

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



Подтуркина Александра Владимировна

**Синтез новых производных и аналогов (4*S*,5*R*,6*R*)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола,
перспективных противопаркинсонических агентов**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация

На соискание степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
к.х.н. Ардашов Олег Васильевич

Новосибирск, 2025

Оглавление

Список сокращений	3
Введение.....	5
Глава 1. Литературный обзор.....	12
1.1. Методы синтеза и биологическая активность Проттремина	12
1.2 Методы получения производных Проттремина.....	14
1.2.1 Получение стереоизомеров Проттремина	15
1.2.2 Получение производных Проттремина с восстановлением двойной связи или удалением гидроксильной группы	18
1.2.3 Введение заместителей в десятое положение Проттремина.....	24
1.2.4 Эпоксидирование двойных связей в молекуле Проттремина.....	26
1.3 Методы синтеза винильных эпоксидов.....	30
1.3.1 Эпоксидирование надкислотами	31
1.3.2 Эпоксидирование по Ши	33
1.3.3 Эпоксидирование по Шарплессу	35
1.3.4 Получение винильных эпоксидов олефированием по типу реакции Виттига.....	37
1.3.5 Получение винильных эпоксидов из галогенгидринов	40
Заключение	42
Глава 2. Обсуждение результатов	43
2.1 Получение эпоксидов с <i>para</i> -мента-1,8-диеновым остовом.....	44
2.2 Получение аналогов Проттремина введением различных заместителей в положение С-6 атома углерода.....	52
2.3 Результаты фармакологических испытаний соединений с <i>para</i> -мента-1,8-диен-5-оловым остовом, замещенных по положению С-6 атома углерода	57
2.4 Введение в молекулу <i>para</i> -мента-1,8 -диенового остова гетероциклических фрагментов....	62
2.5 Получение аналогов Проттремина, модифицированных по положениям С-6 и С-10 атомов углерода.....	68
2.6 Результаты фармакологических испытаний соединений с <i>para</i> -мента-1,8-диеновым остовом, замещенных по положению С-6 или С-10 атома углерода	74
Глава 3. Экспериментальная часть	77
Выводы	102
Список литературы	104
Приложение.....	114

Список сокращений

БП – Болезнь Паркинсона

Substantia nigra – черная субстанция

in vitro – эксперимент, который проводят «в пробирке» — в искусственных условиях, вне организма или естественной среды

in vivo – эксперимент, предполагающий применение живого организма

Леводопа – 3-гидрокси-L-тирозин

МФТП - 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин

РСА - рентгеноструктурный анализ

ЯМР - ядерный магнитный резонанс

КССВ – константа спин-спинового взаимодействия

COSY - гомоядерная корреляционная спектроскопия

NOESY - ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера

HMBC - гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия

АФК – активные формы кислорода

ЦНС – центральная нервная система

MDA – малондиальдегид

GSH – глутатион

МФТП – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин

6-OHDA – 6-гидроксидофамин

COMT – катехол-О-метилтрансфераза

MAO-B – моноаминоксидаза-B

ЛД₅₀ (LD₅₀)– среднелетальная доза

ee – энантиомерный избыток

ГЖХ – газо-жидкостная хроматография

NBS – N-бромсукцинимид

ДМАП (DMAP) – 4-диметиламинопиридин

ТГФ (THF) – тетрагидрофуран

m-CPBA – *мета*-хлорнадбензойная кислота

ДМСО (DMSO) – диметилсульфоксид

ДМФА (DMF)– диметилформамид

ЛДА (LDA) – диизопропиламид лития

Асас – ацетилацетонат

Проттремин – (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол

ГХ/МС – газовая хромато-масс-спектрометрия

DCM – дихлорметан

DMM – диметоксиметан

DET – диэтилтартрат

DIPT - диизопропилтартрат

DIBAL-H - диизобутилалюминий-гидрид

ТВНР - *трет*-бутилгидропероксид

ТЕМРО – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксиданил

ВАІВ – бис(ацетоксииодо)бензол

DMP - Периодинан Десса-Мартина

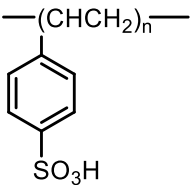
KNMDS - бис(триметилсилил)амид калия

TBDMS – *трет*-бутилдиметилсилил

ТВАF - фторид тетрабутиламмония

РСС - хлорхромат пиридиния

ІВХ – 2-иодоксибензойная кислота

Амберлист-15 (Amberlyst-15) – 

Введение

Актуальность темы

Нейродегенеративными заболеваниями называются группа медленно прогрессирующих заболеваний, характеризующихся непрерывным разрушением нервных клеток и тканей, а также дисфункцией нервной системы, связанной со старением [1]. В 2019 году неврологические заболевания стали причиной смерти около 10.6 миллионов человек в мире [2]. Одним из распространенных нейродегенеративных заболеваний является болезнь Паркинсона (БП), которая характеризуется прогрессирующей потерей дофаминовых нейронов в *substantia nigra* мозга. В 2018 году было обнаружено, что за предыдущие 30 лет число пациентов с БП увеличилось в 2.5 раза [3]. В большинстве случаев средний возраст пациентов с диагнозом БП составляет 60–65 лет, однако выявлены случаи раннего (до 50 лет) и юношеского (до 21 года) заболевания [4]. К основным симптомам БП относятся как моторные (тремор, замедленность движения, постулярная неустойчивость, мышечная ригидность), так и немоторные (расстройство сна, психиатрические симптомы, боль и утомление) [5,6].

В настоящее время не существует лекарства, способного полностью вылечить БП, и терапия в основном направлена на облегчение симптомов болезни. Золотым стандартом купирования симптомов БП является предшественник дофамина – леводопа [7]. Также в современной терапии БП применяются ингибиторы моноаминоксидазы В (МАО-В), снижающие метаболизм дофамина, тем самым повышая его концентрацию, и агонисты дофамина, которые заменяют прямую дофаминергическую стимуляцию за счет стимуляции постсинаптических рецепторов, что позволяет компенсировать дефицит собственного дофамина [8].

Несмотря на эффективность в отношении многих двигательных симптомов при БП, существующие препараты вызывают побочные эффекты, которые могут быть как легкими, так и серьезными. Например, порядка 40% пациентов, принимающих дофаминовые агонисты перорально (ропинирол, прамипексол), испытывают психиатрические побочные эффекты, в частности галлюцинации и импульсивное расстройство личности [9]. Наиболее распространенный побочный эффект при приеме леводопы на начальной стадии болезни Паркинсона, это тошнота, однако при прогрессировании болезни побочные эффекты увеличиваются (спутанность сознания, нарушение сна, дискинезия, галлюцинации, седативный эффект, гипертензия). Также у пациентов с течением времени может возникнуть быстрый переход из состояния удовлетворительной двигательной активности к обездвиженности на фоне длительного приема Леводопы (синдром «включения-выключения») [10].

Таким образом, актуальной задачей является поиск новых терапевтических средств медицинской коррекции БП.

Степень разработанности темы

Природные соединения и их структурные аналоги исторически играют ключевую роль в разработке лекарственных препаратов из-за широкого спектра фармакологической и биологической активности [11]. В частности, ряд исследований показал их терапевтический потенциал в лечении нейродегенеративных заболеваний [12,13]. Среди природных соединений стоит выделить широко распространённые монотерпены и монотерпеноиды. Монотерпены и их производные, монотерпеноиды, – это обширная группа, составляющих основную фракцию большинства эфирных масел (>90%) природных соединений. Эти природные соединения проявляют широкий спектр биологической активности [14,15], в частности нейропротекторную активность в болезни Альцгеймера и Паркинсона [16,17]. Например, *L*-линалоол **1** [18], (-)-периллиловый спирт **2** [19], цитронеллол **3** [20] и изоборнеол **4** [21] проявляют нейрозащитную активность, уменьшая окислительный стресс и увеличивая концентрацию трипептида глутатиона, основной функцией которого является защита клетки от воздействия свободных радикалов. Для некоторых монотерпенов и монотерпеноидов (мирцен **5** [22], D-лимонен **6** [23], тимол **7** [24], карвакрол **8** [25] и гераниол **9** [26]) продемонстрирована способность защищать дофаминергические нейроны от гибели, вызванной различными нейротоксинами. Стоит отметить, что некоторые из природных соединений (карвакрол [27,28] и D-лимонен [29,30]) проявляют антидепрессантные и противотревожные свойства, что дает возможность их применения для облегчения не только моторных симптомов БП, но и немоторных (Рисунок 1).

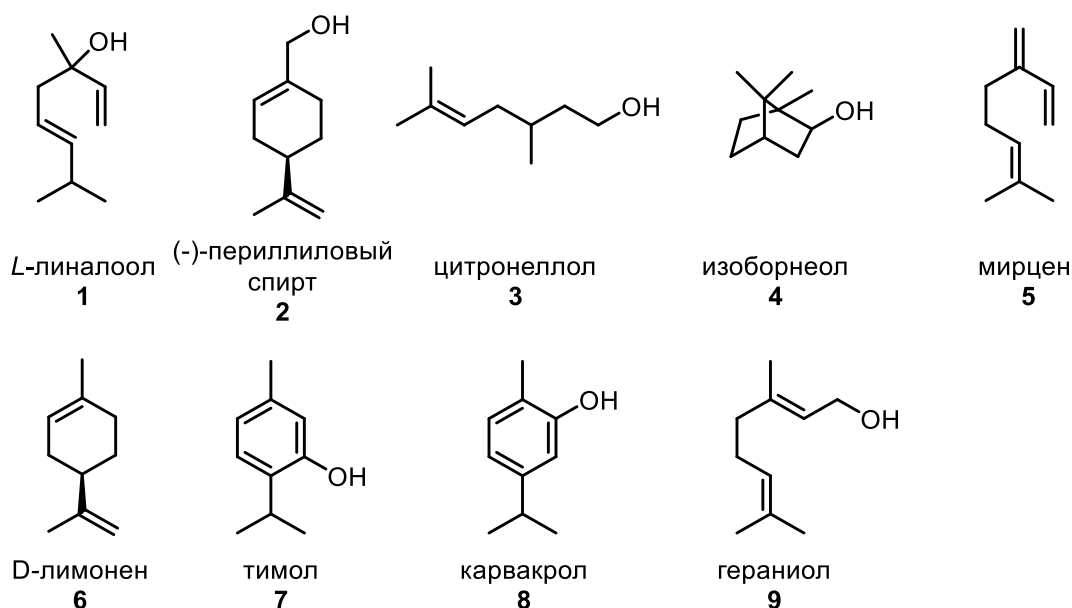


Рисунок 1. Монотерпены и монотерпеноиды, проявляющие противопаркинсоническую активность.

Среди монотерпеноидов стоит выделить (4*S*,5*R*,6*R*)-*narp*-мента-1,8-диен-5,6-диол **10** (зарегистрированное название Проттремин), полученный в Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН из коммерчески доступного (-)-вербенон. Проттремин показал высокую противопаркинсоническую активность на различных моделях болезни Паркинсона на мышах и крысах в дозе 20 мг/кг [31,32]. Отметим, что Проттремин (**10**) продемонстрировал низкую острую токсичность на мышах ($LD_{50}=4250$ мг/кг), а также успешно прошел первую фазу клинических исследований [33].

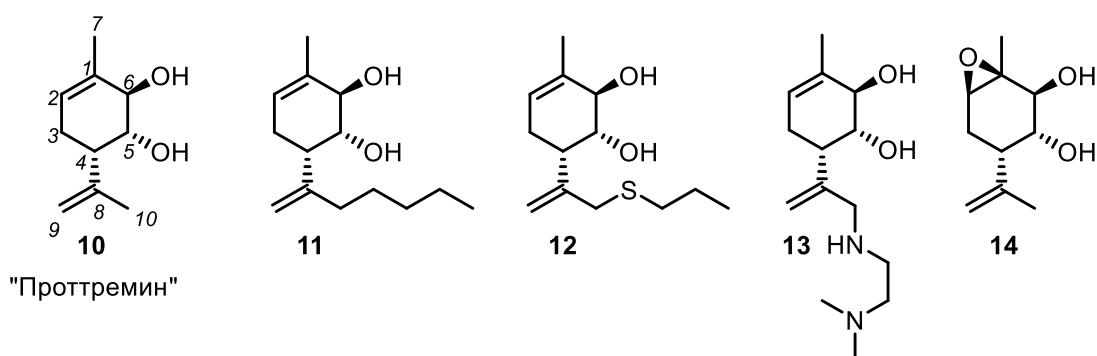


Рисунок 2. Проттремин и его производные.

В дальнейшем модифицирование соединения **10** путем введения *N*-, *S*- и *O*-содержащих заместителей по аллильному положению С-10 показало, что производные диола **10** (Рисунок 2), содержащие в качестве заместителя бутильную группу (соединение **11**) либо тиопропильную (соединение **12**) восстанавливали показатели локомоторной активности, демонстрируя такой же уровень эффективности, как у диола **10**, а соединение **13** с 2-(диметиламино)этиламино

заместителем частично восстанавливало двигательную активность у животных [34]. Позднее был получен эпоксид **14** (Рисунок 2), являющийся активным метаболитом диола **10**. Эпоксид **14** способствовал выживанию культивируемых дофаминергических нейронов и защищал их от спонтанной и токсин-индуцированной гибели. В модели БП, индуцированной нейротоксином 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП), соединение **14** восстанавливало уровень дофаминергических нейронных волокон, поврежденных нейротоксином в полосатом теле мозга мышей. Также соединение **14** восстанавливало дистанцию движения и увеличивало продолжительность двигательной активности [35]. Отметим, что изменение (4*S*,5*R*,6*R*) конфигурации и удаление какой-либо из функциональных групп в молекуле Проттренина приводит к потере противопаркинсонической активности [31,45], однако влияние замены одной из гидроксильных групп на другую функциональную группу ранее не изучалось.

Цель работы

Исходя из опубликованных ранее работ о химических превращениях молекулы Проттренина, введение заместителей в структуру диола **10** является перспективным направлением для получения соединений с высокой противопаркинсонической активностью. Поэтому целью данной работы является разработка подхода к получению новых аналогов и производных Проттренина **10** для оценки их противопаркинсонической активности. Для достижения поставленной цели с учетом полученных ранее данных по активности производных Проттренина поставлены следующие задачи:

- Разработка метода стереоселективной замены гидроксильной группы у шестого атома углерода в Проттренине на различные *N*-, *S*, и *O*-содержащие заместители;
- Разработка подходов к получению аналогов Проттренина, модифицированных по положениям C-6 и C-10;
- Синтез производных эпоксида **14**, с введением различных заместителей в положение C-10;
- Анализ данных, полученных в результате биологического тестирования синтезированных соединений;

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы

Научная новизна исследования состоит в разработке метода получения эпоксида *пара*-мента-1,8-диенового ряда с применением ранее не описанной в литературе реакции диацетата с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом, содержащим транс-диаксиально расположенные диацетатные группы в присутствии основания. Подобраны оптимальные условия реакции.

Показана возможность получения аналогов Проттреммина с заменой гидроксильной группы в положении С-6 на различные *N*-, *S*- и *O*-содержащие заместители с помощью реакции нуклеофильного замещения с раскрытием эпоксидного цикла. Осуществлен подход к введению различных заместителей в молекулу Проттреммина по положению С-6 и С-10 атомов углерода. Реализован синтез потенциальных противопаркинсонических агентов.

Разработан подход к модифицированию эпоксида **14**, активного метаболита Проттреммина, оптимизированы условия реакции. Впервые получены производные эпоксида **14**, модифицированные по С-10 положению.

Сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН исследована противопаркинсоническая активность синтезированных в работе соединений в отношении нейротоксина МФТП в тестах «открытое поле» и «вешалке». В ходе исследования среди протестированных соединений аналог Проттреммина с 1*H*-1,2,4-триазол-3-илтио заместителем в положении С-6 проявил высокую противопаркинсоническую активность в различных моделях болезни Паркинсона, индуцированных МФТП и галоперидолом. На наиболее перспективные соединения получены патентные свидетельства (Патент РФ на изобретение № 2796729 Бюл. № 16, опубликовано: 29.05.2023 и Патент РФ на изобретение 2812081, Бюл. № 3, опубликовано: 22.01.2024).

Методология и методы исследования

В ходе выполнения работы использовались классические и современные методы органического синтеза. Выделение и очистка продуктов осуществлялись методом экстракции и колоночной хроматографии. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений, такие как мультитядерная ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА, поляриметрия и ГЖХ-МС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Взаимодействие (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диил диацетата при кипячении с *трет*-бутилатом натрия в толуоле или диоксане приводит к образованию эпоксида с (4*S*,5*R*,6*S*) конфигурацией стереоцентров.
2. Методика получения аналогов Проттреммина, основанная на замене гидроксильной группы у шестого атома углерода на различные *N*-, *S*-, *O*-содержащие заместители.
3. Способ получения аналогов Проттреммина, модифицированных по шестому и десятому положению атома углерода.

4. Методы получения производных (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол 1,2-эпоксида с введением в десятое положение углерода *S*-содержащие заместителей различного строения.

Личный вклад автора

Представленные в работе синтетические результаты получены автором или при его непосредственном участии. Автором был проведен анализ литературных данных по тематике исследования, внесен основной вклад в формирование общего направления в работе и постановку конкретных задач. Автором работы осуществлялись планирование и проведение химических экспериментов, получение и обработка экспериментальных данных, хроматографическое разделение реакционных смесей, выделение и очистка новых продуктов и установление строения на основе комплекса физико-химических данных и отнесение спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Также автор внес вклад в подготовку научных публикаций по теме исследования.

Апробация работы

По теме работы опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах, а также 5 тезисов докладов на российских и международных конференциях, а также получено 2 патента на изобретение. Результаты работы докладывались на следующих конференциях: 57-я Международная научная студенческая конференция (МНСК) 2019, 6th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry 2020, Первая всероссийская школа по медицинской химии для молодых ученых 2021, 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021», 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry 2022.

Структура диссертации

Работа изложена на 124 страницах машинописного текста, содержит 76 схем, 26 рисунков и 4 таблицы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (108 источников) и 10 приложений (стр. 114-124).

Благодарности

Автор выражает огромную благодарность своему научному руководителю Ардашову О.В. за постановку задачи исследования, помощь в ее выполнении и поддержку, а также д.х.н., проф. РАН Волчо К. П. за ценные научные консультации. Автор выражает благодарность коллективу Лаборатории физиологически активных веществ и Лаборатории направленных

трансформации природных соединений НИОХ СО РАН за рабочую атмосферу. Автор благодарит группу оптической спектроскопии за определение удельного вращения; сотрудников группы ЯМР: Кандаурову В.В., Скорову А.Б., к.х.н. Корчагину Д.В. и к.х.н. Краснова В.И. за запись и помощь в расшифровке ЯМР-спектров; сотрудника группы масс-спектрометрии Стаценко О.Б. за запись масс-спектров высокого разрешения; сотрудника группы рентгеноструктурного анализа Рыбалову Т.В. за проведение рентгеноструктурного анализа и расшифровку полученных результатов; зав. лабораторией микроанализа к.х.н. Тихову В.Д. и сотрудникам за проведение измерений температуры плавления веществ.

Отдельную благодарность хочется выразить сотрудникам Лаборатории фармакологических исследований, д.б.н. Павловой А.В. и к.б.н. Котляровой А.А., а также заведующей лабораторией д.б.н., профессору Толстиковой Т.Г. за изучение противопаркинсонической активности полученных соединений. Коллективу Лаборатории молекулярной нейронауки, Института биотехнологии Университета Хельсинки за проведения исследований *in vivo* и *in vitro*. Научному сотруднику Лаборатории микроанализа к.х.н. Ластовке А.В., Гориной Д.С. и старшему научному сотруднику Лаборатории физиологических активных веществ к.х.н. Рогачеву А. Д. за измерения фармакокинетических параметров.

Автор выражает огромную благодарность своим родным и близким за заботу и поддержку.

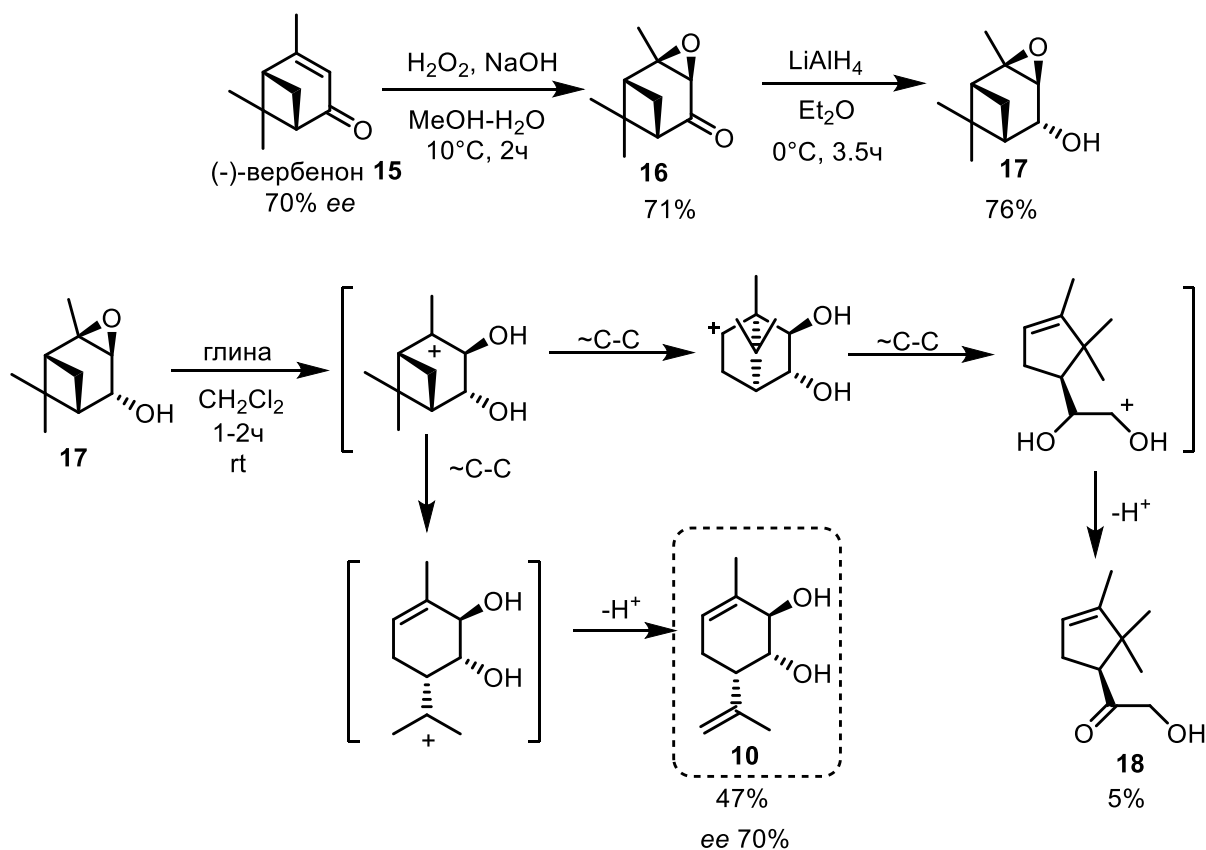
Глава 1. Литературный обзор

Подходы к модифицированию Проттремина с целью получения соединений с противопаркинсоническими свойствами. Методы получения винильных эпоксидов.

1.1. Методы синтеза и биологическая активность Проттремина

Монотерпеноид (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диол **10** впервые был синтезирован при изучении изомеризации эпоксида (-)-вербенола **15**, полученного в две стадии из (-)-вербенона **14**, в присутствии монтмориллонитовой асканит-бентонитовой глины (Схема 1). При выдерживании эпоксида (-)-вербенола **17** на глине асканит-бентонит в качестве основного продукта реакции образовывался диол **10** с *para*-ментановым остовом (47%) и минорный гидроксикетон **18** (5%) [36].

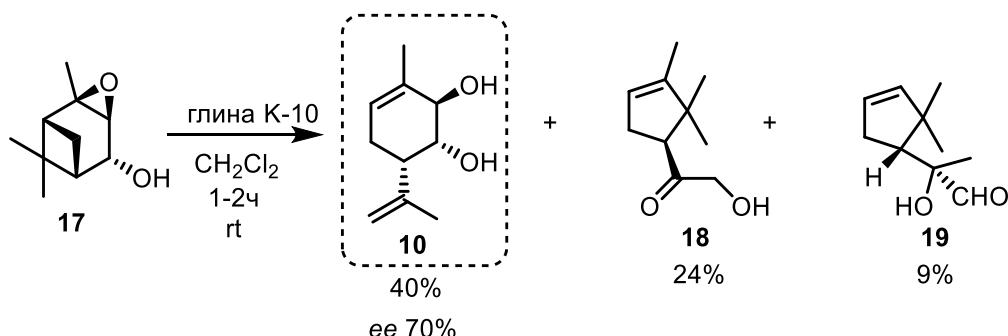
Схема 1



При замене природной асканит-бентонитовой глины на монтмориллонитовую глину К-10 со стандартизированными параметрами, выход диола **10** снизился до 40%, а выход гидроксикетона **18** увеличился до 24%, что может быть связано с соотношением кислотных центров Бренстеда и Льюиса на поверхности и в межслоевых пространствах глин. Также при замене глины образовывался α -гидроксиальдегид **19** в малых количествах (9%) (Схема 2) [37]. Поскольку в реакции как с асканит-бентонитовой глиной, так и с глиной К-10 изначально в

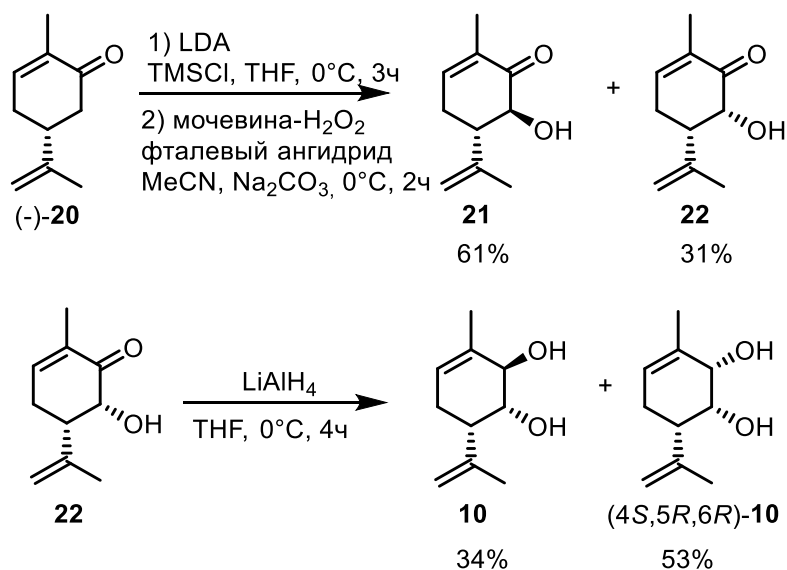
качестве исходного соединения был взят коммерчески доступный (-)-вербенон с оптической чистотой 70%, следовательно, энантиомерный избыток диола **10** составил 70%.

Схема 2



Также диол **10** с (4*S*,5*R*,6*R*) конфигурацией стереоцентров может быть получен из (-)-карвона **(-)-20**, в частности, в работе [38] при стереоконтролируемом синтезе лавандулола, ключевого компонента лавандового масла и полового феромона виноградного мучного жука. На одной из стадий коммерчески доступный (-)-карвон **(-)-20** взаимодействовал с триметилсилилхлоридом в присутствии литий диизопропиламина (LDA), а затем полученный еноловый тетраметилсилиловый эфир окисляли моноперфталевой кислотой, полученной *in situ* из мочевины-пероксид водорода и фталевого ангидрида с образованием двух диастереомерных гидроксикетонов **21** и **22** с выходами 61% и 31% после колоночной хроматографии (Схема 3). В дальнейшем кето-группа в соединении **22** восстанавливалась литийалюмогидридом в ТГФ. Выход диола **10** после колоночной хроматографии составил 34%, а выход его диастереомера (4*S*,5*R*,6*R*)-**10** – 53%.

Схема 3



В дальнейшем было показано, что диол **10** проявляет различную биологическую активность: противосудорожную (эксперимент *in vivo* на мышах, судороги вызывались коразолом) в дозе 10 мг/кг [39], умеренную противовирусную против вируса гриппа A/California/07/09 (H1N1) [40], высокую анальгетическую активность (тест «Укусные корчи», препараты сравнения: диклофенак натрия, анальгин и ацетилсалициловая кислота, эффективная доза равна 1.6 мг/кг) [41] и высокую противопаркинсоническую (эксперимент *in vivo* на мышах, модель БП с использованием нейротоксина МФТП) в дозе 20 мг/кг [42].

Стоит отметить противопаркинсоническую активность диола **10**. Введение данного агента животным с симптомами БП позволяет эффективно восстанавливать маркеры двигательной и исследовательской активности. Авторами [31] было показано, что в группе мышей, получавших только нейротоксин, смертность составила 60%, в то время как в группе мышей, получавших в течение десяти дней соединение **10** вместе с инъекцией МФТП, погибло только 10% животных, тогда как в группе мышей, которым вводили 10 мг/кг Леводопы, «золотой стандарт» терапии БП, вместе с МФТП смертность животных составляла 20%. Полулетальная доза (ЛД₅₀), показатель, позволяющий сравнить относительную острую токсичность веществ, для диола **10** составляет 4250 мг/кг (мыши), следовательно, вещество является низкотоксичным [42]. Кроме того, высокую противопаркинсоническую активность в дозе 20 мг/кг диол **10** проявил и на других основных моделях БП: галоперидол-, ротенон- и 6-ОНДА-индуцированной. Однако на сегодняшний день механизм действия Проттремина не исследован до конца. Известно, что диол **10** не взаимодействовал с рядом рецепторов, включая дофаминовые (D₁, D_{2S}, D_{2L}, D₃, D_{4.4}, D₅), мускариновые (M₁, M₂, M₃, M₄, M₅) и аденозиновые (A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃) [32]. Позднее, диол **10** был зарегистрирован под торговым названием «Проттремин», и прошел первую фазу клинических исследований [33]. Следовательно, соединение **10** является перспективным противопаркинсоническим агентом. Модификация диола **10** может существенно повлиять на биологическую активность его производных и помочь в исследовании механизма их действия.

1.2 Методы получения производных Проттремина

Прежде чем приступить к обзору методов получения производных диола **10**, стоит отметить факторы, которые могут значительно повлиять на фармакологические свойства молекулы. Во-первых, соединение **10** имеет три асимметрических центра и, следовательно, может быть представлено в виде восьми стереоизомеров. Известно, что абсолютная конфигурация соединения имеет существенное влияние, как на биологическую активность молекулы, так и на возможность проявления побочных эффектов [43,44]. Во-вторых, в структуре диола **10** имеется четыре функциональные группы: две гидроксильные группы и две

двойные связи. Ранее было показано, что гидрирование двойной связи в изопропенильном фрагменте молекулы диола **10** в присутствии Ni Ренея с получением соединения **23** привело к полной потере противосудорожной активности в тесте с токсичностью коразола и никотина, а ацилирование двух гидроксидных групп уксусным ангидридом в присутствии DMAP и триэтиламина (соединение **24**, Рисунок 3) усиливало токсическое действие коразола и, следовательно, увеличивало смертность животных. Однако при этом противосудорожная активность препарата в тесте на никотиновую токсичность сохранялась на высоком уровне [39].

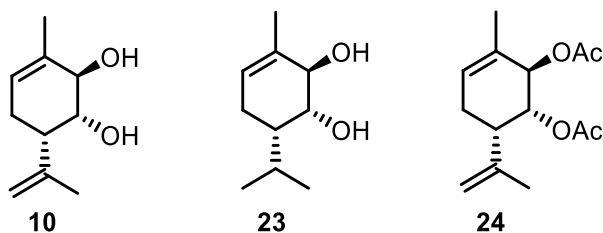
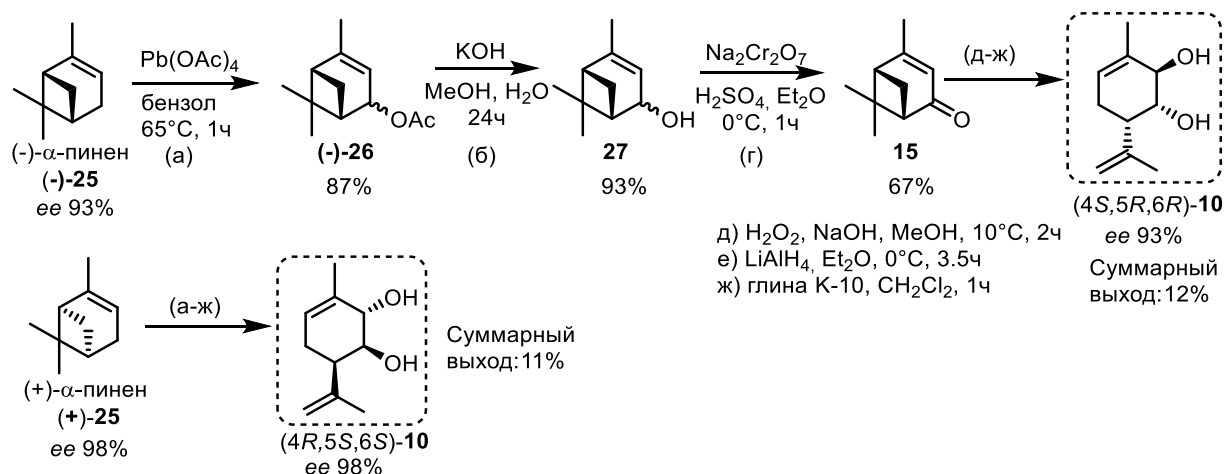


Рисунок 3. Проттремин и его производные, полученные гидрированием (соединение **23**) и ацилированием (соединение **24**).

1.2.1 Получение стереоизомеров Проттремина

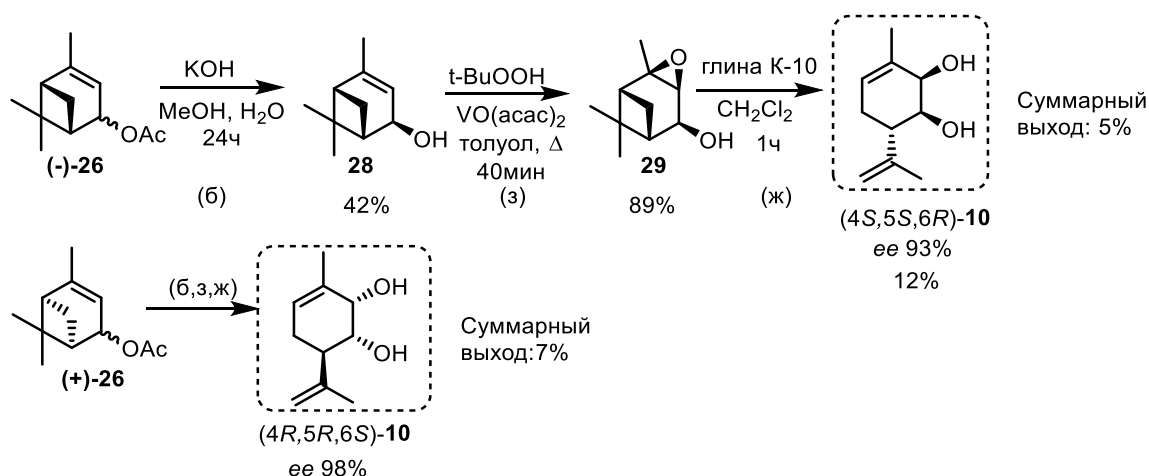
Для исследования влияния абсолютной конфигурации на противопаркинсоническую активность в работе [31] были получены все возможные стереоизомеры соединения **10** с оптической чистотой не ниже 93% *ee*. Для получения (4*S*,5*R*,6*R*)-**10** и (4*R*,5*S*,6*S*)-**10** изомеров с *ee* выше 93% в качестве стартовых соединений были выбраны (-)- α -пинен (-)-**25** (*ee* 93%) и (+)- α -пинен (+)-**25** (*ee* 98%) соответственно, поскольку коммерчески доступный (-)-вербенон **15** имеет оптическую чистоту 70% *ee* и ниже. Введение ацетокси группы в молекулу пинена (-)-**25** путем окисления с помощью Pb(OAc)₄ позволило получить ацетат **26** с хорошим выходом (87%) (Схема 4). Гидролиз сложноэфирной группы в ацетате **26** проходил с высоким выходом (93%) с получением вербенола **27**, и на следующей стадии гидроксильная группа в соединении **27** окислялась дихроматом натрия в эфире, при этом выход вербенона **15** с 93% *ee* составил 67%. Диол (4*S*,5*R*,6*R*)-**10** был получен трехступенчатым синтезом из вербенона **15** по методике, описанной ранее в разделе 1.1. Его стереоизомер (4*R*,5*S*,6*S*)-**10** получен по аналогичной методике из пинена (+)-**25** с 98% *ee* (Схема 4). Суммарный выход соединений (4*S*,5*R*,6*R*)-**10** и (4*R*,5*S*,6*S*)-**10** за шесть стадий составил 12% и 11% из расчета на пинен (-)-**25** и (+)-**25**.

Схема 4



Ранее полученные ацетаты (-)-26 и (+)-26 были использованы в качестве исходных соединений для получения диолов (4S,5S,6R)-10 и (4R,5R,6S)-10. На первой стадии синтеза происходил гидролиз ацетатной группы с получением вербенола **28** с выходом 42% (Схема 5). Дальнейшее окисление двойной связи проводилось *трет*-бутилгидропероксидом в присутствии катализатора ванадил ацетилацетоната, поскольку, как отмечают авторы [31], эпоксид **29** неустойчив даже в слабой кислой среде, и применение надкислот в качестве эпоксилирующих агентов невозможно. Эпоксид **29** был выделен с хорошим выходом 89%. Далее изомеризация соединения **29** проходила на глине К-10. За три стадии были получены диолы (4S,5S,6R)-10 и (4R,5R,6S)-10 с 93% и 98% *ee* соответственно (Схема 5). Таким образом, суммарный выход для этих соединений составил 5% и 7%, что значительно меньше, чем суммарный выход диолов (4S,5R,5R)-10 и (4R,5S,6S)-10 за шесть стадий (12% и 11%).

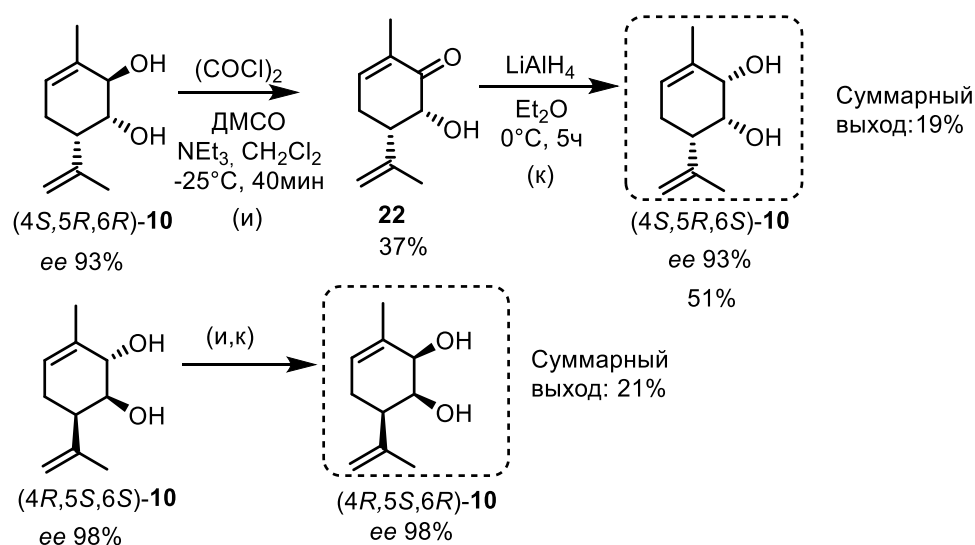
Схема 5



Селективное окисление аллильной гидроксильной группы в диолах (4S,5R,6R)-10 и (4R,5S,6S)-10 с последующим восстановлением кето-группы позволило изменить конфигурацию

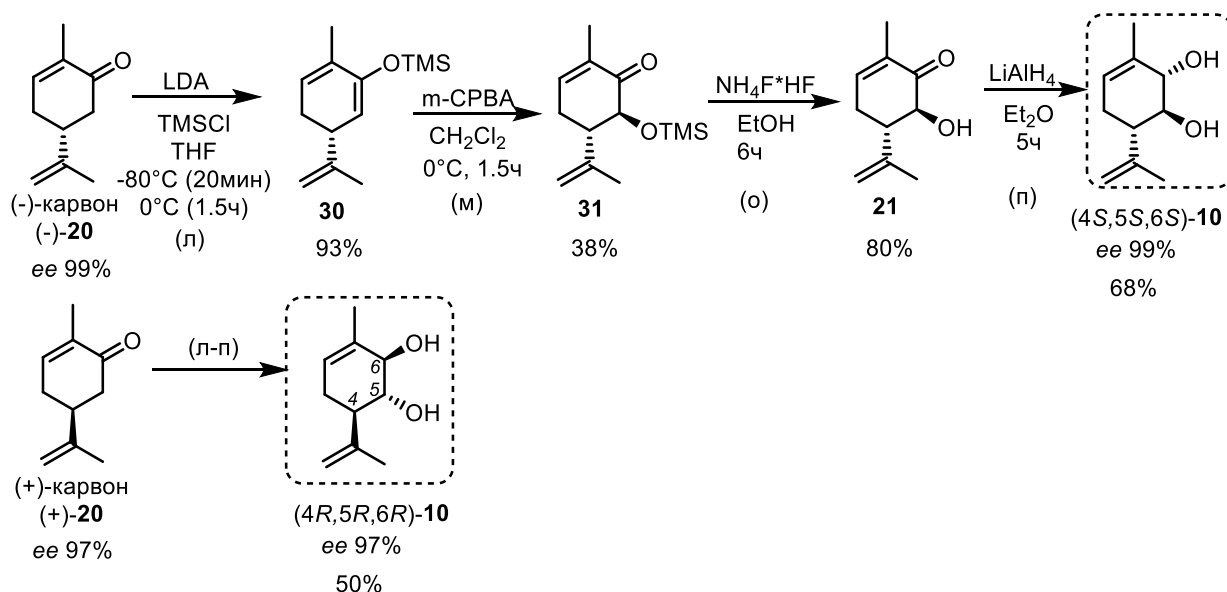
аллильной гидроксидной группы с получением стереоизомеров диола (4*S*,5*R*,6*S*)-**10** и (4*R*,5*S*,6*R*)-**10** (Схема 6). В качестве окислительной системы в работе [31] было выбрано окисление по Сверну, поскольку среди других систем, например, диоксида марганца, реагента Коллинза ($\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$), 2-иодоксибензойной кислотой (IBX), пиридиния хлорхромата, дихромата натрия в присутствии серной кислоты и других окислителей, окисление по Сверну показало лучший выход для кетона **22** (37%). Восстановлением кетона **22** алюмогидридом лития был получен один из стереоизомеров диола (4*S*,5*R*,6*S*)-**10** с выходом 51%. Также после восстановления был выделен исходный диол (4*S*,5*R*,6*R*)-**10**. Суммарный выход диолов (4*S*,5*R*,6*S*)-**10** и (4*R*,5*S*,6*R*)-**10** за две стадии составил 19% и 21% соответственно.

Схема 6



Из энантиомеров карвона (-)-**20** и (+)-**20** с энантиомерным избытком 99% и 97% были получены изомеры диола (4*S*,5*S*,6*S*)-**10** и (4*R*,5*R*,6*R*)-**10** (Схема 7). Взаимодействием карвона (-)-**20** с триметилсилилхлоридом и литий диизопропиламидом был получен енольный тетраметилсилиловый эфир **30** с высоким выходом. На следующей стадии синтеза окисление соединения **30** проводилось *мета*-хлорнадбензойной кислотой в хлористом метиле. Авторы [31] отмечают, что дальнейшее снятие триметилсилильной защиты в соединении **31** $\text{NH}_4\text{F} \cdot \text{HF}$ в этаноле вместо плавиковой кислоты позволило увеличить выход соединения **21** вдвое: с 40% до 80%. После восстановления кето-группы в соединении **21** с последующим разделением смеси диастереомеров колоночной хроматографией был выделен диол (4*S*,5*S*,6*S*)-**10** с выходом 68%.

Схема 7



Все восемь оптических изомеров диола **10** были исследованы на противопаркинсоническую активность на модели БП с нейротоксином МФТП на мышах. Среди полученных изомеров диол **10** с конфигурацией (4S,5R,6R) (93% *ee*) проявил наибольшую противопаркинсоническую активность, восстанавливая локомоторную и исследовательскую активность у мышей с симптомами БП, вызванными нейротоксином. При инверсии конфигурации гидроксильной группы у шестого атома углерода (соединение (4S,5R,6S)-**10**) наблюдалось значительное ухудшение двигательной активности по сравнению с животными, которым вводили МФТП, а изменение пространственной конфигурации гидроксильной группы у пятого атома углерода ((4S,5S,6R)-**10**) приводило к исчезновению противопаркинсонической активности. В остальных случаях изомеры диола либо не проявляли противопаркинсоническую активность ((4S,5S,6S)-**10** и (4R,5R,6R)-**10**), либо проявляли активность на уровне тенденции ((4R,5S,6R)-**10** и (4R,5S,6S)-**10**). Таким образом, соединение **10** с конфигурацией (4S,5R,6R) имеет наибольшую противопаркинсоническую активность, следовательно, при получении производных конфигурация всех стереоцентров диола **10** должна сохраняться.

1.2.2 Получение производных Проттренина с восстановлением двойной связи или удалением гидроксильной группы

Для изучения влияния функциональных групп в молекуле Проттренина **10** на противопаркинсоническую активность авторами в работе [45] был проведен синтез четырех соединений (Рисунок 4), в которых отсутствовала одна из функциональных групп (двойная связь или гидроксидная группа).

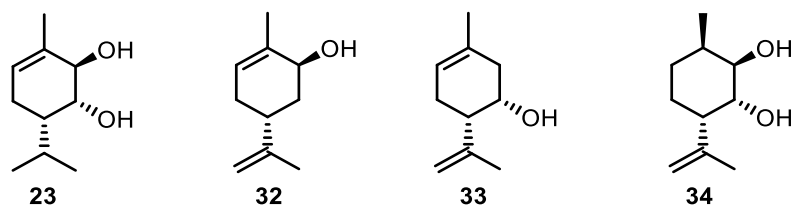
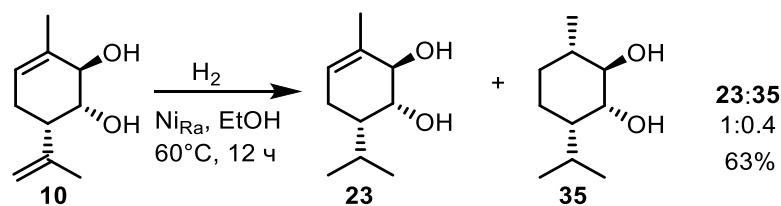


Рисунок 4. Производные Проттретина, в которых отсутствует одна из функциональных групп (двойная связь или гидроксидная группа).

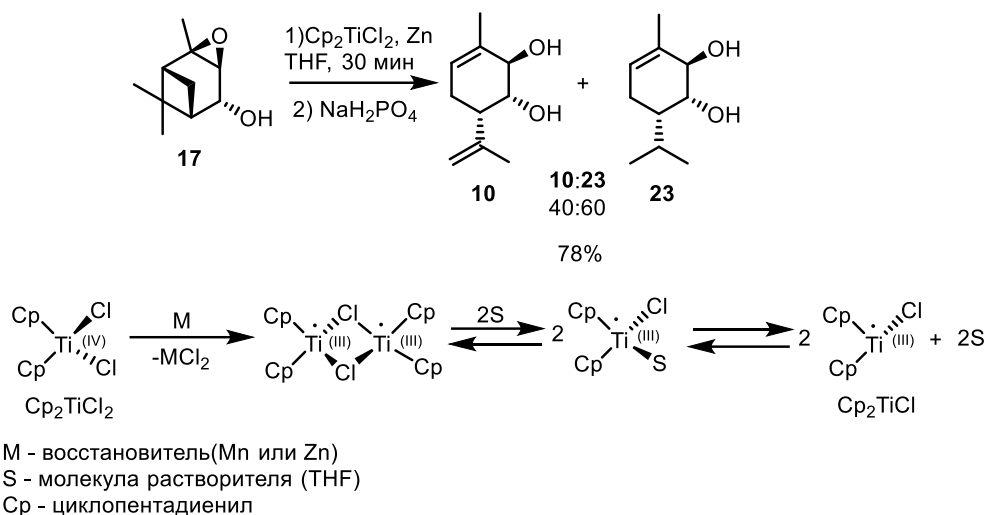
Одним из простых способов восстановления двойной связи считается гидрирование с использованием различных катализаторов. В случае молекулы диола **10**, содержащей две двойных связи, гидрирование является неселективным процессом. Так, в работе [46] восстановление диола **10** водородом (100 атм.) в этаноле при 60°C в присутствии никелевого катализатора (никель Ренея) в течение 12 часов была получена смесь соединений **23** и **35** в соотношении 1:0.4 с общим выходом 63%. При варьировании температуры и времени реакции соотношение **23:35** может меняться. Полученная смесь веществ плохо разделяема методом колоночной хроматографии (Схема 8).

