018. – Vol. 57. – No.28. – Pp.4214-4224.

82. Bousquet, P. Central cardiovascular effects of alpha adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines / P. Bousquet, J. Feldman, J. Schwartz // *Journ. Pharm. and Exp. Therapeutics.* – 1984. – Vol. 230. – No.1. – Pp.232-236.
83. Brewer, M. D. Isothiourea derivatives of 6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazole with broad-spectrum anthelmintic activity / M. D. Brewer, R. J. J. Dorgan, B. R. Manger, P. Mamalis, R. A. B. Webster // *J. Med. Chem.* – 1987. – Vol. 30. – No.10. – Pp.1848-1853.
84. Sztanke, K. Synthesis of imidazoline and imidazo[2,1-c][1,2,4]triazole aryl derivatives containing the methylthio group as possible antibacterial agents / K. Sztanke, K. Pasternak, A. Sidor-Wójtowicz, J. Truchlińska, K. Józwiak // *Bioorg. and Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – No.11. – Pp.3635-3642.
85. Sharma, V. Sensitization of Tumor Cells toward Chemotherapy: Enhancing the Efficacy of Camptothecin with Imidazolines / V. Sharma, T. A. Lansdell, S. Peddibhotla, J. J. Tepe // *Chem. and Biology.* – 2004. – Vol. 11. – No.12. – Pp.1689-1699.
86. Sharma, V. Sensitization of Cancer Cells to DNA Damaging Agents by Imidazolines / V. Sharma, S. Peddibhotla, J. J. Tepe // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – Vol. 128. – No.28. – Pp.9137-9143.
87. Sharma, V. Enhancement of Chemotherapeutic Efficacy by Small Molecule Inhibition of NF- κ B and Checkpoint Kinases / V. Sharma, D. C. Hupp, J. J. Tepe // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 14. – No.10. – Pp.1061-1074.
88. Kahlon, D. K. Nuclear Factor- κ B Mediated Inhibition of Cytokine Production by Imidazoline Scaffolds / D. K. Kahlon, T. A. Lansdell, J. S. Fisk, C. D. Hupp, T. L. Friebe, S. Hovde, A. D. Jones, R. D. Dyer, R. W. Henry, J. J. Tepe // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52. – No.5. – Pp.1302-1309.
89. Kahlon, D. K. Structural–activity relationship study of highly-functionalized imidazolines as potent inhibitors of nuclear transcription factor- κ B mediated IL-6 production / D. K. Kahlon, T. A. Lansdell, J. S. Fisk, J. J. Tepe // *Bioorg. and Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17. – No.8. – Pp.3093-3103.

90. Azevedo, L. M. Inhibition of the Human Proteasome by Imidazoline Scaffolds / L. M. Azevedo, T. A. Lansdell, J. R. Ludwig, R. A. Mosey, D. K. Woloch, D. P. Cogan, G. P. Patten, M. R. Kuszpit, J. S. Fisk, J. J. Tepe // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56. – No.14. – Pp.5974-5978.
91. Lansdell, T. A. Noncompetitive Modulation of the Proteasome by Imidazoline Scaffolds Overcomes Bortezomib Resistance and Delays MM Tumor Growth *in vivo* / Lansdell T. A., Hurchla M. A., Xiang J., Hovde S., Weilbaecher K. N., Henry R. W., Tepe J. J. // *ACS Chemical Biology*. – 2013. – Vol. 8. – No.3. – Pp.578-587.
92. Szabo B. Imidazoline antihypertensive drugs: a critical review on their mechanism of action // *Pharmacology and Therapeutics*. – 2002. – Vol. 93. – No.1. – Pp.1-35.
93. Crane, L. Design and synthesis of novel imidazoline derivatives with potent antihyperglycemic activity in a rat model of type 2 diabetes / L.Crane, M. Anastassiadou, S. E. Hage, J. L. Stigliani, G. Baziard-Mouysset, M. Payard, J. M. Leger, J.-G. Bizot-Espiard, A. Ktorza, D.-H. Caignard, P.Renard // *Bioorg. and Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – No.22. – Pp.7419-7433.
94. Njomen, E. Regulation of Autophagic Flux by the 20S Proteasome / E. Njomen, J. J. Tepe // *Cell Chemical Biology*. – 2019. – Vol. 26. – No.9. – Pp.1283-1294.