Схема 8



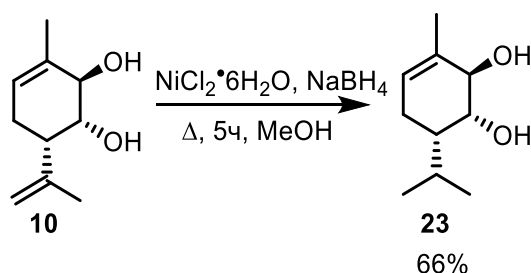
Образование смеси диола **10** и соединения **23** в соотношении 40:60 наблюдалось при взаимодействии эпоксида (-)-вербенола **16** с монохлоридом титаноцена [47], который обычно получают восстановлением дихлорида титаноцена цинком (также в качестве восстановителя можно использовать магний) [48]. Выход полученной смеси диолов **23** и **10** после колоночной хроматографии составил 78% (Схема 9).

Схема 9



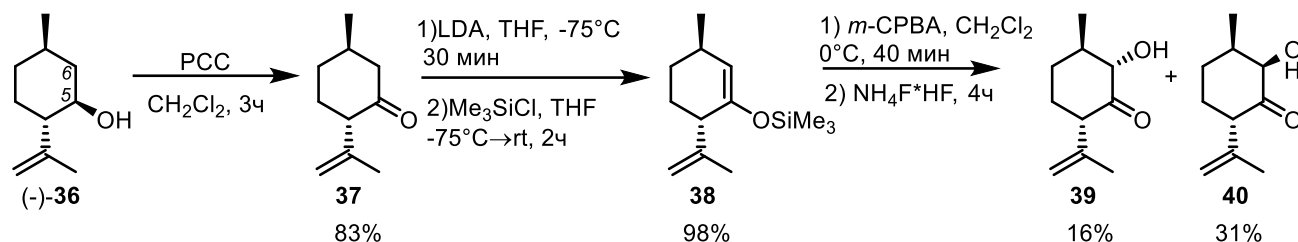
В условиях гидрирования диола **10** в системе $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 при кипячении в метаноле авторам [45] удалось селективно получить продукт гидрирования двойной связи в изопропенильном фрагменте молекулы (Схема 10). Выход соединения составил 66%.

Схема 10



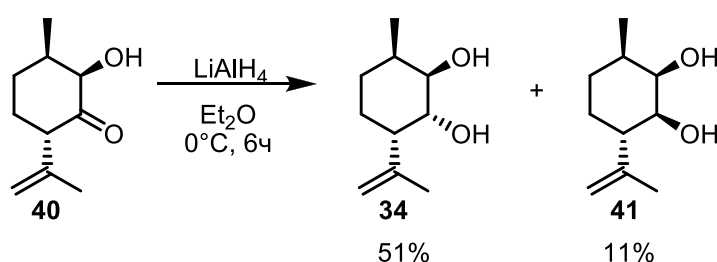
Вследствие неселективного гидрирования молекулы диола **10** для синтеза производного **34** с двойной связью в изопропенильном фрагменте молекулы в качестве стартовой молекулы был выбран (-)-изопулегол ((-)-**36**), который изначально не содержит двойную связь внутри цикла [45]. Для введения гидроксильной группы при шестом атоме углерода был проведен шестистадийный синтез (Схема 11). На первой стадии было проведено окисление гидроксильной группы в соединении (-)-**36** до кето-группы (соединение **37** (выход 83%)) хлорхроматом пиридиния (PCC) в хлористом метиле. Далее проводили реакцию с литий диизопропиламидом (LDA) и триметилсилил хлоридом. Стоит отметить, что из кетона **37** при взаимодействии с основанием, а затем и с триметилсилил хлоридом может образовываться как эфир **38**, так и его региоизомер, сопряженный диен, однако он не был обнаружен в реакционной смеси. Окисление соединения **38** *мета*-хлорнадбензойной (*m*-CPBA) кислотой и последующее снятие силильной группы гидрофторидом аммония привело к образованию эпимерных гидроксикетонов **39** и **40** с выходом 16% и 31%, соответственно.

Схема 11



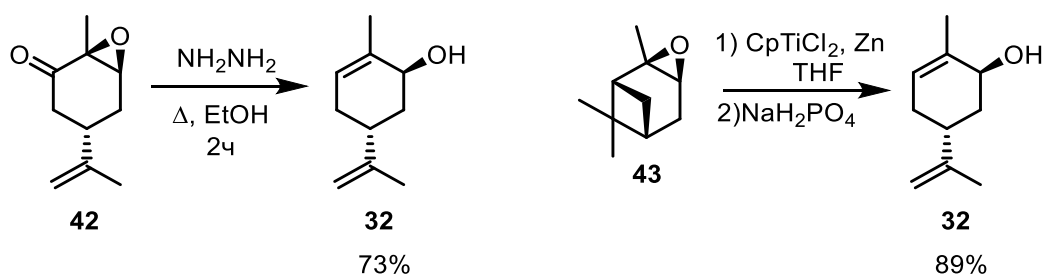
На заключительной стадии проводили восстановление кето-группы алюмогидридом лития с выделением после колоночной хроматографии двух диастереомерных диолов **34** (51%) и **41** (11%) (Схема 12).

Схема 12



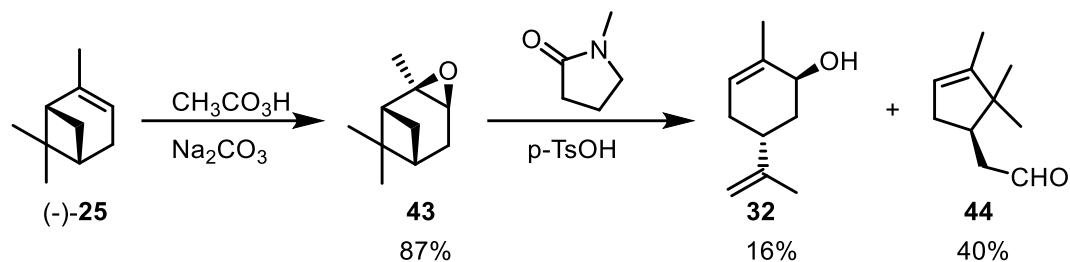
В литературе описано несколько способов получения (1*S*,5*R*)-карвеола (**32**), а именно восстановление гидразином α,β -эпоксид кетона **42** [49] и радикальная реакция между эпоксидом α -пинена **43** с Cr_2TiCl [47]. В обоих случаях выход соединения **32** высок (Схема 13). При восстановлении (*R*)-карвона, например, алюмогидридом лития или боргидридом натрия в присутствии хлорида церия (III) образуется изомерный (1*R*,5*R*)-карвеол [50,51].

Схема 13



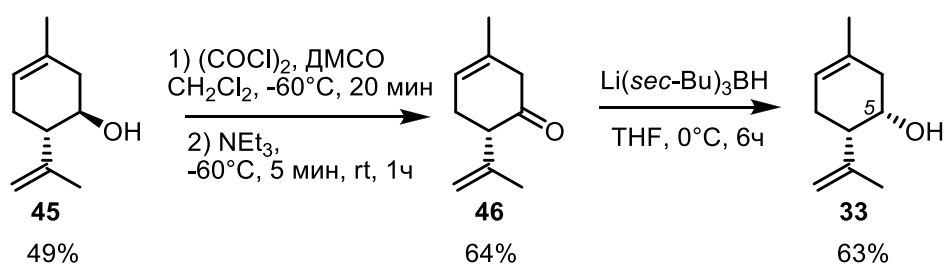
Другой способ получения карвеола **32** основывается на изомеризации эпоксида α -пинена **43**, полученного эпоксидированием (-)-пинена ((-)-**25**) надуксусной кислотой [45]. Изомеризация эпоксида **43** в присутствии *N*-метилпирролидона и *p*-TsOH приводила к спирту **32**. После колоночной хроматографии был выделен карвеол **32** с выходом 16% и альдегид **44** (40%) (Схема 14).

Схема 14



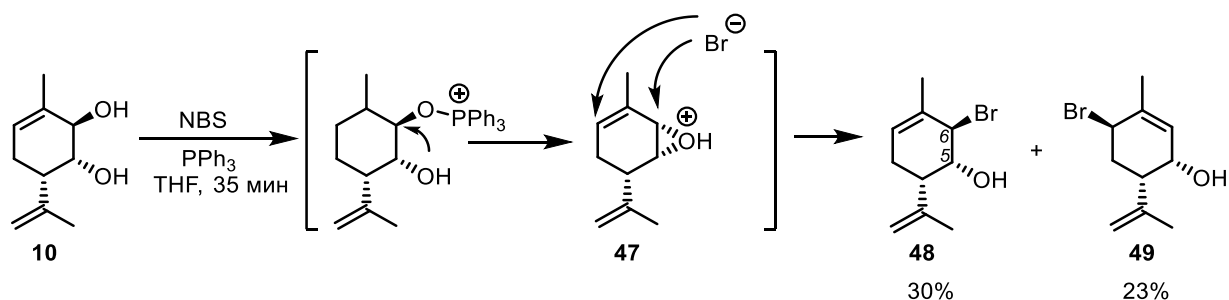
При получении соединения **33** с гидроксильной группой в положении С-5 одним из исходных соединений является (4*S*,5*R*)-карвеол **45**. В работах [52,53] карвеол **45** вводили в реакцию окисления по Сверну с получением кетона **46**, который в дальнейшем вводился в реакцию восстановления с три-*сек*-бутилборгидридом лития (Схема 15). Стоит отметить, что исходный карвеол **45** был получен трехступенчатым синтезом из эпоксида вербенола **16** [52] или четырехступенчатым из 3-кето-1-бутенил-ацетата [53].

Схема 15



Соединение **33** с (4*S*,5*R*) конфигурацией стереоцентров был синтезирован авторами [45] с использованием диола **10** (Схема 16). На первой стадии синтеза диол **10** взаимодействовал с *N*-бромсукцинимидом и трифенилфосфином в тетрагидрофуране, что в результате приводило к образованию региоизомерных бромидов **48** и **49** с выходами 30% и 23%, которые можно разделить методом колоночной хроматографии. Реакция, по-видимому, проходит через интермедиат **47**, благодаря чему конфигурация гидроксильной группы в положении С-5 не изменилась в бромгидринах.

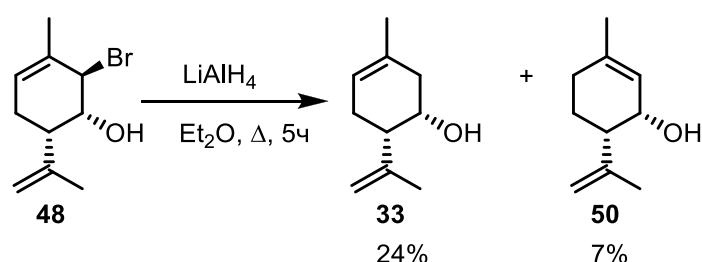
Схема 16



Последующим восстановлением бромгидрина **48** алюмогидридом лития был получен

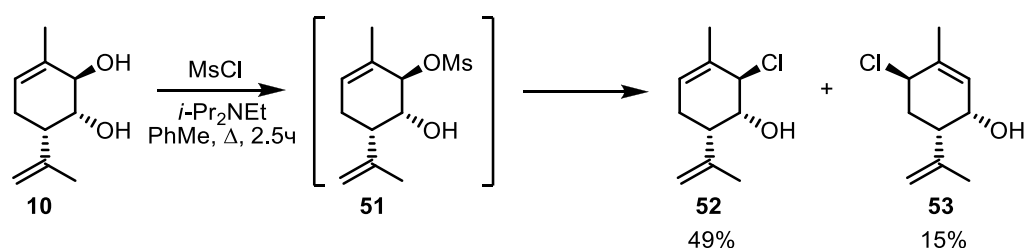
соединение **33** с выходом 24%, в качестве побочного продукта с небольшим выходом 7% был выделен его изомер **50** (Схема 17). Низкий выход соединения **33** связывали с низкой стабильностью бромида при проведении реакции восстановления. Авторами [45] было отмечено, что в течение двух-трех недель в растворе CDCl_3 бромгидрин **48** частично изомеризовался в соединение **49** (равновесное соотношение бромгидринов **48** и **49** составляло 1.3:1). Несмотря на то, что соединение **48** вводилось в реакцию сразу же после выделения в индивидуальном виде, после восстановления реакционная смесь содержала смесь спиртов **33** и **50**.

Схема 17



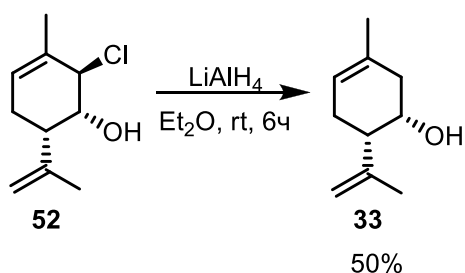
При использовании более устойчивого хлоргидрина **52**, вместо бромгидрина **48**, удалось увеличить выход спирта **33** с 24% до 50%. На первой стадии проводили кипячение диола **10** с мезилхлоридом в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина и толуола с получением хлоридов **52** и **53** с выходами 49% и 15%, соответственно (Схема 18).

Схема 18



На последней стадии проводили восстановление соединения **52** в тех же условиях, что и при восстановлении бромгидрина **48**. В результате было выделено соединение **33** с выходом 50% (Схема 19).

Схема 19



Тестирование полученных соединений **23**, **32-34** на модели БП с нейротоксином МФТП на мышах показало, что гидрирование двойной связи в изопропенильном фрагменте молекулы (соединение **23**) или удаление гидроксидной группы при атоме углерода C-5 (соединение **32**) в диоле **10** приводило к потере противопаркинсонической активности. В то же время удаление гидроксильной группы при шестом атоме углерода C-6 (соединение **33**) или двойной связи внутри цикла (соединение **34**) не влияло на нейротоксин-индуцированную олигокинезию у животных, но приводило к эффективному и значительному восстановлению исследовательской активности у мышей до значений, близких к соответствующим значениям контрольной группы.

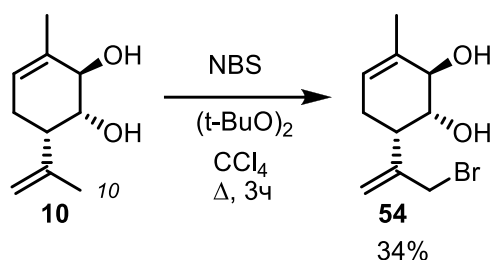
Таким образом, все четыре функциональные группы в молекуле диола **10** (две гидроксильные группы и две двойные связи) необходимы для проявления выраженного противопаркинсонического эффекта. В то же время, для выраженной стимуляции исследовательской активности мышей наличие двойной связи в цикле или гидроксильной группы в аллильном положении не являлось строго необходимым.

1.2.3 Введение заместителей в десятое положение Проттремина

Спустя некоторое время первые попытки получения производных диола **10** без изменения функциональных групп и абсолютной конфигурации молекулы были представлены в работе [34]. В качестве сайта для химической модификации диола **10** без изменения абсолютной конфигурации и функциональных групп была выбрана аллильная метильная группа при десятом атоме углерода. Однако в соединении **10** пять аллильных положений, что затрудняет выбор методов для направленной модификации. Авторами была испробована реакция окисления с SeO₂, широко используемым реагентом для модификации природных соединений из-за своей относительно высокой регио- и хемоселективности, в основном приводящая к соответствующим аллильным спиртам или α,β-карбонильным соединениям [54,55]. Тем не менее для диола **10** окисление SeO₂ не являлось селективным (по данным ГЖХ, реакционная смесь содержала четыре основных продукта в примерно равных количествах и ряд минорных продуктов). Относительно селективным методом для соединения **10** оказалась реакция аллильного бромирования *N*-бромсукцинимидом (NBS) (Схема 20). Реакция проводилась при кипячении в присутствии ди-*трет*-бутилпероксида в тетрахлорметане. Стоит отметить, что, несмотря на наличие пяти аллильных положений в исходной молекуле, авторы выделили бромид **54** в качестве единственного продукта реакции. Было предположено, что образование единственного бромида в реакции аллильного бромирования связано со стерическими причинами. Также при водной обработке реакционной смеси после кипячения (промывка раствором Na₂SO₃, сушка органической фазы, концентрирование раствора и деление колоночной хроматографией) выход бромида **54** составлял 10%, в то время как при нанесении

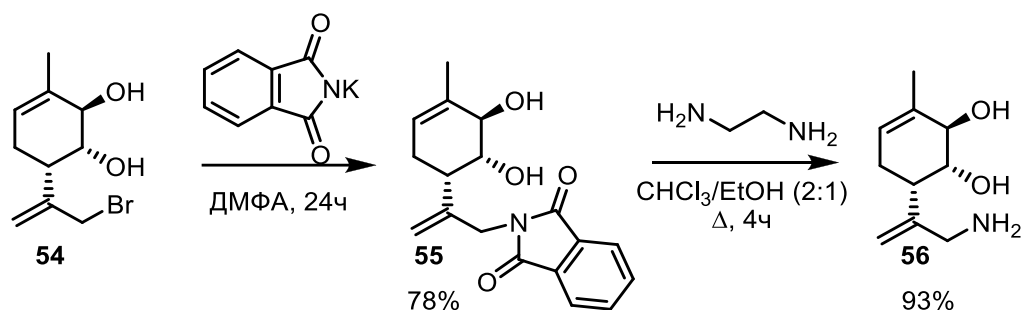
реакционной смеси непосредственно на силикагель с последующим делением колоночной хроматографией выход бромида **54** увеличивался до 34%.

Схема 20



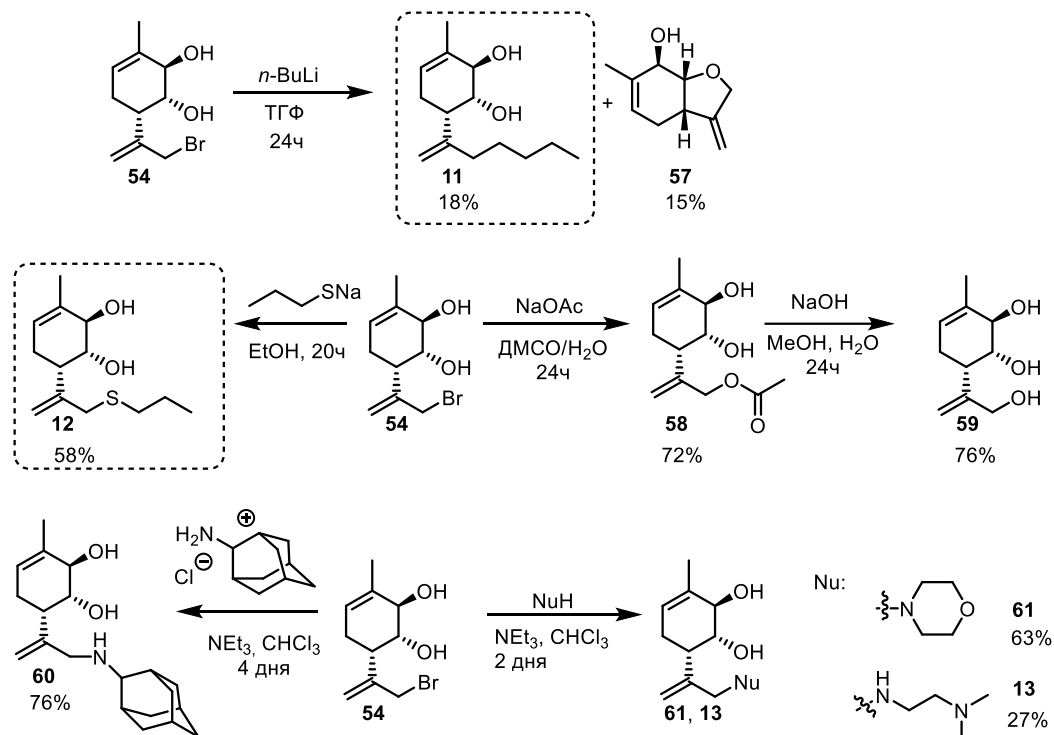
Впоследствии бромид **54** использовался в качестве стартовой молекулы для введения различных заместителей (Схема 21 и Схема 22). Синтез амина **56** проводился в две стадии. На первой стадии с помощью фталимида калия получен фталат **55** с высоким выходом 78%. На следующей стадии изначально применялся гидразин гидрат, обычно используемый для снятия фталатной группы, однако в результате реакции было выделено исходное соединение **55**. В то же время использование этилендиамина привело к получению амина **56** с высоким выходом 93% (Схема 21).

Схема 21



Другие производные были получены с помощью реакции нуклеофильного замещения (Схема 22). Реакция бромида **54** с *n*-бутиллитием приводила не только к получению производного диола **11**, но и продукта внутренней циклизации **57** с выходом 15%. Получение триола **59** также проводилось в две стадии через получение сложного эфира **58** и последующий гидролиз. Реакция нуклеофильного замещения с использованием различных аминов в присутствии триэтиламина в качестве основания в хлороформе приводила к получению аминопроизводных **60**, **61** и **13**.

Схема 22



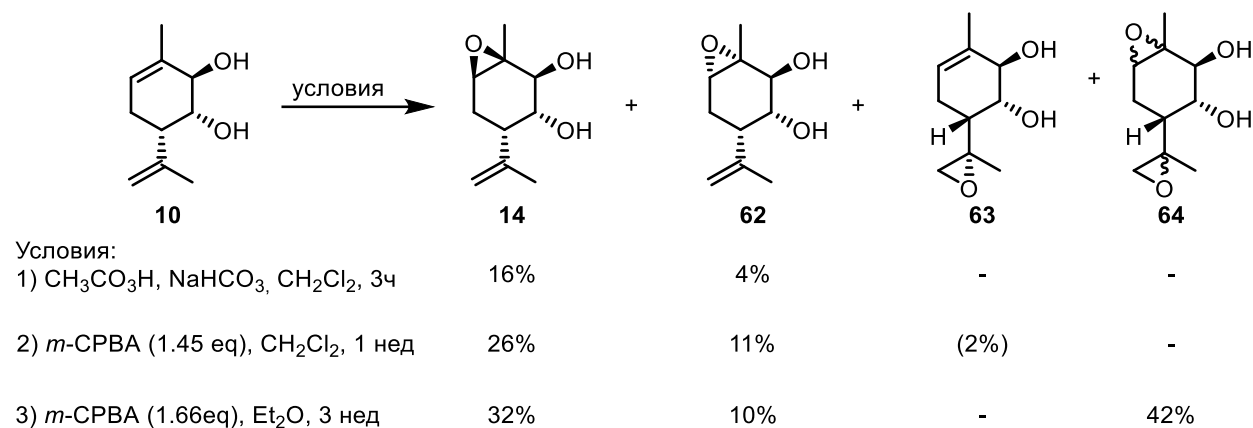
Полученные производные диола **11**, **12**, **56**, **59-61** и **13** были протестированы в МФТП-индуцированной модели БП на мышах. Исследуемые соединения вводились в дозе 20 мг/кг. Среди полученных производных соединения **11** и **12** с *n*-бутильным и тиопропильным фрагментом у атома десятого углерода, соответственно, (выделены на схеме 22) существенно увеличивали дистанцию и скорость движения мышей. Также данные соединения восстанавливали все маркеры локомоторной активности животных до уровня, близкого к уровню интактных животных, показывая практически тот же уровень эффективности, что и диол **10**. Соединение **13** частично восстанавливало двигательную активность у животных. Остальные производные Проттренина продемонстрировали потерю противопаркинсонической активности.

1.2.4 Эпоксидирование двойных связей в молекуле Проттренина

Другой подход к модификации структуры диола **10** был связан с эпоксидированием двойных связей [35]. Авторы отмечают, что эпоксидирование органическими гидропероксидами в присутствии тетраизопропоксида титана или ванадил ацетилацетоната не приводило к получению продукта реакции, и в результате был выделен исходный диол **10**. При использовании надуксусной или *мета*-хлорнадбензойной кислоты удалось получить различные эпоксиды диола **10** (Схема 23). При использовании в качестве эпоксилирующего агента надуксусной кислоты были получены диастереомерные эпоксиды **14** и **62** с низкими выходами 16% и 4%, соответственно. При замене надуксусной кислоты на *мета*-хлорнадбензойную

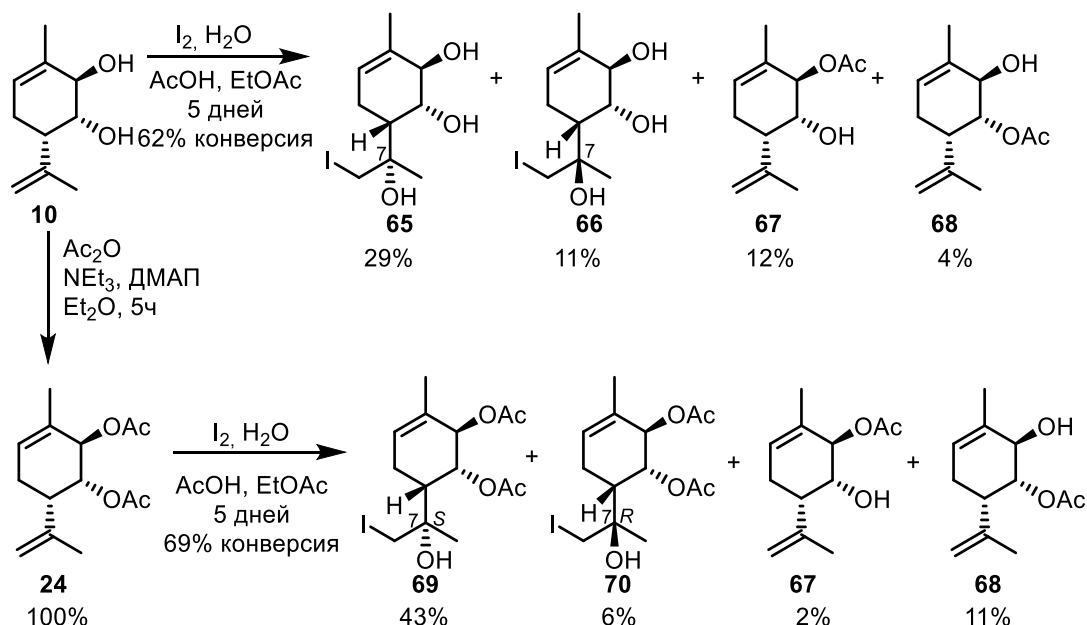
кислоту выход эпоксида **14** увеличился до 26%, а также были обнаружены следовые количества (около 2%) эпоксида **63**. При увеличении избытка надкислоты с 1.45 до 1.66 эквивалента выход эпоксида **14** увеличился до 32%, кроме того, образовывалась смесь изомерных диэпоксидов **64** с выходом 42%. Эпоксиды **14** и **62** удалось выделить в индивидуальном виде колоночной хроматографией.

Схема 23



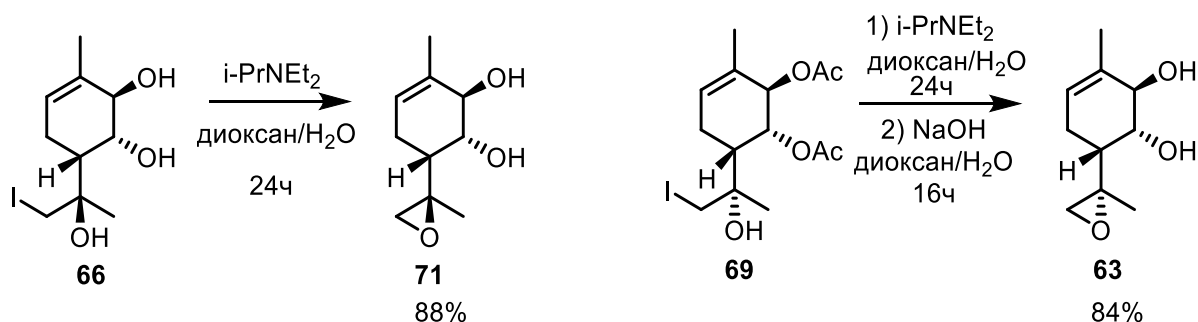
Для получения стереоизомерных эпоксидов **63** и **71** (Схема 24 и Схема 25) в индивидуальном виде на первой стадии диол **10** вводился в реакцию электрофильного присоединения с водным раствором йода в присутствии уксусной кислоты в этилацетате. Атака электрофила происходит по дизамещенной двойной связи, с образованием двух эписмеров йодгидрина **65** и **66** с выходом 29% и 11%, соответственно. Также в качестве побочного процесса протекала этерификация, и были выделены моноацетататы **67** и **68** с небольшими выходами 12% и 4%. Авторы [35] отмечают, что при проведении реакции электрофильного присоединения с диацетатом **24**, синтезированным ацилированием гидроксильных групп в диоле **10** уксусным ангидридом, выход 7(*S*)-эписмера **69** увеличивается до 43% (Схема 24).

Схема 24



На второй стадии взаимодействие йодгидрина **66** с диизопропилэтиламином в диоксане привело к образованию эпоксида **71** с высоким выходом 88% (Схема 25). В случае йодгидрина **69** после реакции нуклеофильного замещения проводилась дополнительная стадия гидролиза ацетатных групп с получением эпоксида **63** с высоким выходом 84%.

Схема 25

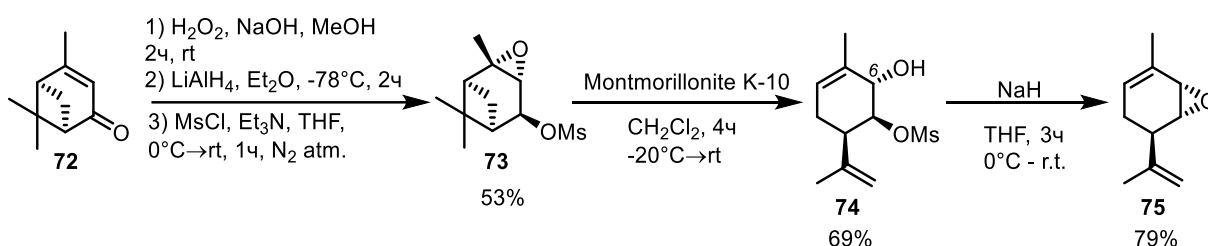


Тестирование полученных эпоксидов **14**, **62**, **63** и **71** проводилось на МФТП-индуцированной модели БП на мышах в дозе 20 мг/кг. Эпоксиды **14** и **63** проявили противопаркинсоническую активность, эффективно восстанавливая параметры двигательной активности. При этом стоит отметить, что анализ экстрактов плазмы и мозга крыс после введения соединения **14** с использованием метода ГХ/МС показал, что эпоксид **14** способен пересекать гематоэнцефалический барьер. Кроме того, было обнаружено, что среди эпоксидов **14**, **62**, **63** и **71**, именно соединение **14** является активным метаболитом диола **10**. В то же время эпоксид **14** продемонстрировал способность к восстановлению дофаминергических нейронов,

поврежденных нейротоксином МФТП, что выражалось в увеличении плотности волокон, содержащих тирозин-гидроксилазу, фермент, играющий важную роль в синтезе дофамина [35].

В недавно опубликованной работе [56] был описан энантиоселективный синтез каллистрилонов А, С и Е, обладающих антибактериальными свойствами, в которой был проведен пятиступенчатый синтез эпоксида **75** с *para*-мента-1,8-диеновым остовом из (+)-вербенона **72**. Взаимодействие мезилата **74**, полученного из эпоксида **73** с хорошим выходом 69%, и гидрида натрия в качестве основания в ТГФ привело к эпоксиду **75** с выходом 79% (Схема 26). Дальнейшие превращения с эпоксидом **75** или его изомерами в литературе, кроме работы [56], не выявлено.

Схема 26



Таким образом, в данном разделе были рассмотрены подходы к модифицированию молекулы (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-1,2-диола **10**. Изменение абсолютной конфигурации или удаление функциональных групп в молекуле диола **10** требует большого количества стадий с использованием, например, реакции восстановления, окисления, введения и снятия защитных групп. Кроме того, изменение абсолютной конфигурации или отсутствие одной из функциональных групп (двойной связи в изопрופןильном фрагменте молекулы или гидроксильной группы в С-5 положении) в диоле **10** приводило к исчезновению противопаркинсонической активности молекулы; в то же время, удаление гидроксильной группы в аллильном положении или двойной связи в цикле в молекуле диола **10** стимулировало только исследовательскую активность у мышей с индуцированными симптомами БП. Окисление двойной связи в цикле привело к получению эпоксида **14** с конфигурацией стереоцентров (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*), активного метаболита (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-1,2-диола **10**, обладающего способностью к восстановлению дофаминергических нейронов, поврежденных нейротоксином у животных. Другим способом модифицирования структуры в диоле **10** является реакция нуклеофильного замещения при десятом атоме углерода. Среди полученных производных диола **10** только соединения с *n*-бутильным и тиопропильным заместителем продемонстрировали высокую противопаркинсоническую активность.

В результате анализа литературных данных о превращениях соединений с *пара*-мента-1,8-диен-5,6-диоловым остовом можно сделать вывод о высокой перспективности получения полифункциональных соединений как производных диола **10**, содержащих тиопропильный (соединение **12**) и бутильный (соединение **11**) фрагменты, так и эпоксида диола **14** (Рисунок 5). В связи с этим необходимо рассмотреть рациональные подходы введения различных функциональных групп без изменения конфигурации молекулы диола **10**.

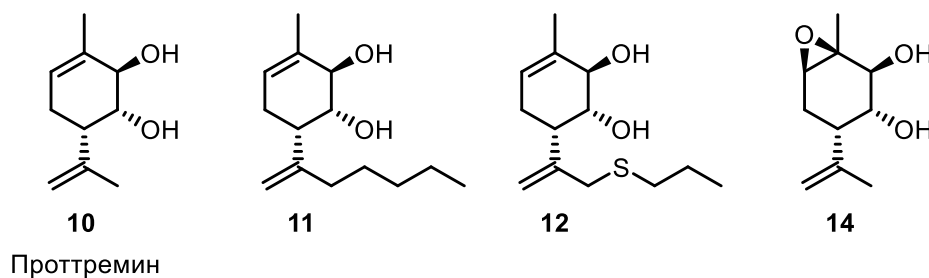


Рисунок 5. Проттремин **10** и его производные, проявившие противопаркинсоническую активность.

Кроме того, региоселективное и энантиоспецифическое раскрытие диастереомера винильного эпоксида **75** различными нуклеофилами позволило бы открыть новый путь к получению различных производных диола **10**, потенциальных противопаркинсонических агентов, без изменения конфигурации молекулы, но с заменой гидроксильной группы в положении С-6 на различные заместители. Как было отмечено выше, наличие гидроксильной группы в аллильном положении, а также двойной связи в цикле не является строго обязательным для выраженной стимуляции исследовательской активности мышей, подверженных действию нейротоксина МФТП.

С этой целью в следующем разделе литературного обзора будут рассмотрены различные пути получения винильных эпоксидов для подбора оптимального стереоселективного способа синтеза эпоксида с *пара*-мента-1,2-диеновым остовом.

1.3 Методы синтеза винильных эпоксидов

Соединения, имеющие оксирановый цикл, один из атомов углерода которого соединен с винильной группой, известны как винильные эпоксиды. В отличие от эпоксидов, химические свойства винильных эпоксидов несколько отличаются. Так, в случае взаимодействия с нуклеофильными агентами атака может пойти как по эпоксидному циклу, так и по двойной связи (Рисунок 6). Как правило, мягкие нуклеофилы реагируют по пути 1,4-присоединения (механизм S_N2') (путь *а*, Рисунок 6) а жесткие нуклеофилы – по механизму S_N2 с раскрытием эпоксидного цикла (путь *б*, Рисунок 6). Региоизомерное 1,2-присоединение происходит в

случае, когда атака нуклеофила по пути *в* стерически затруднена и при внутримолекулярной атаке нуклеофила. Если заместитель R в молекуле винильного эпоксида является электроноакцепторной группой, то образуются продукты присоединения алкена (путь *г*, Рисунок 6) [60]. Винильные эпоксиды нашли широкое применение в органическом синтезе природных соединений и их функционализации [57,58].

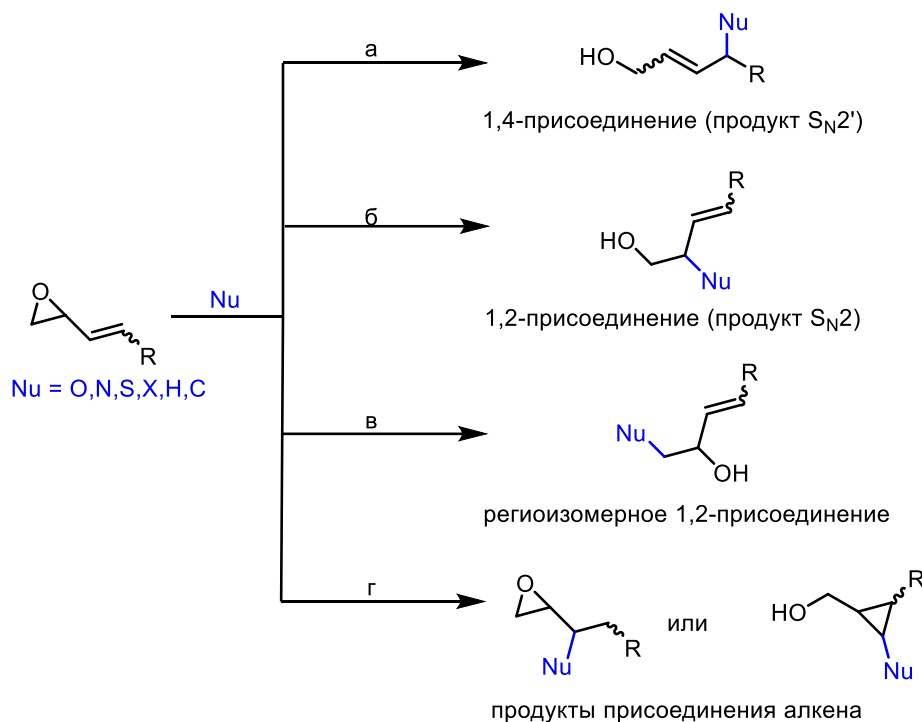
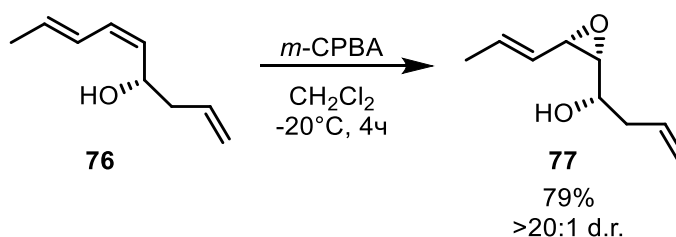


Рисунок 6. Возможные продукты реакции винильного эпоксида с нуклеофилами.

1.3.1 Эпоксидирование надкислотами

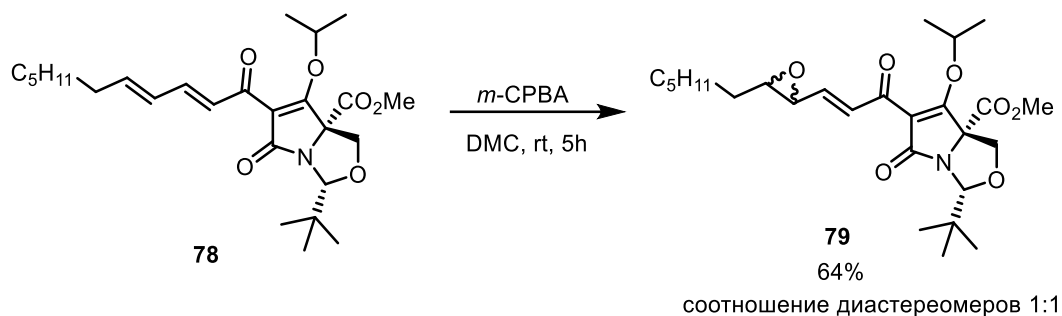
В литературе описан ряд способов получения хиральных винилэпоксидов [59,60]. Одним из наиболее распространенных и простых способов получения винильных эпоксидов является эпоксидирование 1,3-диенов. Региоселективное моноэпоксидирование сопряженных диенов возможно в случае, когда одна из двойных связей является электронодонорной. В работе [61] при эпоксидировании соединения **76** *мета*-хлорнадбензойной кислотой (*m*-CPBA) (см. ниже) образуется эпоксид **77** с хорошим выходом 79% и высокой стереоселективностью (Схема 27).

Схема 27



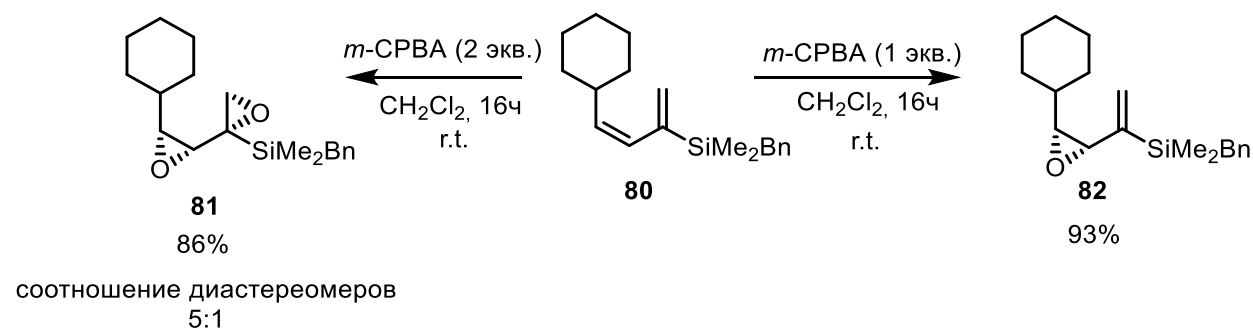
Эпоксидирование с помощью *m*-CPBA (3 эквивалента) (Схема 28) позволило получить эпоксиенон **79** из соединения **78** с высокой региоселективностью. Эпоксидирование проходило по двойной связи с избыточной электронной плотностью. Ввиду удаленности имеющихся в молекуле асимметрических центров от вступающей в реакцию двойной связи соединение **79** было выделено в виде смеси диастереомеров с соотношением 1:1 с выходом 64% [62].

Схема 28



Тростом с соавторами [63] было показано, что в диметилбутилсилил-замещенном 1,3-диене **80** в реакцию с одним эквивалентом *мета*-хлорнадбензойной кислоты вступает более замещенная двойная связь с получением соединения **82** с высоким выходом 93% (Схема 29). При увеличении количества надкислоты до двух эквивалентов эпоксируются обе двойных связи в 1,3-диене с получением диэпоксида **81** с хорошим выходом 86%. При этом соотношение диастереомеров составило 5:1.

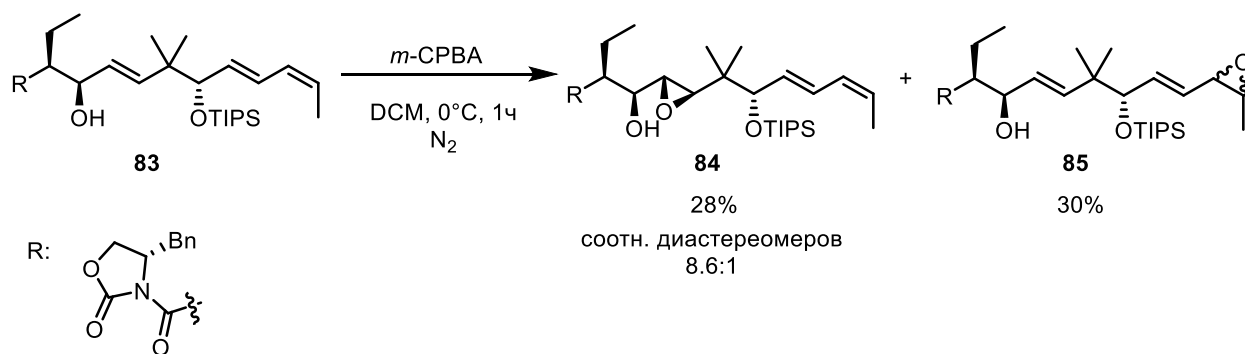
Схема 29



Стоит отметить, что в некоторых случаях при взаимодействии надкислоты с соединением, содержащим несопряженную двойную связь и 1,3-диеновую систему, будет реагировать как несопряженная связь, так и одна из двойных связей 1,3-диена. В частности, в работе [64] на одной из стадий получения прекурсора Ауродокса, антибиотика, известного как эффективное средство против инфекций, вызванных *Streptococcus pyogenes*, проводилось эпоксидирование соединения **83**, содержащего одну двойную несопряженную связь и 1,3-диеновую систему, для получения эпоксида **84**. Ранее, авторами была предпринята попытка

введения в реакцию соединения **83** с *трет*-бутилгидропероксидом в присутствии ванадил ацетоацетона, однако эта попытка не увенчалась успехом. Было ли при этом выделено соединение **84** или исходный **83** в работе не было оговорено. При использовании *m*-CPBA было выделено соединение **84** с умеренной диастереоселективностью (соотношение диастереомеров 8.6:1) с выходом 28% и смесь эпоксидов **85** с выходом 30% (Схема 30).

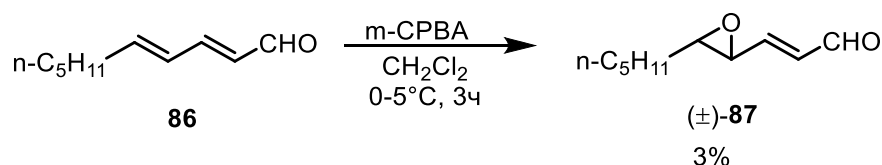
Схема 30



Образование соединения **85** в работе [65] связывается с ослабленной реакционной способностью олефина из-за стерических препятствий. Также стоит отметить, что, несмотря на оптимизацию условий реакции, авторы не смогли улучшить выход соединения **84**, а также регио- и стереоселективность реакции.

В некоторых случаях эпексидирование сопряженных диенов надкислотой проходит с очень низкими выходами как, например, для соединения ($\pm$)-**87** (около 3%), полученного реакцией диена **86** с *мета*-хлорнадбензойной кислотой (Схема 31).

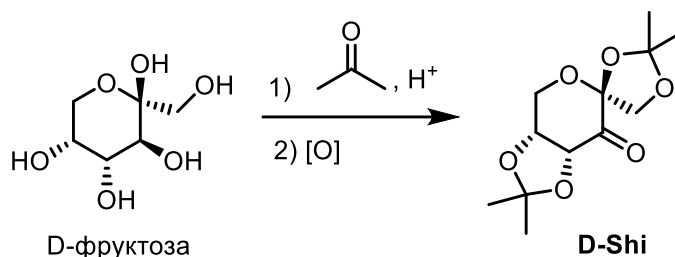
Схема 31



1.3.2 Эпексидирование по Ши

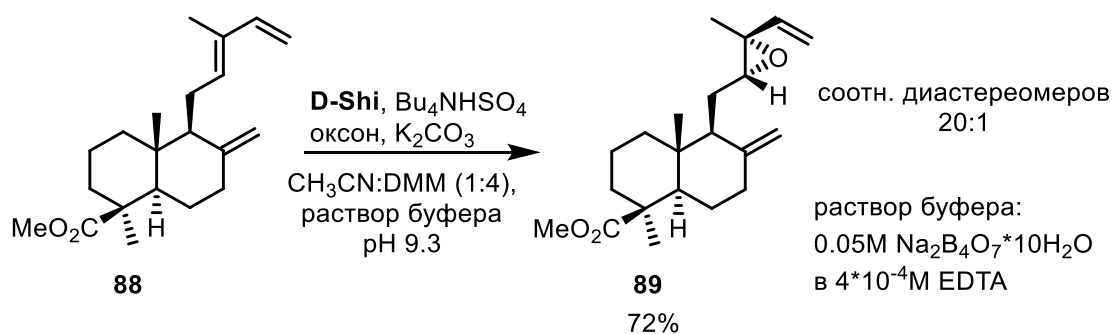
Для асимметрического синтеза эпоксидов из 1,3-диенов активно используется эпексидирование по Ши; в качестве эпексидирующего агента используется диоксиран, полученный из коммерчески доступного кетона **D-Shi** и оксона (KHSO_5). Также соединение **D-Shi** может быть получено из D-фруктозы в две стадии (Схема 32) [66]. В качестве окислителя [O] на второй стадии для превращения спиртовой группы в кето-группу преимущественно используется хлорхромат пиридиния (PCC) [67].