95. Jones, C. L.. Proteasome Activation to Combat Proteotoxicity / C. L. Jones, J. J. Tepe // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – No.15. – P. 2841.
96. Njomen, E. Proteasome Activation as a New Therapeutic Approach To Target Proteotoxic Disorders / E. Njomen, J. J. Tepe // *J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 62. – No.14. – Pp.6469-6481.
97. Isobe, T. Modified guanidines as chiral superbases: the first example of asymmetric silylation of secondary alcohols / T. Isobe, K. Fukuda, Y. Araki, T. Ishikawa // *Chem. Commun.* – 2001. – No.3. – Pp.243-244.
98. Busacca, C. A. Asymmetric Hydrogenation of Unsaturated Ureas with the BIPI Ligands / C. A. Busacca, J. C. Lorenz, N. Grinberg, N. Haddad, H. Lee, Z. Li, M. Liang, D. Reeves, A. Saha, R. Varsolona, C. H. Senanayake // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10. – No.2. – Pp.341-344.

99. Hsiao, Y. / Synthesis of Optically Active Imidazolines, Azapenamams, Dioxocyclams, and Bis-dioxocyclams / Y. Hsiao, L. S. Hegedus // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62. – No.11. – Pp.3586-3591.
100. Jones, R. C. F. Cycloaddition of homochiral imidazolinium ylides: A route to optically active pyrroloimidazoles / R. C. F. Jones, K. J. Howard, J. S. Snaith // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37. – No.10. – Pp.1707-1710.
101. Hahn, F. E. Heterocyclic Carbenes: Synthesis and Coordination Chemistry / F. E. Hahn, M. C. Jahnke // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – Vol. 47. – No.17. – Pp.3122-3172.
102. Murai, K. C3-Symmetric chiral trisimidazoline: the role of a third imidazoline and its application to the nitro Michael reaction and the α -amination of β -ketoesters / K. Murai, S. Fukushima, A. Nakamura, M. Shimura, H. Fujioka // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67. – No.26. – Pp.4862-4868.
103. Sheshenev, A. E. Methylene-Bridged Bis(imidazoline)-Derived 2-Oxopyrimidinium Salts as Catalysts for Asymmetric Michael Reactions / A. E. Sheshenev, E. V. Boltukhina, A. J. P. White, K. K. Hii // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – Vol. 52. – No.27. – Pp.6988-6991.
104. Kondo, M. Direct catalytic enantioselective Mannich-type reaction of dichloroacetonitrile using bis(imidazoline)-Pd catalysts / M. Kondo, M. Sugimoto, S. Nakamura // *Chem. Commun.* – 2016. – Vol. 52. – No.93. – Pp.13604-13607.
105. Barakat, A. Highly enantioselective Friedel–Crafts alkylation of indoles with α,β -unsaturated ketones with simple Cu(II)–oxazoline–imidazoline catalysts / A. Barakat, M. S. Islam, A. M. A. Al Majid, Z. A. Al-Othman // *Tetrahedron.* – 2013. – Vol. 69. – No.25. – Pp.5185-5192.
106. Haneda, S. Imidazole and Imidazoline Derivatives as N-Donor Ligands for Palladium-Catalyzed Mizoroki–Heck Reaction / S. Haneda, C. Ueba, K. Eda, M. Hayashi // *Adv. Synthesis and Catalysis.* – 2007. – Vol. 349. – No.6. – Pp.833-835.
107. Davenport, A. J. Chiral pyridine imidazolines from C1-symmetric diamines: Synthesis, arene ruthenium complexes and application as asymmetric catalysis for

- Diels-Alder reactions / A. J. Davenport, D. L. Davies, J. Fawcett, D. R. Russell // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 691, – No.16. – Pp.3445-3450.
108. Bureš, F. Probing electronic and regioisomeric control in an asymmetric Henry reaction catalyzed by camphor-imidazoline ligands / F.Bureš, J. Kulhánek, A. Růžička // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, – No.25. – Pp.3042-3045.
109. Ma, J. Ferrocenylimidazoline palladacycles: efficient phosphine-free catalysts for Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction / J. Ma, X. Cui, B. Zhang, M. Song, Y. Wu // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63. – No.25. – Pp.5529-5538.