Схема 32



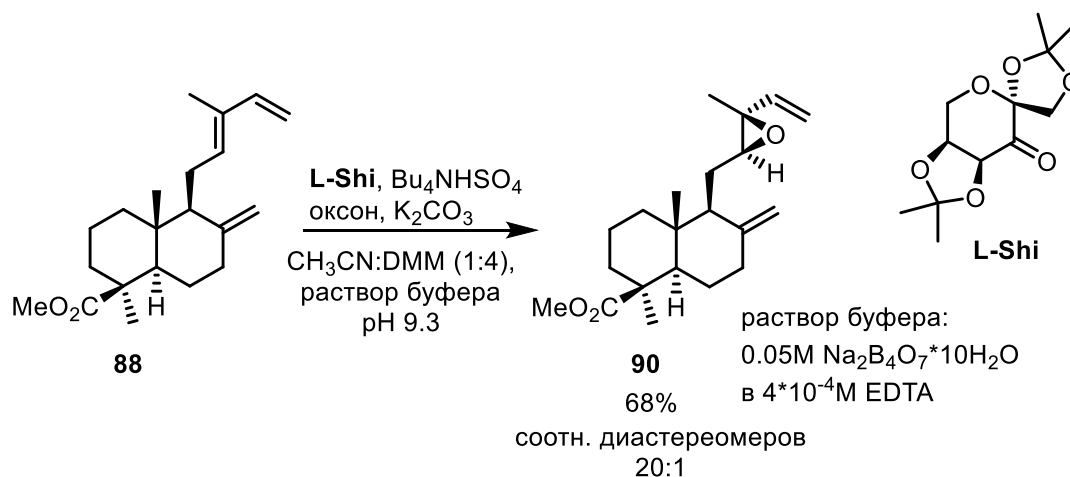
Как правило, реакция проводится в буферном растворе при pH=8-10, поскольку при более высоком значении pH происходит разложение оксона. При эпексидировании по Ши 1,3-диена **88** эпексидируется двойная связь с избыточной электронной плотностью с получением соединения **89** с высокой стереоселективностью и хорошим выходом 72% (Схема 33).

Схема 33



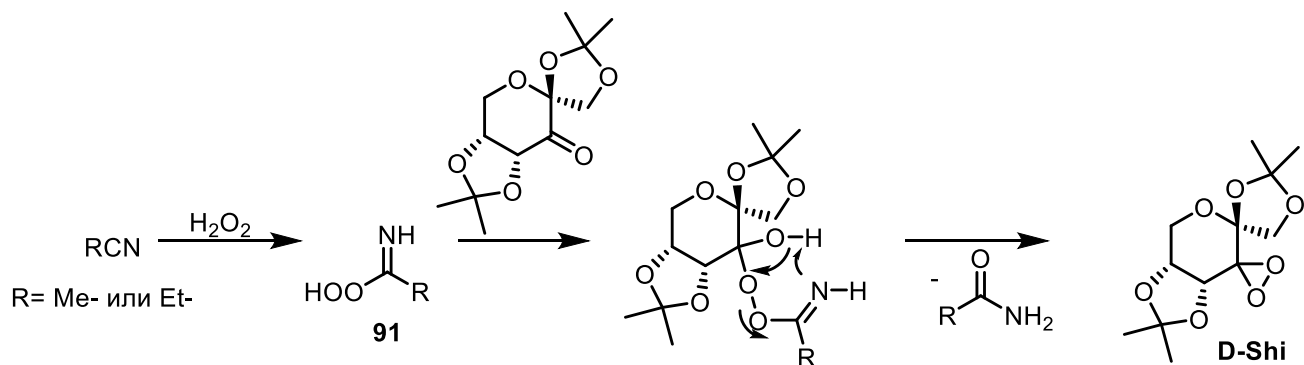
При использовании энантиомерного кетона **L-Shi** в реакции эпексидирования по Ши соединения **88** можно получить уже диастереомерный эпексид **90** с выходом 68% (Схема 34). Авторы [68] отмечают, что при эпексидировании соединения **88** *мета*-хлорнадбензойной кислотой наблюдалась низкая стереоселективность (соотношение диастереомеров **89:90** 1:1).

Схема 34



Также в качестве окислителя для получения диоксирана из кетонов **L-** или **D-Shi** может использоваться пероксид водорода в сочетании с нитрилами. Активным окислителем в данной системе является пероксиимидная кислота **91**, образующаяся из пероксида водорода и нитрила (Схема 35).

Схема 35

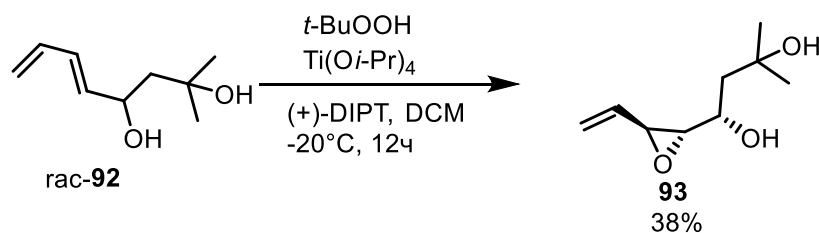


Реакция проводится в ацетонитриле, этаноле либо дихлорметане или их смеси, что позволяет улучшить конверсию при эпоксирировании субстратов с плохой растворимостью. Кроме того, система $\text{H}_2\text{O}_2/\text{RCN}$ не требует медленного добавления окислителя, и также не образует неорганические соли при окислении кетонов **L-** или **D-Shi**, в отличие от оксона (KHSO_5), что упрощает обработку реакционной смеси. В то же время, выход и стереоселективность соединений, полученных эпоксирированием по Ши с использованием пероксида водорода и нитрила, сопоставимы с эпоксирированием с использованием оксона в качестве окислителя [69,70].

1.3.3 Эпоксирирование по Шарплессу

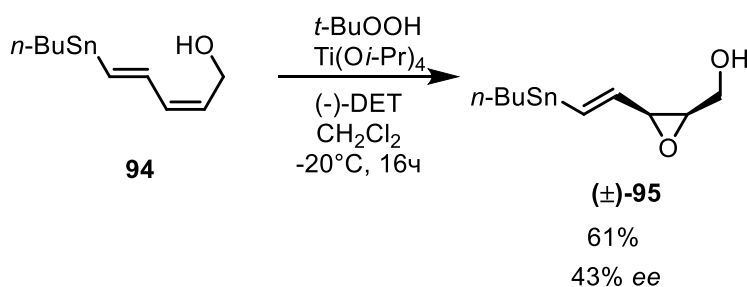
Другим методом региоселективного получения винильного эпоксида является эпоксирирование по Шарплессу [71]. Ключевыми реагентами в реакции являются тетраизопропоксид титана ($\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$) и энантиомер эфира винной кислоты ((+)- или (-)-диэтил- (DET) или (+)- или (-)-диизопропилартрат (DIPT)) в качестве хирального лиганда. Обычно в качестве окислительного агента используется *трет*-бутилгидропероксид ($t\text{-BuOOH}$). Эпоксирирование в таких условиях позволяет предсказать конфигурацию получаемого эпоксида. Так, в случае сопряженного диена **rac-92** реагирует двойная связь, расположенная по соседству с гидроксильной группой (Схема 36).

Схема 36



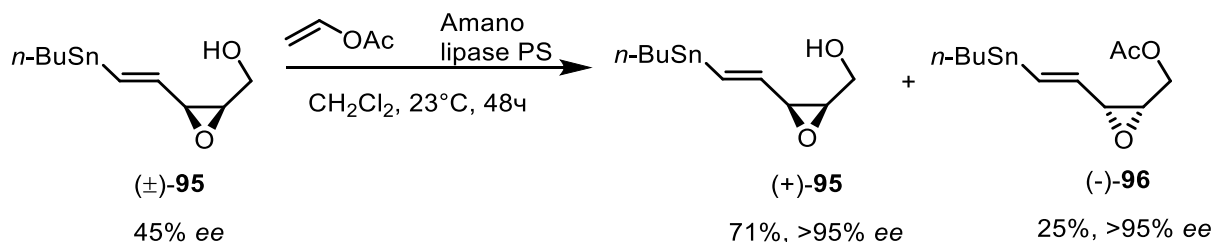
Для предсказания конфигурации эпоксида **93** применяется мнемоническое правило: молекула исходного диена *rac*-**92** располагается на плоскости так, чтобы гидроксильная группа находилась в нижнем правом углу. При использовании (+)-энантиомера диэтилтартрата *трет*-бутилгидропероксид преимущественно реагирует с нижней частью молекулы [72], а (-)-энантиомер эфира винной кислоты – с верхней (Схема 37).

Схема 37



В некоторых случаях эпоксидирование по Шарплессу проходит региоселективно, но при этом с низкой стереоселективностью (Схема 37). Для разделения энантиомеров эпоксида $(\pm)$ -**95**, использовалось избирательное ацилирование винилацетатом, катализируемое Amano lipase PS, в хлористом метиле (Схема 38).

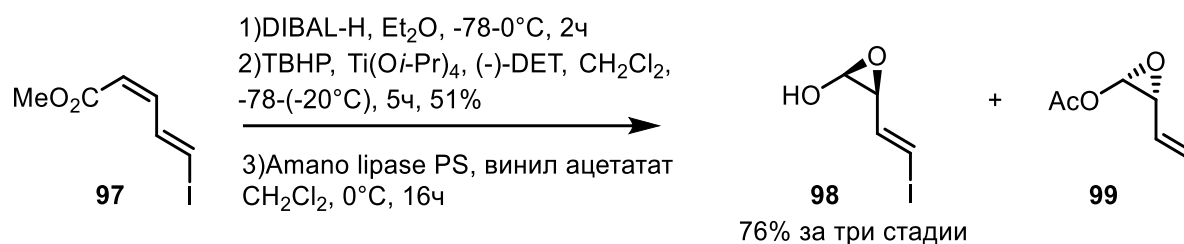
Схема 38



В результате реакции был получен гидроксиэпоксид $(+)$ -**95** с высоким энантиомерным избытком (выход 71%, >95% ee) и ацетоксиэпоксид $(-)$ -**96** (выход 25%, >95% ee) [73]. Эпоксидирование по Шарплессу с дальнейшим разделением энантиомеров реакцией ацелирования активно используется для синтеза природных соединений. Так, при синтезе дисоразола В₁, соединения, проявляющего противораковую активность, на одной из стадии

получения смесь энантиомерных эпоксидов, полученных из соединения **97** (Схема 39), была разделена с помощью реакции ацилирования. При этом был получен энантиомерно чистый эпоксид **98** с высоким выходом (76% за три стадии), а эпоксид **99** был выделен в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии. Выход эпоксида **99** в работе не указан [74].

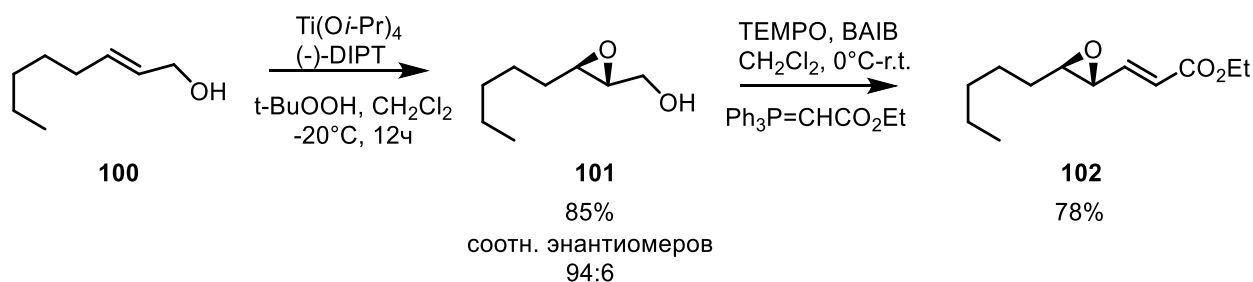
Схема 39



1.3.4 Получение винильных эпоксидов олефированием по типу реакции Виттига

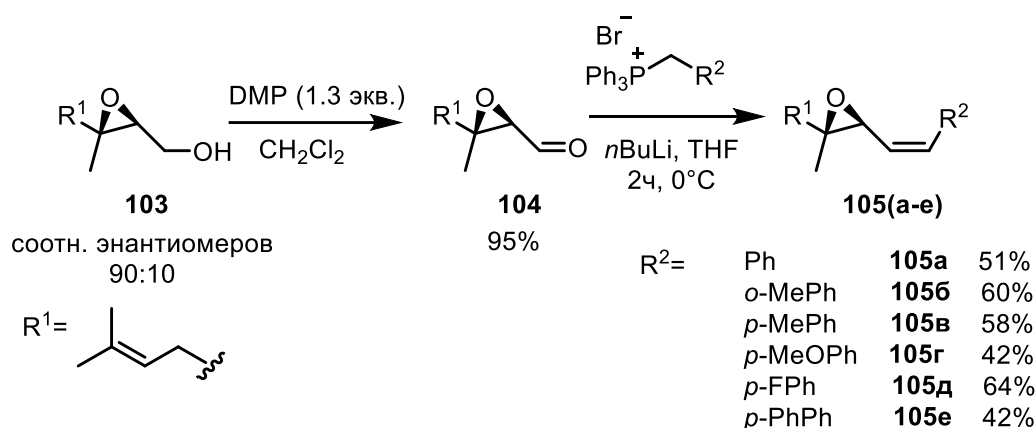
В качестве исходных соединений для получения винильных эпоксидов могут использоваться и эпоксиальдегиды. Двойную связь в молекулу эпоксиальдегида вводят с помощью реакции Виттига. Обычно реакцию Виттига проводят сразу же после окисления гидроксильной группы в эпокиспирте, поскольку промежуточный альдегид склонен к разложению. В работе [75] аллиловый спирт **100** вводился в реакцию эпоксидирования по Шарплессу (Схема 40) с получением соединения **101** с высоким выходом 85% и хорошей стереоселективностью (соотношение энантиомеров 94:6). Отметим, что реакция эпоксидирования двойной связи в аллиловом спирте **100** проходит более стереоселективно, чем эпоксидирование соединений гас-**92** и **94**, содержащих сопряженную диеновую систему по соседству с гидроксильной группой, в схожих условиях (Схема 36 и Схема 37). На второй стадии гидроксильную группу окисляли до альдегида и после окончания реакции (контроль ТСХ) илид Виттига вводился в реакционную смесь. По окончании реакции удалось выделить соединение **102** с высоким выходом 78% и *E*-конфигурацией двойной связи.

Схема 40



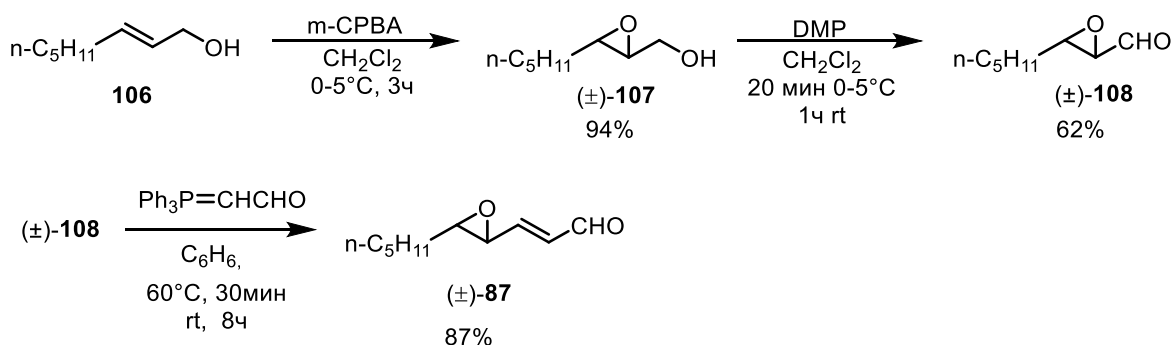
В работе [76] удалось получить различные винильные эпоксиды **105(a-e)**, содержащие ароматические фрагменты с различными донорными и акцепторными заместителями в *орто*- и *пара*-положениях (Схема 41). Стоит отметить, что реакция проводилась в две стадии, и авторам работы удалось выделить альдегид **104**, полученный окислением периодинамом Десса-Мартина, с выходом 95%. На следующей стадии эпоксиальдегид **104** вводили в реакцию Виттига без очистки.

Схема 41



В работе [77] для получения энантиомерной смеси (±)-**87**, вместо исходного диена **86** (Схема 31) был взят алкен **106**. Трехступенчатым синтезом, который включал окисление *мета*-хлорнадбензойной кислотой, окисление гидроксидной группы до карбонильной и проведение реакции Виттига, удалось получить соединение (±)-**87** с высоким выходом 87%. Промежуточные соединения (±)-**107** и (±)-**108** были получены с хорошими выходами 94% и 62% соответственно (Схема 42).

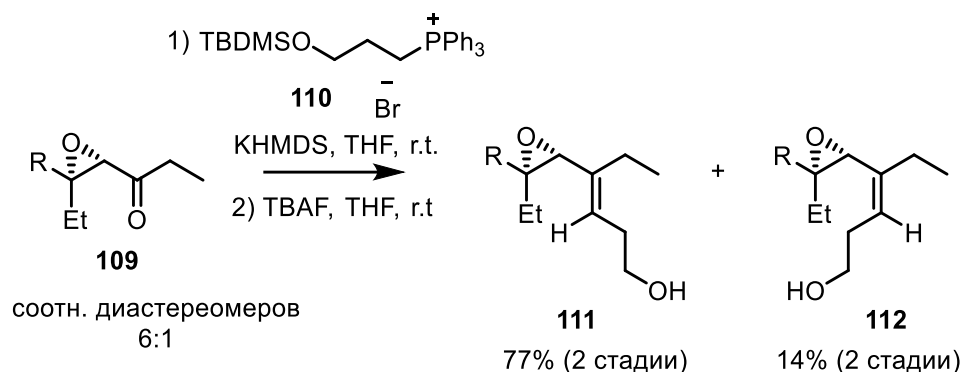
Схема 42



В качестве исходного соединения для получения винильных эпоксидов могут быть использованы не только эпоксиальдегиды, но и эпоксикетоны. В работе [78] на одной из стадий получения биологически активного поликетиды с бицикло[3.3.0]фуранлактоновым ядром кетон **109** вводили в реакцию с илидом фосфора **110**, на второй стадии проводился гидролиз *трет*-

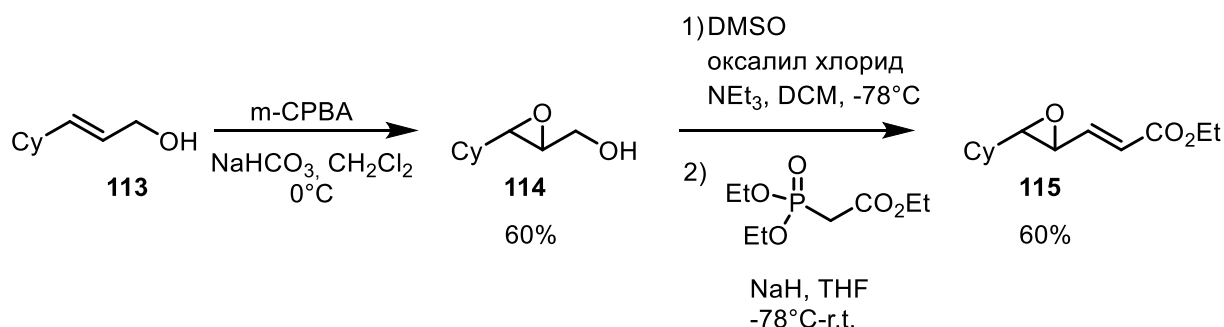
бутилдиметилсилильного эфира (Схема 43). В отличие от эпоксиальдегидов, при взаимодействии эпоксикетонов с илидом фосфора образуются два стереоизомера с *E* и *Z* конфигурацией двойной связи. После колоночной хроматографии выход соединения **111** с *E* конфигурацией составил 77%, а для **112** – 14%. Выходы указаны за две стадии.

Схема 43



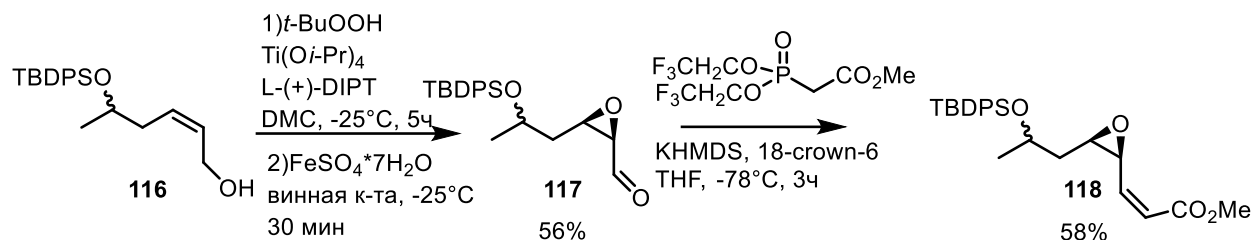
Кроме того, для получения винильных эпоксидов используется модификация реакции Виттига – реакция Хорнера-Вадсворта-Эммонса. В этом случае используются фосфатные карбонионы вместо илидов фосфора. Реакция протекает аналогично реакции Виттига и приводит к получению непредельных соединений в виде термодинамически более выгодных *E*-изомеров (Схема 44). Так, взаимодействие фосфоната с эпокиспиртом **114**, полученным эпоксидированием соединения **113** с *мета*-хлорнадбензойной кислотой (стереохимия соединения в работе не указана), приводит к получению соединения **115** с хорошим выходом 60% [79].

Схема 44



Использование фосфанатов с электрон-акцепторными группами, например, трифторметильными, позволяет получить винильный эпоксид **118** с *Z*-конфигурацией двойной связи (Схема 45). Исходный эпоксиальдегид **117** был получен из соединения **116** эпоксидированием по Шарплессу с последующим окислением спиртовой группы [80].

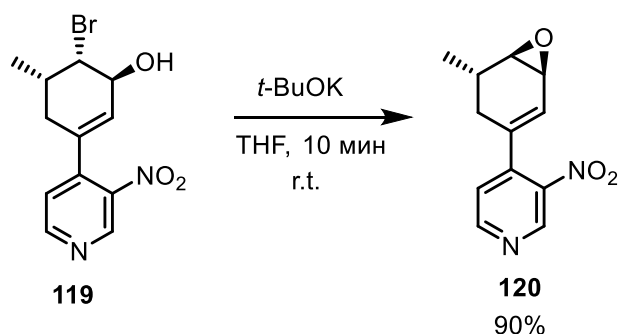
Схема 45



1.3.5 Получение винильных эпоксидов из галогенгидринов

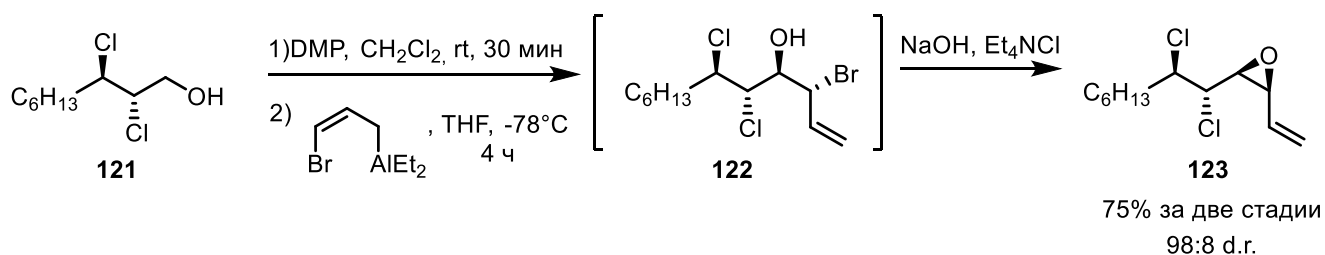
В качестве стартовых соединений для получения винильных эпоксидов могут быть использованы и галогенгидрины (Схема 46). Например, при взаимодействии бромгидрина **119** с *трет*-бутилатом калия в безводном ТГФ происходит замыкание эпоксидного цикла по механизму нуклеофильного замещения $\text{S}_{\text{N}}2$ с образованием соединения **120** с высоким выходом 90%. Реакция проходит с высокой стереоселективностью.

Схема 46



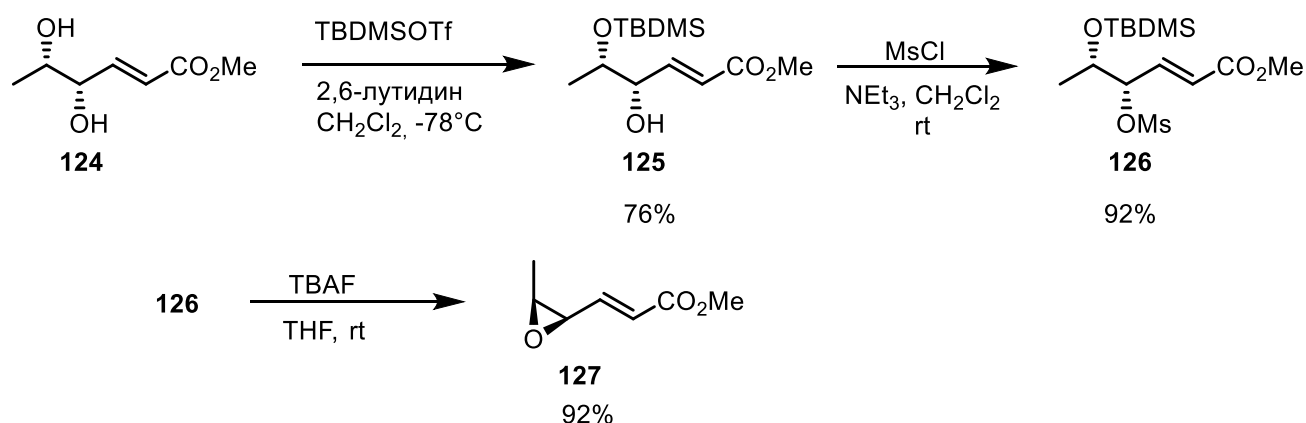
В литературе встречаются примеры синтеза винильного эпоксида из дигалогенгидрина, в частности, при получении энантиомерных чистых природных липидов мителипина А, диникалипина А и малхаменсилипина А [81]. Из соединения **121** при последовательной реакции окисления гидроксильной группы периодианом Десса-Мартина (DMP) с дальнейшим взаимодействием с бромоаллилалюминиевым реагентом было получено соединение **122**. После последующей обработки основанием был выделен единственный региоизомер, эпоксид **123**, с высоким выходом (75% за две стадии) и высокой стереоселективностью (Схема 47).

Схема 47



Уэки с соавторами [82] предложили получение винильного эпоксида из диола **124** (Схема 48). Селективная защита одной из гидроксильных групп *трет*-бутилдиметилсилил трифлатом (TBDMSTf) позволила получить моногидрокси *трет*-бутилдиметилсилиловый эфир **125** с хорошим выходом 76%. На следующей стадии гидроксильная группа в эфире **125** подвергалась мезитилированию с получением соединения **126**. Селективное удаление силильной группы позволила стереоселективно получить (4*R*,5*S*)-эпоксиэфир **127** с высоким выходом 92%.

Схема 48



Таким образом, описано большое разнообразие методов синтеза винильных эпоксидов. В зависимости от строения исходного субстрата можно использовать различные стратегии, приводящие к регио- и стереоселективному получению винилэпоксидного фрагмента. Также, полученные смеси энантиомеров винильных эпоксидов могут быть разделены с помощью кинетического разделения.

Заключение

Таким образом, в настоящем литературном обзоре были рассмотрены химические превращения молекулы (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диола **10**, включая изменение абсолютной конфигурации молекулы, удаление функциональных групп и введение различных функциональных групп в молекулу диола **10**. Кратко проанализированы их фармакологические свойства и изучены подходы к получению винильных эпоксидов.

Стоит отметить, что химическая функционализация *para*-мента-1,8-диен-5,6-диола с целью получения новых активных соединений осложняется зависимостью противопаркинсонической активности молекулы от ее абсолютной конфигурации и функциональных групп, поскольку наличие (4*S*,5*R*,6*R*) конфигурации стереоцентров и двух двойных связей и гидроксильных групп необходимы для проявления выраженного противопаркинсонического эффекта. Анализ литературы показал, что реакции аллильного бромирования и нуклеофильного замещения активно используются для введения различных гетероциклических заместителей в структуру диола без изменения его конфигурации и функциональных групп. В то же время эпоксидирование 1,2-двойной связи привело к получению соединения с высокой противопаркинсонической активностью. Возможность получения винильного эпоксида с *para*-мента-1,8-диеновым остовом с конфигурацией (4*S*,5*R*,6*S*) стереоцентров позволила бы открыть новый путь введения различных функциональных групп у шестого атома углерода вместо гидроксильной группы.

Имеющиеся методики получения винильных эпоксидов в основном направлены либо на эпоксидирование двойной связи (эпоксидирование двойной связи надкислотами, эпоксидирование по Ши, по Шарплессу и сочетание методик эпоксидирования двойной связи с реакцией Виттига или Хорнера-Вадсворта-Эммонса) или на взаимодействие галогенгидринов или соединений, содержащих хорошо уходящую группу и вицинальную гидроксильную группу с различными основаниями. Однако, в связи с наличием ненасыщенных связей в монотерпеноиде **10**, большинство методов получения винильных эпоксидов не подходят для получения винильного эпоксида с *para*-мента-1,8-диеновым остовом.

Глава 2. Обсуждение результатов

Оптически чистые эпоксиды являются универсальными промежуточными соединениями в органическом синтезе, используемыми для получения биологически активных веществ. Промежуточные продукты на основе эпоксидов привлекают все большее внимание в процессах, направленных на стереоселективное получение лекарственных препаратов и биологически активных соединений. При использовании реакций региоселективного раскрытия эпоксидного цикла широким спектром нуклеофилов, удалось разработать стратегии асимметрического синтеза труднодоступных соединений, находящих широкое применение в разработке лекарств [83]. В частности, для противогрибковых препаратов класса триазолов (Эфинаконазол (**128**), Равуконозол (**129**) и Албаконазол (**130**)) оптимальная биологическая активность наблюдается при *R,R* конфигурации заместителей в молекуле (Рисунок 7). В этом случае эпоксид **131** является ключевым промежуточным соединением для синтеза не только противогрибковых препаратов **128-130**, но и их аналогов. *R,S*-Конфигурация эпоксида **131** обеспечивает стереохимию биологически активного продукта, полученного при раскрытии эпоксидного цикла, происходящем с инверсией конфигурации, в независимости от используемого нуклеофила.

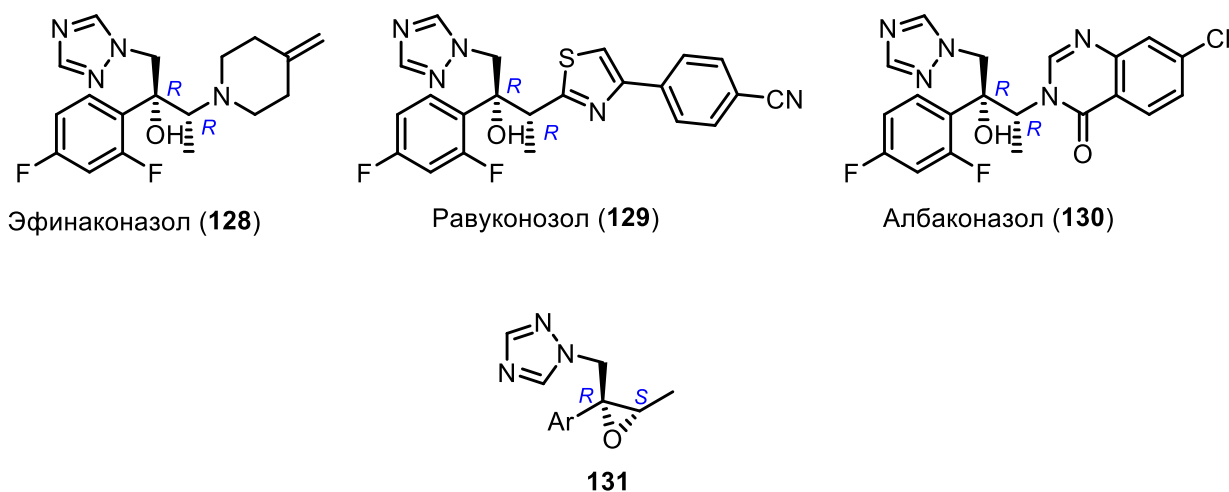


Рисунок 7. Противогрибковые препараты: Эфинаконазол **128**, Равуконозол **129**, Албаконазол **130** и эпоксид **131**, ключевое промежуточное соединение для получения противогрибковых препаратов

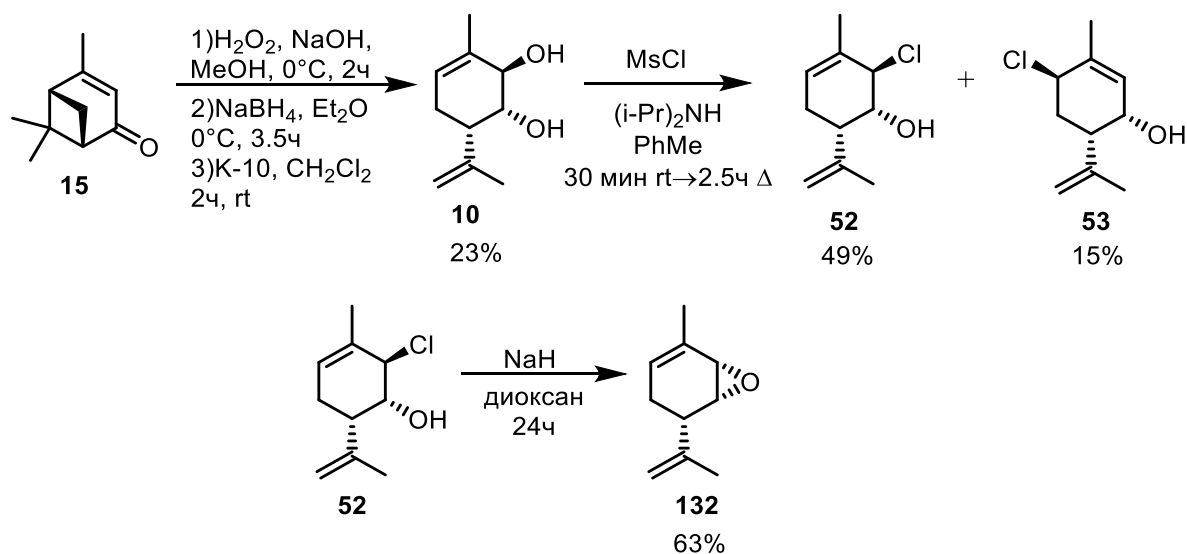
Исходя из анализа литературных данных по получению Проттренина и его производных, пространственное строение молекулы играет решающую роль в проявлении биологической активности, следовательно, при получении производных и аналогов (*4S,5R,6R*) конфигурация диола **10** должна сохраняться. Реакция нуклеофильного замещения с раскрытием эпоксидного кольца позволила бы не только быстро ввести разнообразные заместители вместо

гидроксильной группы, но и сохранить абсолютную конфигурацию стереоцентров. На основе обзора методов получения винильных эпоксидов (см. глава 1) предпочтительным подходом к синтезу эпоксидов с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом является внутримолекулярное замещение (Схема 26 и Схема 46). Это объясняется тем, что реакция проходит с высокой стереоселективностью и не затрагивает двойные связи в *пара*-мента-1,8-диеновом остове.

2.1 Получение эпоксидов с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом

Ранее в работе [45] был получен хлоргидрин **52**, который может быть использован в качестве исходного соединения для получения винильного эпоксидов с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом. Однако синтез хлоргидрина **52** сопровождается образованием побочного продукта — хлоргидрина **53**, который плохо отделяется от основного хлоргидрина **52**. При взаимодействии хлоргидрина **52** с гидридом натрия, выбранным в качестве основания, в диоксане образуется эпоксид **132** с конфигурацией стереоцентров (4*S*,5*R*,6*S*) с выходом 63% (Схема 49). Стоит отметить, что, несмотря на неплохой выход полученного соединения **132**, время реакции составляет 1 сутки.

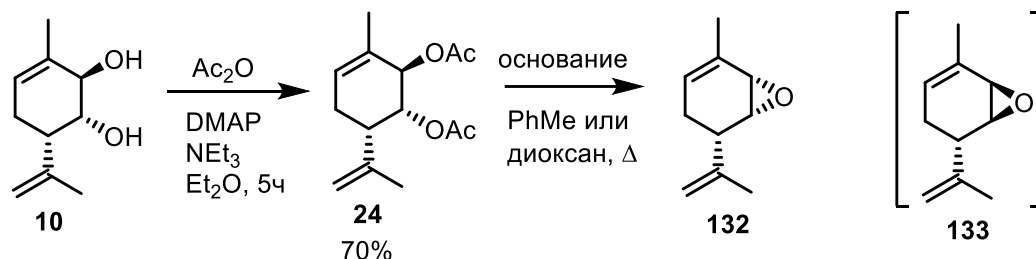
Схема 49



В настоящей работе был обнаружен другой подход к получению эпоксидов **132**. Диацетат **24** с *транс*-диаксиальным расположением ацетатных групп, также может являться исходным соединением для получения эпоксидов с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом. По литературным методикам [37] из коммерчески доступного (-)-вербенона **15** (58% *ee*) была проведена наработка диола **10** (Схема 49). На второй стадии синтеза диола **10** для удобства алюмогидрид лития был заменен на боргидрид натрия, что не отразилось на конечном выходе диола **10** (23% за три стадии). Диацетат **24** получали ацилированием диола **10** уксусным ангидридом в присутствии DMAP и триэтиламина [40]. В присутствии основания при кипячении в толуоле

или диоксане диацетат **24** может превращаться в эпоксид **132** без образования диастереомерного эпоксида **133**, что можно было бы ожидать для такой реакции (Схема 50).

Схема 50



Строение полученного эпоксида с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом **132**, полученного из диацетата **24**, доказывали на основе данных двумерной спектроскопии ЯМР. Сигнал протона Н-6 (3.09 м.д.) имеет вид дублета дублетов с константами спин-спинового взаимодействия (КССВ) 2.3 и 4.4 Гц. В спектре ^1H - ^1H гомоядерной корреляционной спектроскопии (COSY) наблюдались кросс-пики между сигналами протона Н-5 с Н-2 и Н-6 протонами. Для протона Н-6 (3.40 м.д.) характерен сигнал в виде дублета дублетов с КССВ 4.4 Гц и 1.2 Гц. Кроме кросс-пика с сигналом протона Н-5 имеется кросс-пик сигнала протона Н-6 с протоном Н-4 (Рисунок 8). При сравнении спектров ЯМР ^1H и ^{13}C эпоксида **132** и **75**, энантиомера эпоксида **133**, полученного из мезилата **74** [56], стоит отметить заметные различия в химических сдвигах, в частности для эпоксида **132** для двух протонов Н-8 при двойной связи характерны химические сдвиги 4.89 м.д. и 4.85-4.82 м.д. в виде уширенного синглета и мультиплета. Аналогичные протоны Н-8 в соединении **75** представлены в виде дублета дублетов (4.80 м.д., $J=2.9$ Гц, 1.6 Гц) и синглета (4.72 м.д.). Также различаются химические сдвиги протона Н-2 (3.09 м.д., дд (**132**) и 3.18 м.д., дд (**75**)), двух протонов Н-5 (1.99–1.88 м.д., м (**132**) и 1.97 м.д., дд; 2.27 м.д., ддт (**75**)). Наряду с заметными различиями в химических сдвигах сигналов, в спектре ^1H ЯМР соединения **132** между протоном Н-6 и Н-2 двойной связи наблюдается КССВ $J=2.3$ Гц, а в случае эпоксида **75** КССВ=2.1 Гц наблюдается между протоном Н-6 и протонами метильной группы ЗН-7. Константы спин-спинового взаимодействия между протонами Н-6 и Н-5 в эпоксидах **132** и **75** примерно одинаковы (4.4 Гц и 4.2 Гц); кроме того, вицинальная константа между протонами Н-4 и Н-5 у соединения **75** выше, чем у эпоксида **132** (2.3 Гц против 1.2 Гц). В спектре ядерной спектроскопии с эффектом Оверхаузера (NOESY) эпоксида **132** наблюдался кросс-пик между сигналами протонов Н-5 и Н-6.

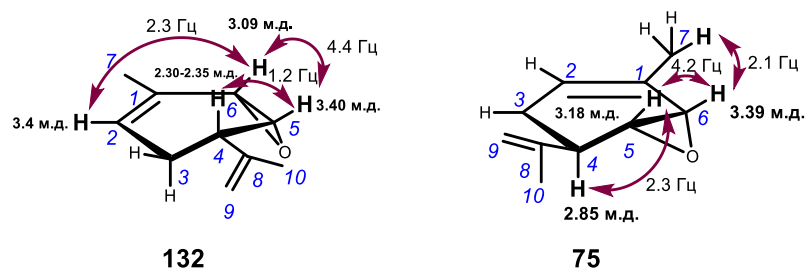


Рисунок 8. Химические сдвиги эпоксидов **132** и **75** в спектре ЯМР ^1H .

Изначально при подборе основания и растворителя для проведения реакции с диацетатом **24** в качестве стартовой точки был взят гидрид натрия и тетрагидрофуран (ТГФ) (Схема 51). Проведение реакции в данных условиях приводило к полному омылению диацетата **24** с образованием значительного количества диола **10** и эпоксида **132** в соотношении 1:5 (условие 1, Таблица 1). Замена гидрида натрия на пространственно затрудненное основание, например, *трет*-бутилат натрия, позволяет увеличить количество эпоксиды **132** в смеси с диолом **10** (условие 2, Таблица 1). Дальнейший переход к диоксану (Ткип.=101°C) позволяет получить эпоксид **132** с выходом 92%. При переходе к толуолу (Ткип.=110°C) выход эпоксиды **132** уменьшается до 81% (условие 4, Таблица 1).

Схема 51

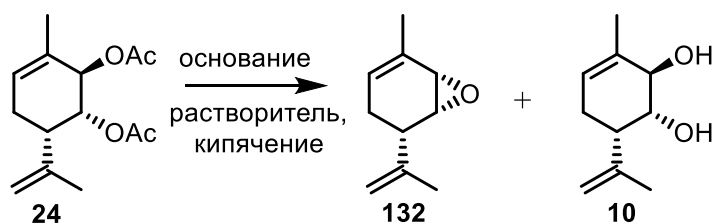


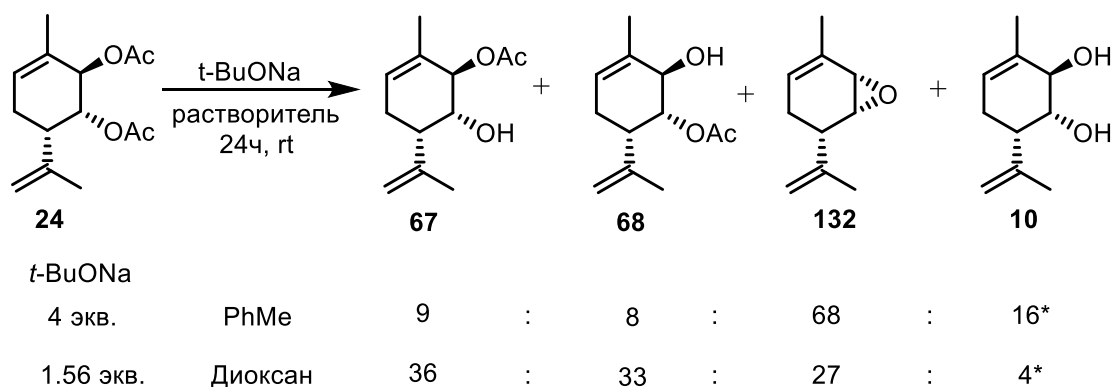
Таблица 1

№	Основание	Растворитель	Продукты
1	NaH	ТГФ (Ткип.=66°C)	Эпоксид 132 + диол 10 (1:5)
2	t-BuONa	ТГФ	Эпоксид 132 + диол 10 (2.5:1)
3	t-BuONa	Диоксан (Ткип.=101°C)	Эпоксид 132 92%
4	t-BuONa	Толуол (Ткип.=110°C)	Эпоксид 132 81%

После кипячения реакционной смеси к полученной суспензии добавлялся н-гексан для полного осаждения с последующим отделением осадка от реакционной смеси. В качестве основания был выбран *трет*-бутилат натрия, поскольку в случае *трет*-бутилата калия обработка реакционной смеси осложнялась вследствие более высокой растворимости основания.

С целью выделения промежуточных соединений была проведена реакция диацетата **24** с *трет*-бутилатом натрия при комнатной температуре в диоксане (перегнан над натрием) и толуоле в течение суток. Стоит отметить, что после добавления воды и экстракции этилацетатом в реакционной смеси были обнаружены моноацетаты **67** и **68**, а также эпоксид **132** и диол **10**. При использовании толуола в качестве растворителя содержание эпоксида **132** в реакционной смеси составило 68%, а при диоксане – 27% соответственно. Подчеркнем, что образование диастереомерного эпоксида **133** не было зафиксировано в реакционной смеси. (Схема 52).

Схема 52



*по данным ^1H ЯМР реакционной смеси после водной обработки

Все полученные соединения (моноацетаты **67**, **68** и диол **10**), кроме эпоксида **132**, были выделены в индивидуальном виде, поскольку при хроматографическом разделении на колонке с силикагелем в последнем происходило раскрытие эпоксидного цикла с образованием диола **10**.

Моноацетаты **67** и **68** ранее были получены и описаны в работе [35]. Заметим, что моноацетаты **67** и **68** различимы в спектре ^1H ЯМР (Рисунок 9). Сигнал протона Н-5 представлен в спектре ^1H ЯМР соединения **68** в виде дублета дублетов (5.12 м.д.) с константами спин-спинового взаимодействия 2.8 Гц (Н-6) и 1.7 Гц (Н-4), в то время как для моноацетата **67** сигнал протона Н-5 сдвинут в более сильное поле и представлен в спектре ^1H ЯМР в виде

дублет дублета дублетов (ддд) с константами спин-спинового взаимодействия равными 4.0 (-ОН), 2.6 (H-6) и 1.7 Гц (H-4).

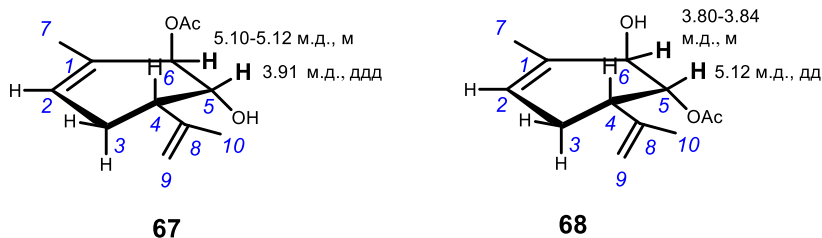
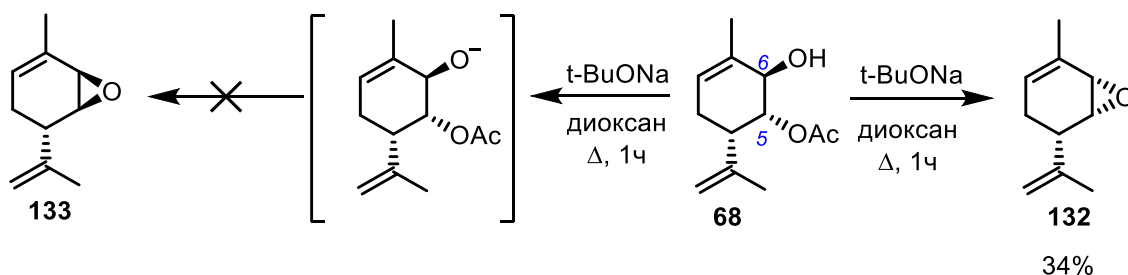


Рисунок 9. Характеристичные сигналы в спектре ЯМР ^1H для моноацетатов **67** и **68**.

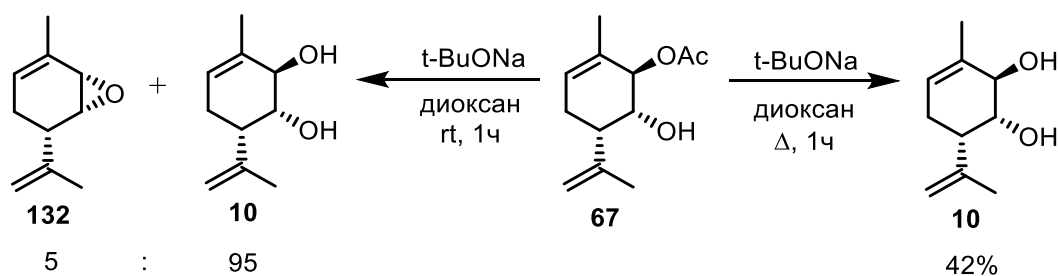
Для изучения механизма протекающих превращений, полученные моноацетаты **67** и **68** вводились в реакцию с *трет*-бутилатом натрия в диоксане (Схема 53 и Схема 54). В случае моноацетата **68** с точки зрения нуклеофильного замещения было бы разумно полагать образование эпоксида **133**, однако наблюдалось образование эпоксида **132** с выходом 34%, что говорит о нестандартном механизме протекания реакции (Схема 53).