110. Liu H., Recent Advances in the Synthesis of 2-Imidazolines and Their Applications in Homogeneous Catalysis / H. Liu, D.-M. Du // *Adv. Synthesis and Catalysis.* – 2009. – Vol. 351. – No.4. – Pp.489-519.
111. Mehedi, M. S. A. Recent Advances in the Synthesis of Imidazolines (2009–2020) / M. S. A. Mehedi, J. J. Tepe // *Advanced Synthesis and Catalysis.* – 2020. – Vol. 362, – No.20. – Pp.4189-4225.
112. Hegedüs, A. Zeolite-catalyzed simple synthesis of different heterocyclic rings, part 2 / A. Hegedüs, I. Vígh, Z. Hell // *Heteroatom Chemistry.* – 2004. – Vol. 15, – No.6. – Pp.428-431.
113. Cwik, A. A simple synthesis of 2-substituted oxazolines and oxazines / A. Cwik, Z. Hell, A. Hegedüs, Z. Finta, Z. Horváth // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, – No.22. – Pp.3985-3987.
114. Ferm, R. J. The Chemistry of the 2-Imidazolines and Imidazolidines / R. J. Ferm, J. L. Riebsomer // *Chem. Rev.* – 1954. – Vol. 54. – No.4. – Pp.593-613.
115. Fedorova, R. I. Synthesis of dialkylsubstituted methyl ester of salicylic acid / R. I. Fedorova, Z. D. Kustanovich, V. I. Isagulyants // *Zh. Prikl. Khim.* – 1967. – Vol. 40. – No.3. – Pp.631-635.
116. Crouch, R. D. Synthetic routes toward 2-substituted 2-imidazolines // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65. – No.12. – Pp.2387-2397.
117. Sperber, N. Cyclic Derivatives of α,α -Disubstituted Phenylacetonitriles / N. Sperber, R. Fricano // *J. Am. Chem. Soc.* – 1953. – Vol. 75. – No.12. – Pp.2986-2988.

118. Hughes, J. D. Physiochemical drug properties associated with *in vivo* toxicological outcomes / J. D. Hughes, J. Blagg, D. A. Price, S. Bailey, G. A. DeCrescenzo, R. V. Devraj, E. Ellsworth, Y. M. Fobian, M. E. Gibbs, R. W. Gilles, N. Greene, E. Huang, T. Krieger-Burke, J. Loesel, T. Wager, L. Whiteley, Y. Zhang // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18. – No.17. – Pp.4872-4875.
119. Yamamoto, H. Organoaluminum Chemistry. In *Organometallics in Synthesis: A Manual* / M. Schlosser (Ed.) – Berlin: Wiley, 2001. – Pp.536-577.
120. Amemiya, Y. Synthesis and α -adrenergic activities of 2- and 4-substituted imidazoline and imidazole analogs / Y. Amemiya, S. S. Hong, B. V. Venkataraman, P. N. Patil, G. Shams, K. Romstedt, D. R. Feller, F. L. Hsu, D. D. Miller // *J. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 35. – No.4. – Pp.750-755.
121. Dugger, R. W. Survey of GMP Bulk Reactions Run in a Research Facility between 1985 and 2002 / R. W. Dugger, J. A. Ragan, D. H. B. Ripin // *Org. Process Research and Development.* – 2005. – Vol. 9. – No.3. – Pp.253-258.
122. Carey, J. S. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules / J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams // *Org. and Biomol. Chem.* – 2006. – Vol. 4. – No.12. – Pp.2337-2347.
123. Султанова, Р.М. Селективный синтез сложных эфиров карбоновых кислот / Р. М. Султанова, Н. С. Хуснутдинова, Ю. Г. Борисова, Г. З. Раскильдина, С. А. Мещерякова, А. В. Самородов, С. С. Злотский // *Журн. Общ. Химии.* – 2023. – Т.93. – №.1. – С.1-7.
124. Gang X., Jiao Z., Hongyu Z., Bin H., Zibo S. Phenoxyacetic acid derivative and method for preparing penicillin v salt by using enzymatic method of phenoxyacetic acid derivative // *Book Phenoxyacetic acid derivative and method for preparing penicillin v salt by using enzymatic method of phenoxyacetic acid derivative* / Editor. – WIPO (PCT): Hunan Flag Biotechnology Co LTD, 2019.