Схема 53



Для моноацетата **67** наблюдается иная картина протекания реакции, чем для соединения **68** (Схема 54). При кипячении с основанием в диоксане в течение часа происходило омыление ацетатной группы в шестом положении атома углерода с образованием диола **10** с выходом 42%. Однако при проведении реакции при комнатной температуре в течение суток в результате образуется не только эпоксид **132**, но и диол **10** в мольном соотношении 5:95 согласно ^1H ЯМР спектру реакционной смеси.

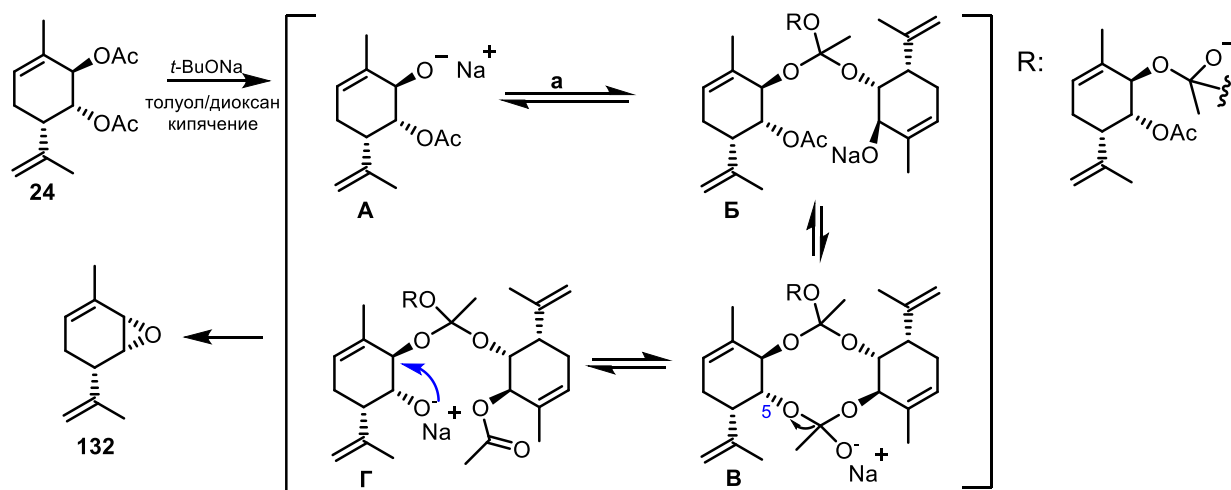
Схема 54



На основании экспериментальных данных, при проведении реакции в диоксане ($T_{\text{кип}}=101^{\circ}\text{C}$) или толуоле ($T_{\text{кип}}=110^{\circ}\text{C}$) при кипячении из моноацетата **68** образуется эпоксид **132**, а из моноацетата **67** – диол **10**. Иными словами, под действием *трет*-бутилата натрия с диацетатом **24** при кипячении в диоксане или толуоле сначала образуется моноацетат **69**, из которого в дальнейшем образуется только эпоксид **132**. При этом полный гидролиз диацетата **23** не происходит. Также образование эпоксида **132** в небольшом количестве наблюдается при проведении реакции между моноацетатом **67** и *трет*-бутилатом натрия при комнатной температуре. При этом образование диастереомерного эпоксида **133** не было обнаружено ни в одном эксперименте, следовательно, прямой циклизации из моноацетата **67** в присутствии основания не происходит.

По-видимому, образование эпоксида **132** из диацетата **24** протекает по более сложной схеме, отличной от механизма внутримолекулярного нуклеофильного замещения, который требует последующего изучения. В настоящее время, исходя из полученных экспериментальных данных, можно предположить следующую схему реакции. Реакция между диацетатом **24** и трет-бутилатом натрия начинается с омыления ацетатной группы, расположенной у атома углерода C-6, с образованием аниона **A** (Схема 55). Поскольку в результате реакции моноацетатов **67** и **68** с основанием (как при кипячении в диоксане, так и при комнатной температуре) эпоксид **133** не был обнаружен, можно заключить, что в алкоксид-анионе **A** внутримолекулярное замещение второй ацетатной группы не происходит. Вместо этого анион **A**, по-видимому, превращается в более сложную уходящую группу, как показано на схеме 55. Мы предполагаем, что анион **A** может взаимодействовать с другой молекулой **A**, образуя димер **Б**. Далее алкоксид-анион в димере **Б** может атаковать карбонильный атом углерода ацетильной группы у атома C-5, что приводит к образованию соединения **В**. Это соединение затем перегруппировывается в анион **Г**. После образования алкоксид-аниона **Г** происходит внутримолекулярное замещение, завершающееся образованием эпоксида **132** с конфигурацией стереоцентров (4*S*,5*R*,6*S*).

Схема 55



Следует подчеркнуть, что для получения эпоксида **132** водная обработка не проводится, а избыток *трет*-бутилата натрия и оставшиеся в реакционной смеси солеобразные анионные частицы осаждаются при добавлении избытка гексана в реакционную смесь. Полученный осадок отфильтровывается. В случае водной обработки реакционной смеси, как, например, реакции диацетата **24** с основанием при комнатной температуре (Схема 52), можно выделить также моноацетаты **67**, **68** и диол **10**. Несмотря на то, что выход соединения **132** при проведении реакции в диоксане (92%) выше, чем в толуоле (81%), дальнейшая наработка эпоксида **132** проводилась с использованием толуола в качестве растворителя. В случае применения диоксана в качестве растворителя, для безводной обработки реакционной смеси требуется пятикратный избыток гексана для начала осаждения, в то время как для толуола - двукратный избыток, что может быть связано с лучшей растворимостью образующейся суспензии в диоксане.

Следующим шагом в работе стала оптимизация условий реакции для разработки препаративного метода получения эпоксида **132**, варьируя такие параметры как молярное соотношение реагентов и время кипячения реакционной смеси (Схема 56). Реакция проводилась в толуоле при температуре кипения растворителя (110°C). По истечении времени проводилась неводная обработка реакционной смеси (добавление двукратного избытка гексана с последующим отделением осадка). Отметим, что при изменении условий проведения реакции (количество *трет*-бутилата натрия и/или времени кипячения реакционной смеси) диацетат **24** прореагировал нацело.

Схема 56

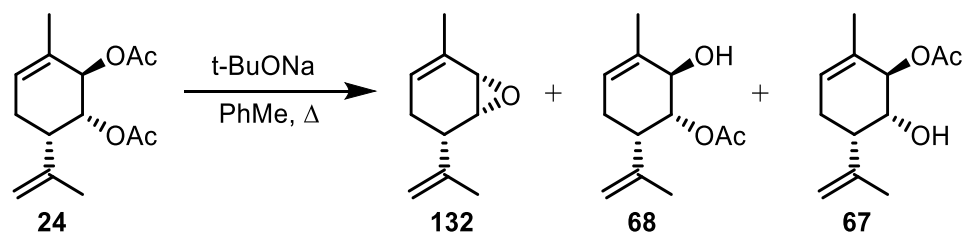


Таблица 2

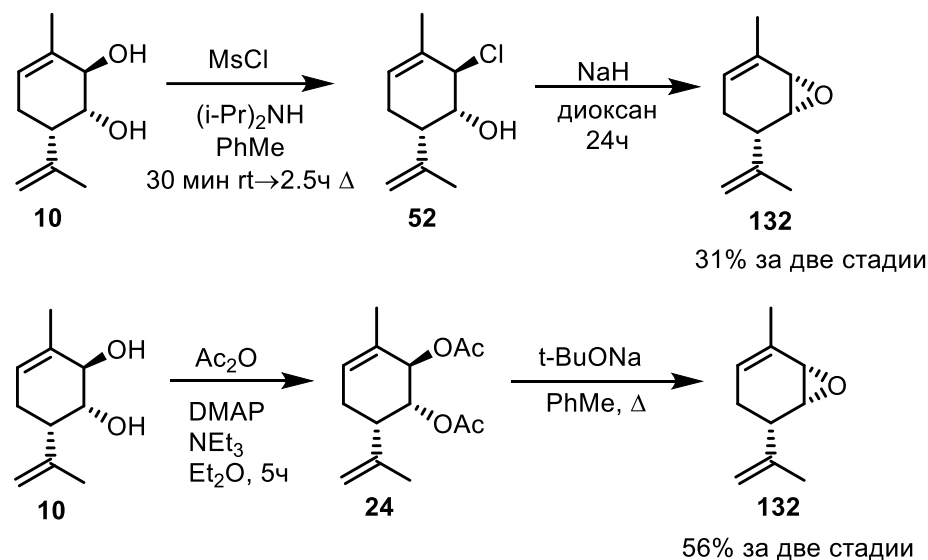
№	Количество <i>t</i> -BuONa	Время, ч	Выход эпоксида 132 , %	Выход 67 , 68 , %
1	2 экв.	1	49*	следы
2	3 экв.	1	71	-
4	4 экв.	1.5	81	-

* по данным ^1H ЯМР реакционной смеси

Было отмечено, что продолжительность реакции и молярное соотношение реагентов сильно влияют на выход эпоксида **132** (Таблица 2). Так при повышении количества *трет*-бутилата натрия с двух до четырех эквивалентов при кипячении в течение 1–1.5 часа, происходит увеличение выхода эпоксида **132** с 49% до 81%. Кроме того, была обнаружена зависимость выхода эпоксида **132** от времени кипячения реакционной смеси. При увеличении времени кипячения с 0.5 до 1.5 часа при фиксированном количестве основания (условие 4, Таблица 2) выход соединения **132** резко увеличивался с 38% до 81%. Дальнейшее повышение времени кипячения с 1.5 до 2 часов приводило лишь к незначительному увеличению выхода эпоксида **132**. Отметим, что при двух эквивалентах *трет*-бутилата натрия и времени кипячения реакционной смеси 1 час (условия 1, Таблица 2) в спектре ^1H ЯМР смеси после неводной обработки наблюдалось образование небольшого количества смеси моноацетатов **67** и **68**.

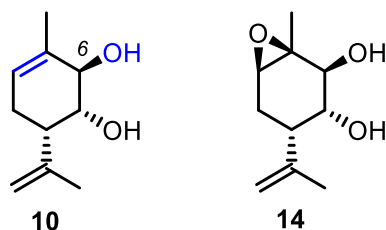
Таким образом, была разработана и оптимизирована методика получения эпоксида **133** с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом из диацетата **24**. Преимущество данной методики по сравнению с получением эпоксида из хлоргидрина **52** заключается в простоте ее проведения и увеличении общего выхода эпоксида **132** за две стадии (31% в случае хлоргидрина **52** и 56% для диацетата **24**) (Схема 57).

Схема 57



2.2 Получение аналогов Проттремина введением различных заместителей в положение С-6 атома углерода

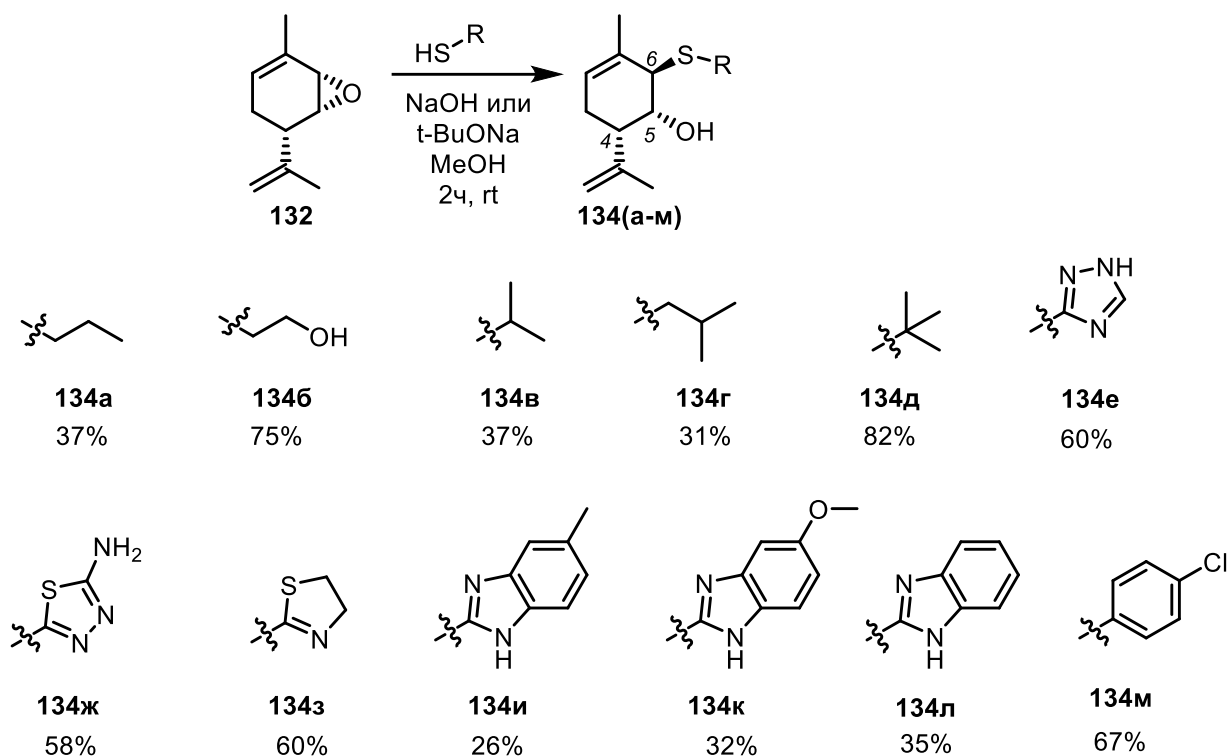
Функционализация природных соединений, обладающих собственной биологической активностью, является одним из наиболее эффективных подходов к синтезу биологически активных веществ в медицинской химии [84]. Как было обсуждено в первой главе литературного обзора, все четыре функциональные группы (две спиртовые группы и две двойных связи) необходимы для проявления выраженной противопаркинсонической активности диола **10**. В то же время эпексидированием эндоциклической двойной связи был получен эпоксид диола **14**, активный метаболит соединения **10** [35], а также было показано, что наличие двойной связи в цикле или гидроксигруппы в аллильном положении С-6 атома углерода (выделены синим цветом на рисунке 10) не являлось строго необходимым для устранения части симптомов паркинсонического синдрома. Однако получение аналогов диола **10** с заменой гидроксильной группы на другие функциональные группы, например, тиоэфирную, эфирную и вторичную аминогруппу ранее не проводилось.

Рисунок 10 Диол **10** и его активный метаболит, эпоксид **14**

С целью получения аналогов Проттремина, нами использовалась реакция нуклеофильного замещения раскрытия эпоксидного цикла различными нуклеофилами (тиолы,

первичные амины и спирты) с алкильными и гетероциклическими заместителями (Схема 58, Схема 59, Схема 60). Реакция нуклеофильного замещения по механизму S_N2 протекала по аллильному положению С-6 атома углерода.

Схема 58



Реакция проходит регио- и стереоселективно с образованием соединений **134а-м** с конфигурацией стереоцентров (4*S*,5*R*,6*S*) с выходами 26–82%. Нуклеофильное замещение протекало по положению С-6 *para*-мента-1,8-диенового остова. Строение полученных соединений **134а-м** устанавливалось с помощью двумерных спектров ЯМР. Так для соединения **134ж** (Рисунок 11) атому водорода при С-6 атоме углерода соответствует сигнал в спектре ^1H ЯМР в виде синглета с химическим сдвигом 3.88 м.д. Для соединений с тиadiaзольным циклом характерны сигналы в спектре ^{13}C ЯМР, расположенные в области 155–169 м.д. [85]. В спектре ^1H – ^{13}C двумерной гетероядерной многосвязной корреляции (НМВС) для соединений **134ж** наблюдался кросс-пик протона Н-6 с атомами углерода С-1' (153.2 м.д.) тиadiaзольного цикла и атома углерода метильной группы С-7 (21.8 м.д.), а для атома водорода Н-5 (4.14 м.д.) – кросс-пики с С-4 (38.8 м.д.) атомом углерода шестичленного цикла и С-8 (145.5 м.д.) атома углерода изопропенильной группы.

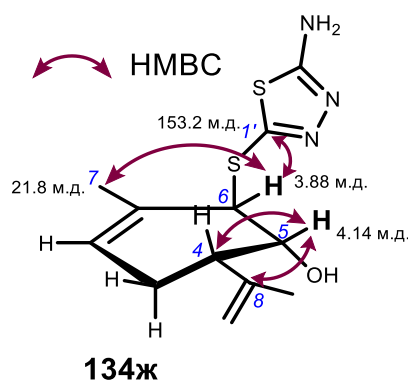


Рисунок 11. Ключевые кросс-пики для соединения **134ж** в двумерном спектре ^1H - ^{13}C HMBC

В спектре гомоядерной корреляции ^1H - ^1H с эффектом Оверхаузера (NOESY) соединения **134ж** наблюдается интенсивный кросс-пик между протонами H-4 (2.46 м.д.) и H-5 (4.14 м.д.), что указывает на аксиальное положение протона H-5, поскольку аксиальное расположение протона H-4 нам известно. В то же время слабоинтенсивный кросс-пик между протонами H-6 (3.88 м.д.) и H-4 (2.46 м.д.) говорит об экваториальном положении протона H-6 (Рисунок 12).

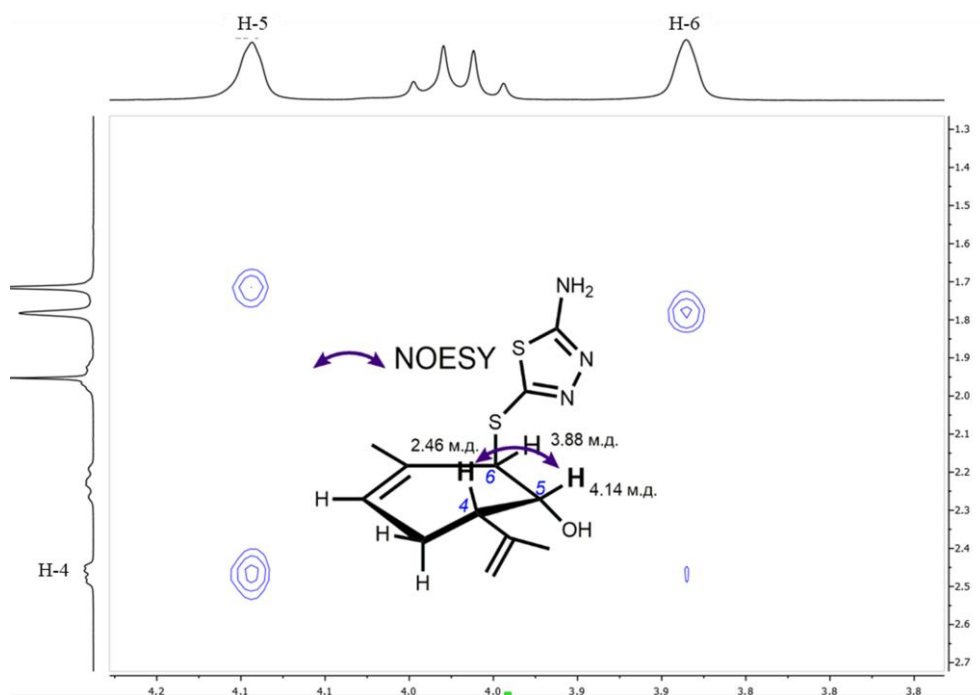
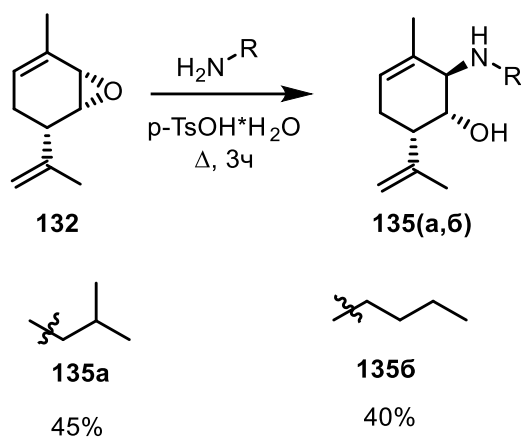


Рисунок 12. Двумерный спектр ЯМР ^1H - ^1H гомоядерной корреляции NOESY соединения **134ж**.

Также было проведено раскрытие эпоксидного цикла *N*-нуклеофилами, а именно первичными аминами, в качестве которых были выбраны *n*-бутиламин и изобутиламин (Схема 59). В качестве кислотного катализатора была взята *пара*-толуолсульфокислота [86]. Изначально кипячение эпоксида **132** с изобутиламином в соотношении (1:5) проводилось в толуоле в течение 1 часа, однако в данных условиях выход **135a** оказался мал (32%). При

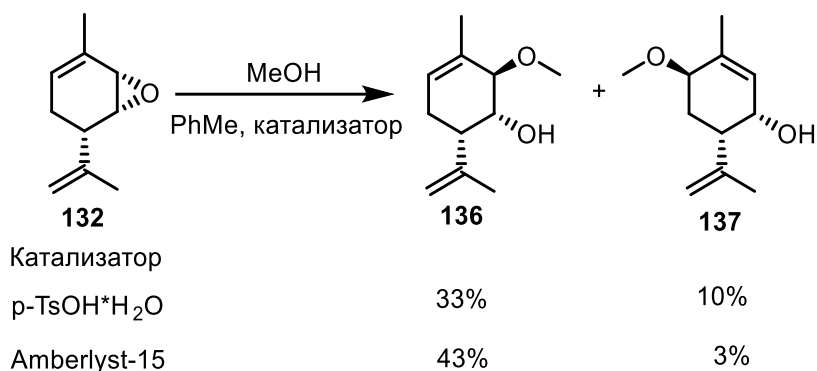
увеличении времени кипячения до 3 часов без растворителя выход соединения **135a** увеличился до 45%. В случае с *n*-бутиламином выход соединения **135б** составил 40%. В этих же условиях кипячение эпоксида **132** с *n*-бутиламином привело к получению соединения **135б** с выходом 40%.

Схема 59



В качестве *O*-нуклеофила для раскрытия эпоксидного цикла был выбран пропаргиловый спирт, содержащий концевую тройную связь, которая может использоваться для дальнейшей модификации соединений [87,88]. Так реакция медь(I)-катализируемого азид-алкинового 1,3-циклоприсоединения является одним из основных способов региоселективного введения 1,2,3-триазола в молекулу. Азид-алкиновое циклоприсоединение находит широкое применение в органической химии благодаря легкости протекания реакции в мягких условиях с высокими выходами без получения побочных продуктов реакции [89]. Реакцию нуклеофильного замещения проводили в толуоле в присутствии Амберлиста-15. В качестве кислотного катализатора был выбран Амберлист-15, сильнокислотная катионообменная смола, которая используется в качестве гетерогенного кислотного катализа в реакции раскрытия эпоксидного кольца как первичными, так и вторичными и третичными спиртами [90]. На примере реакции раскрытия эпоксидного цикла метанолом было показано, что в отличие от использования *para*-толуолсульфокислоты в качестве кислотного катализатора Амберлист-15 увеличивает выход аналога Проттремина **136**, при этом уменьшая количество структурного изомера **137** (Схема 60).

Схема 60



Для оптимизации метода получения соединения **138** (Схема 61) был выполнен подбор условий реакции путем варьирования соотношения реагентов, растворителя и количества кислотного катализатора. Результаты варьирования условий реакций представлены в таблице 3. Выходы получены после деления реакционной смеси колоночной хроматографией.

Схема 61

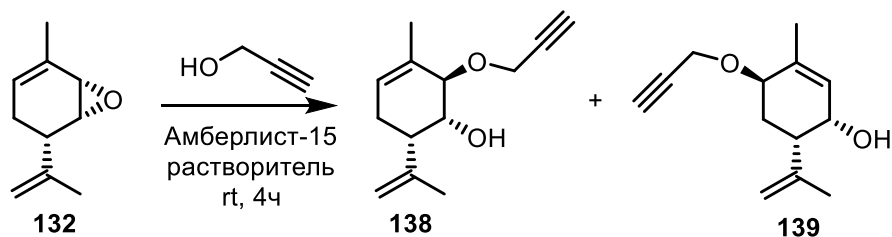


Таблица 3

Растворитель	Количество пропаргилового спирта	Выход 138 , %	Выход 139 , %
Толуол	2 экв.	15	-
Толуол	4 экв.	25	3
Толуол	5 экв.	22	10
Ацетонитрил	4 экв.	Смесь 138+132 (1:1.8)	

Исходя из полученных данных, подходящими условиями для получения соединения **138** является четыре эквивалента пропаргилового спирта в толуоле. При замене растворителя с толуола на ацетонитрил была получена смесь исходного эпоксида **132** и эфира **138** в мольном соотношении 1:1.8. Стоит отметить, что при увеличении количества пропаргилового спирта (5 экв.), нами был выделен минорный продукт **139** в смеси с соединением **138** в соотношении 1:0.6 по данным ¹H ЯМР.

Таким образом, были разработаны способы получения аналогов Проттремина, в которых гидроксильная группа в положении С-6 молекулы заменена на различные N-, S- и O-содержащие заместители.

2.3 Результаты фармакологических испытаний соединений с *пара*-мента-1,8-диен-5-оловым остовом, замещенных по положению С-6 атома углерода

Изучение полученных соединений с *пара*-мента-1,8-диен-5-оловым остовом, модифицированных по положению С-6 атома углерода на наличие противопаркинсонической активности было выполнено в Лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН) д.б.н., с.н.с. Павловой Аллой Викторовной и к.х.н., с.н.с. Котляровой Анастасией Анатольевной (см. приложение 1).

Противопаркинсоническая активность соединений (Рисунок 13) изучалась на модели БП, основанной на использовании нейротоксина МФТП. 1-Метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП) нетоксичен, при этом после прохождения гематоэнцефалического барьера под действием фермента моноаминоксидазы В (МАО В) метаболизируется в токсичные катионы 1-метил-4-фенилпиридиния (МФП⁺), которые вызывают гибель дофаминергических нейронов в *Substantia nigra*. Считается, что МФТП действует избирательно, специфически повреждая дофаминергические нейроны в нигростриатной системе, как у людей, так и у экспериментальных животных [91]. Паркинсонический синдром индуцировали четырехкратным введением нейротоксина МФТП внутривбрюшинно в дозе 20 мг/кг через каждые 2 часа. Исследуемые агенты вводили в дозе 20 мг/кг за 2 часа до тестирования. Затем на установке Tru Scan (тест «открытое поле») регистрировались главные маркеры локомоторной (например, дистанция движения и двигательная активность) и исследовательской активности мышей. В тесте «вешалка» оценивалась общая продолжительность подвижности животных на вешалке и эффективность взбирания мышей с центра нижней перекладины до вершины вешалки (оценка проводилась от 0 до 7 баллов) в течение двух минут. Некоторые результаты тестирования представлены в разделе Приложения.

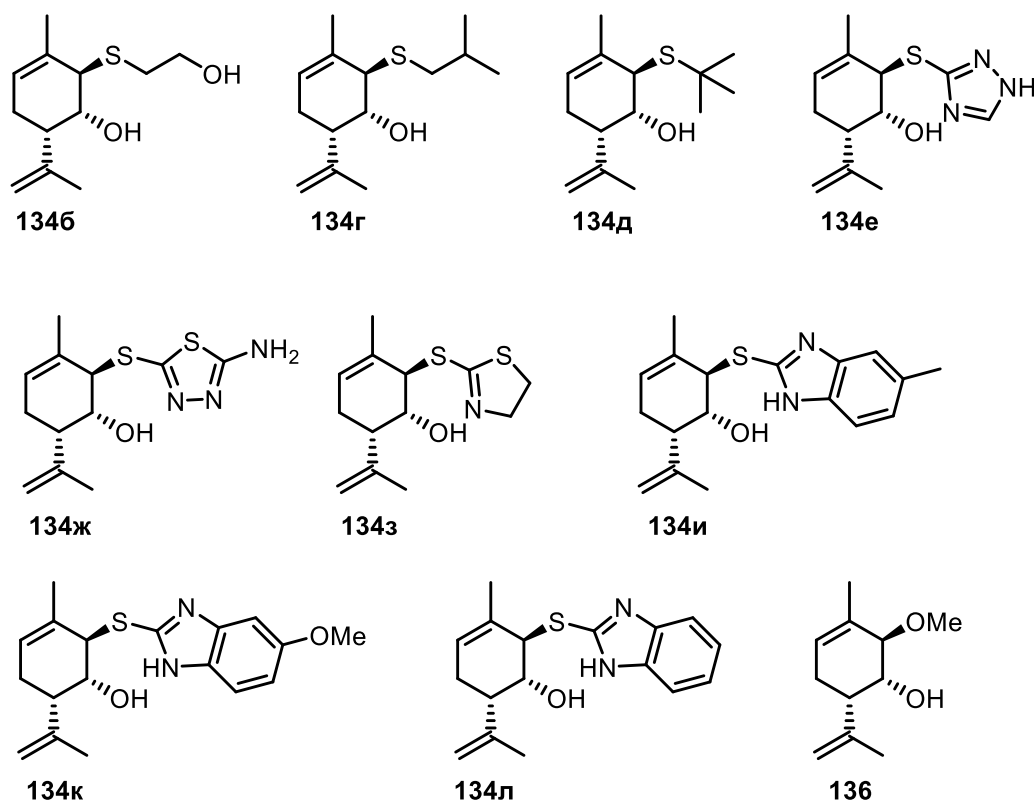


Рисунок 13. Протестированные соединения в модели БП на основе МФТП

По результатам тестирования аналогов Проттремина, модифицированных по шестому положению атома углерода, соединения **134б,д,ж,л** и **136** с 2-гидроксиэтилтио-, *трет*-бутилтио-, бензо[*d*]имидазол-2-илтио- и метокси- заместителями соответственно, не проявили противопаркинсоническую активность, при этом ухудшая параметры локомоторной активности в тесте «открытое поле» и «вешалка» по сравнению с группой МФТП (Приложение 1, 3 и 7). Соединения с 5-замещенным бензо[*d*]имидазол-2-илтио- и 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио-фрагментами (**134и,к**) не оказали значимого влияния на улучшения двигательных характеристик у животных в обоих тестах (Приложение 2), а аналог Проттремина **134з** с 4,5-дигидротиазол-2-илтио заместителем увеличил локомоторные характеристики у мышей с индуцированным паркинсонизмом в обоих тестах, но лишь на уровне тенденции (Приложение 3).

Выраженную противопаркинсоническую активность проявило соединение **134е** с 1*H*-1,2,4-триазол-3-илтио фрагментом. Для животных, которым вводили агент **134е** наблюдается повышение дистанции движения по сравнению с мышами с индуцированным паркинсонизмом как в дозе 20 мг/кг, так и в дозе 1 мг/кг как в тесте «открытое поле» (Рисунок 14, (а)), так времени в движении в тесте «вешалка» (Рисунок 14, (б)). Так значительно улучшалось общее время в движении в тесте «вешалка» (Рисунок 14, (б)) (115.5 ± 2.8 секунд в сравнении с группой МФТП 82.1 ± 13.7 секунд), делая этот параметр сопоставимым с результатом группы контроля

(120 секунд) в дозе 1 мг/кг, в то время как эффективная доза Проттретмина равна 20 мг/кг. При введении мышам с индуцированным паркинсонизмом соединения **134e** в дозе 10 мг/кг наблюдалась тенденция к увеличению, как баллов, так и общего времени движения.

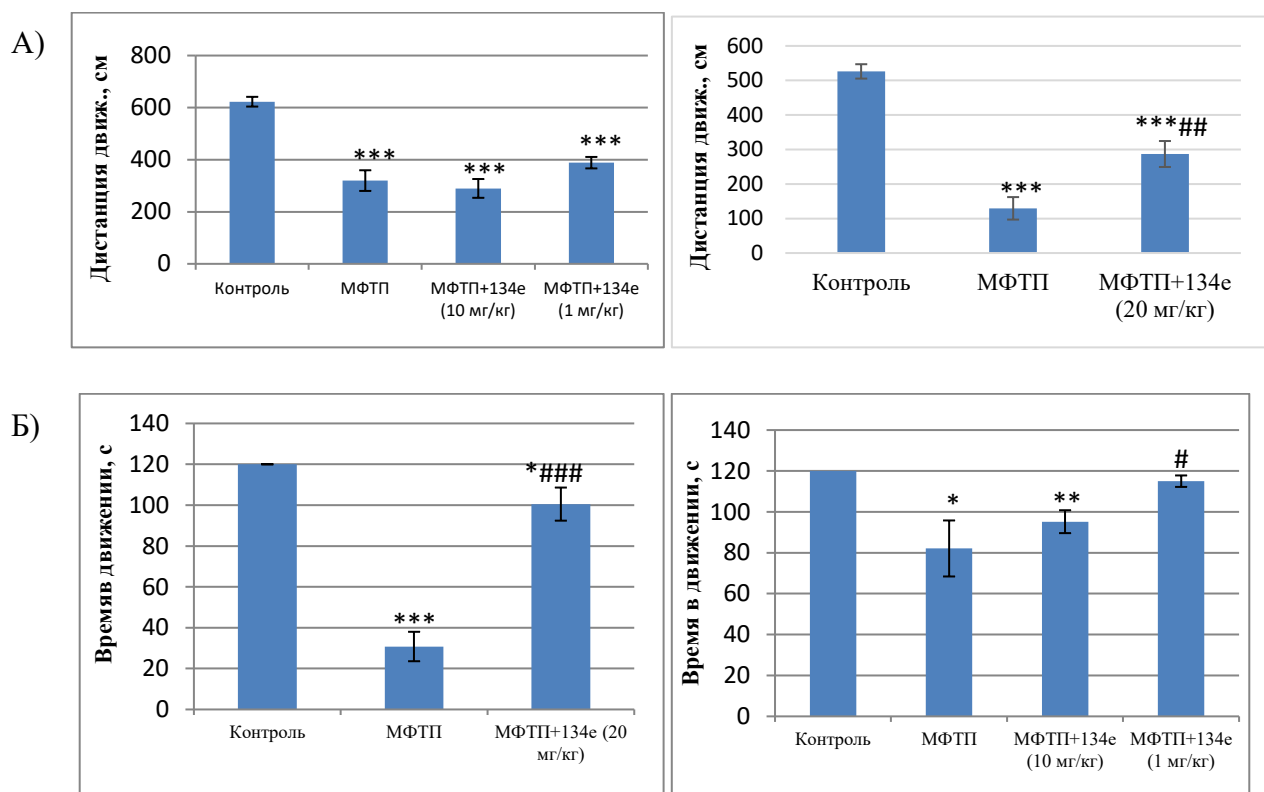


Рисунок 14. Влияние соединения **134e** на дистанцию движения в тесте «открытое поле» (а), продолжительность двигательной активности в тесте «вешалка» (б) у мышей с МФТП-индуцированным паркинсонизмом. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ достоверность по сравнению с гр. МФТП; # $P < 0.05$; ## $P < 0.01$; ### $P < 0.001$ достоверность по сравнению с контрольной группой

Помимо данных поведенческих тестов о положительном влиянии соединения **134e** в дозе 1 мг/кг на локомоторную активность мышей, коллегами из Лаборатории молекулярной нейронауки, Института биотехнологии Университета Хельсинки было проведено *in vitro* исследование на культивируемых дофаминовых нейронах. В качестве положительного контроля был использован глиальный нейротрофический фактор (GDNF), белок, ответственный в организме за поддержание выживаемости дофаминовых нейронов. Исследование показало, что соединение **134e** в дозе 1 нМ способствует выживаемости культивируемых дофаминовых нейронов от спонтанной (а, Рисунок 15) и токсин-индуцируемой гибели, вызванной МФТП⁺, нейротоксичным метаболитом МФТП (б, Рисунок 15). Количество дофаминовых нейронов, после обработки нейротоксином и соединением **134e** оказалось в 2.4 раза больше, чем нейронов, обработанных только нейротоксином [92]

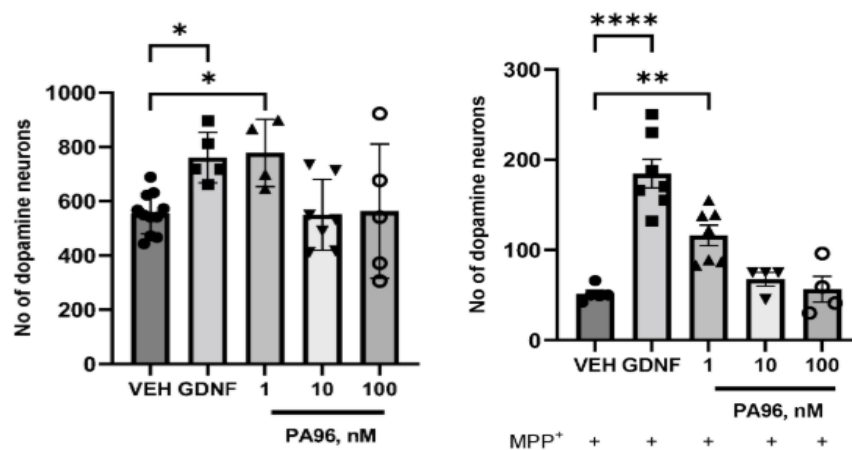


Рисунок 15. Влияние соединения **134e** (PA96) на выживаемость дофаминовых нейронов от спонтанной (а) и токсин-индуцируемой гибели, вызванной МФП+ (б). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$ по сравнению с группой контроля (VEH).

Отметим, что эффективность соединения **134e** (1nM) в *in vitro* исследовании была значительно выше, чем у эпоксида **14**, активного метаболита Проттренина (активная доза 0.1-1 μ M) [35].

Исследование *in vivo* черной субстанции мозга мышей с индуцируемым паркинсонизмом (четырежды введение МФТП в течение 8-ми часов в первые сутки и однократное введение МФТП в дозе 20 мг/кг на седьмые сутки) и мышей с индуцируемым паркинсонизмом, которым вводили соединение **134e** (PA96) внутривентрикулярно в дозе 1 мг/кг в течение двух недель после четырехкратного введения нейротоксина также проводилось в Лаборатории молекулярной нейронауки, Института биотехнологии Университета Хельсинки. Результаты показали, что введение МФТП резко снижало плотность содержащих тирозин-гидроксилазу дофаминовых нейронов, а применение соединения **134e** в дозе 1 мг/кг мышам в течение двух недель восстанавливало плотность дофаминовых нейронов на 37% по сравнению с мышами, которым вводили только нейротоксин (Рисунок 16) [92].

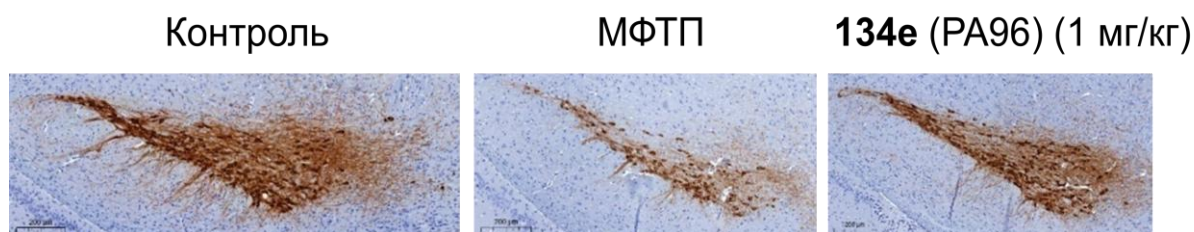


Рисунок 16. Влияние соединения **134e** (PA96) на плотность дофаминовых нейронов, содержащих тирозин-гидроксилазу в черной субстанции самцов мышей C57Bl/6, получавших МФТП.

Кроме модели болезни Паркинсона, вызываемой нейротоксином МФТП, соединение **134e** в дозе 10 мг/кг значительно уменьшает общее время продолжительности катаlepsии и процент животных с катаlepsией в модели болезни Паркинсона, основанной на введении крысам галоперидола [92].

Измеренные фармакокинетические параметры н.с. ЛМА, к.х.н. Ластовкой Анастасией Валерьевной, Гориной Дарьей Сергеевной и с.н.с. ЛФАВ к.х.н. Рогачевым Артемом Дмитриевичем показали, что при введении соединения **134e** в дозе 10 мг/кг перорально мышам максимальная концентрация соединения достигается уже через 5-10 минут после введения (Рисунок 17). Это может указывать на быстрое всасывание вещества у мышей, что, в свою очередь, может обеспечивать его быструю противопаркинсоническую активность. Максимальная концентрация соединения, введенного в дозе 10 мг/кг, составила примерно 588 нг/мл [93]. При этом соединение **134e** быстрее выводится из кровотока ($t_{1/2}$ равно 15 минутам).

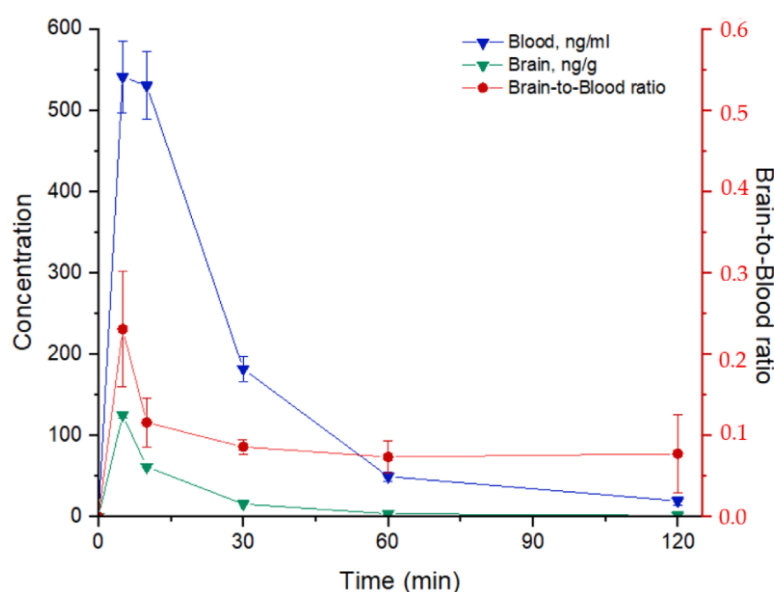


Рисунок 17. Профиль зависимости концентрации соединения **134e** от времени в образцах цельной крови (синяя кривая) и мозговой ткани (зеленая кривая); профиль зависимости соотношения концентрации соединения **134e** в мозге и крови от времени после однократного перорального введения в дозе 10 мг/кг (красная кривая).

Таким образом, соединение **134e** в дозе 1 мг/кг в тесте с нейротоксином МФТП способно восстанавливать двигательные характеристики мышей, а также способствовать выживаемости дофаминовых нейронов. Важно отметить, что активная доза диола **10** (Проттренина) составляет 20 мг/кг, что в 20 раз больше, чем доза соединения **134e** с 1*H*-1,2,4-триазол-3-илтио фрагментом в С-6 положении атома углерода. Однако, исследование острой токсичности соединения **138e**, проведенное на мышах, показало, что доза, при которой наблюдалась 50% гибель животных

(LD₅₀) соединения равна 234 мг/кг (для сравнения LD₅₀=4250 мг/кг для диола **10** [42]), что приводит к сопоставимой ширине терапевтического окна у обоих агентов [94]. Соединение **134e** весьма перспективно в качестве противопаркинсонического агента, тем не менее, оно обладает относительно высокой острой токсичностью, что делает важным продолжение поиска новых аналогов Проттремина, которые бы сочетали высокую активность с низкой токсичностью.

2.4 Введение в молекулу *пара*-мента-1,8 -диенового остова гетероциклических фрагментов

Полученные данные о противопаркинсонической активности продемонстрировали, что в ряду полученных нами аналогов диола **10**, модифицированных по С-6 положению атома углерода, соединение с 1*H*-1,2,4-триазол-3-тио фрагментом проявило высокую противопаркинсоническую активность. Анализ литературы показывает, что 1,2,4- и 1,2,3-триазолы, как и тетразолы и их производные, показывают разнообразную биологическую активность [95,96] в том числе и нейропротекторную [97]. В литературе представлено множество примеров производных тетразола (например, соединение **140**), которые выступают в качестве ингибиторов тирозиназы - фермента, катализирующего превращение дофамина и его прекурсора 1-3,4-дигидроксифенилаланина в цитотоксичные хиноновые производные [98]. Соединения с триазольным фрагментом (соединение **141**) способны ингибировать агрегацию белка альфа-синуклеина [99], предотвращая образования телец Леви, которые являются главным признаком болезни Паркинсона. Помимо этого, триазолы могут являться как ингибиторами тирозиназы (соединение **144**) [100], так и ингибиторами моноаминоксидазы (соединения **142** и **143**) [101,102] (Рисунок 18). В данном разделе будет показана возможность введения различных гетероциклов в том числе 1,2,4-триазола и 1,2,3-триазола в *пара*-мента-1,8-диеновый остов.

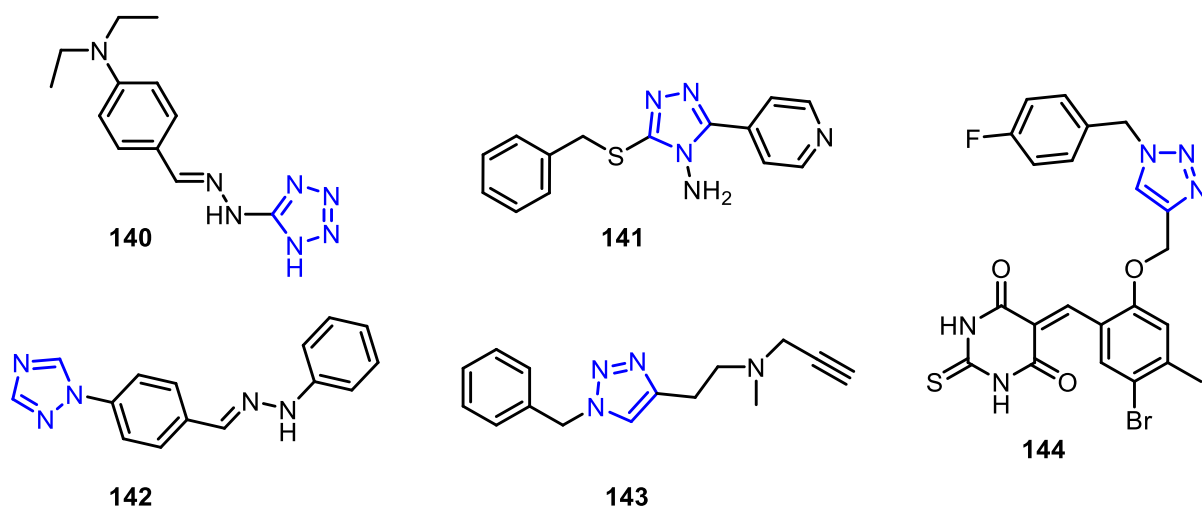
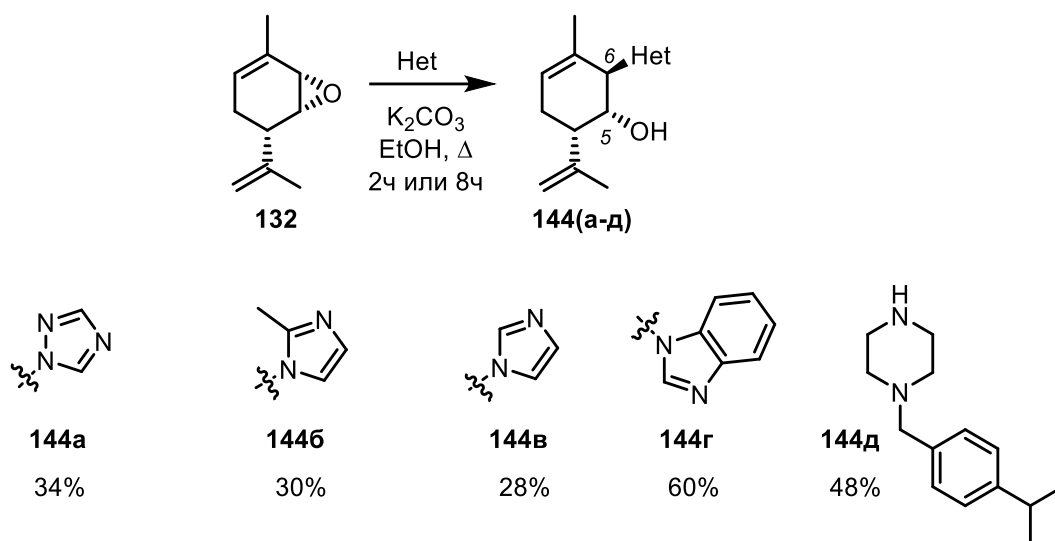


Рисунок 18. Производные тетразола и триазола с нейропротекторной активностью

Раскрытие эпоксида **132** NH-гетероциклами проводилось в присутствии карбоната калия в этиловом спирте (Схема 62). При кипячении реакционной смеси в этаноле в течение двух часов эпоксид **132** прореагировал полностью. После очистки колоночной хроматографией были выделены продукты **144а-д** с выходами 28-60%. В случае взаимодействия эпоксида **132** с 1-(4-изопропилбензил)пиперазином реакционную смесь кипятили в течение 8 часов до полной конверсии соединения **132**

Схема 62



Для соединения **144а** удалось вырастить монокристалл и подтвердить его молекулярную структуру с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА) (Рисунок 19).

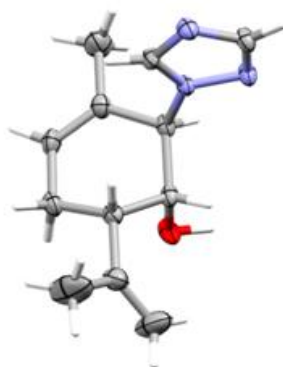
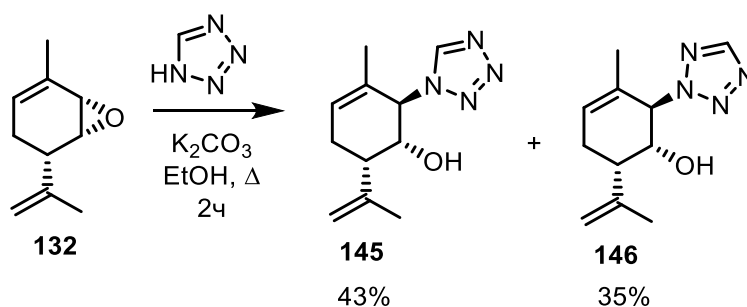


Рисунок 19. Пространственная структура соединения **144a** по данным РСА.

Согласно данным РСА, в молекуле **144a** стереоцентры имеют конфигурацию (4*S*,5*R*,6*R*). Образование **144a** осуществляется через механизм S_N2 нуклеофильного замещения, что приводит к инверсии конфигурации при атоме углерода C-6. Это указывает на то, что конфигурация исходного эпоксида была (4*S*,5*R*,6*S*). Данное соответствие может служить дополнительным доказательством пространственной структуры эпоксида **132**.

В случае взаимодействия эпоксида **132** и тетразола¹ в тех же условиях что и для предыдущих гетероциклов были выделены структурные изомеры **145** и **146** с выходом 43% и 35%, соответственно (Схема 63).

Схема 63



Для одного из изомеров, соединения **145**, удалось вырастить монокристалл и подтвердить пространственное строение молекулы (Рисунок 20).

¹ Тетразол был предоставлен с.н.с. ЛФАН НИОХ СО РАН к.х.н. Ли-Жулановым Н.С.

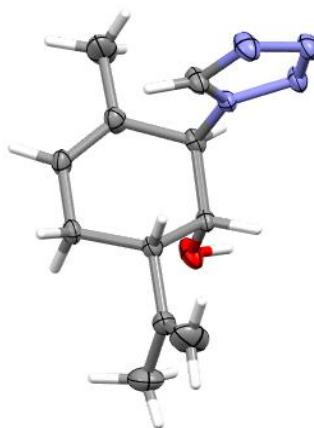
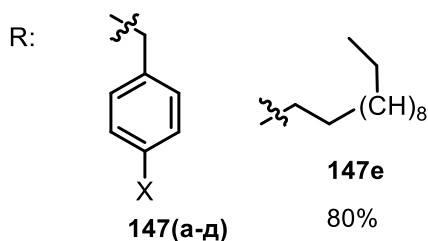
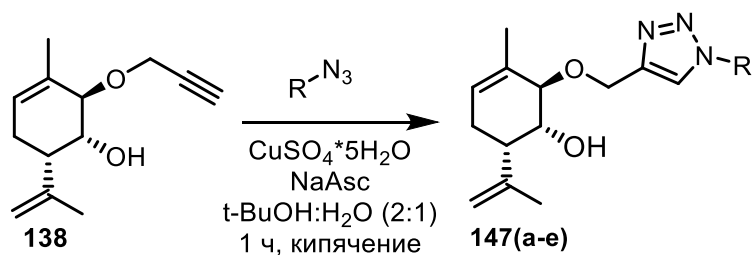


Рисунок 20. Структура соединения **145** по данным РСА.

В качестве исходного соединения было выбрано соединение **138** с концевой тройной связью, ранее полученное в разделе 2.2 (Схема 64). Взаимодействие с различными органическими азидами протекало в системе сульфат меди (II)-аскорбат натрия в смеси *трет*-бутиловый спирт-вода (2:1) Выходы полученных производных **147a-e** с 1,2,3-триазольным фрагментом после колоночной хроматографии составляли 45-80%.

Схема 64

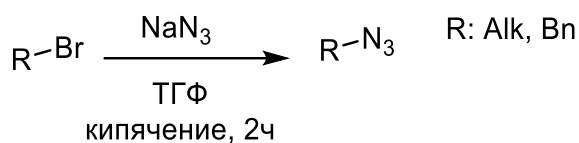


X: -Br	147a 64%
-H	147b 60%
-CF ₃	147в 66%
-Me	147г 45%
-Et	147д 81%

Органические азиды были получены по реакции нуклеофильного замещения азида натрия с различными бромиды (Схема 65) согласно методике [103]. Реакционную смесь экстрагировали, сушили над Na₂SO₄ и, после неполного упаривания растворителя, без

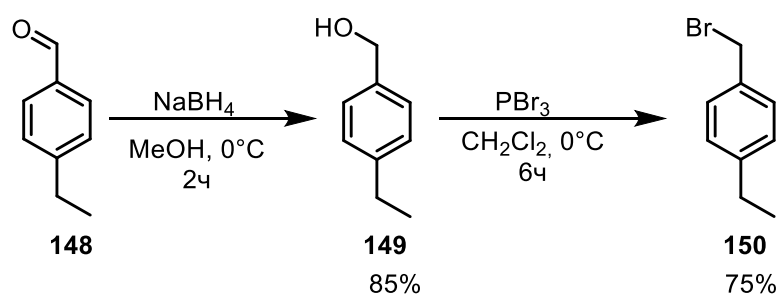
дальнейшей очистки вводили в реакцию медь(I)-катализируемой азид-алкин циклоприсоединения.

Схема 65



Пара-этилбензилбромид **150** был получен в две стадии из соответствующего альдегида **148** (Схема 66) по ранее известной методике [104].

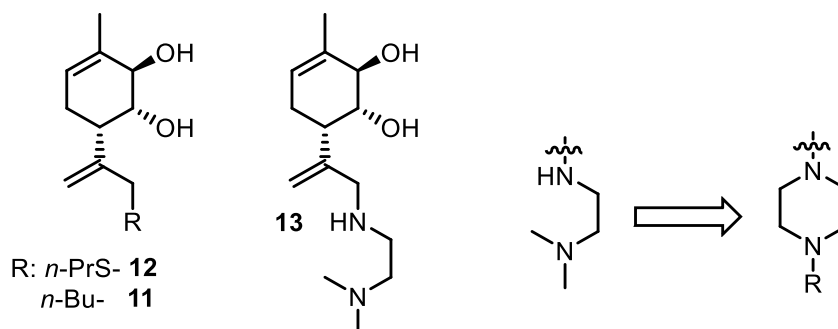
Схема 66



Ранее было упомянуто, что введение алифатического или тиаалифатического заместителя в структуру диола **10** (Схема 67, соединения **11** и **12**) приводило к высокой противопаркинсонической активности. Помимо этих веществ соединение **13** с 2-(диметиламино)этиламино фрагментом частично восстанавливало двигательную активность у животных [34]. В данной работе было принято решение получить производное и аналог диола **10** с аналогичным пиперазиновым фрагментом. Отметим, что пиперазиновые мотивы в основном встречаются в молекулах, воздействующих на рецепторы ЦНС такие как серотонинергические, адренергические и дофаминергические. Кроме того, пиперазин является универсальным линкером и фармакофором для конструирования биологически активных соединений [105]. Для модификации Проттренина мы решили использовать 1-(4-изопропилбензил)пиперазин². Эта молекула содержит фрагмент монотерпеноида *пара*-цимола, демонстрирующего различные фармакологические свойства в том числе нейропротекторные [106].

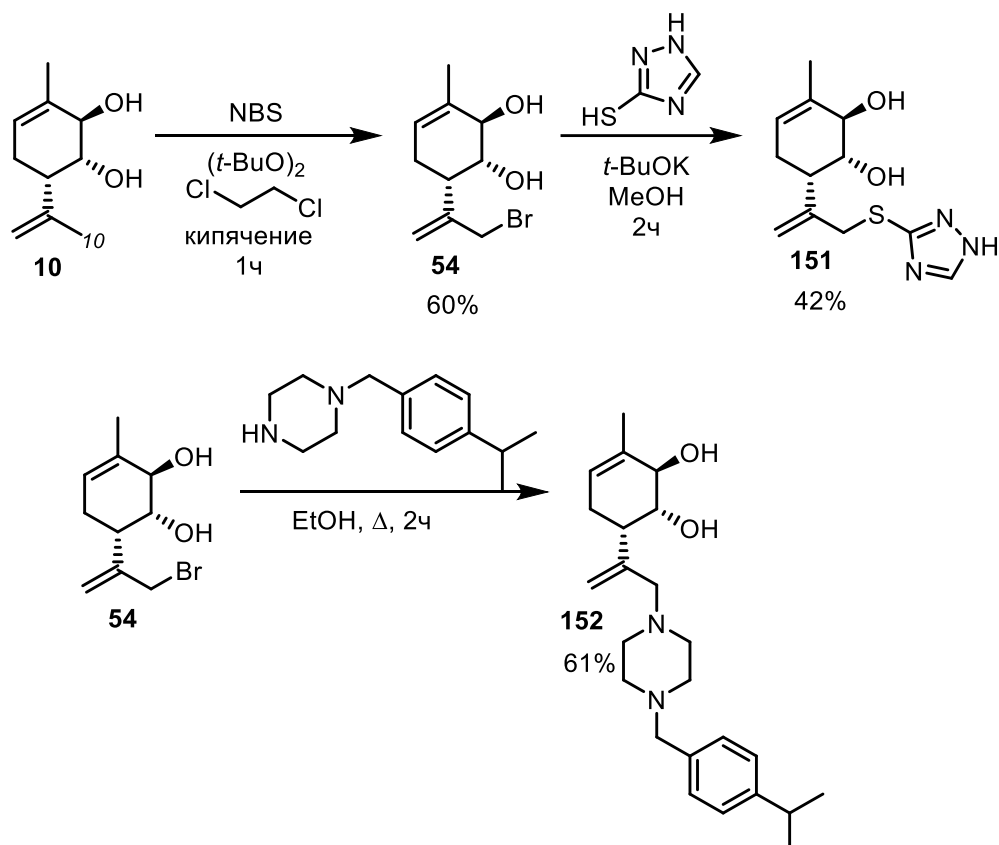
² 1-(4-изопропилбензил)пиперазин был предоставлен с.н.с. ЛФАВ НИОХ СО РАН к.х.н. Ли-Жулановым Н.С.

Схема 67



Для получения производных диола **10**, модифицированных по С-10 атому углероду изначально был получен бромид **54** по методике [34]. Реакция проводилась в четырёххлористом углероде с использованием радикального инициатора ди-*трет*-бутилпероксида. Однако выход бромида **54** оказался низок - около 33%. В связи с этим было решено изменить методику получения, заменив растворитель на 1,2-дихлорэтан. Это позволило увеличить выход с 33% (тетрахлорметан) до 60% (1,2-дихлорэтан) и сократить время кипячения реакционной смеси с 3 часов до 1 часа (Схема 68). В дальнейшем бромид **54** вводился в реакцию с 1,2,4-триазол-3-тиолом в присутствии *трет*-бутилата калия и 1-(4-изопропилбензил)пиперазином (Схема 68). После колоночной хроматографии выход соединений **151** и **152** составил 42% и 61% соответственно.

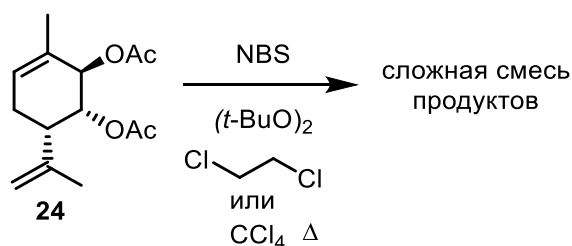
Схема 68



2.5 Получение аналогов Проттремина, модифицированных по положениям С-6 и С-10 атомов углерода

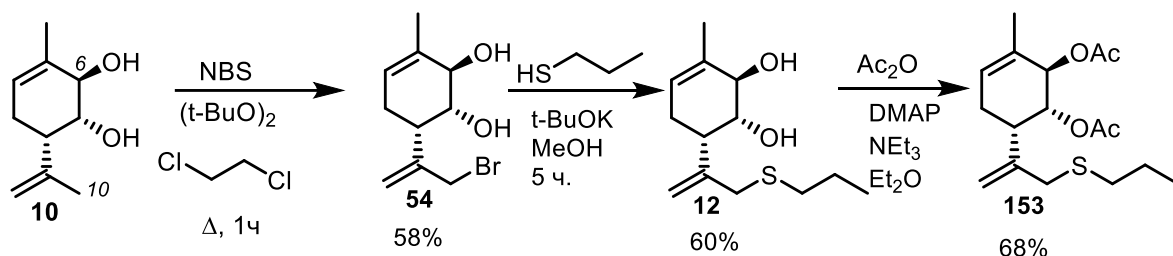
Поскольку аллильное бромирование диацетата **24** *N*-бромсукцинимидом в присутствии ди-*tert*-бутил пероксида при кипячении, как в четыреххлористом углероде, так и в 1,2-дихлорэтано проходила с образованием сложной разделяемой смеси продуктов для выполнения другой поставленной задачи, а именно, получения аналогов соединения **10**, модифицированных по положениям С-10 и С-6 атомов углерода, сначала были проведены реакции по введению заместителя по С-10 и только потом через соответствующий эпексид были проведены реакции по С-6 (Схема 69).

Схема 69



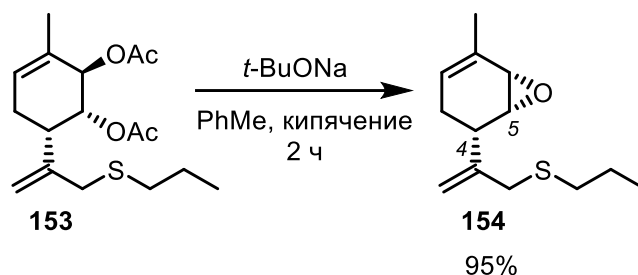
Ранее полученный бромид **54** вводили в реакцию с пропантиолом в присутствии *tert*-бутилата калия с получением производного диола **10**, модифицированного по С-10 положению атома углерода соединения **12**, которое ранее проявило противопаркинсоническую активность [34]. Затем соединение **12**, выход которого составил 60%, диацелировалось уксусным ангидридом в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) и триэтиламина в условиях, которые ранее были использованы для ацилирования диола **10**. Выход соединения **153** после колоночной хроматографии составил 68% (Схема 70).

Схема 70



Полученный диацетат **153** вводили в реакцию с *tert*-бутилатом натрия в мольном соотношении реагентов 1:4, как и для получения эпексида **132**. При изучении зависимости выхода эпексида **154** от времени кипячения реакционной смеси было выявлено, что при кипячении реакционной смеси в течение одного часа выход эпексида **154** составил 45%. При кипячении в течение двух часов выход соединения **154** увеличивался до 95% (Схема 71).

Схема 71



Строение полученного эпоксида **154** было доказано с помощью ^{13}C и ^1H ЯМР спектроскопии. Так для соединения **154** для четвертичного атома углерода C-8 в спектре ЯМР ^{13}C характерен химический сдвиг равный 146.7 м.д. В спектре ^1H – ^{13}C двумерной гетероядерной многосвязной корреляции (НМВС) для соединения **154** кроме кросс-пика с двумя протонами Н-10 также наблюдался кросс-пик с протонами Н-4 и Н-5 (Рисунок 21). Для C-10 атома углерода наблюдается кросс пик с двумя Н-11 протонами тиопропильного заместителя.

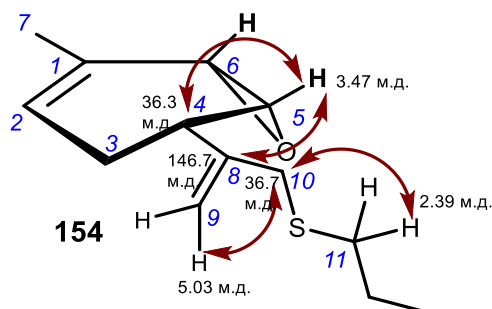


Рисунок 21. Ключевые кросс-пики для соединения **154** в двумерном спектре ^1H – ^{13}C НМВС.

Для понимания расположения цис- или транс-конфигурации эпоксидного кольца по соотношению к изопропенильной группе был записан двумерный спектр ^1H – ^1H NOESY (Рисунок 22). Из спектра, приведенного на рисунке 22, видна корреляция Н-4 и Н-5 протона, следовательно, протоны Н-4 и Н-5 находятся близко друг к другу в пространстве, то есть конфигурация протона Н-5 такая же, как и у Н-4. Значит, эпоксидный цикл расположен в положении цис- по отношению к изопропенильной группе.

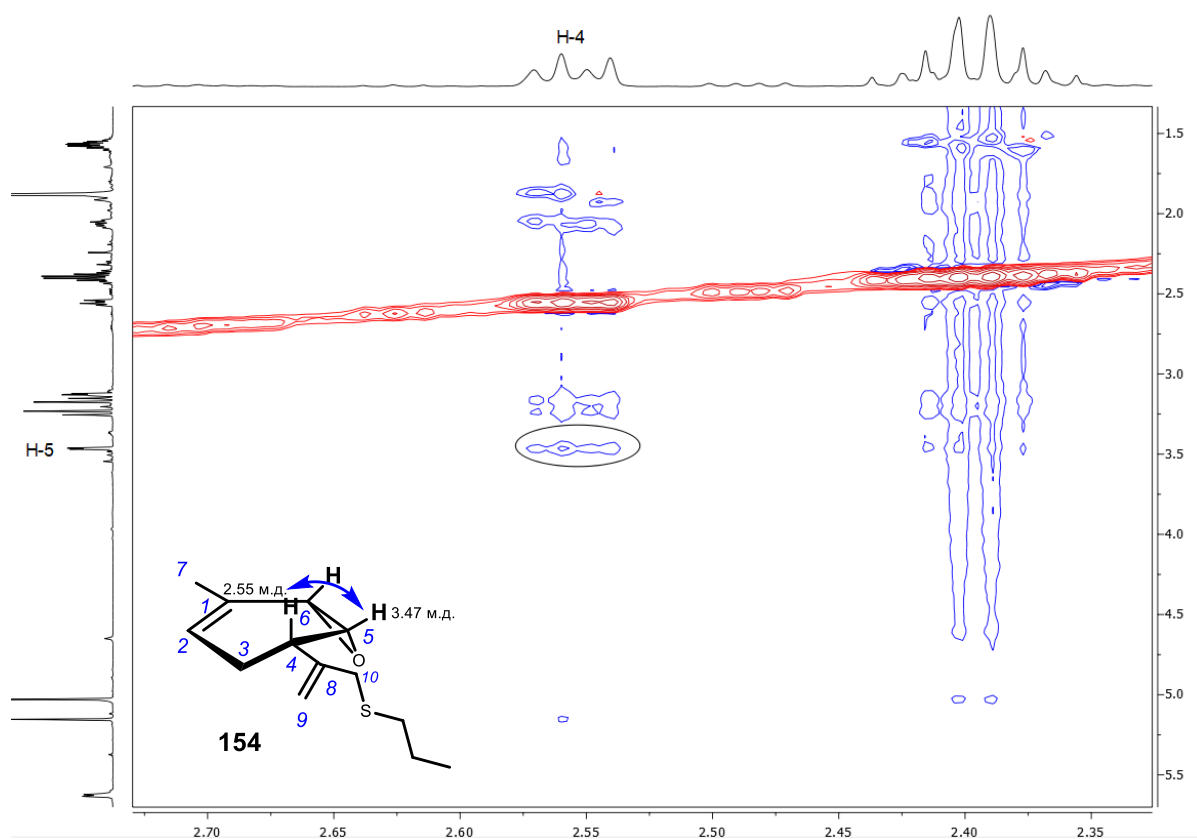
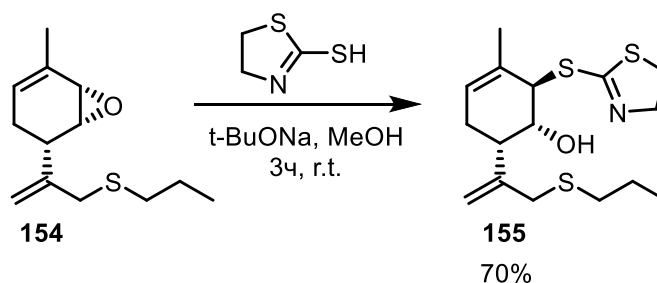
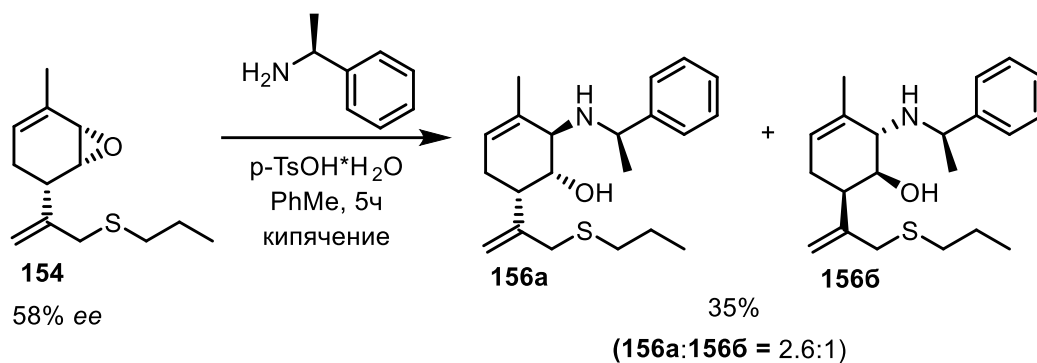


Рисунок 22. Двумерный спектр ^1H - ^1H NOESY эпоксида **154**.

В дальнейшем нами проводилось раскрытие эпоксидного цикла в соединении **154** различными нуклеофилами для получения соединений, модифицированных по С-10 и С-6 аллильным положениям атомов углерода. Так, при взаимодействии эпоксида **154** с натриевой солью 4,5-дигидротиазол-2-тиола в метиловом спирте было получено соединение **155** с выходом 70%. В случае раскрытия эпоксида **160** с *R*-(+)-1-фенилэтиламин была выделена смесь диастереомеров **156a** и **156b** в соотношении 2.6:1, поскольку исходный диол **10** представляет собой смесь энантиомеров с 58% *ee* (Схема 72).

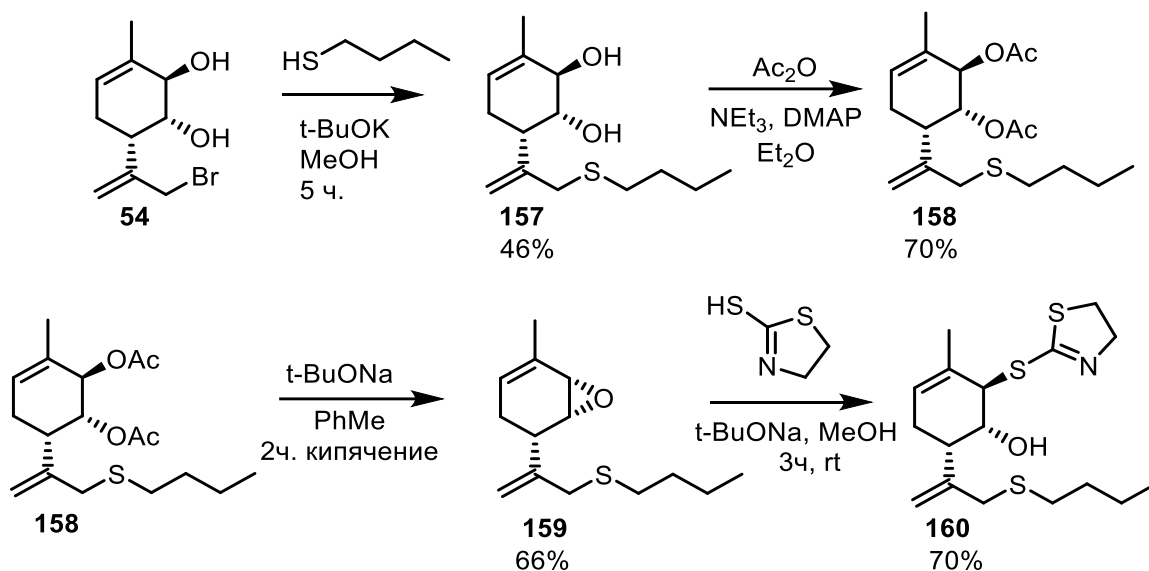
Схема 72





В дальнейшем вышеописанная стратегия была применена для получения другого производного диола **160**. Для модифицирования С-10 положения был взят бутантиол. Выходы полученных промежуточных соединений представлены на схеме 73. Общий выход соединения **160** по четырем стадиям составил 13% (Схема 73).

Схема 73

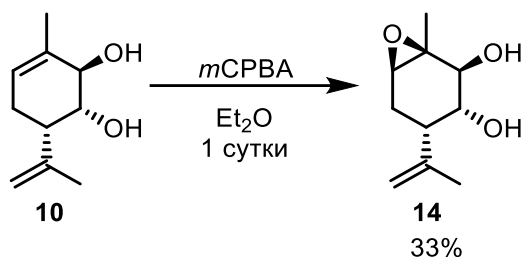


2.6 Получение производных эпоксида диола

Активный метаболит соединения **10**, (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*nara*-мента-1,8-диен-5,6-диол 1,2-эпоксид **14**, обладает высокой противопаркинсонической активностью и продемонстрировал способность восстанавливать поврежденные нейротоксинами дофаминергические нейроны в опытах *in vivo* и *in vitro* [35]. Ранее было обнаружено, что некоторые аналоги соединения **10**, модифицированные по С-10 положению, показали практически тот же уровень противопаркинсонической активности, что и диола **10**. Перспективным классом соединений, на основе которых могут быть созданы высокоэффективные производные соединения **14**, могут быть, например, тиоэфиры. Поэтому следующей задачей данной работы стало получение различных производных эпоксида диола **14**, содержащую тиоэфирную группу. Исходя из поставленной задачи, была проведена наработка эпоксида диола **14** из диола **10** окислением

мета-хлорнадбензойной кислотой (*m*-CPBA) по ранее опубликованной методике [35]. После колоночной хроматографии удалось выделить чистый эпоксид диола **14** с выходом 33% (Схема 74).

Схема 74



Отметим, что в рамках данной работы нам удалось впервые вырастить монокристалл соединения **14** и дополнительно подтвердить его пространственное строение данной молекулы с помощью РСА (Рисунок 23).

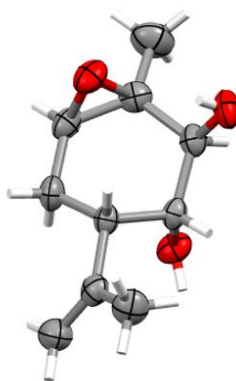


Рисунок 23. Структура соединения **14** по данным РСА

Изначально для аллильного бромирования эпоксида диола **14** были взяты ранее опубликованные условия реакции для бромирования диола **10** [34] (Таблица 4, № 1), в качестве растворителя использовали 1,2-дихлорэтан. Однако после очистки колоночной хроматографией была выделена смесь эпоксида **14** и бромида **161**. Затем попробовали увеличить время кипячения реакционной смеси (Таблица 4, № 2), но это позволило лишь незначительно увеличить количество бромида **161** в реакционной смеси. Тогда решили увеличить количество *N*-бромсукцинимид (NBS) (Таблица 4, №3), что привело нас к получению чистого бромида эпоксида **161** с выходом 60%. Во всех условиях реакций ди-*трет*-бутилпероксид брался в соотношении 1:1 к *N*-бромсукцинимиду (Схема 75).

Схема 75

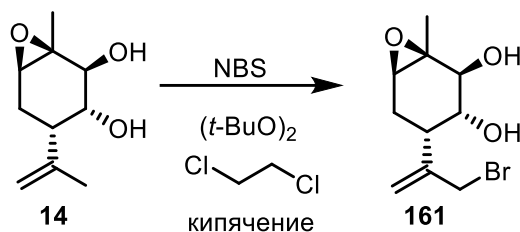


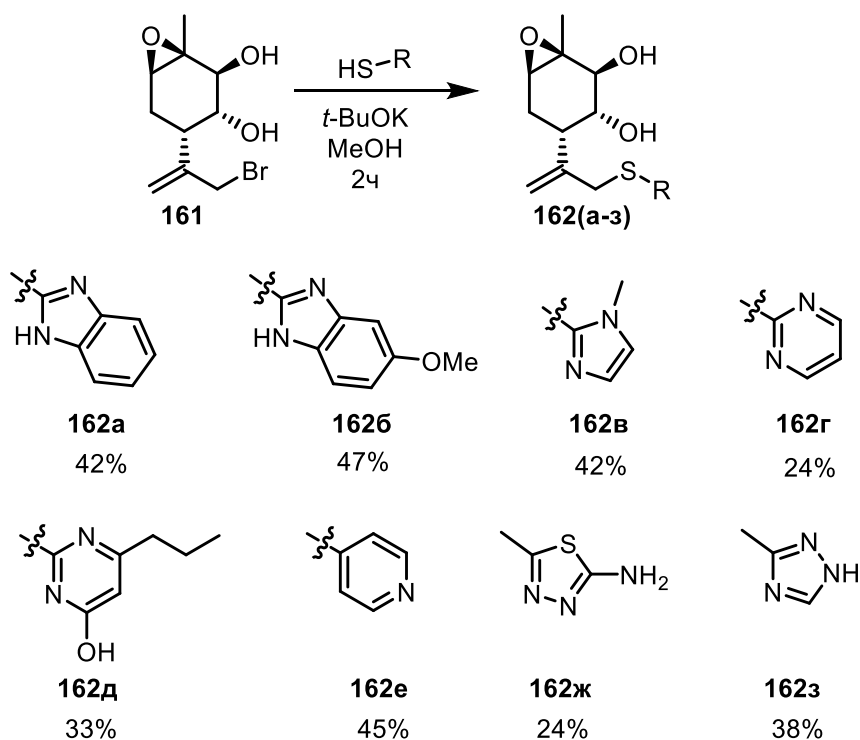
Таблица 4

№	Количество NBS	Время реакции	Эпоксид 14 , %*	Бромид 161 , %*
1	1 экв.	30 мин	66	34
2	1 экв.	1 час	51	42
3	1.5 экв.	1 час	-	100

*Содержание в предварительно очищенной смеси по результатам ЯМР ^1H

Далее полученный бромид эпоксиды **161** вводился в реакцию замещения с различными тиогетероциклическими соединениями: (1*H*-бензо[d]имидазол-2-илтиолом, 5-метокси-1*H*-бензо[d]имидазол-2-тиолом, 1-метил-1*H*-имидазол-2-тиолом, пиримидин-2-тиолом, 2-меркапто-6-пропилпиримидин-4-олом, пиридин-4-тиолом и 5-амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тиолом), в присутствии *трет*-бутилата калия (Схема 76). Выходы соединений **162a-z** приведены после очистки колоночной хроматографией.

Схема 76



2.6 Результаты фармакологических испытаний соединений с *para*-мента-1,8-диеновым остовом, замещенных по положению С-6 или С-10 атома углерода

Некоторые из соединений, описанные в разделе 2.4, были протестированы на модели БП с нейротоксином МФТП на мышах в тесте «открытое поле» и «вешалка» (процедура описана в разделе 2.4) в Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН д.б.н., с.н.с. Павловой А.В. и к.х.н., с.н.с. Котляровой А.А. Все агенты (Рисунок 24) вводились мышам в дозе 20 мг/кг (Приложение 1).

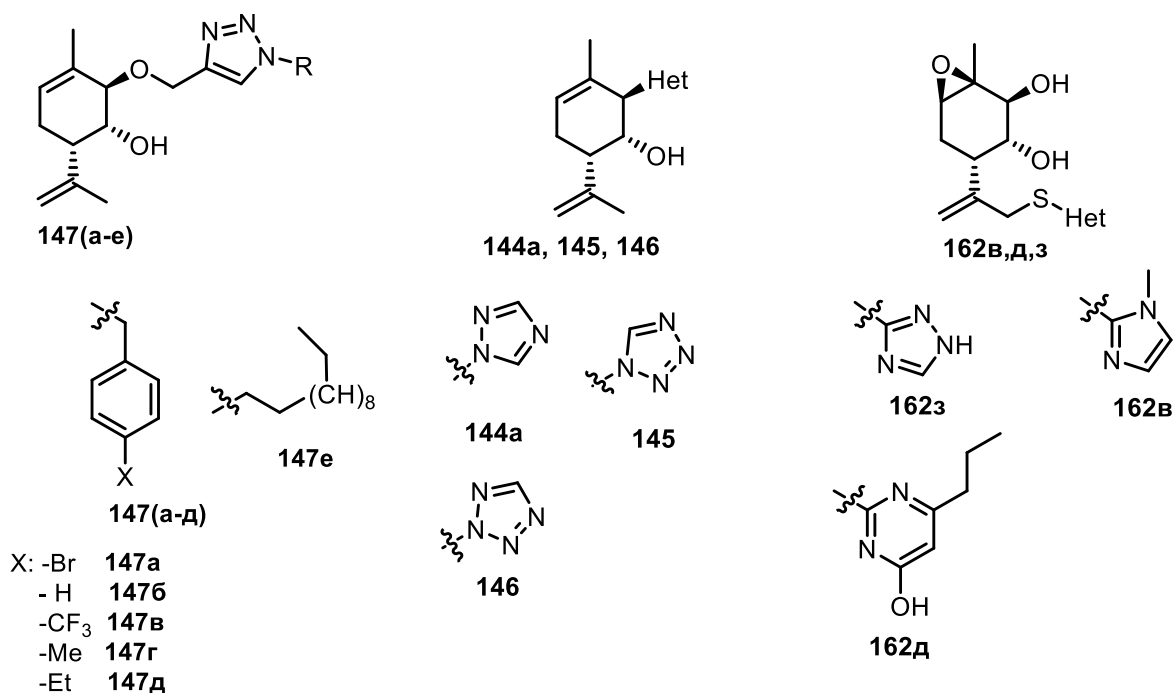


Рисунок 24. Протестированные соединения в модели БП на основе нейротоксина МФТП

Интересно отметить, что при введении 1,2,4-триазола без тио- линкера в структуру *para*-мента-1,8-диен-5-ола в положение С-6 атома углерода наблюдалось ухудшение двигательных параметров в обоих тестах по сравнению с группой МФТП (дистанция движения: 64.6 ± 26.8 см (группа МФТП+**144a**) и 149.4 ± 36.4 см (группа МФТП). При введении тетразольного фрагмента (соединения **145** и **146**) наблюдается увеличение двигательных параметров по сравнению с группой мышей с нейротоксином. (Приложение 7 и 8). Среди производных 1,2,3-триазолов некоторые из соединений с бензильным заместителем проявили противопаркинсоническую активность. Исходный пропаргиловый эфир **138** проявил противопаркинсоническую активность, увеличив как дистанцию движения (группа МФТП+**138** 225.6 ± 27.7 см по сравнению с группой МФТП 132.4 ± 34.9 см), так и двигательную активность животных (МФТП+**138** 53.8 ± 5.2 с, группа МФТП 33.7 ± 7.8 с). Замена концевой тройной связи на 1,2,3-триазольный фрагмент с 4-метилбензильным заместителем позволило повысить двигательную

активность животных по сравнению с соединением **138** и соединением **147в** (X: -CF₃) (Рисунок 25, А и Б).

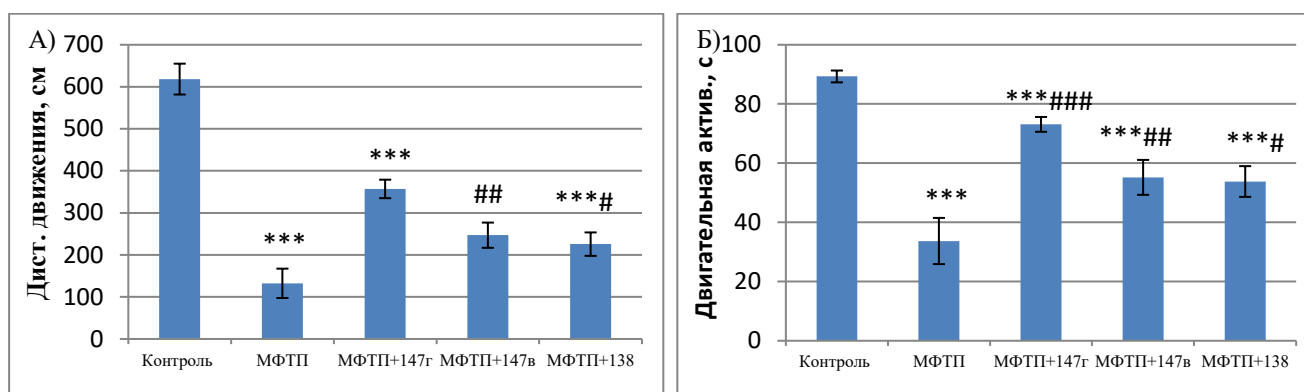


Рисунок 25. Влияние соединений **138**, **147г** и **147в** на дистанцию движения (А) и двигательную активность (Б) в тесте «открытое поле» у мышей с МФТП-индуцированным паркинсонизмом. *P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 достоверность по сравнению с гр. МФТП; #P<0.05; ##P<0.01; ###P<0.001 достоверность по сравнению с контрольной группой

Соединение **147д** (X=Et) по сравнению с группой МФТП значительно увеличило время двигательной активности животных до 94.5±7.3 с (группа МФТП 51.5±10.4 с.). При замене 4-этилбезильного заместителя в тетразоле на 4-бромбензиловый (соединение **147а**) наблюдается ухудшения параметра двигательной активности (группа МФТП+**147а** 69.1±8.4 с) (Рисунок 26, А). Тестирование соединений с додекановым (**147е**) и бензиловым заместителем (**147б**) в тесте «вешалка» продемонстрировало, что оба соединения проявили противопаркинсоническую активность (группа МФТП+**147е** 83.6±8.6 с, группа МФТП+**147б** 67±12.1 с по сравнению с группой МФТП 0 с) (Рисунок 26, Б).

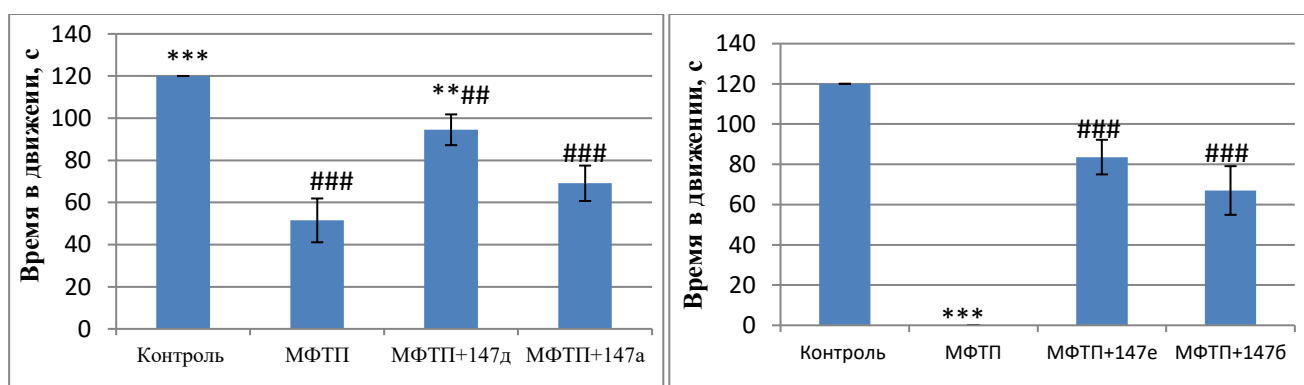


Рисунок 26. Влияние соединений **147д**, **147а**, (А) **147е** и **147б** (Б) на времени в движении в тесте «вешалка» у мышей с МФТП-индуцированным паркинсонизмом. *P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 достоверность по сравнению с гр. МФТП; #P<0.05; ##P<0.01; ###P<0.001 достоверность по сравнению с контрольной группой

В случае соединения **162з** с 1*H*-1,2,4-триазол-3-тио заместителем в МФТП модели болезни Паркинсона наблюдалось небольшое ухудшения параметров двигательной активности в обоих тестах, а соединение **162в** с 1-метил-1*H*-имидазол-2-илтио заместителем лишь незначительно увеличивало параметры локомоторной активности (Приложение 7). Однако в случае производного эпоксида диола **162д** имеет место значительное увеличение параметров локомоторной активности в тесте «открытое поле» (дистанция движения группа МФТП+**162д** 361.5 ± 95.1 см в сравнении с группой МФТП 115.8 ± 21.8 см) (Приложение 8).

Таким образом, для выборки соединений **147а-д** прослеживается зависимость противопаркинсонической активности от заместителя X, находящегося в *para*-положении бензильного фрагмента у 1,2,3-триазола. Когда заместитель X= Me или Et наблюдается высокая противопаркинсоническая активность, выраженная в увеличении двигательной активности у мышей в модели болезни Паркинсона с использованием нейротоксина МФТП.

Глава 3. Экспериментальная часть

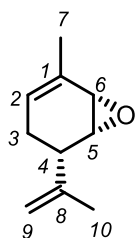
Спектральные и аналитические исследования проводились в Химическом сервисном центре коллективного пользования НИОХ СО РАН. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полученных соединений регистрировались на спектрометре Bruker AV DRX-500 (500.13 МГц (^1H) 125.75 МГц (^{13}C)), Bruker AV-400 (400.13 МГц (^1H) и 100.61 МГц (^{13}C)) и Bruker AV-III 600 (600.30 МГц (^1H), 150.95 МГц (^{13}C)) в растворе CDCl_3 , d^6 -DMSO или растворе CDCl_3 с добавлением CD_3OD . В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя (CHCl_3 δ_{H} 7.24 м.д., δ_{C} 76.90 м.д. и d^6 -DMSO δ_{H} 2.50 м.д., δ_{C} 39.52 м.д.). Строение соединений устанавливали на основе анализа спектров ЯМР ^1H , ^{13}C с использованием двумерных спектров гомоядерной корреляции (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY) и двумерных спектров гетероядерной корреляции (^{13}C - ^1H HSQC, ^{13}C - ^1H HMBC). Химические сдвиги сигналов (δ) приведены в миллионных долях (м.д.), а значения констант спин-спинового взаимодействия (J) в герцах (Гц). Нумерация атомов соединений, приведенная для отнесения сигналов ЯМР спектра, не совпадает с номенклатурной.

Разделение и выделение продуктов реакции проводили методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля (60-200 mesh Macherey-Nagel) элюент – этилацетат в н-гексане или этанол/хлороформ, от 0 до 100%. Растворители в синтезах использовались не ниже марки «ХЧ». Растворители предварительно перегонялись. Анализ и объединение фракций при очистке веществ осуществляли по данным ГХ, записанных на приборе Agilent 7820A, кварцевая колонка HP-5 длиной 30 м, детектор пламенно-ионизационный газ-носитель гелий. Хромато-масс-спектры были записаны на газовом хроматографе Agilent 7890A с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 5975C в качестве детектора, кварцевая колонка HP-5MS, 30.000*0.25 мм, He (1 атм) качестве газа переносчика, детектор пламенно-ионизационный. Точное определение молекулярных масс определяли с помощью масс-спектрометра высокого разрешения DFS-Thermo-Scientific (в режиме полного сканирования диапазон 15-500 m/z, ионизация электронным ударом 70 эВ, прямой ввод образца) и хромато-масс-спектрометр высокого разрешения Agilent 7200 Accurate Mass Q-TOF GC/MS (ионизация электронным ударом 70 эВ, образец вводился в виде раствора).

Величины удельного вращения измерялись на поляриметре на PolAAR 3005, концентрация приведена в грамм на 100 мл растворителя, в качестве растворителя использовали хлороформ или этанол. Температуру плавления определяли на приборе METTLER TOLEDO FP900.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла выполнено на дифрактометре Bruker Карра Арех II (графитовый монохроматор, $\lambda\text{MoK}\alpha$ излучение $\lambda=0.71073 \text{ \AA}$, температура 296 К, ω , ϕ сканирование). Все используемые в работе реагенты являются коммерчески доступными с чистотой не менее 98%. Эпоксид вербенона **16** [107], эпоксид вербенола **17** [36], диол **10** [31], ацетат **24** [40], эпоксид диола **14** [35], хлоргидрин **52** [45], соединение **12** [34] и органические азиды [103] были получены по ранее опубликованным методикам. Бромид **54** был получен по методике [34] с заменой четыреххлористого углерода на 1,2-дихлорэтан. Моноацетаты **67** и **68** были описаны в работе [35].

Методика получения (1*S*,5*S*,6*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-7-оксабицикло[4.1.0]гепт-2-ен (132)



Смесь 571.3 мг (5.9 ммоль) *t*-BuONa в 10 мл толуола нагревали до кипения при перемешивании. Затем через прямой холодильник было добавлено 500 мг (1.9 ммоль) (1*R*,2*R*,6*S*)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диацетата **24**, растворенного в 5 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали в течение двух часов при кипячении. Полученную суспензию охлаждали до комнатной температуры, затем в реакционную смесь добавили 30 мл гексана и отфильтровали осадок. Растворитель отогнали в вакууме ротационного испарителя.

Выход: 81%. Желтое масло. $[\alpha]_D^{26.5} = +1.9$ (с 0.46, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.81 (3H, с, 3H-10), 1.87-1.86 (3H, м, 3H-7), 1.99-1.88 (2H, м, 2H-3), 3.08 (1H, дд, $J_1=2.3 \text{ Гц}$, $J_2=4.4 \text{ Гц}$, H-4), 3.40 (1H, д, $J=4.4 \text{ Гц}$, H-5), 4.84 (1H, т, $J=1.60 \text{ Гц}$, один из 2H-9), 4.88 (1H, с, один из 2H-9), 5.63-5.60 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 20.6 (кв, C-10), 21.4 (кв, C-7), 26.3 (т, C-3), 40.8 (д, C-4), 51.2 (д, C-6), 58.3 (д, C-5), 111.2 (т, C-9), 125.6 (д, C-2), 130.3 (с, C-1), 146.7 (с, C-8). HRMS: найдено 150.1038 (M^+ , $(\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O})^+$; расч. 150.1039).

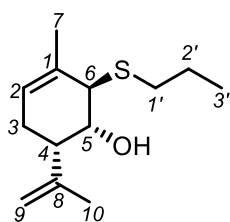
Взаимодействие (1*S*,5*S*,6*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-7-оксабицикло[4.1.0]гепт-2-ен (132) и различных тиолов.

Общая методика получения

Соответствующий тиол (пропан-1-тиол для получения **134а**, 2-меркаптоэтанол – **134б**, пропан-2-тиол – **134в**, 2-метилпропан-1-тиол – **134г**, 2-метилпропан-2-тиол – **134д**, 1*H*-1,2,4-триазол-3-тиол – **134е**, 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиол – **134ж**, 4,5-дигидротиазол-2-тиол – **134з**, 5-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тиол – **134и**, 5-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тиол – **134к**, 1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тиол- **134л** или 1-тиол-4-хлорбензол – **134м**) (1.0 ммоль) был добавлен к *t*-BuONa (1.0 ммоль), растворенному в 10 мл метанола. Через 5 минут растворенный в 10 мл

метанола эпексид **132** (0.8 ммоль) прикапывали к смеси при перемешивании. Реакционная смесь перемешивалась 2 часа при комнатной температуре. Затем растворитель упарили, и остаток промывали насыщенным раствором NaCl. Экстрагировали продукт этилацетатом (3*10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии. Элюент – этилацетат/н-гексан (от 0 до 100%) или этанол/хлороформ (от 0 до 100%).

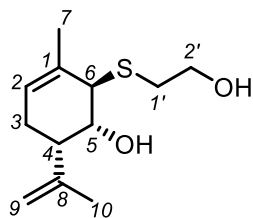
(1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)-2-(пропилтио)циклогекс-3-енол (134a)



Выход: 37%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 0.98 (3H, т, J=7.3 Гц, 3H-3'), 1.56-1.70 (2H, м, 2H-2'), 1.74 (1H, уш.с, -OH), 1.82 (3H, с, 3H-10), 1.83 (3H, с, 3H-7), 1.97 (1H, д.м, J=17.8 Гц, один из 2H-3), 2.14-2.22 (1H, м, один из 2H-3), 2.48-2.54 (1H, м, один из 2H-1'), 2.58-2.61 (1H, м, один из 2H-1'), 2.63-2.67 (1H, м, H-4), 3.05-3.08 (1H, уш.с., H-6), 4.02 (1H, т, J=1.86

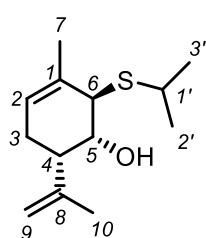
Гц, H-6), 4.83 (1H, с, один из 2H-9), 4.95 (1H, м, один из 2H-9), 5.50-5.54 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 13.3 (кв, C-3'), 21.9 (кв, C-7), 22.3 (кв, C-10), 23.3 (т, C-2'), 24.0 (т, C-3), 34.9 (т, C-1'), 38.8 (д, C-4), 51.4 (д, C-6), 71.0 (д, C-5), 110.9 (т, C-9), 123.7 (д, C-2), 129.8 (с, C-1), 146.1 (с, C-8). HRMS: найдено 226.1390 (M⁺, (C₁₃H₂₂O₁³²S₁)⁺; расч. 226.1386).