125. Barbieri, C. Bis-phenacetyl and phenoxyacetyl groups as substrates for penG and penV amidases / C. Barbieri, E. Caruso, P. D'Arrigo, S. Frattini, G. Pedrocchi-Fantoni, S. Servi // *Journ. Mol. Catalysis B: Enzymatic.* – 2001. – Vol. 11. – No.4. – Pp.487-490.

126. Раскильдина, Г. З. Синтез и гербицидная активность эфиров и амидов арилоксиуксусных кислот, содержащих циклоацетальный фрагмент / Г. З. Раскильдина, Е. А. Яковенко, М. Л. Мрясова, С. С. Злотский // Изв. ВУЗов. Сер. «Химия и хим. технология». – 2018. – Т. 62. – № 1. – С. 91-97.
127. Яковенко, Е. А. Синтез, гербицидная и антиокислительная активность ряда гетеро- и карбоциклических производных монохлоруксусной кислоты / Е. А. Яковенко, Ю. Л. Баймурзина, Г. З. Раскильдина, С. С. Злотский // Журн. прикл. химии. – 2020. – Т. 93. – № 5. – С. 705-713.
128. Сахабутдинова, Г.Н Антиоксидантная и цитотоксическая активность ряда О- и S-содержащих макроциклов / Г.Н. Сахабутдинова, Г. З. Раскильдина, С. А. Мещерякова, А. В. Шумадалова, Ю. Л. Борцова, У. Ш. Кузьмина, С. С. Злотский, Р. М. Султанова // Изв. ВУЗов. Сер. «Химия и хим. технология». – 2020. – Т. 63. – Вып. 3. – С. 82-87.
129. Rady, T. Novel Family of Acid-Cleavable Linker Based on Cyclic Acetal Motifs for the Production of Antibody-Drug Conjugates with High Potency and Selectivity/ T. Rady, L. Turelli, M. Nothisen, E. Tobaldi, S. Erb, F. Thoreau, O. Hernandez-Alba, S. Cianferani, F. Daubeuf, A. Wagner, G. A. Chaubet // Bioconjugate Chemistry. – 2022. – Vol. 33. – No.10. – Pp.1860-1866.
130. Product Class 8: 1,3-Dioxanes, 1,3-Dioxepanes, and Larger-Ring O/O Acetals // Book Product Class 8: 1,3-Dioxanes, 1,3-Dioxepanes, and Larger-Ring O/O Acetals / Editor. – Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2007.
131. Alvarez-Manzaneda, E. Regioselective routes towards 14-hydroxyabietane diterpenes. A formal synthesis of immunosuppressant (-)-triptolide from (+)-abietic acid / E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, F. Bentaleb, E. Alvarez, M. A. Escobar, S. Sad-Diki, M. J. Cano, I. Messouri // Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63. – No.45. – Pp.11204-11212.
132. Herz, W. Resin acids. XI. Configuration and transformations of the levopimaric acid-p-benzoquinone adduct / W. Herz, R. C. Blackstone, M. G. Nair // J. Org. Chem. – 1967. – Vol. 32. – No.10. – Pp.2992-2998.

133. Препаративная химия терпеноидов: Смоляные кислоты: абиетиновая, дегидроабиетиновая, ламбертиановая, пимаровая, изопимаровая, левопимаровая /Рогоза Л. Н., Салахутдинов Н. Ф., Толстиков С. Е., Толстиков Г. А. – Новосибирск: Академиздат, – 2013. – 315 с.
134. Хуснутдинова, Н.С. Синтез и цитотоксическая активность сложных эфиров дитерпеновых кислот, содержащих циклоацетальный фрагмент/ Н. С. Хуснутдинова, Г. Н. Сахабутдинова, Г. З. Раскильдина, С. А. Мещерякова, С. С. Злотский, Р. М. Султанова, // Изв. ВУЗов. Сер. «Химия и хим. технология». – 2022. – Т.65. – №.4. – С.6-12.