(1R,2R,6S)-2-(2-гидроксиэтилтио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (134b)



Выход: 75%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{24} = -37.8$ (с 0.73, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 1.82 (3H, с, 3H-10), 1.83 (3H, с, 3H-7), 1.95-2.03 (1H, м, один из 2H-3), 2.01 (2H, уш.с, 2H-1'), 2.61-2.65 (1H, дд, J₁=11.75 Гц, J₂=5.5 Гц, H-4), 2.76 (1H, дд, J₁=13.8 Гц, J₂=6.3 Гц, один из 2H-1'), 2.82 (1H, дд, J₁=13.8 Гц, J₂=5.6 Гц, один из 2H-1'), 3.12 (1H, уш.с, H-6), 3.76 (2H, т, J=6.14 Гц, 2H-2'), 4.03 (1H, уш.с, H-3), 4.84 (1H, с, один из 2H-9), 4.96 (1H, с, один из 2H-9), 5.56 (1H, уш.с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 22.0 (кв, C-7), 22.3 (кв, C-10), 24.0 (т, C-3), 35.8 (т, C-1'), 38.7 (д, C-4), 51.3 (д, C-6), 61.0 (т, C-2'), 71.0 (д, C-5), 111.2 (т, C-9), 124.5 (д, C-2), 129.2 (с, C-1), 145.8 (с, C-8). HRMS: найдено 228.1182 (M⁺, (C₁₂H₂₀O₂³²S₁)⁺; расч. 228.1179).

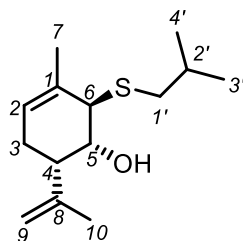
(1R,2R,6S)-2-(изопропилтио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (134в)



Выход: 37%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{24} = -81.3$ (с 0.77, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 1.27 (3H, д, J=6.8 Гц, 3H-2'), 1.33 (3H, д, J=6.8 Гц, 3H-3'), 1.82 (3H, с, 3H-10), 1.83 (3H, с, 3H-7), 1.94-2.01 (1H, д.м, J=17.9 Гц, один из 2H-3), 2.13-2.21 (1H, м, один из 2H-3), 2.65 (1H, дд, J₁=12 Гц, J₂=5.6, H-4), 3.01 (1H, септ,

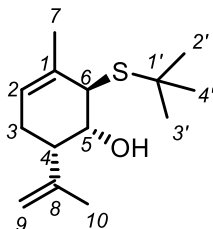
$J=6.8$ Гц, H-1'), 3.09 (1H, уш.с, H-6), 4.01-4.03 (1H, м, H-5), 4.83 (1H, с, один из 2H-9), 4.95 (1H, м, один из 2H-9), 5.49-5.52 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 21.9 (кв, C-7), 22.3 (кв, C-10), 23.6 (кв, C-3'), 23.9 (т, C-3), 24.0 (кв, C-2'), 36.3 (д, C-1'), 38.8 (д, C-4), 49.8 (д, C-6), 71.6 (д, C-7), 110.8 (т, C-9), 123.4 (д, C-2), 130.0 (с, C-1), 146.1 (с, C-8). HRMS: найдено 226.1384 (M^+ , $(\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_1^{32}\text{S}_1)^+$; расч. 226.1386).

(1R,2R,6S)-2-(изобутилтио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (134г)



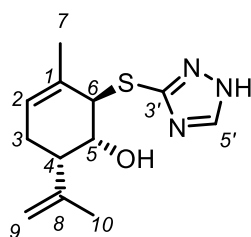
Выход: 31%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{24} = +0.98$ (с 0.41, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.98 (3H, д, $J=0.66$ Гц, 3H-4'), 0.99 (3H, д, $J=6.7$ Гц, 3H-3'), 1.76-1.82 (1H, м, H-2'), 1.82 (3H, с, 3H-10), 1.83-1.84 (3H, м, 3H-7), 1.97 (1H, дм, $J=17.9$ Гц, один из 2H-3), 2.14-2.22 (1H, м, один из 2H-3), 2.40 (1H, дд, $J_1=12.7$ Гц, $J_2=7.5$ Гц, один из 2H-1'), 2.54 (1H, дд, $J_1=12.7$ Гц, $J_2=6.4$ Гц, один из 2H-1'), 2.67 (1H, дд, $J_1=11.9$ Гц, $J_2=5.5$ Гц, H-4), 3.05 (1H, уш.с, H-6), 4.01 (1H, т, $J=2$ Гц, H-5), 4.84 (1H, с, один из 2H-9), 4.96, (1H, м, один из 2H-9), 5.51-5.54 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 21.7 (кв, C-4'), 21.97 (кв, C-3'), 22.0 (кв, C-7), 22.3 (кв, C-10), 24.0 (т, C-3), 28.9 (д, C-2'), 38.7 (д, C-4), 42.0 (т, C-1'), 51.8 (д, C-6), 70.9 (д, C-5), 110.9 (т, C-9), 123.7 (д, C-2), 129.8 (с, C-1), 146.1 (с, C-8). HRMS: найдено 193.1138 (M^+ , $(\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_1^{32}\text{S}_1)^+$; расч. 240.1542).

(1R,2R,6S)-2-(трет-бутилтио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (134д)



Выход: 82%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{24} = -94.73$ (с 2.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.35 (9H, с, 3H-2', 3H-3', 3H-4'), 1.81 (3H, с, 3H-10), 1.82 (3H, уш.с, 3H-7), 1.95 (1H, дм, $J_1=17.9$ Гц, $J_2=5.5$ Гц, один из 2H-3), 2.15 (1H, дм, $J_1=17.9$ Гц, $J_2=12$ Гц, один из 2H-3), 2.55 (1H, дд, $J_1=12$ Гц, $J_2=5.5$ Гц, H-4), 3.04 (1H, уш.с, H-6), 4.02 (1H, с, H-5), 4.82 (1H, с, один из 2H-9), 4.93 (1H, уш.с, один из 2H-9), 5.46-5.49 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 21.8 (кв, C-7), 22.3 (кв, C-10), 23.7 (т, C-3), 31.1 (кв, C-2', C-3', C-4'), 38.8 (д, C-4), 43.9 (кв, C-1'), 47.8 (д, C-6), 72.9 (д, C-5), 110.7 (т, C-9), 123.2 (д, C-2), 130.2 (с, C-1), 146.2 (с, C-8). HRMS: найдено: 239.1470 (M^+ , $(\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_1^{32}\text{S}_1)^+$; расч. 240.1542).

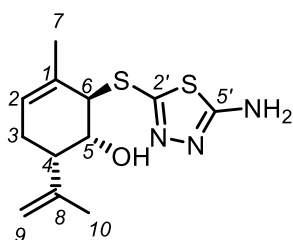
(1R,2R,6S)-2-(1H-1,2,4-триазол-3-илтио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (134е)



Выход: 60%. Бесцветное вязкое масло. $[\alpha]_D^{25.3} = -34.6$ (с 0.67, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.72 (3H, с, 3H-10), 1.79 (3H, с, 3H-7), 2-2.09 (1H, м, один из 2H-3), 2.21-2.34 (1H, м, один из 2H-3), 2.60 (1H, дд, $J_1=11.9$ Гц, $J_2=5.2$ Гц, H-4), 4.11 (1H, уш.с, H-6), 4.27 (1H, с, H-5), 4.82 (1H, с, один из 2H-9), 4.87

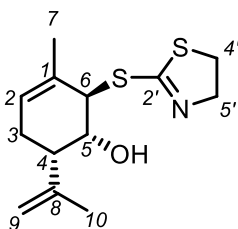
(1H, с, один из 2H-9), 5.69 (1H, с, H-2), 8.23 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 21.9 (кв, C-7), 22.1 (кв, C-10), 24.5 (т, C-3), 38.8 (д, C-4), 52.4 (д, C-6), 70.6 (д, C-5), 111.3 (т, C-9), 127.2 (с, C-1), 127.2 (д, C-5'), 145.49 (с, C-8), 145.53 (с, C-3'). HRMS: найдено 251.1085 (M^+ , $(\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_1\text{N}_3^{32}\text{S}_1)^+$; расч. 251.1087).

(1R,2R,6S)-2-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (134ж)



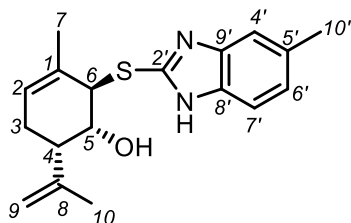
Выход: 58%. Белый порошок. $[\alpha]_D^{25.5} = -13.5$ (с 0.34, EtOH). $T_{\text{плав}} = 63.7^\circ\text{C}$ с послед. разложением. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.71 (3H, с, 3H-10), 1.78 (3H, с, 3H-7), 1.90-1.99 (1H, м, один из 2H-3), 2.17-2.28 (1H, м, один из 2H-3), 2.46 (1H, дд, $J_1=11.83$ Гц, $J_2=5.06$ Гц, H-4), 3.88 (1H, с, H-6), 4.14 (1H, с, H-5), 4.75 (1H, с, один из 2H-9), 4.83 (1H, с, один из 2H-9), 5.6 (1H, уш.с, H-2), 6.29 (1H, с, -OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 21.8 (кв, C-10), 21.9 (кв, C-7), 24.3 (т, C-3), 38.7 (д, C-4), 54.9 (д, C-6), 69.8 (д, C-5), 110.9 (т, C-9), 127.0 (с, C-2'), 127.5 (д, C-2), 145.5 (с, C-8), 153.2 (с, C-1), 169.9 (с, C-5'). HRMS: найдено: 283.0805 (M^+ , $(\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_1\text{N}_3^{32}\text{S}_2)^+$; расч. 283.0808).

(1R,2R,6S)-2-(4,5-дигидротиазол-2-илтио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (134з)



Выход: 60%. Желто-коричневое масло. $[\alpha]_D^{24} = -31.1$ (с 0.27, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.77 (3H, с, 3H-10), 1.79 (3H, с, 3H-7), 1.95-2.02 (1H, дм, $J=17.7$ Гц, один из 2H-3), 2.21-2.30 (1H, дм, $J_1=17.7$ Гц, $J_2=12$ Гц, один из 2H-3), 2.44 (1H, дд, $J_1=12$ Гц, $J_2=5.2$ Гц, H-4), 2.86 (1H, уш.с, -OH), 3.36 (2H, т, $J=8$ Гц, 2H-4'), 4.14-4.26 (4H, м, 2H-5', H-5, H-6), 4.83 (1H, с, один из 2H-9), 4.89 (1H, с, один из 2H-9), 5.63-5.67 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 21.8 (кв, C-7), 22.2 (кв, C-10), 24.4 (т, C-3), 35.2 (т, C-5'), 39.5 (д, C-4), 52.5 (д, C-6), 64.0 (т, C-4'), 70.5 (д, C-5), 111.0 (т, C-9), 126.7 (д, C-2), 127.4 (с, C-1), 145.8 (с, C-8), 165.2 (с, C-2'). HRMS: найдено: 269.0900 (M^+ , $(\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_1\text{N}_1^{32}\text{S}_2)^+$; расч. 269.0903).

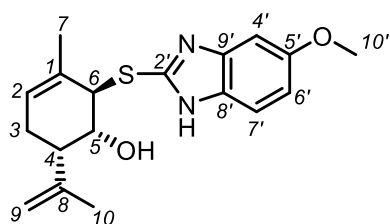
(1R,2R,6S)-3-метил-2-(5-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-илтио)-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (134и)



Выход: 26%. Белый порошок. $[\alpha]_D^{25.5} = +7.2$ (с 0.36, EtOH). $T_{\text{плав}} = 168.7^\circ\text{C}$ с послед. разложением. Спектр ЯМР ^1H ($\text{d}^6\text{-DMSO}$): 1.7 (3H, с, 3H-7), 1.81 (3H, с, 3H-10), 1.88-1.98 (1H, м, один из 2H-3),

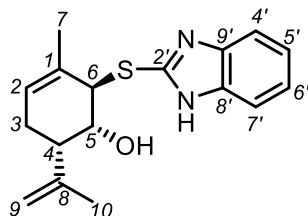
2.20-2.3 (1H, м, один из 2H-3), 2.37 (3H, с, 3H-10'), 2.40-2.46 (1H, м, H-4), 4.05 (1H, уш. с, H-6), 4.28 (1H, с, H-5), 4.76 (1H, с, один из 2H-9), 4.78 (1H, с, один из 2H-9), 5.03 (1H, д, J=4.86 Гц, -OH), 5.62-5.65 (1H, м, H-2), 6.96-7.03 (1H, м, H-6'), 7.14-7.26 (1H, м, H-4'), 7.31-7.43 (1H, м, H-7'). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{d}^6\text{-DMSO}$): 21.2 (кв, C-10'), 21.9 (кв, C-10, C-7), 24.6 (т, C-3), 39.4 (д, C-4), 52.9 (д, C-5), 70.1 (д, C-6), 110.4 (д, C-7'), 110.8 (т, C-9), 117.1 (д, C-6'), 122.6 (д, C-4'), 126.6 (д, C-2), 128.1 (с, C-8), 133.5 (с, C-5'), 141.8 (с, C-8'), 146.1 (с, C-1), 148.6 (с, C-9'), 167.8 (с, C-2'). HRMS: найдено: 314.1452 (M^+ , $(\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_1\text{N}_2^{32}\text{S}_1)^+$; расч. 314.1447).

(1R,2R,6S)-2-(5-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-илтио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (134к)

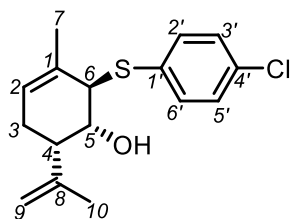


Выход: 32%. Белый порошок. $[\alpha]_D^{27} = +24.7$ (с 0.38, EtOH). $T_{\text{плав}} = 84^\circ\text{C}$ с послед. разложением. Спектр ЯМР ^1H ($\text{d}^6\text{-DMSO}$): 1.71 (3H, с, 3H-7), 1.82 (3H, с, 3H-10), 1.87-2.0 (1H, м, один из 2H-3), 2.19-2.33 (1H, м, один из 2H-3), 2.43 (1H, дд, $J_1=11.96$ Гц, $J_2=4.83$ Гц, H-4), 3.76 (3H, с, 3H-10'), 4.02-4.07 (1H, м, H-6), 4.19-4.28 (1H уш. с., H-5), 4.77 (1H, уш. с., один из 2H-9), 4.79 (1H, уш. с., один из 2H-9), 5.0 (1H, д, J=4.83 Гц, -OH), 5.62-5.67 (1H, м, H-2), 6.72-6.8 (1H, м, H-6'), 6.83-7.14 (1H, м, H-4'), 7.19-7.46 (1H, м, H-7'). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{d}^6\text{-DMSO}$): 21.2 (кв, C-7), 21.7 (кв, C-10), 24.4 (т, C-3), 39.6 (д, C-4), 53.3 (д, C-5), 55.8 (кв, C-10'), 70.6 (д, C-6), 110.8 (т, C-9), 117.2 (д, C-7'), 119.5 (д, C-4'), 120.2 (д, C-6'), 126.4 (д, C-2), 127.8 (с, C-8), 132.5 (с, C-5'), 141.2 (с, C-8'), 146.6 (с, C-1), 149.1 (с, C-9'), 156.3 (с, C-5'), 169.1 (с, C-2'). HRMS: найдено: 330.1394 (M^+ , $(\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2^{32}\text{S}_1)^+$; расч. 330.1397).

(1R,2R,6S)-2-(1H-бензо[d]имидазол-2-илтио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (134л)



Выход: 35%. $[\alpha]_D^{25.5} = +18.1$ (с 0.41, EtOH). $T_{\text{плав}} = 166^\circ\text{C}$ с послед. разложением. Спектр ЯМР ^1H ($\text{d}^6\text{-DMSO}$): 1.71 (3H, уш. с, 3H-10), 1.82 (3H, уш.с, 3H-7), 1.9-1.98 (1H, м, один из 2H-3), 2.21-2.31 (1H, м, один из 2H-3), 2.43 (1H, дд, $J_1=11.56$ Гц, $J_2=4.49$ Гц, H-4), 4.05-4.09 (1H, м, H-5), 4.33 (1H, уш. с, H-6), 4.76 (1H, уш. с, один из 2H-9), 4.79 (1H, уш. с, один из 2H-9), 5.04 (1H, д, J=5.07 Гц, -OH), 5.63-5.67 (1H, м, H-2), 7.09-7.16 (2H, м, H-5', H-4'), 7.35-7.39 (1H, м, H-8'), 7.51-7.55 (1H, м, H-9'). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{d}^6\text{-DMSO}$): 21.8 (кв, C-10), 21.8 (кв, C-7), 24.7 (т, C-3), 39.4 (д, C-4), 52.8 (д, C-6), 70.1 (д, C-5), 110.8 (т, C-9), 121.2 (д, C-7'), 121.8 (д, C-4'), 122.3 (д, C-5', C-6'), 126.6 (д, C-2), 127.9 (с, C-1), 135.4 (с, C-8'), 143.7 (с, C-9'), 149.4 (с, C-8), 168.1 (с, C-2'). HRMS: найдено 310.1291 (M^+ , $(\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_1\text{N}_1^{32}\text{S}_2)^+$; расч. 310.1292).

(1R,2R,6S)-2-(4-Хлорофенилтио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (134к)

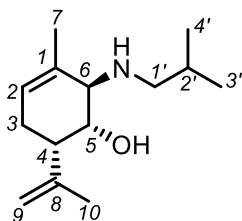
Выход: 67%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{24} = -42.9$ (с 3.86, CHCl₃). Спектр ЯМР

^1H (CDCl₃): 1.77 (3H, уш. с, 3H-10), 1.90–1.92 (3H, м, 3H-7), 2.01 (1H, дм, $J_1=17.8$ Гц, один из H-3), 2.19–2.26 (1H, м, один из H-3), 2.69 (1H, уш. дд, $J_1=12.0$ Гц, $J_2=5.5$ Гц, H-4), 3.57 (1H, уш. с, H-6), 3.97 (1H, уш. с, H-5), 4.82 (1H, уш. с, один из H-9), 4.94–4.96 (1H, м, один из H-9), 5.63–5.66

(1H, м, H-2), 7.26 (2H, уш. д, $J_1=8.5$ Гц, H-3', H-5'), 7.36 (2H, уш. д, $J_1=8.5$ Гц, H-2', H-6'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃): 22.1 (кв, C-7), 22.4 (кв, C-10), 24.0 (т, C-3), 38.7 (д, C-4), 54.7 (д, C-6), 69.7 (д, C-5), 111.2 (т, C-9), 125.5 (д, C-2), 128.4 (с, C-1), 129.1 (д, C-3', C-5'), 132.4 (д, C-2', C-6'), 133.1 (с, C-4'), 134.2 (с, C-1'), 145.6 (с, C-8). HRMS: найдено 294.0834 (M^+ , (C₁₆H₁₉O₁³⁵Cl₁³²S₁)⁺; расч. 294.0840).

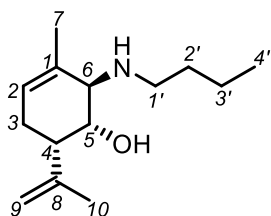
Взаимодействие (1S,5S,6R)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-7-оксабицикло[4.1.0]гепт-2-ен (132) и различных аминов.

В круглодонную колбу поместили при перемешивании 0.62 ммоль *p*-TsOH·H₂O, 2.5 ммоль соответствующего амина (изобутиламин или бутиламин) и 0.48 ммоль эпоксида **132**. Реакционную смесь кипятили 4 часа. По истечению времени реакцию смесь обработали насыщенным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. После промывки органический слой сушили прокаленным сульфатом натрия, и растворитель отгоняли в вакууме ротационного испарителя. Остаток хроматографировали на силикагеле. Элюент EtOAc/н-гексан (градиент от 0 до 100 %). Элюенты отгоняли в вакууме ротационного испарителя.

(1R,2R,6S)-2-(изобутиламино)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ол (135а)

Выход: 44%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃): 0.89 (6H, дд, $J_1=6.70$ Гц, $J_2=4.66$ Гц, , 3H-3', 3H-4'), 1.66 (1H, секст, $J=6.66$ Гц, H-2'), 1.76 (3H, м, 3H-10), 1.80 (3H, с, 3H-7), 1.91 (1H, м, один из 2H-3), 2.15 (1H, м, один из 2H-3), 2.43 (1H, дд, $J_1=11.5$ Гц, $J_2=5.60$ Гц, H-4); 2.47 (1H, дд, $J_1=11.3$ Гц, $J_2=7.02$ Гц, один из 2H-1'), 2.56 (1H, дд, $J_1=11.71$ Гц, $J_2=6.21$ Гц, один из 2H-1'), 2.85 (1H, с, H-6), 3.86 (1H, т, $J=2.02$ Гц, H-5), 4.82 (1H, с, один из 2H-9), 4.93 (1H, с, один из 2H-9); 5.52 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃): 20.5 (кв, C-4', C-3'), 21.3 (кв, C-7), 22.6 (кв, C-10), 24.3 (т, C-3), 28.8, (д, C-2'), 39.4, (д, C-4); 57.1 (т, C-1'), 62.4 (д, C-6), 68.7 (д, C-5), 110.7 (т, C-9), 123.4 (д, C-2), 131.8 (с, C-1), 146.6 (с, C-8). HRMS: найдено 223.1939 (M^+ (C₁₄H₂₅O₁N₁)⁺; расч. 223.1931).

(1R,2R,6S)-2-(бутиламино)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ол (135б)



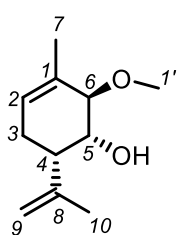
Выход: 23%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.91 (3H, т, $J=7.39$ Гц, 3H-4'), 1.38 (4H, м, 2H-2', 2H-3'), 1.75 (3H, с, 3H-7), 1.80 (3H, с, 3H-10), 1.94 (1H, м, один из 2H-3), 2.15 (1H, т, $J=9.5$ Гц, один из 2H-3); 2.40, (1H, дд, $J_1=5.34$ Гц, $J_2=10.8$ Гц, H-4); 2.73 (2H, м, 2H-1'); 2.88 (1H, с, H-6); 3.89 (1H, с, H-5); 4.82 (1H, с, один из 2H-9); 4.93 (1H, с, один из 2H-9), 5.52 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 13.8 (кв, C-4'), 20.2 (т, C-3'), 21.3 (кв, C-7), 22.6 (кв, C-10); 24.3 (т, C-3), 32.6 (т, C-2'), 39.5 (д, C-4), 48.5 (т, C-1'), 62.4 (д, C-6), 69.0 (д, C-5), 110.8 (т, C-9), 123.6 (д, C-2), 131.6 (с, C-1), 146.5 (с, C-8). HRMS: найдено 223.1927 (M^+ ($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_1\text{N}_1$) $^+$; расч. 223.1931).

Взаимодействие (1S,5S,6R)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-7-оксацикло[4.1.0]гепт-2-ен (132) и с метанолом в присутствии различных кислотных катализаторов.

Метод А: Эпоксид **132** (0.7 ммоль), $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.03 ммоль) и метанол (0.75 ммоль) растворили в толуоле. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение часа. Отфильтровав пара-толуолсульфокислоту, раствор упарили, а остаток хроматографировали на силикагеле с использованием EtOAc/н-гексан в качестве элюента.

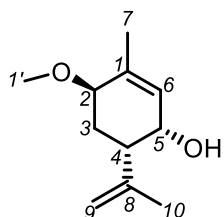
Метод В. Эпоксид **132** (0.83 ммоль), 40 мг ионообменной смолы Amberlyst-15 и 4.4 ммоль метанол смешивали в толуоле. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение часа. Отфильтровав ионообменную смолу, раствор упарили, а остаток хроматографировали на силикагеле с использованием EtOAc/н-гексан в качестве элюента.

(1R,2R,6S)-2-метокси-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ол (136)



Выход: 33%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{26.0} = -26.8$ (с 0.38, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.78 (3H, м, H-7), 1.81 (3H, уш. с, H-10), 1.95 (1H, ддкв, $J_1=17.8$ Гц, $J_2=J_3=5.2$ Гц, $J_4=1.5$ Гц, один из 2H-5), 2.16 (1H, ддм, $J_1=17.8$ Гц, $J_2=11.6$ Гц, один из 2H-5), 2.36 (1H, уш. дд, $J_1=11.6$ Гц, $J_2=5.2$ Гц, H-4), 3.39 (1H, м, H-6), 3.48 (3H, с, 3H-1'), 4.04–4.01 (1H, м, H-5), 4.84 (1H, уш. с, один из 2H-9), 4.96 (1H, м, один из 2H-9), 5.65–5.61 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 20.9 (кв, C-7), 22.5 (кв, C-10), 24.1 (т, C-3), 40.0 (д, C-4), 58.4 (кв, C-1'), 66.9 (д, C-5), 81.2 (д, C-6), 111.1 (т, C-9), 125.2 (д, C-2), 130.5 (с, C-1), 145.9 (с, C-8). HRMS: найдено: 182.1299 (M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $^+$; расчет. 182.1302).

(1S,4R,6S)-4-Метокси-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енол (137)

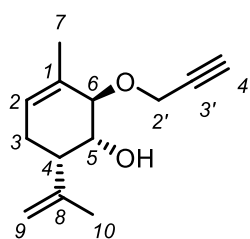


Выход: 10%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{26.0} = +167$ (с 0.22, CHCl_3). Спектр ^1H NMR (CDCl_3): 1.74–1.82 (1H, м, один из 2H-3); 1.80 (3H, м, 3H-9), 1.81 (3H, уш. с, 3H-7), 1.86 (1H, ддд, $J_1=13.9$ Гц, $J_2=2.8$ Гц, $J_3=2.0$ Гц, $J_4=0.6$ Гц, один из 2H-3), 2.44 (1H, дм, $J_1=13.0$ Гц, H-4), 3.37 (3H, с, 3H-1'), 3.51 (1H, дд, $J_1=3.7$ Гц, $J_2=2.0$ Гц, H-2), 4.09–4.06 (1H, м, H-5), 4.79 (1H, м, один из 2H-9), 5.02 (1H, м, один из 2H-9),

5.76 (1H, дкв, $J_1=5.4$ Гц, $J_2=1.5$ Гц, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 21.0 (кв, C-9), 22.5 (кв, C-10), 24.4 (т, C-3), 40.3 (д, C-4), 57.5 (кв, C-1'), 63.2 (д, C-5), 77.5 (д, C-2), 111.9 (т, C-9), 125.8 (д, C-6), 137.8 (с, C-1), 146.0 (с, C-8). HRMS: найдено: 182.1300 (M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2^+$; расчет. 182.1302).

Методика получения (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)-2-(проп-2-инилокси)циклогекс-3-енола (138)

К 333.5 мг (2.22 ммоль) эпоксида **132** и 160 мг ионообменной смолы Amberlyst-15 в 10 мл толуола добавили 498.2 мг (8.88 ммоль) пропаргилового спирта в 10 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Далее Amberlyst-15 отфильтровали, и растворитель упарили. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. В качестве элюента был использован EtOAc/н-гексан.



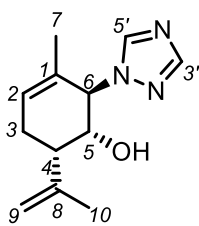
Выход: 25%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{20.5} = -21.1$ (с 1.88, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.76-1.79 (3H, м, 3H-7), 1.80 (3H, с, 3H-10), 1.92 -1.99 (1H, м, один из 2H-3), 2.12-2.21 (1H, м, один из 2H-3), 2.37 (1H, дд, $J_1=11.6$ Гц, $J_2=5.1$ Гц, H-4), 2.44 (1H, т, $J=2.4$ Гц, H-4'), 3.71 (1H, уш. с, H-6), 4.03-4.06 (1H, м, H-5), 4.27 (2H, д, $J=2.4$ Гц, 2H-2'), 4.82-4.84 (1H, м, один из 2H-9), 4.93-4.96 (1H, с, один из 2H-9), 5.64-5.67 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 20.7 (кв, C-7), 22.4 (кв, C-10), 24.0 (т, C-3), 39.8 (д, C-4), 57.6 (т, C-2'), 67.3 (д, C-5), 74.4 (д, C-4'), 78.7 (д, C-6), 80.1 (с, C-3'), 111.1 (т, C-9), 125.8 (д, C-2), 129.9 (с, C-1), 145.76 (с, C-8). HRMS: найдено 206.1297 (M^+ , $(\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2)^+$; расч. 206.1301).

Соединение **139** выделено в виде смеси соединения **139:138** в соотношении 1:0.6 по данным ^1H ЯМР.

Взаимодействие (1S,5S,6R)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-7-оксабицикло[4.1.0]гепт-2-ена (132) и различных гетероциклов.

Общая методика

В круглодонную колбу поместили эпоксид **132** (1.4 ммоль), соответствующий гетероцикл (1H-1,2,4-триазол для получения **144а**, 2-метил-1H-имидазол – **144б**, 1H-имидазол – **144в**, 1H-тетразол – **145** и **146**, 1H-бензо[d]имидазол – **144г**, 1-(4-изопропилбензил)пиперазин – **144д**) (1.7 ммоль), карбонат калия (1.7 ммоль) и 15 мл этанола. Смесь кипятили при перемешивании 2 часа. После охлаждения, этанол отгоняли, добавляли 10 мл этилацетата и промывали 10 мл насыщенного раствора NaCl. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и затем отфильтровывали. Растворитель упаривали на ротационном испарителе. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии. Элюент – этилацетат/н-гексан (от 0 до 100%).

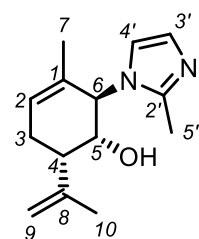
(1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)циклогекс-3-енол (144a)

Выход: 34%. Белые кристаллы. $[\alpha]_D^{25,5} = -92.7$ (с 0.22, CHCl₃). Т_{плав} = 124.9–127°C.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 1.62–1.66 (6H, м, 3H-7, 3H-10), 2.11–2.20 (1H, м, один из 2H-3), 2.29–2.40 (1H, м, один из 2H-3), 2.61–2.65 (1H, м, H-4), 4.13 (1H, уш. с, H-5), 4.71 (1H, с, H-6), 4.82 (1H, с, один из 2H-9), 4.94 (1H, с, один из 2H-9), 5.94–5.99 (1H, м, H-2), 7.95 (1H, с, H-5'), 8.07 (1H, с, H-3'). Спектр ЯМР ¹³C

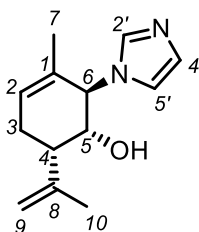
(CDCl₃): 20.4 (кв, C-10), 22.4 (кв, C-7), 24.4 (т, C-3), 39.6 (д, C-4), 63.8 (д, C-6), 69.7 (д, C-5), 112.0 (т, C-9), 125.7 (с, C-1), 129.1 (д, C-2), 142.7 (д, C-3'), 144.5 (с, C-8), 152.1 (д, C-5'). HRMS: найдено 219.1369 (M⁺, (C₁₂H₁₇O₁N₃)⁺; расчет. 219.1366).

C₁₂H₁₇O₁N₃; M = 219.13, орторомбическая система, пространственная группа P2₁2₁2₁, a = 10.2810(8) Å, b = 13.8834(11) Å, c = 8.5132(8) Å, V = 1215.13(19) Å³, Z = 4, R_{factor} = 0.004.

(1R,2R,6S)-3-метил-2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (144b)

Выход: 30%. Белый порошок. $[\alpha]_D^{24,3} = -9.1$ (с 0.33 CHCl₃). Т_{плав} = 95.8°C с послед. разложением. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 1.59 (3H, с, 3H-7), 1.65 (3H, с, 3H-10), 2.07–2.16 (1H, м, один из 2H-3), 2.24–2.3 (1H, м, H-4), 2.3–2.39 (1H, м, один из 2H-3), 2.4 (3H, с, 3H-5'), 3.81–3.84 (1H, м, H-5), 4.37 (1H, уш. с, H-6), 4.83 (1H, с, один из 2H-9), 4.93 (1H, с, один из 2H-9), 5.86–5.90 (1H, м, H-2),

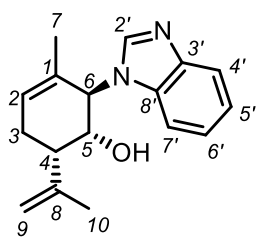
6.74 (1H, д, J = 1.36 Гц, H-3'), 6.83 (1H, д, J = 1.34 Гц, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 13.0 (кв, C-5'), 20.9 (кв, C-7), 22.4 (кв, C-10), 29.6 (т, C-3), 39.4 (д, C-4), 59.9 (д, C-5), 70.2 (д, C-6), 111.9 (т, C-9), 117.0 (д, C-3'), 126.6 (д, C-4'), 127.4 (с, C-1), 127.5 (д, C-2), 144.6 (с, C-2'), 144.7 (с, C-8). HRMS: найдено 232.1572 (M⁺, (C₁₄H₂₀O₁N₂)⁺; расч. 232.1570).

(1R,2R,6S)-2-(1H-имидазол-1-ил)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (144в)

Выход: 28%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{26} = -70.7$ (с 0.54, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 1.63 (3H, с, 3H-7), 1.64 (3H, с, 3H-10), 2.07–2.17 (1H, м, один из 2H-3), 2.18–2.24 (1H, м, H-4), 2.28–2.39 (1H, м, один из 2H-3), 3.08 (1H, уш.с, -OH), 3.95 (1H, с, H-5), 4.46 (1H, с, H-6), 4.82 (1H, с, один из 2H-9), 4.93 (1H, с, один из 2H-9), 5.90 (1H, уш.с, H-2), 6.90 (1H, с, H-5'), 7.01 (1H, с, H-4'), 7.48 (1H, с, H-2').

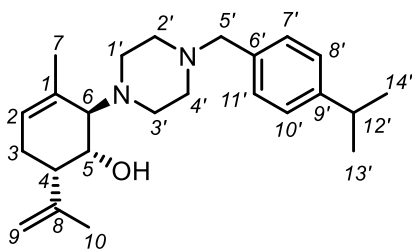
Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 20.7 (кв, C-10), 22.3 (кв, C-7), 24.3 (т, C-3), 39.6 (д, C-4), 61.4 (д, C-5), 71.1 (д, C-6), 111.9 (т, C-9), 118.1 (д, C-5'), 126.7 (с, C-1), 128.0 (д, C-2), 129.0 (д, C-4'), 136.5 (д, C-2'), 144.5 (с, C-8). HRMS: найдено 218.1416 (M⁺, (C₁₃H₁₈O₁N₂)⁺; расчет. 218.1414).

(1R,2R,6S)-2-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (144г)



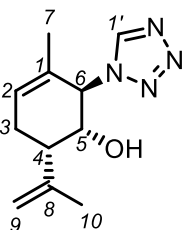
Выход: 60%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{24.3} = -14.3$ (с 0.35 CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.56 (3H, с, 3H-10), 1.69 (3H, с, 3H-7), 2.19-2.26 (2H, м, один из 2H-3, H-4), 2.38-2.45 (1H, м, один из 2H-3), 4.11 (1H, с, H-5), 4.77 (1H, с, H-6), 4.84 (1H, с, один из 2H-9), 4.93 (1H, с, один из 2H-9), 6.04-6.06 (1H, м, H-2), 7.28 (2H, ддт, $J_1=7.3$ Гц, $J_2=4$ Гц, H-5', H-6'), 7.47-7.51 (1H, м, H-7'), 7.77-7.81 (1H, м, H-4'), 7.85 (1H, с, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 20.5 (кв, C-7), 22.1 (кв, C-10), 24.1 (т, C-3), 39.5 (д, C-4), 59.3 (д, C-6), 68.6 (д, C-5), 109.3 (д, C-7'), 111.7 (т, C-9), 120.0 (д, C-3'), 122.1 (д, C-5'), 122.7 (д, C-6'), 125.9 (с, C-3), 128.5 (д, C-2), 133.2 (с, C-8'), 141.2 (д, C-2'), 143.6 (с, C-3'), 144.2 (с, C-8). HRMS: найдено 268.1569 (M^+ , $(\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_1\text{N}_2)^+$; расч. 268.1570).

(1R,2R,6S)-2-(4-(4-изопропилбензил)пиперазин-1-ил)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (144д)



Выход: 48%. Желтое масло. $[\alpha]_D^{26} = -27.7$ (с 0.39, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.22 (3H, с, 3H-13' или 3H-14'), 1.23 (3H, с, 3H-13' или 3H-14'), 1.53-1.62 (1H, м, -OH), 1.72 (3H, с, 3H-7), 1.82 (3H, с, 3H-10), 1.91 (1H, ддм, $J_1=16.7$ Гц, $J_2=4.6$ Гц, один из 2H-3), 2.10-2.21 (1H, м, один из 2H-3), 2.25 (1H, дд, $J_1=11.3$ Гц, $J_2=4.4$ Гц, H-4), 2.41 (4H, уш. с, 2H-2', 2H-4'), 2.53-2.63 (2H, м, 2H-1' или 2H-3'), 2.71-2.80 (2H, м, 2H-1' или 2H-3'), 2.87 (1H, септ, $J=6.8$ Гц, H-12'), 2.96 (1H, уш. с, H-6), 3.45 (2H, с, 2H-5'), 4.08 (1H, уш. с, H-5), 4.80 (1H, уш. с, один из 2H-9), 4.94 (1H, уш. с, один из 2H-9), 5.63-5.68 (1H, м, H-2), 7.15 (2H, д, $J=8.0$ Гц, H-8', H-10'), 7.21 (2H, д, $J=8.0$ Гц, H-7', H-11'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 21.9 (кв, C-7), 22.9 (кв, C-10), 23.9 (кв, C-13', C-14'), 23.9 (т, C-3), 33.60 (д, C-12'), 42.6 (с, C-4), 49.1 (т, C-1', C-3'), 54.0 (т, C-2', C-4'), 62.9 (т, C-5'), 65.0 (д, C-5), 67.9 (д, C-6), 111.0 (т, C-9), 124.8 (д, C-2), 126.1 (д, C-8', C-10'), 129.1 (д, C-7', C-11'), 131.2 (с, C-1), 135.2 (с, C-9'), 146.0 (с, C-8), 147.4 (с, C-6'). HRMS: найдено 368.2826 (M^+ , $(\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O})^+$; расч. 368.2822).

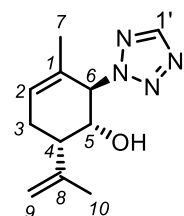
(1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)-2-(1H-тетразол-1-ил)циклогекс-3-енол (145)



Выход: 43%. Бесцветные кристаллы. $[\alpha]_D^{25.4} = -184.6$ (с 0.26, CHCl_3). $T_{\text{плав}} = 65^\circ\text{C}$ с послед разложением. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.52 (3H, уш. с, 3H-7), 1.64 (3H, с, 3H-10), 2.18 (1H, дт, $J_1=5.26$ Гц, $J_2=18.08$ Гц, один из 2H-3), 2.29 (1H, м, один из 2H-3), 2.56-2.63 (2H, м, H-4, -OH), 4.12-4.16 (1H, м, H-5), 4.82 (1H, с, один из 2H-9), 4.92 (1H, с, один из 2H-9), 5.29 (1H, уш. с, H-6), 5.9-5.95 (1H, с, H-2), 8.49 (1H, с, H-1'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 20.2 (кв, C-7), 22.3 (кв, C-10), 24.2 (т, C-3), 39.9

(д, C-4), 67.1 (д, C-6), 69.5 (д, C-5), 112.1 (т, C-9), 125.4 (с, C-1), 128.6 (д, C-2), 144.2 (с, C-8), 152.6 (д, C-1'). HRMS: найдено 220.1320 (M^+ , $(C_{11}H_{16}O_1N_4)^+$; расч. 220.1319).

$C_{12}H_{16}O_1N_4$; $M = 220.13$, орторомбическая система, пространственная группа $P2_12_12_1$, $a = 7.8554(4)$ Å, $b = 10.8834(6)$ Å, $c = 13.9488(10)$ Å, $V = 1192.53$ Å³, $Z = 4$, $R_{\text{factor}}=3.65$
(1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)-2-(2H-тетразол-2-ил)циклогекс-3-енол (146)



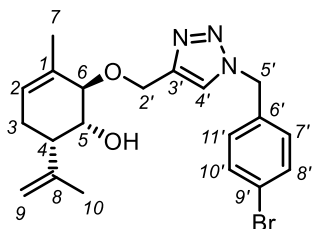
Выход: 35%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{25,4} = -105.8$ (с 0.38, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): 1.57 (3H, с, 3H-7), 1.62 (3H, с, 3H-10), 2.14-2.25 (2H, м, H-4, один из 2H-3), 2.3-2.43 (1H, м, один из 2H-3), 3.18 (1H, с, -OH), 4.15 (1H, с, H-5), 4.8 (1H, с, один из 2H-9), 4.90 (1H, с, один из 2H-9), 5.04 (1H, уш. с, H-6), 5.98 (1H, уш. с, H-2), 8.65 (1H, с, H-1'). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): 20.3 (кв, C-7) 22.3 (кв, C-10), 24.6 (д, C-3), 39.4 (д, C-4), 63.0 (д, C-6), 69.8 (д, C-5), 112.3 (т, C-9), 124.5 (с, C-1), 130.1 (д, C-2), 142.3 (д, C-1'), 143.8 (с, C-8). HRMS: не удалось измерить, так как мала интенсивность пика (M^+ , $(C_{11}H_{16}O_1N_4)^+$; расч. 220.1319).

Взаимодействие (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)-2-(проп-2-инилокси)циклогекс-3-енола 138 и различных азидов.

Общая методика

К 24.8 мг (0.12 ммоль) пропаргилового эфира **138**, растворенного в 10 мл t -BuOH: H_2O (2:1), добавили 0.22 ммоль соответствующего азидо (1-(азидометил)-4-бромбензол для **147a**, 1-азидододекан – **147e**, (азидометил)бензол – **147б**, 1-(азидометил)-4-(трифторметил)бензол – **147в**, 1-(азидометил)-4-этилбензол – **147д** или 1-(азидометил)-4-метилбензол – **147г**), 7.5 мг (0.03 ммоль) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, 7.9 мг (0.04 ммоль) аскорбата натрия. Реакционную смесь кипятили в течение 1 часа. После охлаждения смеси растворитель отгоняли на ротационном испарителе, добавляли насыщенный раствор NaCl и экстрагировали (3*10 мл) этилацетатом. Органический слой сушили над прокаленным Na_2SO_4 . Отфильтрованный от осушителя органический слой упаривали на ротационном испарителе. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией. В качестве элюента использовали этилацетат/н-гексан.

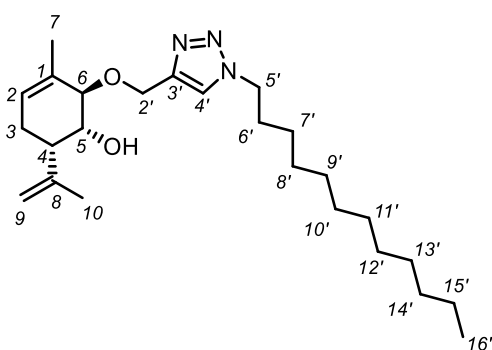
(1R,2R,6S)-2-((1-(4-бромбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (147a)



Выход: 64%. Желтое масло. $[\alpha]_D^{27} = -35.5$ (с 0.8, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): 1.65 (3H, с, 3H-10), 1.75 (3H, с, 3H-7), 1.87-1.99 (1H, м, один из 2H-3), 2.08-2.25 (1H, м, один из 2H-3), 2.34 (1H, дд, $J_1=11.9$ Гц, $J_2=4.8$

Гц, Н-4), 3.65 (1Н, уш. с., Н-6), 4.04 (1Н, уш. с., Н-5), 4.73 (1Н, д, $J=12.3$ Гц, один из 2Н-2'), 4.78 (1Н, д, $J=12.3$ Гц, один из 2Н-2'), 4.85 (1Н, с, один из 2Н-9), 4.93 (1Н, с, один из 2Н-9), 5.44 (2Н, д, $J=15$ Гц, 2Н-5'), 5.6-5.66 (1Н, м, Н-2), 7.11 (2Н, д, $J=8.3$ Гц, Н-7', Н-8'), 7.42-7.5 (3Н, м, Н-4', Н-11', Н-10'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 20.8 (кв, С-7), 22.4 (кв, С-10), 24.2 (т, С-3), 40 (д, С-4), 53.3 (т, С-5'), 63.9 (т, С-2'), 67.4 (д, С-5), 79.7 (д, С-6), 111.2 (т, С-9), 122.2 (д, С-4'), 122.8 (с, С-9'), 125.8 (д, С-2), 129.5 (д, С-8'), 129.9 (с, С-1), 132.1 (д, С-10'), 133.5 (с, С-6'), 145.8 (с, С-8), 146.1 (с, С-3'). HRMS: найдено 417.1043 (M^+ , $(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_3^{79}\text{Br}_1)^+$; расч. 417.1046).

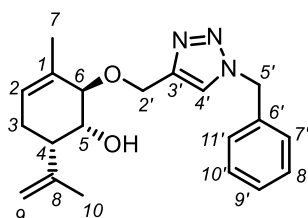
(1R,2R,6S)-2-((1-додecil-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (147e)



Выход: 80%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{27} = -9.41$ (с 0.85, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.85 (3Н, т, $J=6.5$ Гц, 3Н-16'), 1.23 (12Н, с, 2Н-11', 2Н-12', 2Н-13', 2Н-14') 1.27 (6Н, уш. с, 2Н-8', 2Н-9', 2Н-10'), 1.64 (2Н, уш. с, 2Н-7') 1.69 (3Н, с, 3Н-7), 1.79 (3Н, с, 3Н-10), 1.83-1.88 (2Н, м, 2Н-6'), 1.92-1.99 (1Н, м, один из 2Н-3), 2.14-2.23 (1Н, м, один из 2Н-3), 2.38 (1Н, дд, $J_1=5.4$ Гц, $J_2=11.6$ Гц,

Н-4), 3.70 (1Н, с, Н-6), 4.08 (1Н, с, Н-5), 4.31 (2Н, тд, $J_1=1.9$ Гц, $J_2=7.4$ Гц, один из 2Н-5'), 4.74 (1Н, д, $J=12.3$ Гц, один из 2Н-2'), 4.84 (1Н, с, один из 2Н-9), 4.85 (1Н, д, $J=12.3$ Гц, один из 2Н-2'), 4.96 (1Н, с, один из 2Н-9), 5.64-5.68 (1Н, м, Н-2), 7.52 (1Н, с, Н-4'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 19.3 (кв, С-16'), 20.4 (кв, С-7), 22.3 (кв, С-10), 22.4 (т, С-15'), 26.2 (т, С-7'), 28.3 (т, С-14', С-13', С-12', С-11'), 28.5 (т, С-6'), 31.9 (т, С-3), 41.6 (д, С-4), 52.4 (т, С-5'), 64.1 (т, С-2'), 68.5 (д, С-6), 79.3 (д, С-5), 111.5 (т, С-9), 123.5 (д, С-2), 128.6 (д, С-4'), 135.3 (с, С-1), 142.6 (с, С-3'), 145.9 (с, С-8). HRMS: найдено 417.3355 (M^+ , $(\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_2\text{N}_3)^+$; расч. 417.3350).

(1R,2R,6S)-2-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (147b)

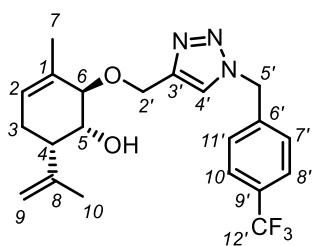


Выход: 60%. Желтое масло. $[\alpha]_D^{27} = -9.41$ (с 0.85, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.65 (3Н, с, 3Н-7), 1.75 (3Н, с, 3Н-10), 1.90-1.97 (1Н, м, один из 2Н-3), 2.12-2.21 (1Н, м, один из 2Н-3), 2.34 (1Н, дд, $J_1=5.4$ Гц, $J_2=11.5$ Гц, Н-4), 3.66 (1Н, с, Н-6), 4.04 (1Н, с, Н-5), 4.72 (1Н, д, $J=12.3$ Гц, один

из 2Н-2'), 4.80 (1Н, д, $J=12.3$ Гц, один из 2Н-2'), 4.82 (1Н, с, один из 2Н-9), 4.94 (1Н, с, один из 2Н-9) 5.49 (1Н, с, один из 2Н-5'), 5.50 (2Н, д, $J=15$ Гц, 2Н-5'), 5.60-5.65 (1Н, м, Н-4), 7.22-7.27 (2Н, м, Н-11', Н-7'), 7.31-7.37 (3Н, м, Н-10', Н-8', Н-9'), 7.44 (1Н, с, Н-4'). Спектр ЯМР ^{13}C

(CDCl₃): 20.73 (кв, C-7), 22.45 (кв, C-10), 24.06 (т, C-3), 39.88 (д, C-4), 54.01 (т, C-5'), 63.97 (т, C-2'), 67.19 (д, C-5), 79.28 (д, C-6), 111.12 (т, C-9), 122.19 (д, C-9'), 125.73 (д, C-2), 127.93 (д, C-11'), 128.61 (д, C-7'), 128.94 (д, C-10', C-8'), 129.90 (с, C-1), 134.31 (с, C-6'), 145.7 (с, C-8), 145.73 (с, C-3'). HRMS: найдено 339.1935 (M⁺, (C₂₀H₂₅O₂N₃)⁺; расч. 339.1941).

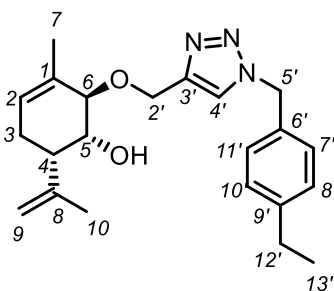
(1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)-2-((1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)циклогекс-3-енол (147в)



Выход 66%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{24.6} = -14.44$ (с 0.54, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 1.64-1.66 (3H, м, 3H-7), 1.75 (3H, с, 3H-10), 1.94 (1H, дтд, J₁=17.8 Гц, J₂=5.3 Гц, J₃=1.4 Гц, один из 2H-3), 2.11-2.22 (1H, м, один из 2H-3), 2.34 (1H, дд, J₁=11.8 Гц, J₂=5.2 Гц, H-4), 3.67 (1H, уш. с, H-6), 4.04 (1H, уш. с, H-5), 4.71-4.75 (1H, д, J=12.3 Гц, один из 2H-2'),

4.81-4.85 (2H, м, один из 2H-9, один из 2H-2'), 4.93-4.95 (1H, м, один из 2H-9), 5.56 (2H, с, 2H-5'), 5.62-5.65 (1H, м, H-2), 7.34 (2H, д, J=8.0 Гц, H-11', H-7'), 7.49 (1H, с, H-4'), 7.60 (2H, д, J=8.1 Гц, H-10', H-8'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 20.79 (кв, C-7), 22.48 (кв, C-10), 39.99 (д, C-4), 53.36 (т, C-5'), 63.95 (т, C-2'), 67.29 (д, C-5), 79.47 (д, C-6), 111.23 (т, C-9), 122.24 (д, C-4'), 125.95 (д, C-10', C-8'), 128.10 (д, C-11', C-7'), 129.87 (с, C-1), 138.36 (с, C-6'), 145.68 (с, C-8), 146.17 (с, C-3'). HRMS: найдено 407.1809 (M⁺, (C₂₁H₂₄O₂N₃F₃)⁺; расч. 407.1815)

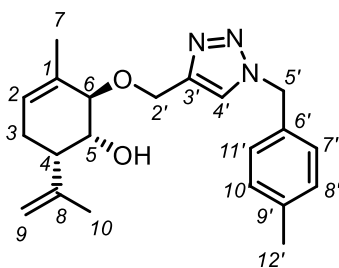
(1R,2R,6S)-2-((1-(4-этилбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (147д)



Выход: 81%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{25.1} = -15.2$ (с 0.54, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 1.20 (3H, т, J=7.63 Гц, H-13'), 1.64 (3H, уш. с, H-7), 1.75 (3H, уш. с, H-10), 1.94 (1H, дтд, J₁=17.7 Гц, J₂=5.3 Гц, J₃=1.4 Гц, один из 2H-3), 2.10-2.22 (1H, м, один из 2H-3), 2.35 (1H, дд, J₁=11.7 Гц, J₂=5.26 Гц, H-4), 2.62 (2H, кварт. J=7.7 Гц, H-12'), 3.65 (1H, уш. с, H-6), 4.03 (1H, уш. с, H-5), 4.69-4.74 (1H, д, J=12.3 Гц, один из 2H-2'),

4.78-4.82 (2H, м, один из 2H-2', один из 2H-9), 4.93 (1H, уш. с, один из 2H-9), 5.45 (2H, д, J=2.1 Гц, H-5'), 5.61-5.65 (1H, м, H-2), 7.17 (4H, с, H-11', H-10', H-8', H-7'), 7.42 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 15.4 (кв, C-13'), 20.8 (кв, C-7), 22.5 (кв, C-10), 24.2 (т, C-3), 28.4 (т, C-12'), 39.9 (д, C-4), 53.9 (т, C-5'), 64.0 (т, C-2'), 67.3 (д, C-5), 79.4 (д, C-6), 111.1 (т, C-9), 122.2 (д, C-4'), 125.8 (д, C-2), 128.1 (д, C-11' и C-7' или C-10' и C-8'), 128.5 (д, C-11' и C-7' или C-10' и C-8'), 129.9 (с, C-1), 131.6 (с, C-6'), 144.9 (с, C-9'), 145.7 (с, C-8), 145.8 (с, C-4').

(1R,2R,6S)-3-метил-2-((1-(4-метилбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол (147г)

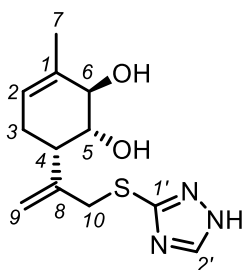


Выход: 45%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{24.6} = -19.46$ (с 0.74, CHCl_3).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.61-1.65 (3H, м, 3H-7), 1.75 (3H, уш. с, 3H-10), 1.93 (1H, дтд, $J_1=17.7$ Гц, $J_2=5.3$ Гц, $J_3=1.4$ Гц, один из 2H-3), 2.11-2.22 (1H, м, один из 2H-3), 2.32 (3H, с, 3H-12'), 2.32-2.37 (1H, м, H-4), 3.65 (1H, уш. с, H-6), 4.03 (1H, уш. с, H-5), 4.70 (1H, д, $J=12.3$ Гц, один из 2H-2'), 4.77-4.82 (2H, м, один из 2H-9, один из 2H-2'),

4.92-4.95 (1H, м, один из 2H-9), 5.44 (2H, д, $J=1.82$ Гц, 2H-5'), 5.60-5.64 (1H, м, H-2), 7.14 (4H, с, H-7', H-8', H-10', H-11'), 7.42 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 20.8 (кв, C-7), 21.0 (кв, C-12'), 22.5 (кв, C-10), 24.1 (т, C-3), 39.9 (д, C-4), 53.9 (т, C-5'), 64.0 (т, C-2'), 67.3 (д, C-5), 79.3 (д, C-6), 111.1 (т, C-9), 122.2 (д, C-4'), 125.8 (д, C-2), 128.0 (д, C-11', C-7'), 129.6 (д, C-10', C-8'), 130.0 (с, C-1), 131.3 (с, C-6'), 138.6 (с, C-9'), 145.7 (с, C-8), 145.8 (с, C-3'). HRMS: найдено 353.2097 (M^+ , $(\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_3)^+$; расч. 353.2098).

Метод получения (1R,2R,6S)-6-(3-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)проп-1-ен-2-ил)-3-метилциклогекс-3-ен-1,2-диола (151)

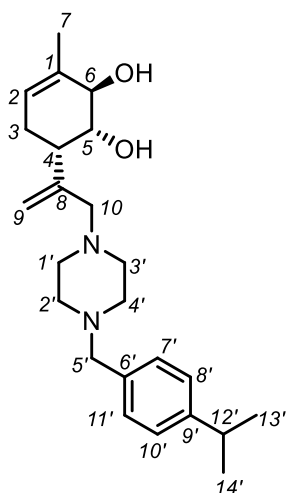


К раствору 1H-1,2,4-триазол-3-тиола (75.8 мг, 0.75 ммоль) в 5 мл метанола добавили *трет*-бутилат калия (84.2 мг, 0.75 ммоль) при перемешивании. После растворения *трет*-бутилата калия, к смеси прикапывали 150 мг (0.61 ммоль) раствора бромиды **54** в 5 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем растворитель отгоняли, остаток разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали рассолом. (3*10 мл). Органический

слой сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровали, растворитель упаривали на ротационном испарителе. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии.

Выход: 42%. Белый порошок. $[\alpha]_D^{27.5} = -21.7$ (с 0.27, EtOH). $T_{\text{плав}} = 137.9^\circ\text{C}$ с послед. разложением. Спектр ЯМР ^1H ($\text{d}^6\text{-DMSO}$): 1.67 (3H, уш.с, 3H-7), 1.78-1.89 (1H, м, один из 2H-3), 2.15 (1H, дтд, $J_1=17.1$ Гц, $J_2=11.5$ Гц, $J_3=3.1$ Гц, один из 2H-3), 2.53 (1H, д, $J=5.0$ Гц, H-4), 3.52 (1H, д, $J=2.7$ Гц, H-6), 3.73 (1H, уш.с, H-5), 3.93 – 3.76 (2H, кв, $J=13.6$ Гц, 2H-10), 4.96 (1H, уш.с, один из 2H-9), 5.07 (1H, с, один из 2H-9), 5.44-5.46 (1H, м, H-2), 8.35 (1H, уш.с, -NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{d}^6\text{-DMSO}$): 21.2 (кв, C-7), 25.3 (т, C-3), 36.9 (т, C-10), 37.2 (д, C-4), 71.5 (д, C-5), 72.0 (д, C-6), 113.8 (т, C-9), 123.2 (д, C-2), 132.5 (с, C-1), 145.8 (с, C-8). HRMS: найдено 267.1040 (M^+ ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3^{32}\text{S}_1$) $^+$ расч. 267.1036).

Получение (1R,2R,6S)-6-(3-(4-(4-изопропилбензил)пиперазин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)-3-метилциклогекс-3-ен-1,2-диол (152)

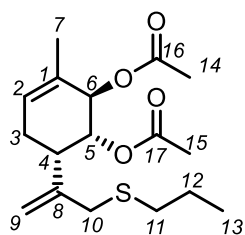


К раствору бромида **54** (296 мг, 1.2 ммоль) добавляли 1-(4-изопропилбензил)пиперазин (280 мг, 1.3 ммоль) в этаноле (20 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов. Затем растворитель отгоняли, остаток разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали рассолом. (3*10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄.осушитель отфильтровали, растворитель упаривали на ротационном испарителе. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии. Элюент – этилацетат/н-гексан (от 0 до 100%).

Выход: 61%. Желтое масло. $[\alpha]_D^{20.5} = -8.84$ (с 0.43, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H

(CDCl₃): 1.21 (6H, д, J=6.94 Г, 3H-13', 3H-14'), 1.78-1.82 (3H, м, 3H-7), 1.83-1.93 (1H, м, один из 2H-5), 2.24-2.34 (1H, м, один из 2H-5), 2.66-2.73 (2H, м, один из 2H-10, H-4), 2.86 (1H, гепт, H-12'), 2.10-3.04 (8H, м, 2H-1', 2H-2', 2H-3', 2H-4'), 3.16 (1H, д, J=12.52 Гц, один из 2H-10), 3.43 (2H, с, 2H-5'), 3.67 (1H, дд, J₁=3.28 Гц, J₂=1.53 Гц, H-5), 3.85 (1H, д, J=3.14 Гц, H-6), 4.90-4.92 (1H, м, один из 2H-9), 5.13 (1H, д, J=1.74 Гц, один из H-9), 5.58-5.62 (1H, м, H-2), 7.13 (2H, J_{AB}=8.14 Гц, АВ-система), 7.18 (2H, J_{AB}=8.14 Гц, АВ-система). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 20.8 (C-7), 23.9 (C-13', C-14'), 26.0 (C-5), 33.6 (C-12'), 42.6 (C-4), 52.4 (C-1', C-2', C-3', C-4'), 61.6 (C-5'), 62.4 (C-10), 72.4 (C-6), 73.5 (C-5), 119.2 (C-9), 124.4 (C-2), 126.2 (C-8', C-10'), 129.0 (C-7', C-11'), 132.3 (C-9'), 135.1 (C-6'), 145.8 (C-8), 147.6 (C-9'). HRMS: найдено 384.2767 (M⁺ (C₂₄H₃₆O₂N₂)⁺ расч. 384.2771).

Методика получения (1R,2R,6S)-3-метил-6-(3-(пропилтио)проп-1-ен-2-ил)-циклогекс-3-ен-1,2-диил диацетата (**153**)

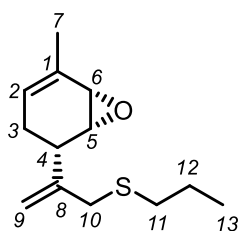


917.5 мг (3.7 ммоль) Диола **12** растворили в 50 мл диэтилового эфира (предварительно пропущенного через прокаленный оксид алюминия). При перемешивании были добавлены 12.9 мг DMAP, 3.5 мл Ac₂O и 6 мл NEt₃. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов. По истечению времени к реакционной смеси добавили 30 мл этилацетата и 50 мл 25% раствора соляной кислоты. Органический слой отделили и добавили 50 мл 9%-ый раствор соляной кислоты. Органический слой отделили и промыли 100 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Органический слой отделили и сушили над Na₂SO₄. Растворитель отгоняли в вакууме ротационного испарителя. Остаток хроматографировали на силикагеле. Элюент EtOAc/н-гексан (градиент от 0 до 100 %). Элюенты отгоняли в вакууме ротационного испарителя.

Выход: 37%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 0.93 (3H, т, J=7.3 Гц, 3H-13), 1.53 (2H, м, 2H-11), 1.67 (3H, дд, J₁=1.8 Гц, J₂=4.1 Гц, 3H-7), 1.98 (3H, с, 3H-15), 2.08 (3H, с, 3H-14), 2.31

(2H, м, 2H-11); 2.86 (1H, дд, $J_1=5.2$ Гц, $J_2=11.2$ Гц; H-4), 3.20 (2H, с, 2H-10), 4.87 (1H, с, один из 2H-9), 4.95 (1H, с, один из 2H-9); 5.08 (1H, д, $J=3.4$ Гц, H-6), 5.15 (1H, т, $J=2.4$ Гц, H-5), 5.80 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 13.3 (кв, C-13), 20.3 (кв, C-7), 20.7 (кв, C-15), 20.9 (кв, C-14), 22.4 (т, C-12), 25.5 (т, C-3), 32.9 (т, C-11), 35.2 (д, C-4), 37.8 (т, C-10), 69.6 (д, C-5), 70.4 (д, C-6), 113.6 (т, C-9), 127.7 (д, C-2), 128.6 (с, C-1), 144.0 (с, C-8), 169.6 (с, C-17), 169.9 (с, C-16). HRMS: найдено 326.1543 (M^+ ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4^{32}\text{S}$) $^+$; расч. 326.1543).

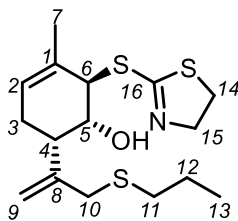
Методика получения (1S,5S,6R)-2-метил-5-(3-(пропилтио)проп-1-ен-2-ил)-7-оксабицикло[4.1.0]геп-2-ен (154)



В круглодонную колбу взвесили 155 мг (1.5 ммоль) *трет*-бутилата натрия, который растворили в 5 мл толуола. Смесь нагревали до кипения. Затем через прямой холодильник при перемешивании было добавлено 132 мг (0.4 ммоль) диацетата **153**, растворенного в 10 мл толуола. Реакционную смесь кипятили в течение двух часов. После охлаждения смеси до комнатной температуры, в колбу добавляли 35 мл н-гексана и перемешивали раствор в течение нескольких минут. Затем раствор отфильтровывали от осадка. Растворитель отгоняли в вакууме ротационного испарителя.

Выход: 95%. Бледно-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.95 (3H, т, $J=7.3$ Гц, 3H-13), 1.57 (2H, с, 2H-12), 1.88, (3H, м, 3H-7); 2.03-2.09 (2H, м, 2H-3), 2.40 (2H, м, 2H-11), 2.56 (1H, дд, $J_1=6.4$ Гц, $J_2=12.4$ Гц, H-4), 3.13 (1H, дд, $J_1=2.3$ Гц, $J_2=4.5$ Гц, H-6), 3.20 (2H, кв, $J=13.9$ Гц, 2H-10), 3.46 (1H, д, $J=3.6$ Гц, H-5), 5.03 (1H, с, один из 2H-9), 5.15 (1H, с, один из 2H-9), 5.63 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 13.4 (кв, C-13), 21.4 (кв, C-7), 22.4 (т, C-12), 27.6 (т, C-3), 32.9 (т, C-11), 36.7 (д, C-4), 37.6 (т, C-10), 51.7 (д, C-6), 58.84 (д, C-5), 113.73 (т, C-9), 125.69 (д, C-2), 130.4 (с, C-1), 146.7 (с, C-8). HRMS: найдено 224.1225 (M^+ ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_1^{32}\text{S}_1$) $^+$; расч. 224.1229).

Методика получения (1R,5R,6S)-2-((4,5-дигидро-1,2,4-тиазол-2-ил)тио)-3-метил-6-(3-(пропилтио)проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ол (155)

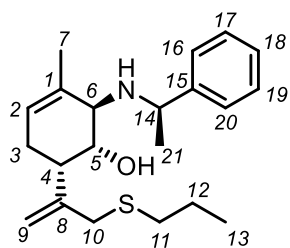


В круглодонную колбу поместили 62.31 мг (0.6 ммоль) *трет*-бутилата натрия и растворили его в 5 мл метилового спирта. Затем при перемешивании добавили 77.36 мг (0.7 ммоль) 4,5-дигидро-1,2,4-тиазол-2-тиола. По истечению пяти минут добавили 36 мг (0.2 ммоль) эпоксида **154** в растворе толуола и метанола. Реакционная смесь оставили на ночь. Затем растворитель отгоняли в вакууме ротационного испарителя. Остаток промывали насыщенным раствором хлорида натрия и этилацетата. После промывки органический слой сушили прокаленным сульфатом натрия, и растворитель отгоняли в вакууме ротационного испарителя.

Остаток хроматографировали на силикагеле. Элюент EtOAc/н-гексан (градиент от 0 до 100 %). Элюенты отгоняли в вакууме ротационного испарителя.

Выход: 70%. Желтое масло. $[\alpha]_D^{24} = -21.7$ (с 0.47, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 0.95 (3H, т, J=7.3 Гц, 3H-13), 1.57 (2H, м, 2H-12); 1.82 (3H, с, 3H-7), 2.04 (2H, м, 2H-3), 2.28 (2H, м, 2H-11), 2.40 (2H, м, 2H-12), 2.81 (1H, дд, J₁=5.2 Гц, J₂=11.8 Гц, H-4), 3.38 (2H, т, J=8.0 Гц, 2H-10), 4.21 (4H, м, 2H-15, H-5, H-6), 5.03 (1H, с, один из 2H-9), 5.05 (1H, с, один из 2H-9), 5.65 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 13.5 (кв, C-13), 21.7, (кв, C-7), 22.3 (т, C-3), 30.6, (т, C-12), 31.1 (т, C-11), 35.4 (C-15), 36.9 (д, C-4), 37.3 (т, C-10), 52.4, (д, C-6), 64.2 (т, C-15), 70.5 (д, C-5), 114.4 (т, C-7), 126.5 (д, C-2), 127.6 (с, C-1), 145.2 (с, C-8), 165.2, (с, C-16). HRMS: найдено 343.1084. (M⁺ C₁₆H₂₅ON³²S₃)⁺ расч. 343.1093).

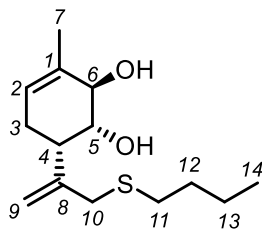
Методика получения (1R,5R,6S)-3-метил-2-(((R)-1-фенилэтил)амино)-6-(3-(пропилтио)проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ол (156a)



В круглодонную колбу поместили 123 мг (0.6 ммоль) p-TsOH·H₂O и 3 мл толуола. Затем при перемешивании добавили 121.2 мг (1 ммоль) (R)-1-фенилэтан-1-амин и 87 мг (0.4 ммоль) эпоксида **154**. Реакционную смесь кипятили 6 часов. По истечению времени раствор охладили и добавили 5 мл NaHCO₃ и 5 минут перемешивали. Затем органический слой отделили и сушили его над Na₂SO₄. После раствор отфильтровывали от осушителя, растворитель отгоняли в вакууме ротационного испарителя. Остаток хроматографировали на силикагеле. Элюент EtOAc/н-гексан (градиент от 0 до 100 %). Элюенты отгоняли в вакууме ротационного испарителя.

Выход: 35%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 0.98 (3H, т, J=7.3 Гц, 3H-13), 1.33 (3H, с, 3H-21), 1.57 (2H, м, 2H-12), 1.62 (3H, м, 3H-7), 1.92-1.98 (1H, м, один из 2H-3), 2.19-2.22 (1H, м, один из 2H-3), 2.38-2.48 (2H, м, 2H-11), 2.75 (1H, уш.с, H-6), 2.82 (1H, дд, J₁=11.8 Гц, J₂=2.4 Гц, H-4); 3.24 (2H, м, 2H-9), 3.95 (1H, кв, J=6.6 Гц, H-14), 3.99 (1H, с, H-5), 5.04 (1H, с, один из 2H-9), 5.06 (1H, с, один из 2H-9), 5.65 (1H, с, H-2), 7.31 (5H, м, H-16, H-17, H-18, H-19, H-20). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 13.4 (кв, C-13), 21.4 (кв, C-7), 22.4 (т, C-12), 27.6 (т, C-3), 32.9 (т, C-11), 36.7 (д, C-4), 37.6 (т, C-10), 51.7 (д, C-6), 56.3 (кв, C-21), 58.8 (д, C-5), 113.8 (т, C-9), 122.9 (д, C-14), 125.69 (д, C-2), 126.7 (д, C-16), 126.82 (д, C-17); 126.84 (д, C-18), 126.9 (д, C-19), 128.3 (д, C-20), 132.4 (с, C-1), 145.9 (с, C-8).

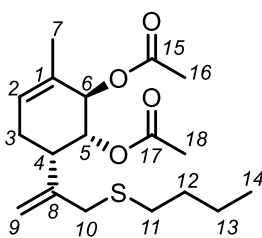
Методика получения (1R,2R,6S)-6-(3-(бутилтио)проп-1-ен-2-ил)-3-метилциклогекс-3-ен-1,2-диол (157)



В круглодонную колбу было добавлено 947.2 мг (8.4 ммоль) трет-бутилата калия и 10 мл метилового спирта. При перемешивании в колбу добавили 0.8 мл бутантиола и смесь перемешивалась в течение пяти минут. Затем добавили 1.67 г (6.7 ммоль) бромида **54** и реакционную смесь оставили на ночь. Затем растворитель отгоняли в вакууме ротационного испарителя. Остаток промывали насыщенным раствором хлорида натрия и этилацетата. После промывки органический слой сушили прокаленным сульфатом натрия, раствор отфильтровали от осушителя и растворитель отгоняли в вакууме ротационного испарителя. Остаток хроматографировали на силикагеле. Элюент EtOAc/н-гексан (градиент от 0 до 100 %). Элюенты отгоняли в вакууме ротационного испарителя.

Выход: 46%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{24.5} = -10$ (с 0.18, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.88 (3H, с, 3H-14), 1.35 (2H, м, 2H-13), 1.52 (2H, м, 2H-12), 1.80 (3H, с, 3H-7), 2.01 (1H, м, один из 2H-3), 2.23 (1H, м, один из 2H-3), 2.40 (2H, м, 2H-11), 2.74 (1H, дд, $J_1=4.8$ Гц, $J_2=11.0$ Гц, H-4), 3.19 (2H, д, $J=2.0$ Гц, 2H-10), 3.88 (1H, м, H-5), 3.90 (1H, м, H-6), 5.04 (2H, с, 2H-9), 5.63 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 13.6 (кв, C-14), 20.7 (кв, C-7), 21.9 (т, C-13), 25.2 (т, C-12), 30.6 (д, C-3), 31.0 (т, C-11), 37.1 (д, C-4), 37.2 (т, C-10), 71.6 (д, C-5), 72.0 (д, C-6), 114.4 (т, C-9), 125.0 (д, C-2), 131.8 (с, C-1), 145.1 (с, C-8). HRMS: найдено 256.1495 (M^+ ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2^{32}\text{S}$) $^+$ расч. 256.1492).

Методика получения (1R,2R,6S)-6-(3-(бутилтио)проп-1-ен-2-ил)-2-метилциклогекс-3-ен-1,2-диацетат (**158**)

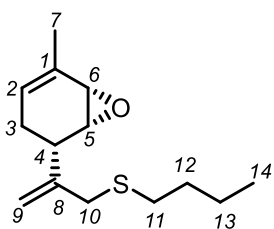


В коническую колбу было взвешенно 783 мг диола **157** и растворили его в 50 мл диэтилового эфира (предварительно пропущенного через прокаленный оксид алюминия). При перемешивании были добавлены 10.9 мг DMAP, 2.8 мл Ac_2O и 5 мл NEt_3 . Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов. По истечению времени к реакционной смеси добавили 30 мл этилацетата и 50 мл 25% раствора соляной кислоты. Органический слой отделили и добавили 50 мл 25% раствора соляной кислоты. Органический слой отделили и промыли 100 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Органический слой отделили и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель отгоняли в вакууме ротационного испарителя. Остаток хроматографировали на силикагеле. Элюент EtOAc/н-гексан (градиент от 0 до 100 %). Элюенты отгоняли в вакууме ротационного испарителя.

Выход: 70%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{24.5} = -28.6$ (с 0.37, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.86, (3H, т, $J=7.5$ Гц, 3H-14), 1.35 (2H, м, 2H-13), 1.49 (2H, м, 2H-12), 1.66 (3H, с, 3H-7), 1.97 (3H, с, 3H-

18), 2.07 (3H, с, 3H-16), 2.35 (4H, м, 2H-3, 2H-11), 2.86 (1H, дд, $J_1=5.1$ Гц, $J_2=11.1$ Гц, H-4), 3.18 (2H, с, 2H-10), 4.85 (1H, с, один из 2H-9), 4.94 (1H, с, один из 2H-9), 5.07 (1H, уш.с, H-6), 5.14 (1H, м, H-5), 5.78 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 13.5 (кв, C-14), 20.7 (кв, C-7), 20.9 (кв, C-18), 21.8 (кв, C-16), 21.9 (т, C-13), 25.5 (т, C-3), 30.5 (т, C-12), 31.1 (т, C-11), 35.1 (д, C-4), 37.8 (т, C-10), 69.6 (д, C-5), 70.4 (д, C-6), 113.9 (т, C-9), 127.7 (д, C-2), 128.5 (с, C-1), 143.7 (с, C-8), 169.6 (с, C-17), 169.9 (с, C-15). HRMS: найдено 326.1543 (M^+ ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4^{32}\text{S}$) $^+$ расч. 326.1546).

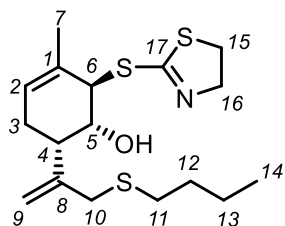
Методика получения (1S,5S,6R)-5-(3-бутилтио)проп-1-ен-2-ил)-2-метил-7-оксабицикло[4.1.0]-гепт-2-ен (159)



В круглодонную колбу на 50 мл взвесили 111.4 мг трет-бутилата натрия, который растворили в 10 мл толуола. Смесь нагревали до кипения. Затем через прямой холодильник при перемешивании было добавлено 100 мг диацетата **158**, растворенного в 10 мл толуола. Реакционную смесь кипятили в течение двух часов. После охлаждения смеси до комнатной температуры, в колбу добавляли 35 мл н-гексана и перемешивали раствор в течение нескольких минут. Затем раствор отфильтровывали от осадка. Растворитель отгоняли в вакууме ротационного испарителя.

Выход: 66%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.92 (3H, т, $J=7.3$ Гц, 3H-14), 1.42 (2H, м, 2H-13), 1.57 (2H, м, 2H-12), 1.92 (3H, м, 3H-7), 2.08 (2H, с, 2H-11), 2.45 (2H, м, 2H-3), 2.58 (1H, дд, $J_1=6.4$ Гц, $J_2=12.4$ Гц, H-4), 3.17 (1H, м, H-6), 3.26 (2H, кв, $J_1=14.1$ Гц, H-12), 3.50 (1H, д, $J=3.2$ Гц, H-5), 5.06 (1H, с, один из 2H-9), 5.19 (1H, с, один из 2H-9), 5.67 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 13.4 (кв, C-14), 21.3 (т, C-13), 21.4 (кв, C-7), 22.4 (т, C-12), 27.6 (т, C-3), 32.9 (т, C-11), 36.5 (д, C-4), 37.6 (т, C-10), 51.81 (д, C-6), 58.8 (д, C-5), 113.7 (т, C-9), 125.8 (д, C-2), 130.3 (с, C-1), 146.7 (с, C-8). HRMS: найдено 238.1387 (M^+ ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_1^{32}\text{S}_1$) $^+$ расч. 238.1386).

Методика получения (1R,2R,6S)-6-(3-(бутилтио)проп-1-ен-2-ил)-2-((465-дигидротиазол-2-ил)тио)-3-метилциклогекс-3-ен-1-ол (160)



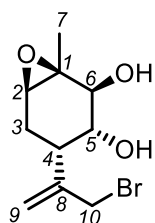
В круглодонную колбу поместили 32.65 мг трет-бутилата натрия и растворили его в 10 мл метилового спирта. Затем при перемешивании добавили 40.5 мг 4,5-дигидротиазол-2-тиола. По истечению пяти минут добавили 40 мг эпоксида **159** в растворе толуола и метанола. Реакционная смесь оставили на ночь. Затем растворитель отгоняли в вакууме ротационного испарителя. Остаток промывали насыщенным раствором хлорида натрия и этилацетата. После промывки органический слой сушили прокаленным сульфатом натрия, и растворитель отгоняли в вакууме ротационного испарителя. Остаток хроматографировали на

силикагеле. Элюент EtOAc/н-гексан (градиент от 0 до 100 %). Элюенты отгоняли в вакууме ротационного испарителя.

Выход: 70%. Желтое масло. $[\alpha]_D^{24} = -8.1$ (с 0.86, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 0.89 (3H, т, J=7.3 Гц, 3H-14), 1.3-1.44 (2H, м, 2H-13), 1.47-1.59 (2H, м, 2H-12), 1.82 (3H, с, 3H-7), 1.96-2.09 (1H, м, один из 2H-3), 2.22-2.37 (1H, м, один из 2H-3), 2.38-2.45 (2H, м, 2H-11), 2.83 (1H, дд, J₁=2.8 Гц, J₂=11.8 Гц, H-4), 3.11-3.24 (2H, м, 2H-10), 3.38 (2H, т, J=7.9 Гц, 2H-15), 4.15-4.26 (4H, м, H-6, H-5, 2H-16), 5.03 (1H, уш. с, один из 2H-9), 5.05-5.06 (1H, м, один из 2H-9), 5.64-5.70 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 13.6 (кв, C-14), 21.8 (кв, C-7), 25.0 (т, C-3), 30.7 (т, C-12), 31.1 (т, C-11), 35.3 (т, C-15), 36.9 (д, C-4), 37.2 (т, C-10), 52.4 (д, C-6), 64.1 (т, C-16), 70.7 (д, C-5), 114.1 (т, C-9), 126.7 (д, C-2), 127.7 (с, C-1), 145.1 (с, C-8), 165.2 (с, C-17). HRMS: найдено 357.1245(M⁺ (C₁₇H₂₇O₁N₁³²S₃)⁺ расч. 357.1249).

Получение (1S,2S,3R,4S,6R)-4-(3-бромопроп-1-ен-2-ил)-1-метил-7-оксабицикло[4.1.0]гептаны-2,3-диола (161)

К раствору эпоксида диола **14** (294.6 мг, 1.6 ммоль) в 15 мл 1,2-дихлорэтана добавили 427.15 мг (2.4 ммоль) *N*-бромсукцинимид и 350.9 мг (2.4 ммоль) ди-*трет*-бутилпероксида. Реакционную смесь кипятили в течение 1 часа. Затем растворитель отогнали, а маслообразный остаток очистили на хроматографической колонке с силикагелем. Элюент: этилацетат/н-гексан (градиент от 0 до 100% по объему).



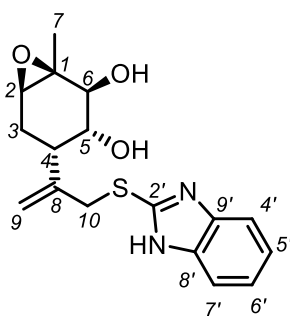
Выход: 60%. Коричневое масло. $[\alpha]_D^{23.5} = -11.4$ (с 0.56, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 1.46 (3H, с, 3H-7), 1.99 (1H, ддд, J₁=2.2 Гц, J₂=4.6 Гц, J₃=14.9 Гц, один из 2H-3), 2.1-2.16 (1H, м, один из 2H-3), 2.61 (1H, дд, J₁=4.8 Гц, J₂=11.4 Гц, H-4), 3.36 (1H, т, J=2.1 Гц, H-2), 3.68-3.70 (1H, м, H-6), 3.79 (1H, уш. с, H-5), 3.95 (1H, д, J=10.2 Гц, один из 2H-10), 4.03 (1H, д, J=10.2 Гц, один из 2H-10), 5.12 (1H, д, J=0.9 Гц, один из 2H-9), 5.40 (1H, с, один из 2H-9). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 21.9 (кв, C-7), 23.9 (т, C-3), 33.4 (д, C-4), 35.9 (т, C-10), 58.5 (с, C-1), 63.1 (д, C-2), 70.0 (д, C-6), 71.9 (д, C-5), 117.3 (т, C-9), 145.2 (с, C-8). HRMS: найдено 245.0174 (M⁺ (C₁₀H₁₅O₃⁷⁹Br)⁺; расч. 262.0199).

Взаимодействие (1S,2S,3R,4S,6R)-4-(3-бромопроп-1-ен-2-ил)-1-метил-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-2,3-диола (161) с различными гетероциклическими тиолами

В раствор *трет*-бутилата калия (0.7 ммоль) в 10 мл метанола добавили соответствующий гетероциклический тиол (1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-илтиол для получения **162a**, 5-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-илтиол – **162б**, 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-илтиол – **162з**, 1-метил-1*H*-имидазол-2-илтиол – **162в**, пиридин-4-тиол – **162е**, 4-гидрокси-6-пропилпиримидин-2-илтиол –

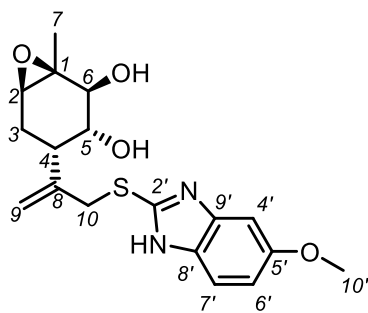
162д, пиридин-2-илтиол – **162г**, 1*H*-1,2,4-триазол-3-тиол – **162з**) (0.7 ммоль). После растворения тиола в метаноле бромид **161** (0.6 ммоль), растворенного в 5 мл метанола прикапывали к смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем растворитель упарили, и остаток очистили с помощью колоночной хроматографии с силикагелем. Элюент – этилацетат/н-гексан (от 0 до 100% от объема) или этанол/хлороформ (от 0 до 100% от объема).

(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(3-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-илтио)проп-1-ен-2-ил)-1-метил-7-оксабицикло[4.1.0]гептаны-2,3-диол (162а)



Выход: 42%. Белый порошок. $[\alpha]_D^{24} = +18.5$ (с 0.27, EtOH). $T_{\text{плав}} = 155.8-162.5^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) химические сдвиги в м.д. относятся к остаточному Me_4Si ((H) 0.0 м.д., (C) 0.0 м.д.): 1.46 (3H, с, 3H-7), 1.97 (1H, дд, $J_1 = 3.7$ Гц, $J_2 = 14.7$ Гц, один из 2H-3), 2.14-2.24 (1H, м, один из 2H-3), 2.63-2.72 (1H, м, H-4), 3.30 (1H, уш.с, H-2), 3.77 (1H, с, H-5), 3.83 (1H, д, $J = 3.2$ Гц, H-6), 3.93 (2H, кварт, $J = 3.9$ Гц, 2H-10), 4.99 (1H, с, один из 2H-9), 5.26 (1H, с, один из 2H-9), 7.15-7.23 (2H, м, H-5', H-6'), 7.45-7.52 (2H, м, H-4', H-7'). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$): 21.9 (кв, C-7), 24.9 (т, C-3), 35.7 (д, C-4), 38.0 (т, C-10), 59.1 (с, C-1), 62.5 (д, C-2), 70.7 (д, C-5), 72.9 (д, C-6), 114.2 (д, C-7', C-4'), 115.4 (т, C-9), 122.6 (д, C-5', C-6'), 139.2 (с, C-8', C-9'), 144.6 (с, C-8), 150.3 (с, C-2'). HRMS: найдено 219.1369 (M^+ , $(\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_1\text{N}_3)^+$; расч. 332.1366).

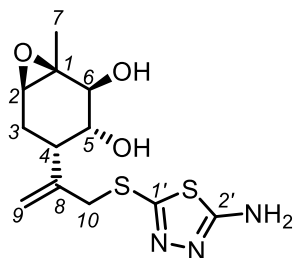
(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(3-(5-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-илтио)проп-1-ен-2-ил)-1-метил-7-оксабицикло[4.1.0]гептаны-2,3-диол (162б)



Выход: 46%. Белый порошок. $T_{\text{плав}} = 139.7^\circ\text{C}$ с послед. разложением. $[\alpha]_D^{25} = +16$ (с 0.25, EtOH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{d}^6\text{-DMSO}$): 1.28 (3H, с, 3H-7), 1.78 (1H, ддд, $J_1 = 14.3$ Гц, $J_2 = 4.8$ Гц, $J_3 = 1.5$ Гц, один из 2H-3), 2.06-2.16 (1H, м, один из 2H-3), 2.48-2.51 (1H, м, H-4), 3.12-3.14 (1H, м, H-2), 3.47 (1H, уш.с, H-6), 3.58 (1H, дд, $J_1 = 3$ Гц, $J_2 = 6.8$ Гц, H-5), 3.76 (3H, с, 3H-10'), 3.90 (1H, т, $J = 12.2$ Гц, один из 2H-10), 3.97-4.05 (1H, м, один из 2H-10), 4.70 (1H, д, $J = 6.9$ Гц, CH-6OH), 4.84 (1H, д, $J = 3.9$ Гц, CH-5OH), 4.94 (1H, уш.с, один из 2H-9), 5.12-5.16 (1H, м, один из 2H-9), 7.05 (1H, с, H-4'), 7.22 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, H-6'), 7.38 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, H-7'), 12.37 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{d}^6\text{-DMSO}$): 22.8 (кв, C-7), 24.9 (т, C-3), 35.1 (д, C-4), 37.4 (т, C-10), 55.8 (кв, C-10'), 57.8 (с, C-1), 60.5 (д, C-2), 70.3 (д, C-6), 72.9 (д, C-5), 100.9 (д, C-4'), 110.4 (д, C-6'), 114.4 (т, C-9), 118.1 (д, C-

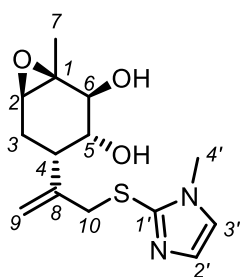
7'), 136.2 (с, C-8'), 138.4 (с, C-9'), 145.7 (с, C-8), 148.3 (с, C-2'), 155.8 (с, C-5'). HRMS: найдено 362.1299 (M^+ , $(C_{18}H_{22}O_4N_2^{32}S_1)^+$; расч. 362.1295).

(1S,2S,3R,4S,6R)-4-(3-(5-амино-1,3,4-гиадиазол-2-илтио)проп-1-ен-2-ил)-1-метил-7-оксабицикло[4.1.0]гептаны-2,3-диол (162ж)



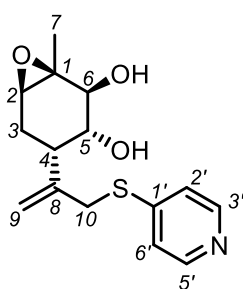
Выход: 24%. Желтое масло. $[\alpha]_D^{26.1} = +8$ (с 0.25, EtOH). Спектр ЯМР 1H ($CD_3OD/CDCl_3$): 1.37 (3H, с, 3H-7), 1.89-1.96 (1H, м, один из 2H-3), 2.07-2.15 (1H, м, один из 2H-3), 2.50-2.55 (1H, м, H-4), 3.25-3.28 (1H, м, H-2), 3.67-3.78 (4H, м, H-6, H-5, 2H-10), 4.96 (1H, с, один из 2H-9), 5.14 (1H, с, один из 2H-9). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): 21.5 (кв, C-7), 24.6 (т, C-3), 35.4 (д, C-4), 40.4 (т, C-10), 59.0 (с, C-1), 62.4 (д, C-2), 70.0 (д, C-5), 72.2 (д, C-6), 115.6 (т, C-9), 143.5 (с, C-8), 153.2 (с, C-1'), 170.0 (с, C-2').

(1S,2S,3R,4S,6R)-1-метил-4-(3-(1-метил-1H-имидазол-2-илтио)проп-1-ен-2-ил)-7-оксабицикло[4.1.0]гептаны-2,3-диол (162в)



Выход: 42%. Желтое масло. $[\alpha]_D^{25.5} = -9.2$ (с 0.26, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): 1.42 (3H, с, 3H-7), 1.85-1.90 (1H, м, один из 2H-3), 2.16-2.21 (1H, м, один из 2H-3), 2.49 (1H, дд, $J_1=4.4$ Гц, $J_2=10.9$ Гц, H-4), 3.29-3.31 (1H, м, H-2), 3.48 (1H, д, $J=14.2$ Гц, один из 2H-10), 3.58 (3H, уш. с, 3H-4'), 3.72 (1H, д, $J=14.2$ Гц, один из 2H-10), 3.82 (1H, д, $J=3.5$ Гц, H-6), 3.92-3.96 (1H, м, H-5), 4.84 (1H, с, один из 2H-9), 3.90 (1H, с, один из 2H-9), 6.86 (1H, уш. с, H-3'), 6.92-6.93 (1H, м, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): 21.8 (кв, C-7), 24.0 (т, C-3), 33.2 (кв, C-4'), 35.9 (д, C-4), 38.5 (т, C-10), 58.8 (с, C-1), 62.7 (д, C-6), 70.4 (д, C-5), 72.3 (д, C-6), 115.4 (т, C-9), 122.3 (д, C-3'), 128.6 (д, C-2'), 140.8 (с, C-1'), 144.6 (с, C-8). HRMS: найдено 295.1107 (M^+ ($C_{14}H_{20}O_3N_2^{32}S_1$) $^+$; расч. 296.1189).

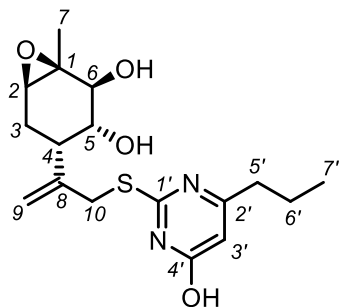
(1S,2S,3R,4S,6R)-1-метил-4-(3-(пиридин-4-илтио)проп-1-ен-2-ил)-7-оксабицикло[4.1.0]гептаны-2,3-диол (162е)



Выход: 45%. Желтое масло. $[\alpha]_D^{24.3} = -0.8$ (с 0.25, EtOH). Спектр ЯМР 1H (d^6 -DMSO): 1.28 (3H, с, 3H-7), 1.77 (1H, ддд, $J_1=14.5$ Гц, $J_2=4.8$ Гц, $J_3=1.8$ Гц, один из 2H-3), 2.04 (1H, ддд, $J_1=14.9$ Гц, $J_2=10.8$ Гц, $J_3=2.2$ Гц, один из 2H-3), 2.47-2.51 (1H, м, H-4), 3.12-3.14 (1H, м, H-2), 3.45 (1H, уш.с, H-6), 3.57 (1H, дд, $J_1=3.2$ Гц, $J_2=6.8$ Гц, H-5), 3.72 (1H, д, $J=14.6$ Гц, один из 2H-10), 3.82 (1H, д, $J=14.5$ Гц, один из 2H-10), 4.71 (1H, д, $J=6.8$, CH-6OH), 4.80 (1H,

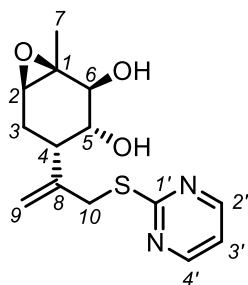
д, $J=4.3$ Гц, CH-5OH), 5.01 (1H, уш.с, один из 2H-9), 5.18 (1H, с, один из 2H-9), 7.23 (2H, дд, $J_1=1.6$ Гц, $J_2=4.3$ Гц, H-2', H-6'), 8.34 (2H, дд, $J_1=1.4$ Гц, $J_2=4.2$ Гц, H-5', H-3'). Спектр ЯМР ^{13}C (d^6 -DMSO): 22.4 (кв, C-7), 24.7 (т, C-3), 34.8 (д, C-4), 35.5 (т, C-10), 57.6 (с, C-1), 60.1 (д, C-2), 70.0 (д, C-5), 72.6 (д, C-6), 114.0 (т, C-9), 120.8 (д, C-6', C-2'), 144.3 (с, C-8), 148.4 (с, C-1'), 149.0 (д, C-5', C-3'). HRMS: найдено 293.1075 (M^+ , $(\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_1^{32}\text{S}_1)^+$; расч. 293.1080).

(1S,2S,3R,4S,6R)-4-(3-(4-гидрокси-6-пропилпиримидин-2-илтио)проп-1-ен-2-ил)-1-метил-7-оксабицикло[4.1.0]гептаны-2,3-диол (162д)



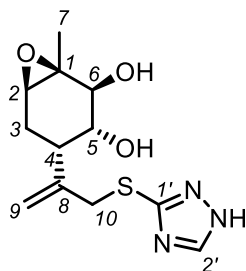
Выход: 33%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{24.4} = -1.5$ (с 0.26, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.93 (3H, т, $J=7.4$ Гц, 3H-7'), 1.44 (3H, уш.с, 3H-7), 1.63 (2H, кварт, $J=7.7$ Гц, 2H-6'), 1.98 (1H, дд, $J_1=5.1$ Гц, $J_2=15$ Гц, один из 2H-3), 2.11-2.17 (1H, м, один из 2H-3), 2.44 (2H, т, $J=7.4$ Гц, 2H-5'), 2.54 (1H, дд, $J_1=5.1$ Гц, $J_2=10.1$ Гц, H-4), 3.3 (1H, м, H-2), 3.75-3.78 (1H, м, H-6), 3.80-3.85 (2H, м, 2H-10), 3.89-3.93 (1H, м, H-5), 5.04 (1H, с, один из 2H-9), 5.42 (1H, с, один из 2H-9), 6.01 (1H, с, H-3'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 13.5 (кв, C-7'), 21.0 (т, C-6'), 21.4 (кв, C-7), 24.4 (т, C-3), 35.2 (т, C-10), 35.9 (д, C-4), 39.3 (т, C-5'), 59.0 (с, C-1), 62.6 (д, C-2), 70.4 (д, C-5), 71.8 (д, C-6), 107.8 (д, C-3'), 115.4 (т, C-9), 143.9 (с, C-8), 160.0 (с, C-1'), 164.9 (с, C-4'), 169.4 (с, C-2'). HRMS: найдено 351.1375 (M^+ , $(\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2^{32}\text{S}_1)^+$; расч. 352.1451).

(1S,2S,3R,4S,6R)-1-метил-4-(3-(пиримидин-2-илтио)проп-1-ен-2-ил)-7-оксабицикло[4.1.0]гептаны-2,3-диол (162г)



Выход: 24%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{24.8} = -13.6$ (с 0.28, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.45 (3H, уш.с., 3H-7), 1.97 (1H, ддд, $J_1=2.1$ Гц, $J_2=4.8$ Гц, $J_3=14.8$ Гц, один из 2H-3), 2.19 (1H, ддд, $J_1=2.2$ Гц, $J_2=11.0$ Гц, $J_3=16.2$ Гц, один из 2H-3), 2.52 (1H, дд, $J_1=4.8$ Гц, $J_2=11.3$ Гц, H-4), 3.34-3.35 (1H, м, H-2), 3.77-3.79 (1H, м, H-5), 3.81 (2H, уш.с, 2H-10), 3.82-3.84 (1H, м, H-6), 5.0 (1H, с, один из 2H-9), 5.45 (1H, с, один из 2H-9), 6.96 (1H, т, $J=4.8$ Гц, H-3'), 8.47 (1H, с, H-4' или H-2'), 8.48 (1H, с, H-2' или H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 21.8 (кв, C-7), 23.6 (т, C-3), 35.0 (т, C-10), 35.5 (д, C-4), 58.7 (с, C-1), 63.1 (д, C-2), 70.6 (д, C-5), 71.8 (д, C-6), 114.3 (т, C-9), 116.6 (д, C-3'), 144.4 (с, C-8), 157.2 (д, C-4', C-2'), 171.7 (с, C-1'). HRMS: найдено 293.0953 (M^+ , $(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2^{32}\text{S}_1)^+$; расч. 294.1033).