135. Sakhautdinov, I. M. Effective Synthesis and Cytotoxic Activity of Methyl Maleopimarate Imides / I. M. Sakhautdinov, R. N. Malikova, D. V. Khasanova, L. F. Zainullina, V. A. Vakhitov, A. N. Lobov, Yu.V. Vakhitova, M. S. Yunusov // Lett. Org. Chem. – 2018. – Vol. 15. – No.10. – Pp.854-862.
136. Хуснутдинова, Н.С. Синтез и изучение *in vitro* антикоагуляционной и антиагрегационной активности амидов абиетиновой и малеопимаровой кислот / Н.С. Хуснутдинова, Ю. Г. Борисова, Г. З. Раскильдина, С. А. Мещерякова, С. С. Злотский, З. А. Валиуллина, Э. В. Карамова, А. В. Самородов, Р. М. Султанова // Хим-фарм. журнал. – 2023. – Т.57. – № 11. – С.24-28.
137. Султанова, Р.М. Синтез и антиагрегационная активность 2-замещенных имидазолинов / Р. М. Султанова, Н. С. Хуснутдинова, Ю. Г. Борисова, Г. З. Раскильдина, С. А. Мещерякова, А. В. Самородов, С. С. Злотский, //Изв. АН Сер.хим. – 2023. – Т.72. – № 7. – С.1711-1716.
138. Медяник, Н. П. Кинетика и механизм фотохимических реакций N-замещенного амида салициловой кислоты / Н. П. Медяник, Н. В. Гуреева, Н. М. Сторожок, И. П. Поздняков // Изв. ТПУ.– 2011.– Т. 318. – № 3.– С. 116-120.
139. Gentili, F. Imidazoline Binding Sites (IBS) Profile Modulation: □ Key Role of the Bridge in Determining I1-IBS or I2-IBS Selectivity within a Series of 2-Phenoxymethylimidazoline Analogues/ F. Gentili, P. Bousquet, L. Brasili, M. Dontenwill, J. Feldman, F. Ghelfi, M. Giannella, A. Piergentili, W. Quaglia, M. Pigni // J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 46. – No.11. – Pp.2169-2176.

140. Anastassiadou, M. Synthesis and pharmacological evaluation of imidazoline sites I1 and I2 selective ligands / M. Anastassiadou, S. D. Danoun, L. Crane, G. Baziard-Mouysset, M. Payard, D.-H. Caignard, M.-C. Rettori, P. Renard // *Bioorg. and Med. Chem.* – 2001. – Vol. 9. – No.3. – Pp.585-592.
141. Born G. V. R. Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate and its Reversal // *Nature.* – 1962. – Vol. 194. – No.4832. – Pp.927-929.
142. Раскильдина, Г. З. Селективная функционализация первичной гидроксильной группы в триолах / Г. З. Раскильдина, В. Ф. Валиев, Р. М. Султанова, С. С. Злотский // *Журн. прикл. химии.* – 2015. – Т. 88. – № 10. – С. 1414-1419.
143. Васильев, П. М. Прогноз *in silico* токсикологических и фармакокинетических характеристик лекарственных соединений / П. М. Васильев, А. В. Голубева, А. Р. Королева, М. А. Перфильев, А. Н. Кочетков // *Безопасность и риск фармакотерапии.* – 2023. – Т.11. – №4. – С. 390-408.
144. Daina, A. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // *Scientific Reports.* – 2017. – Vol. 7. – No.1. – P. 42717.
145. Poroikov, V. V. Robustness of Biological Activity Spectra Predicting by Computer Program PASS for Noncongeneric Sets of Chemical Compounds / V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, Y. V. Borodina, A. A. Lagunin, A.Kos // *Journ. Chem. Inf. and Computer Sciences.* – 2000. – Vol. 40. – No.6. – Pp.1349-1355.
146. Dong, J. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database / J. Dong, N.-N. Wang, Z.-J. Yao, L. Zhang, Y. Cheng, D. Ouyang, A.-P. Lu, D.-S. Cao // *Journ. Cheminformatics.* – 2018. – Vol. 10. – No.1. – P. 29.
147. Pires, D. E. V. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures / D. E. V. Pires, T. L. Blundell, D. B. Ascher // *J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 58. – No.9. – Pp.4066-4072.
148. Bober, K. Application of TLC for Evaluation of the Lipophilicity of Newly Synthesized Esters: Betulin Derivatives / K. Bober, E. Bębenek, S. Boryczka // *Journ. Analytical Methods in Chemistry.* – 2019. – Vol. 2019. – No.1. – P. 1297659.

149. Kujawski, J. The log P Parameter as a Molecular Descriptor in the Computer-aided Drug Design – an Overview / J. Kujawski, H. Popielarska, A. Myka, B. Drabińska, M. K. Bernard // *Computational methods in science and technology*. – 2012. – Vol. 18. – No.2. – Pp.81-88.
150. Moriguchi, I. Simple Method of Calculating Octanol/Water Partition Coefficient / I. Moriguchi, S. Hirono, Q. Liu, I. Nakagome, Y. Matsushita // *Chem. and Pharm. Bull.* – 1992. – Vol. 40. – No.1. – Pp.127-130.
151. Tetko, I. V. Prediction of Log P with Property-Based Methods / I. V. Tetko, G. I. Poda // *Molecular Drug Properties*, 2007. – Pp.381-406.
152. Tetko, I. V. iLOGP: A Simple, Robust, and Efficient Description of n-Octanol/Water Partition Coefficient for Drug Design Using the GB/SA Approach / I. V. Tetko, G. I. Poda // *Journ. Chem. Information and Modeling*. – 2014. – Vol. 54. – No.12. – Pp.3284-3301.
153. Wildman, S. A. Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions / S. A. Wildman, G. M. Crippen // *Journ. Chemical Information and Computer Sciences*. – 1999. – Vol. 39. – No.5. – Pp.868-873.
154. Ryckmans, T. Rapid assessment of a novel series of selective CB2 agonists using parallel synthesis protocols: A Lipophilic Efficiency (LipE) analysis / T. Ryckmans, M. P. Edwards, V. A. Horne, A. M. Correia, D. R. Owen, L. R. Thompson, I. Tran, M. F. Tutt., T. Young // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – No.15. – Pp.4406-4409.
155. Edwards M. P., Price D. A. Chapter 23 - Role of Physicochemical Properties and Ligand Lipophilicity Efficiency in Addressing Drug Safety Risks // *Annual Reports in Medicinal Chemistry* / Macor J. E. Academic Press, – 2010. – Pp.380-391.
156. Leeson, P. D. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry / P. D. Leeson, B. Springthorpe // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2007. – Vol. 6. – No.11. – Pp.881-890.
157. Lipinski, C. A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings | PII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally published in *Advanced Drug*

- Delivery Reviews 23 (1997) 3–25.1 / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2001. – Vol. 46. – No.1. – Pp.3-26.
158. Veber, D. F. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates / D. F. Veber, S. R. Johnson, H.-Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. Kopple // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol.45. – No.12. – Pp.2615-2623.
159. Muegge, I. Simple Selection Criteria for Drug-like Chemical Matter / I. Muegge, S. L. Heald, D. Brittelli // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44. – No.12. – Pp.1841-1846.
160. Ghose, A. K. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases / A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski // *Journ. Combinatorial Chem.* – 1999. – Vol. 1. – No.1. – Pp.55-68.
161. Egan, W. J. Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics / W. J. Egan, K. M. Merz, J. J. Baldwin // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43. – No.21. – Pp.3867-3877.
162. Гордон А., Форд Р. Спутник химика.– М.: Мир, 1976. – 589 с.
163. Aghbashlo, M. Multi-objective exergoeconomic and exergoenvironmental optimization of continuous synthesis of solketal through glycerol ketalization with acetone in the presence of ethanol as co-solvent / M. Aghbashlo, S. Hosseinpour, M. Tabatabaei, H. Rastegari, H. S. Ghaziaskar // *Renewable Energy*. – 2019. – Т. 130. – Pp.735-748.
164. Раскильдина ,Г.З. Получение, строение и превращения циклических формалей глицерина / Г. З.Раскильдина, В. Ф. Валиев, Р. М. Султанова, С. С. Злотский // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2015. – Т. 64. – № 9. С. 2095-2099.
165. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств/Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития России. – Москва: Гриф и К, – 2012. – 944 с.
166. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.