(1S,2S,3R,6R)-4-(3-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)проп-1-ен-2-ил)-1-метил-7-оксабицикло[4.1.0]гептаны-2,3-диол (162з)



Выход: 38%. Белый порошок. $[\alpha]_D^{22.5} = -1.4$ (с 0.28, EtOH). $T_{\text{плав}} = 140.6^\circ\text{C}$ с послед. разложением. Спектр ЯМР ^1H (d^6 -ацетон): 1.33 (3H, с, 3H-7), 1.85 (1H, ддд, $J_1=14.5$ Гц, $J_2=4.6$ Гц, $J_3=1.7$ Гц, один из 2H-3), 2.14-2.19 (1H, м, один из 2H-3), 2.59-2.63 (1H, м, H-4), 3.21 (1H, м, H-2), 3.68-3.70 (1H, м, H-5), 3.73 (1H, уш. д, $J=3.3$ Гц, H-6), 3.83-3.92 (2H, м, 2H-10), 4.97 (1H, уш. с, один из 2H-9), 5.16 (1H, уш. с, один из 2H-9), 8.28 (1H, уш. с, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (d^6 -ацетон): 22.4 (C-7), 25.6 (C-3), 35.9 (д, C-4), 38.6 (т, C-10), 58.8 (с, C-1), 62.3 (д, C-2), 71.5 (д, C-5), 73.7 (д, C-6), 114.6 (т, C-9), 146.6 (с, C-8). HRMS: найдено 282.0911 (M^+ , $(\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3^{32}\text{S}_1)^+$; расч. 283.0985).

Выводы

1. Показано, что при взаимодействии (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диацетата, содержащего 5,6-транс-диаксиальные ацетатные группы, с *трет*-бутилатом натрия при кипячении в толуоле или диоксане происходит внутримолекулярное замещение с образованием эпоксидного цикла. Обнаружено, что реакция протекает стереоспецифично, при этом наблюдается нестандартный стереохимический результат – образование эпоксида с (4*S*,5*R*,6*R*) конфигурацией, которая соответствует замыканию эпоксида с предшествующим омылением ацетатной группы, расположенной в пятом положении (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диацетата.
2. Показано, что (4*S*,5*R*,6*S*)-*пара*-мента-1,8-диен 5,6-эпоксид проявляет характерную для винильных эпоксидов региоселективность в реакциях с нуклеофилами, таким образом, являясь подходящим промежуточным соединением в синтезе С-6 производных. Благодаря этому подходу, впервые получено 24 аналога Проттремина, включая *S*-, *N*- и *O*-содержащие производные. Отметим, что для *O*-производных побочным процессом является раскрытие (4*S*,5*R*,6*S*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-эпоксида по механизму S_N2'.
3. Разработан и осуществлен синтез аналогов Проттремина, модифицированных по положениям С-6 и С-10, включающий стадию радикального бромирования (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола с последующим введением в реакцию нуклеофильного замещения по 10-му положению атома углерода, ацилированием гидрокси-групп, с последующей реакцией с *трет*-бутилатом натрия и дальнейшим нуклеофильным замещением с раскрытием эпоксидного цикла. По аналогичному двухстадийному синтезу впервые были получены восемь производных (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол-1,2-эпоксида, активного метаболита Проттремина, модифицированных по 10-му атому углерода.
4. Изучение противопаркинсонической активности синтезированных производных и аналогов Проттремина и (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол 1,2-эпоксида в Лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН показало, что ряд соединений проявляет существенную противопаркинсоническую активность. В частности, аналог Проттремина, полученный заменой гидроксильной группы в положении С-6 атома углерода в молекуле Проттремина на 1*H*-1,2,4-триазол-3-тио фрагмент, в дозе 1 мг/кг (активная доза Проттремина 20 мг/кг) способен не только увеличить двигательную активность, выраженную в увеличении дистанции движения, времени двигательной активности и скорости движения у мышей, которым вводили нейротоксин 1-метил-4-

фенил-1,2,3,6-тетрагидропирозин (МФТП), но и способствовать восстановлению дофаминовых нейронов, поврежденных нейротоксином.

Список литературы

-
- 1 Lamptey, R.N.L., Chaulagain, B., Trivedi, R., Gothwal, A., Layek, B., Singh, J. A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – V.23. – P. 1851.
 - 2 Ding, C., Wu, Y., Chen, X., Chen, Y., Wu, Z., Lin, Z., Kang, D., Fang, W., Chen, F. Global, regional, and national burden and attributable risk factors of neurological disorders: The Global Burden of Disease study 1990–2019. // *Front. Public Health.* – 2022. – V.10.
 - 3 Dorsey, E.R., Sherer, T., Okun, M.S., Bloem, B.R. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. // *J. Parkinsons dis.* – 2018. – V.8. – P. S3–S8.
 - 4 Ball, N., Teo, W.-P., Chandra, S., Chapman, J. Parkinson's Disease and the Environment. // *Front. Neurol.* – 2019. – V.10. – 218.
 - 5 Kalia, L.V., Lang, A.E. Parkinson's disease. // *Lancet.* – 2015. – V.386. – P. 896–912.
 - 6 Blesa, J., Foffani, G., Dehay, B., Bezard, E., Obeso, J.A. Motor and non-motor circuit disturbances in early Parkinson disease: Which happens first? // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2022. – V.23. – P. 115–128.
 - 7 Whitfield, A.C., Moore, B.T., Daniels, R.N. Classics in Chemical Neuroscience: Levodopa. // *ACS Chem. Neurosci.* – 2014. – V.5. – P. 1192–1197.
 - 8 Poewe, W., Mahlknecht, P. Pharmacologic Treatment of Motor Symptoms Associated with Parkinson Disease. // *Neurol. Clin.* – 2020. – V.38, №2. – P. 255–267.
 - 9 Armstrong, M.J., Okun, M.S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease A Review // *JAMA.* – 2020. – V.323, №6. – P. 548–560.
 - 10 Kakkar, A.K., Dahiya, N. Management of Parkinson's disease: Current and future pharmacotherapy. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2015. – V.750. – P. 74–81.
 - 11 Chopra, B., Dhingra, A.K. Natural products: A lead for drug discovery and development. // *Phytother. Res.* – 2021. – V.35. – P. 4660–4702.
 - 12 Bui, T.T., Nguyen, T.H. Natural product for the treatment of Alzheimer's disease. // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* – 2017. – V.28, №5. – P. 413–423.
 - 13 Javed, H., Azimullah, S., Meeran, M.F.N., Ansari, S.A., Ojha, S. Neuroprotective Effects of Thymol, a Dietary Monoterpene Against Dopaminergic Neurodegeneration in Rotenone-Induced Rat Model of Parkinson's Disease. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – V.20. – 1538.
 - 14 Zielińska-Błajet, M., Feder-Kubis, J., Monoterpenes and Their Derivatives—Recent Development in Biological and Medical Applications. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V.21. – P. 7078.

-
- 15 de Alvarenga, J.F. R., Genaro, B., Costa, B.L., Purgatto, E., Manach, C., Fiamoncini, J. Monoterpenes: current knowledge on food source, metabolism, and health effects. // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2023. – V.63, №10. – P.1352-1389.
- 16 Bui, T.T., Nguyen, T.H. Natural product for the treatment of Alzheimer's disease. // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* – 2017. – V.28, №5. – P. 413-423.
- 17 Volcho, K.P., Laev, S.S., Ashraf, G.M., Aliev, G., Salakhutdinov, N.F. Application of Monoterpenoids and their Derivatives for Treatment of Neurodegenerative Disorders. // *Curr. Med. Chem.* – 2018. – V. 25, №39. – P. 5327-5346.
- 18 de Lucena, J. D., Gadelha-Filho, C.V.J., da Costa, R.O., *et al.* L-linalool exerts a neuroprotective action on hemiparkinsonian rats. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2020. – V.393. – P. 1077–1088.
- 19 Anis, E., Zafeer, M.F., Firdaus, F., Islam, S.N., Khan, A.A., Hossain, M.M. Perillyl Alcohol Mitigates Behavioural Changes and Limits Cell Death and Mitochondrial Changes in Unilateral 6-OHDA Lesion Model of Parkinson's Disease Through Alleviation of Oxidative Stress. // *Neurotox. Res.* – 2020. – V.38, №2. – P. 461-477.
- 20 Jayaraj, R.L., Azimullah, S., Parekh, K.A., Ojha, S.K., Beiram, R. Effect of citronellol on oxidative stress, neuroinflammation and autophagy pathways in an in vivo model of Parkinson's disease. // *Heliyon.* – 2022. – V.8. - e11434.
- 21 Tian, L.-L., Zhou, Z., Zhang, Q., Sun, Y.-N., Li, C.-R., Cheng, C.-H., Zhong, Z.-Y., Wang, S.-Q. Protective Effect of ($\pm$) Isoborneol Against 6-OHDA-Induced Apoptosis in SH-SY5Y Cells. // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2007. – V.20, №6. – P. 1019-1032.
- 22 Azimullah, S., Jayaraj, R.L., Nagoor Meeran, M.F., Jalal, F.Y., Adem, A., Ojha, S., Beiram, R. Myrcene Salvages Rotenone-Induced Loss of Dopaminergic Neurons by Inhibiting Oxidative Stress, Inflammation, Apoptosis, and Autophagy. // *Molecules.* – 2023. – V.28. – 685.
- 23 Eddin, L.B., Azimullah, S., Jha, N.K., Nagoor Meeran, M.F., Beiram, R., Ojha, S. Limonene, a Monoterpene, Mitigates Rotenone-Induced Dopaminergic Neurodegeneration by Modulating Neuroinflammation, Hippo Signaling and Apoptosis in Rats. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V.24. – 5222.
- 24 Nourmohammadi, S., Yousefi, S., Manouchehrabadi, M., Farhadi, M., Azizi, Z., Torkaman-Boutorabi, A. Thymol protects against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in in vivo and in vitro model of Parkinson's disease via inhibiting oxidative stress. // *BMC complement. med. ther.* – 2022. – V.22. – 40.

-
- 25 Hamzehloei, L., Rezvani, M.E., Rajaei, Z. Effects of carvacrol and physical exercise on motor and memory impairments associated with Parkinson's disease. // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2019. -V.77, №7. – P. 493-500.
- 26 Rekha, K.R., Sivakamasundari, R.I. Geraniol Protects Against the Protein and Oxidative Stress Induced by Rotenone in an In Vitro Model of Parkinson's Disease. // *Neurochem. Res.* – 2018. – V.43, №10. – P. 1947-1962.
- 27 Jukic, M., Politeo, O., Maksimovic, M., Milos, M., Milos, Ml. In Vitro acetylcholinesterase inhibitory properties of thymol, carvacrol and their derivatives thymoquinone and thymohydroquinone. // *Phytother. Res.* – 2007. – V.21, №3. – P. 259-261.
- 28 Melo, F.H., Moura, B.A., Sousa, D.P., Vasconcelos, S.M., Macedo, D.S., Fonteles, M.M. et al. Antidepressant-like effect of carvacrol (5-Isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement of dopaminergic system. // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2011. – V.25, №3. – P. 362-367.
- 29 Bigdeli, Y., Asle-Rousta, M., Rahnema, M. Effects of limonene on chronic restraint stress-induced memory impairment and anxiety in male rats. // *Neurophysiology.* – 2019. – V.51. – P. 107–113.
- 30 Piccinelli, A.C., Santos, J.A., Konkiewitz, E.C., Oesterreich, S.A., Formagio, A.S., Croda, J., Ziff, E.B., Kassuya, C.A. Antihyperalgesic and antidepressive actions of (R)-(+)-limonene, α -phellandrene, and essential oil from *Schinus terebinthifolius* fruits in a neuropathic pain model. // *Nutr. Neurosci.* – 2015. – V.18. – P. 217–224.
- 31 Ardashov, O.V., Pavlova, A.V., Il'ina, I.V., Morozova, E.A., Korchagina, D.V., Karpova, E.V., Volcho, K.P., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov, N.F. Highly Potent Activity of (1R,2R,6S)-3-Methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol in Animal Models of Parkinson's Disease. // *J. Med. Chem.* – 2011. – V.54. – P. 3866–3874.
- 32 Valdmana, E., Kapitsa, I., Ivanova, E., Voronina, T., Ardashov, O., Volcho, K., Khazanov, V., Salakhutdinov, N. Evolution of anti-parkinsonian activity of monoterpenoid (1R,2R,6S)-3- methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol in various in vivo models // *Eur. J. Pharmacol.* – 2017. – V.815. – P. 351–363.
- 33 База клинических исследований в России, <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/581>
- 34 Ardashov, O. V., Pavlova, A. V., Korchagina, D. V., Volcho, K. P., Tolstikova, T. G., Salakhutdinov, N. F. Antiparkinsonian activity of some 9-N-, O-, S- and C-derivatives of 3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. - V.21, №5. – P. 1082-1087.

- 35 Ardashov, O.V., Pavlova, A.V., Mahato, A.K., Sidorova, Yu., Morozova, E.A., Korchagina, D.V., Salnikov, G.E., Genaev, A.M., Patrusheva, O.S., Li-Zhulanov, N., Tolstikova, T.G., Volcho, K.P., Salakhutdinov N. A novel small molecule supports the survival of cultured dopamine neurons and may restore the dopaminergic innervation of the brain in the MPTP mouse model of Parkinson's disease // ACS Chem. Neurosci. – 2019. – V. 10, N 10. – P. 4337-4349.
- 36 Il'ina, I.V., Volcho, K.P., Korchagina, D.V., Barkhash, V.A., Salakhutdinov, N.F. Reactions of Allyl Alcohols of the Pinane Series and of their Epoxides in the Presence of Montmorillonite Clay. // Helv. Chim. Acta. – 2007. – V.90, № 2. – P. 353-368.
- 37 Ardashov, O.V., Il'ina, I.V., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Unusual α -hydroxyaldehyde with a cyclopentane framework from verbenol epoxide. // Mendelev Comm. – 2007. – V.17, №5. – P. 303-305.
- 38 Hee Jin Kim Liang Su Heejung Jung Sangho Koo Selective Deoxygenation of Allylic Alcohol: Stereocontrolled Synthesis of Lavandulol. // Org. Lett. – 2011. – V.13, №10. – P. 2682–2685.
- 39 Ardashov, O.V., Pavlova, A.V., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov, N.F. (4S,5R,6R)-*para*-Mentha-1,8-dien-5,6-diol Is a New Highly Effective Anticonvulsant Agent. // Doklady Biological Sciences. – 2009. – V.429, №1. – P. 494-496.
- 40 Ardashov, O.V., Zarubaev, V.V., Shtro, A.A., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Kiselev, O.I. Antiviral Activity of 3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol and its Derivatives Against Influenza A(H1N1)2009 Virus. // Lett. Drug Des. Discov. – 2011. – V.8. – P. 375-380.
- 41 Толстикова, Т.Г., Павлова, А.В., Долгих М.П., Ильина, И.В., Ардашов, О.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол в качестве анальгезирующего средства // Патент России №2409351.2009 Бюл.№2
- 42 Tolstikova, T.G., Pavlova, A.V., Morozova, Ye.A., Ardashov, O.V., Il'ina, I.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Tolstikov, G.A. A Highly Effective Antiparkinsonian Drug of a New Structural Type. // Dokl. Biol. Sci. – 2010. – V.433, №1. – P. 398-399.
- 43 Galbiati, A., Zana, A., Borsari, C., Persico, M., Bova, S., Tkachuk, O., Corfu, A.I., Tamborini, L., Basilico, N., Fattorusso, C., et al. Role of Stereochemistry on the Biological Activity of Nature-Inspired 3-Br-Acivicin Isomers and Derivatives. // Molecules. – 2023. – V.28. – 3172.
- 44 Elder, F.C.T., Feil, E.J., Snape, J., Gaze, W.H., Kasprzyk-Hordern, B. The role of stereochemistry of antibiotic agents in the development of antibiotic resistance in the environment. // Environ. Int. – 2020. – V.139. – 105681.

-
- 45 Ardashov, O.V., Pavlova, A.V., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov, N.F. 3-Methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol: the Importance of Functional Groups for Antiparkinsonian Activity. // *Med. Chem.* – 2013. – V.9. – P. 731-739.
- 46 O. V. Ardashov, A. M. Genaev, I. V. Il'ina, D. V. Korchagina, K. P. Volcho, and N. F. Salakhutdinov Hydrogenation and Conformational Analysis of (1*R*,2*R*,6*S*)-3-Methyl-6-(1-methylethenyl)cyclohex-3-ene-1,2-diol. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2010. – V.46, №12. – P. 1786-1789.
- 47 Fernández-Mateos, A., Herrero Teijón, P., Rubio González, R. Radical reactions on pinene-oxide derivatives induced by Ti(III). // *Tetrahedron.* – 2011. – V.67, №49. – P. 9529-9534.
- 48 Martínez, A.R., Morales, L.P., Ojeda, E.D., Rodríguez, M.C., Rodríguez-García, I. The Proven Versatility of Cp₂TiCl. // *J. Org. Chem.* – 2021. – V. 86, №2. – P. 1311–1329.
- 49 Salvador, J.A.R., Leitão, A.J.L., Sá e Melo, M.L., Hanson, J.R. Hydrazine hydrate induced reductive cleavage of α,β -epoxy ketones: an efficient procedure for the preparation of β -hydroxy ketones. // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46, № 7. – P. 1067-1070.
- 50 Elamparuthi, E., Fellay, C., Neuburger, M., Gademann, K. Total Synthesis of Cyrneine **A**. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – V.51. – P. 4071–4073.
- 51 Santamarta, F., Vilas, M., Tojo, E., Fall, Y. Synthesis and properties of novel chiral imidazolium-based ionic liquids derived from carvone. // *RSC Adv.* – 2016. – V.6. – P. 31177.
- 52 Bulliard, M., Balme, G., Goré, J. Selective synthesis of *trans*- and *cis*-*p*-mentha-1,8-dien-5-ol from *trans*-verbenol. // *Synthesis.* – 1988. – V.1988, №12. – P. 972-975.
- 53 Brenna, E., Fuganti, C., Gatti, F.G., Perego, M., Serra, S. Enzyme-mediated preparation of enantioenriched forms of *trans*- and *cis*-*p*-menthan-1,8-dien-5-ol. // *Tetrahedron: Asymmetry.* -2006. – V.17. – P.792–796.
- 54 Nakamaura, A., Nakada, M. Allylic oxidations in natural product synthesis. // *Synthesis.* – 2013. – V.45. – P. 1421–1451.
- 55 Mlochowski, J., Wójtowicz-Mlochowska, H. Developments in synthetic application of selenium (IV) oxide and organoselenium compounds as oxygen donors and oxygen-transfer agents. // *Molecules.* – 2015. – V.20. – P. 10205–10243.
- 56 Dethe, D.H., Dherange, B.D., Das, S., Srivastava, A. Bioinspired enantioselective total syntheses of antibacterial callistrilones enabled by double S_N2' cascade. // *Chem. Commun.* – 2022. – V.58. – P. 5474-5477.

-
- 57 De Angelis, M., Primitivo, L., Lizzio, F., Agostinelli, S., et al. Total stereocontrolled synthesis of a novel pyrrolizidine iminosugar. // *Carbohydrate Research*. – 2022. – V. 511. – P. 108484.
- 58 Rajkumar, S., Clarkson, G.J., Shipman, M. Regio- and Stereocontrolled Synthesis of 3-Substituted 1,2-Diazetidines by Asymmetric Allylic Amination of Vinyl Epoxide // *Org. Lett.* – 2017. – V.19, №8. – P. 2058–2061.
- 59 Vinylepoxides in Organic Synthesis / Olofsson, B., Somfai, P. // *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis* // Yudin, A.K. Eds. - Wiley-VCH: Weinheim, 2006. – P. 315-347.
- 60 He, J., Ling, J., Chiu, P. Vinyl Epoxides in Organic Synthesis. // *Chem. Rev.* – 2014. – V.114. – P. 8037–8128.
- 61 Zhang, P., Morken, J.P. Catalytic Enantioselective Allylation of Dienals through the Intermediacy of Unsaturated π -Allyl Complexes. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V.131, №35. – P. 12550–12551.
- 62 Josa-Cullere, L., Pretsch, A., Pretsch, D., Moloney, M.G. Antibacterial Mimics of Natural Products by Side-Chain Functionalization of Bicyclic Tetramic Acids. // *J. Org. Chem.* – 2018. – V.83. – P. 10303–10317.
- 63 Trost, B.M., Koester, D.C., Sharif, E.U. Ruthenium-Catalyzed Multicomponent Reactions: Access to α -Silyl- β -Hydroxy Vinylsilanes, Stereodefined 1,3-Dienes, and Cyclohexenes // *Chem. Eur. J.* – 2016. – V.22. – P. 2634 – 2638.
- 64 Ohara, M., Ikeda, A., Nakajima, A., Ōno, T., Noguchi, Y., Watanabe, A., Hirose, T., Sunazuka, T. Towards the total synthesis of aurodiox: Preparation of the key hemiacetal-lactone // *Tetrahedron Lett.* – 2021. – V.66. – P. 152799.
- 65 Ohara, M., Ikeda, A., Nakajima, A., Ōno, T., Noguchi, Y., Watanabe, A., Hirose, T., Sunazuka, T. Towards the total synthesis of aurodiox: Preparation of the key hemiacetal-lactone // *Tetrahedron Lett.* – 2021. – V.66. – P. 152799.
- 66 Li, J., Wu, T., Song, X., Zheng, Y., Meng, J., Qin, Q., Liu, Y., Zhao, D., Cheng, M. Studies on asymmetric total synthesis of (-)- β -hydrastine via a chiral epoxide ring-opening cascade cyclization strategy. // *RSC Adv.* – 2020. – V. 10. – P. 18953.
- 67 Dong, H.-B., Yang, M.-Y., Liu, B., & Wang, M.-A. Concise stereoselective total synthesis of (+)-muricatacin and (+)-epi-muricatacin. // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2014. – V.16, №8. – P. 847–853.
- 68 Mack, D.J., Njardarson, J.T. Syntheses and Structural Confirmations of Members of a Heterocycle-Containing Family of Labdane Diterpenoids. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – V.52. – P. 1543 – 1547.

- 69 Oxidations / Wong, O.A., Nettles, B., Shi, Y. // Carbohydrates – Tools for Stereoselective Synthesis // Kwabena Boysen, M.M. Eds. - Wiley-VCH, 2013. – P. 321-350.
- 70 Shi, Y. Organocatalytic Asymmetric Epoxidation of Olefins by Chiral Ketones. // Acc. Chem. Res. – 2004. – V. 37. – P. 488-496.
- 71 Sartori, S.K., Miranda, I.L., Nogueira Diaz, M.A., Diaz-Muñoz, G. Sharpless Asymmetric Epoxidation: Applications in the Synthesis of Bioactive Natural Products Mini-Reviews in Organic Chemistry. // Mini-Rev. Org. Chem. – 2021. – V. 18, № 5. – P. 606-620.
- 72 Bressin, R.K., Osman, S., Pohorilets, I., Basu, U., Koide, K. Total Synthesis of Meayamycin B. // J. Org. Chem. – 2020. – V.85. – P. 4637–4647.
- 73 Nicolaou, K.C., Bellavance, G., Buchman, M., Pulukuri, K.K. Total Syntheses of Disorazoles A1 and B1 and Full Structural Elucidation of Disorazole B1. // J. Am. Chem. Soc. – 2017. – V.139. – P. 15636-15639.
- 74 Nicolaou, K.C., Krieger, J., Murhade, G.M., *et al.* Streamlined Symmetrical Total Synthesis of Disorazole B1 and Design, Synthesis, and Biological Investigation of Disorazole Analogues. // J. Am. Chem. Soc. – 2020. – V.142. – P. 15476–15487.
- 75 Padhi, B., Reddy, G.S., Mallampudi, N.A., Choudhury, U.M., Mohapatra, D.K. CuBr₂-catalyzed diastereoselective allylation: total synthesis of decytospolides A and B and their C6-epimers. // Org. Biomol. Chem. – 2020. – V.18. – P. 2685.
- 76 Amenós, L., Trulli, L., Nóvoa, L., Parra, A., Tortosa, M. Stereospecific Synthesis of α -Hydroxy-Cyclopropylboronates from Allylic Epoxides. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2019. – V.58, №10. – P. 3188-3192.
- 77 Mori, K., Osada, K., Amaike, M. Mammalian blood odorant and chirality: synthesis and sensory evaluation by humans and mice of the racemate and enantiomers of *trans*-4,5-epoxy-(*E*)-2-decenal. // Tetrahedron: Asymmetry. – 2015. – V.26, №15-16. – P. 861-867.
- 78 Okazaki, S., Senda, K., Tokuta, A., Inagaki, M., Kamaike, K., Ota, K., Miyaoka, H. Total Synthesis of Marine Polyketide Plakortone Q. // Chem. Pharm. Bull. – 2024. – V.72. – P. 179–185.
- 79 Bilgi, Y., Kuş, M., Artok, L. Palladium-catalysed regio- and stereoselective arylation of γ,δ -epoxy- α,β - unsaturated esters and amides by sodium tetraaryl borates. // Org. Biomol. Chem. – 2020. – V.18, №32. – P. 6378-6383.
- 80 Han, W.-B., Zhai, Y.-J., Zhang, R., Gong, X.-S., Li, J.-Q., Xu, G., Lei, X., Du, L., Gao, J.-M. Tricrilactones A–H, Potent Antiosteoporosis Macrolides with Distinctive Ring Skeletons from *Trichocladium crispatum*, an Alpine Moss-Associated Fungus. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2023. – V.62, №15. – P. e202300773.

-
- 81 Chung, W.-j., Carlson, J.S., Vanderwal, C.D. General Approach to the Synthesis of the Chlorosulfolipids Danicalipin A, Mytilipin A, and Malhamensilipin A in Enantioenriched Form. // J. Org. Chem. – 2014. – V.79, №5. – P. 2226–2241.
- 82 Ueki, T., Kinoshita, T. Stereoselective synthesis and structure of butalactin and lactone II isolated from *Streptomyces* species. // Org. Biomol. Chem. – 2004. – V.2. – P. 2777-2785.
- 83 Meninno, S., Lattanzi, A. Epoxides: Small Rings to Play with under Asymmetric Organocatalysis // ACS Org. Inorg. Au. – 2022. – V.2, №4. – P. 289–305.
- 84 Moir, M., Danon, J.J., Reekie, T.A., Kassiou, M. An overview of late-stage functionalization in today's drug discovery // Expert Opin. Drug Dis. – 2019. – V.14, №11. – P. 1137-1149.
- 85 Karcz, D., Matwijczuk, A., Kamiński, D., Creaven, B., Ciszkowicz, E., Lecka-Szlachta, K., Starzak, K. Structural Features of 1,3,4-Thiadiazole-Derived Ligands and Their Zn(II) and Cu(II) Complexes Which Demonstrate Synergistic Antibacterial Effects with Kanamycin. // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – V. 21. – 5735.
- 86 Li, D., Wang, J., Yu, S., Ye, S., Zou, W., Zhang, H., Chen, J. Highly regioselective ring-opening of epoxides with amines: a metal- and solvent-free protocol for the synthesis of β -amino alcohols // Chem. Commun. – 2020. V.56. – P. 2256-2259.
- 87 Haldón, E., Nicasio, M.C., Pérez, P.J. Copper-catalysed azide–alkyne cycloadditions (CuAAC): an update // Org. Biomol. Chem. – 2015. – V.13. – P. 9528-9550.
- 88 Wang, D., Gao, S. Sonogashira coupling in natural product synthesis // Org. Chem. Front. – 2014. – V.1. – P. 556-566.
- 89 Vala, D.P., Vala, R.M., Patel, H.M. Versatile Synthetic Platform for 1,2,3-Triazole Chemistry // ACS Omega. – 2022. – V.7, №42. – P. 36945–36987.
- 90 Liu, Y.-H., Liu, Q.-S., Zhang, Z.-H. Amberlyst-15 as a new and reusable catalyst for regioselective ring-opening reactions of epoxides to β -alkoxy alcohols // J. Mol. Catal. A: Chem. – 2008. – V.296, №1-2. – P. 42 – 46.
- 91 AlShimemeri, S., Di Luca, D.G., Fox, S.H. MPTP Parkinsonism and Implications for Understanding Parkinson's Disease // Mov. Disord. Clin. Pract. – 2021. – V.9, №1. – P. 42–47.
- 92 Kotlyarova, A., Podturkina, A.V., Pavlova, A.V., Gorina, D.S., Lastovka, A.V., Ardashov, O.V., Rogachev, A.D., Izyurov, A.E., Arefieva, A.B., Kulikov, A.V., Tolstikova, T.G., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Sidorova, Y. A Newly Identified Monoterpenoid-Based Small Molecule Able to

Support the Survival of Primary Cultured Dopamine Neurons and Alleviate MPTP-Induced Toxicity *In Vivo* // *Molecules*. – 2022. – V.27. – P. 8286.

93 Gorina, D.S., Lastovka, A.V., Rogachev, A.D., Podturkina, A.V., Pavlova, A.V., Ardashov, O.V., Li-Zhulanov, N.S., Tolstikova, T.G., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Pharmacokinetics and Dose Proportionality Study of a Novel Antiparkinsonian Agent, a 1*H*-1,2,4-Triazol-3-ylthio-conjugate of Prottremine // *Molecules*. – 2024. – V.29, №18. – P. 4498.

94 Подтуркина А.В., Котлярова А.А., Павлова А.В., Сидорова Ю., Толстикова Т.Г., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. 2-((1*H*-1,2,4-Триазо-3-ил)тио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ол в качестве противопаркинсонического средства Заявка 2022124048, приоритет от 12.09.2022, Патент 2 798 171, Бюл. № 16, опубликовано: 29.05.2023.

95 Kumar, S.S., Kavitha, H.P. Synthesis and Biological Applications of Triazole Derivatives – A Review // *Mini-Rev. Org. Chem.* – 2013. – V. 10, №1. – P. 40-65.

96 Uppadhyay, R.K., Kumar, A., Teotia, J., Singh, A. Multifaceted Chemistry of Tetrazole. Synthesis, Uses, and Pharmaceutical Applications // *Russ. J. Org. Chem.* – 2022. – V.58. – P. 1801-1811.

97 Pharmacological Significance of Triazoles and Tetrazoles in Neurodegenerative Disease: An Overview / Gupta, P., Sharma, A. // *N-Heterocycles Synthesis and Biological Evaluation*// Ameta, K.L., Kant, R., Penoni, A., Maspero, A., Scapinello, L. Eds. - Springer Nature Singapore, 2022. – P. 355-393.

98 Li, Q., Yang, H., Mo, J., Chen, Y., Wu, Y., Kang, C., Sun, Y., Sun, H. Identification by shape-based virtual screening and evaluation of new tyrosinase inhibitors // *PeerJ*. – 2018. - e4206.

99 Vittorio, S., Adornato, I., Gitto, R., Peña-Díaz, S., Ventura, S., De Luca, L. Rational design of small molecules able to inhibit α -synuclein amyloid aggregation for the treatment of Parkinson's disease // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* – 2020. – V.35, №1. – P. 1727-1735.

100 Ranjbar, S., Shahvaran, P.-s., Edraki, N., Khoshneviszadeh, M., Darroudi, M., Sarrafi, Y., Hamzehloueian, M., Khoshneviszadeh, M. 1,2,3-Triazole-linked 5-benzylidene (thio)barbiturates as novel tyrosinase inhibitors and free-radical scavengers // *Arch Pharm.* – 2020. - e2000058.

101 Can, N.Ö., Osmaniye, D., Levent, S., Sağlık, B.N., İnci, B., Ilgın, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A. Synthesis of New Hydrazone Derivatives for MAO Enzymes Inhibitory Activity // *Molecules*. – 2017. – V. 22. – 1381.

102 Di Pietro, O., Alencar, N., Esteban, G., Viayna, E., Szałaj, N., Vázquez, J., Juárez-Jiménez, J., Sola, I., Pérez, B., Solé, M., Unzeta, M., Muñoz-Torrero, D., Luque, F.J. Design, synthesis and biological evaluation of N -methyl- N -[(1,2,3-triazol-4-yl)alkyl]propargylamines as novel monoamine oxidase B inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24, №20. – P. 4835–4854.

-
- 103 Zanato, C., Cascio, M. G., Lazzari, P., Pertwee, R., Testa, A., Zanda, M. Tricyclic Fused Pyrazoles with a 'Click' 1,2,3-Triazole Substituent in Position 3 Are Nanomolar CB1 Receptor Ligands // *Synthesis*. – 2015. – V.47. – P. 817 – 826.
- 104 Zhou, B., Li, X., Li, Y., Xu, Y., Zhang, Z., Zhou, M. *et al* Discovery and Development of Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinone Derivatives as General Inhibitors of Bcl-2 Family Proteins // *ChemMedChem*. – 2011. – V.6, №5. – P. 904-921.
- 105 Rathi, A.K., Syed, R., Shin, H.-S., Patel, R.V. Piperazine derivatives for therapeutic use: a patent review (2010-present). // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2016. – V.26, №7. – P. 777–797.
- 106 Balahbib, A., El Omari, N., El Hachlafi, N., Lakhdar, F., el Menyiy, N., Salhi, N., Naceiri Mrabti, H., Bakrim, S., Zengin, G., Bouyahya, A. Health beneficial and pharmacological properties of p-cymene // *Food Chem. Toxicol.* – 2021. – V.153. – P. 112259.
- 107 Il'ina, I.V., Volcho, K.P., Korchagina, D.V., Barkhash, V.A., Salakhutdinov, N.F. Synthesis of Optically Active, Cyclic α -Hydroxy Ketones and 1,2-Diketones from Verbenone Epoxide // *Helv. Chim. Acta*. – 2006. – V. 89. – P. 507 – 514.

*Приложение 1. Противопаркинсоническая активность**Лабораторные животные и модели, используемые для изучения
противопаркинсонической активности*

В исследовании использовались самцы мышей линии C57Bl/6 и СВ-1 массой 25-30 гр. Животные размещались группами по восемь-десять мышей в прозрачных пластиковых клетках со слоем опилок при температуре окружающей среды (22-24°C) и искусственном освещении с фиксированным 12-часовым циклом свет-темнота. Все мыши имели свободный доступ к корму и воде. Все эксперименты на животных проводились в соответствии с требованиями законодательством Российской Федерации и Директивой Совета Европейского Сообщества от 24 ноября 1986 г. (86/609/ЕЕС).

Модель болезни Паркинсона, вызванной нейротоксином МФТП

Противопаркинсоническая активность изучалась на модели болезни Паркинсона, основанной на нейротоксине МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин). МФТП вводили внутрибрюшинно мышам линии C57Bl/6 каждые 2 часа в 8 часовой период в течение одного дня в дозе 20 мг/кг. В общей сложности было введено четыре дозы МФТП, как описано в [1]. Через 24 часа после последнего введения нейротоксина МФТП проводили исследование двигательной активности животных в тесте «открытое поле» и «на вешалке». Исследуемые соединения растворяли в физиологическом растворе, содержащем 0.5% Tween 80, непосредственно перед использованием и вводились мышам, которым ранее вводили нейротоксин, внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг за два часа до тестирования. Эффективность исследуемых соединений оценивалась с помощью теста «открытое поле», выполняемого в течение 2 минут с помощью прибора Tru Scan (US) через 2 часа после введения исследуемого соединения, регистрируя основные маркеры локомоторной и исследовательской активности: время локомоторной активности (с) и расстояние перемещения (см). Также эффективность соединений оценивали с помощью теста «вешалка». Тест с вешалкой обычно используется для оценки силы и координации передних конечностей. Тест проводился, как описано ранее [2] с некоторым изменением оценок. Животное помещали так, чтобы передние лапы свисали с точки, расположенной на полпути через горизонтальную перекладину. За положением тела животного наблюдали в течение 120 секунд и оценивали следующим образом:

0-Падает в течение 10 секунд;

1-Подтягивается к перекладине одной передней лапой;

2-Прицепляется к перекладине двумя передними лапами;

3-Подтягивается на перекладине двумя передними лапами и одной задней лапой;

4-Подтягивания всеми четырьмя лапами;

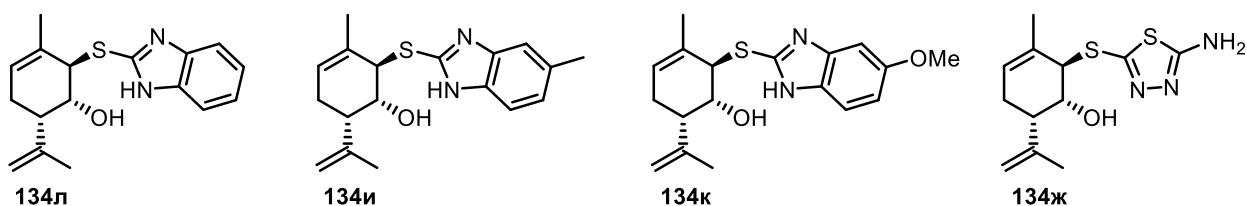
5-Подтягивается всеми четырьмя лапами плюс хвост, обернутый вокруг перекладины, пытается забраться на перекладину

6-Активное бегство к концу перекладины и достижение угла;

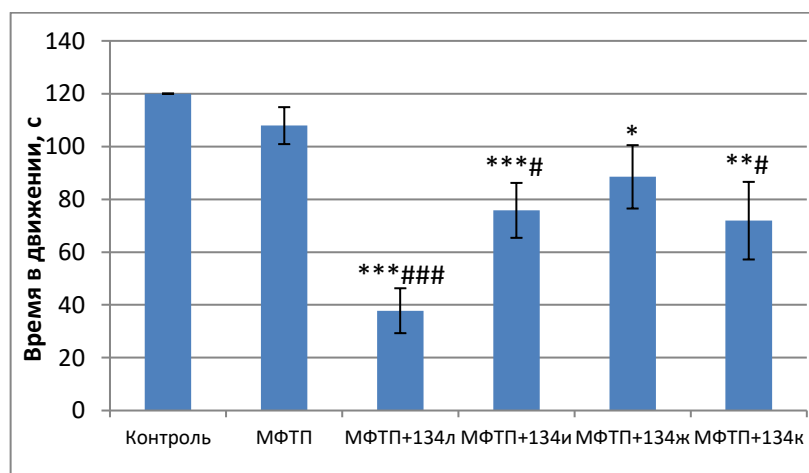
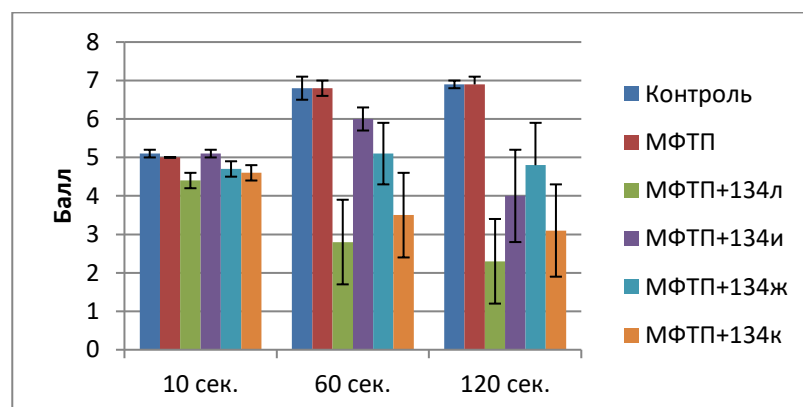
7-Достигает вершины вешалки.

Также оценивалось общее время движения и моменты замирания в течение 120 секунд.

Приложение 2. Противопаркинсоническая активность соединений **134л,и,к,ж** в тесте «вешалка»

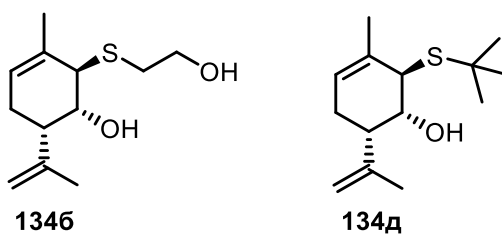


Тест «Вешалка»

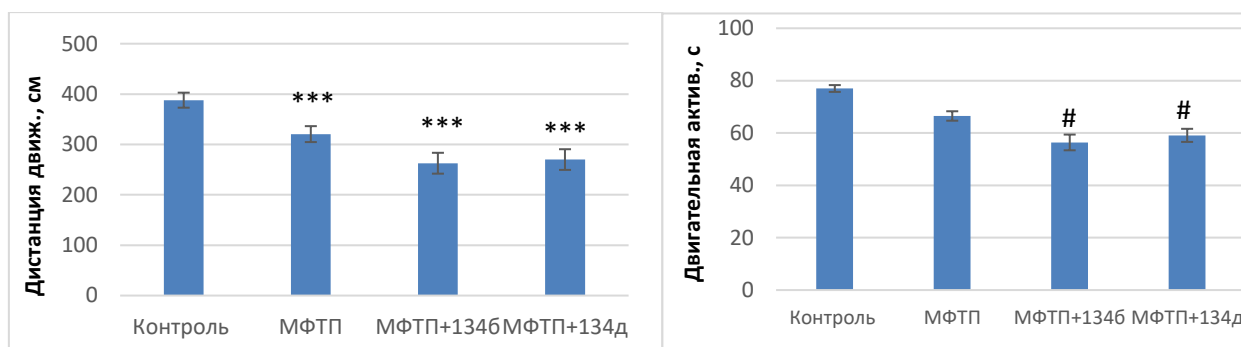


* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ достоверность по сравнению с гр. МФТП; # $P < 0.05$; ## $P < 0.01$; ### $P < 0.001$ достоверность по сравнению с контрольной группой

Приложение 3. Противопаркинсоническая активность соединений **1346,д** в тесте «открытое поле».

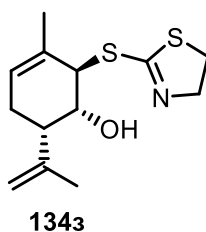


Тест «Открытое поле»

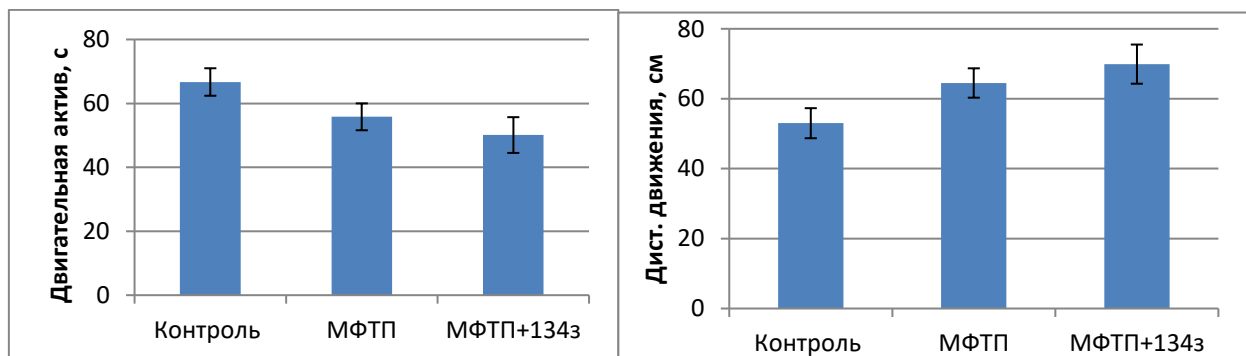


*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 достоверность по сравнению с гр. МФТП; #P<0.05; ##P<0.01; ###P<0.001 достоверность по сравнению с контрольной группой

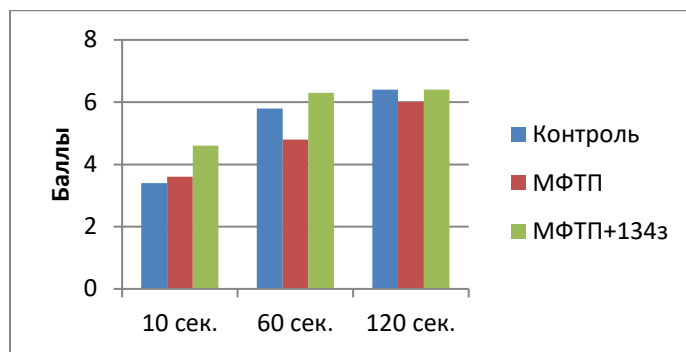
Приложение 4. Противопаркинсоническая активность соединений **134з** в тесте «открытое поле» и «вешалка».



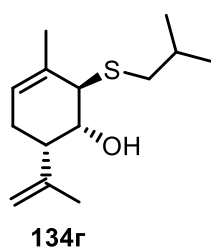
Тест «Открытое поле»



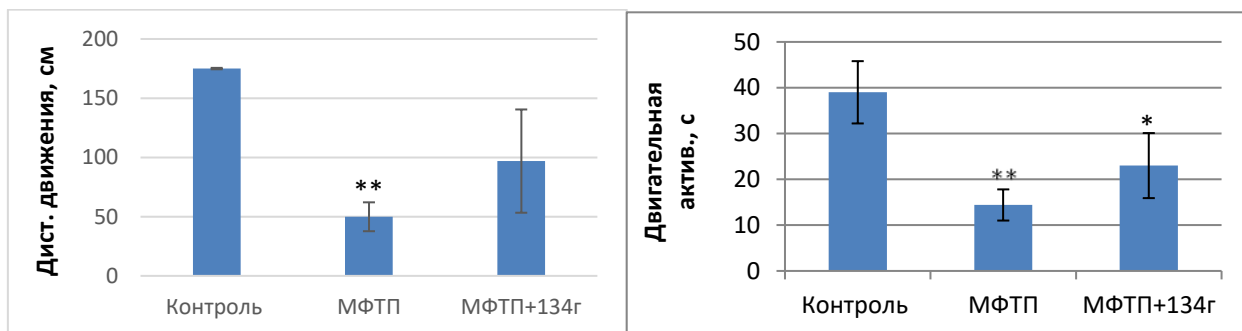
Тест «Вешалка»



Приложение 5. Противопаркинсоническая активность соединений **134г** в тесте «открытое поле».

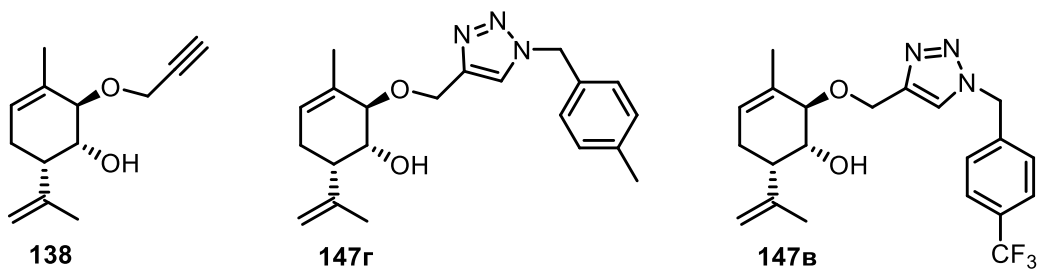


Тест «Открытое поле»

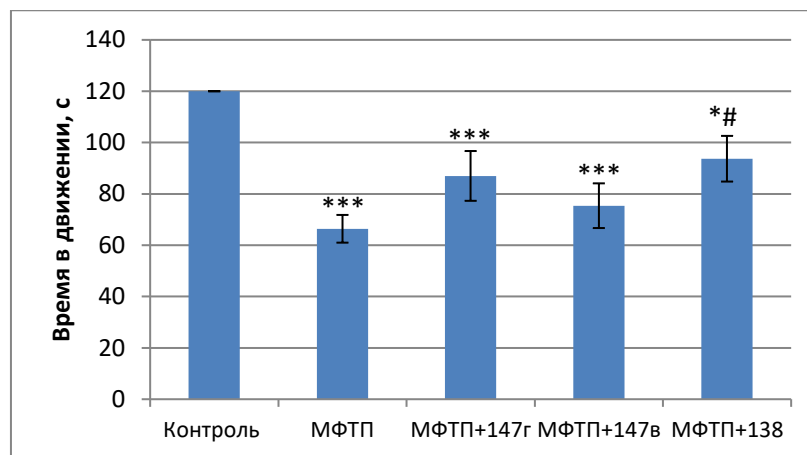


* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ достоверность по сравнению с гр. МФТП;

Приложение 6. Противопаркинсоническая активность соединений **138**, **147г,в** в тесте «вешалка».

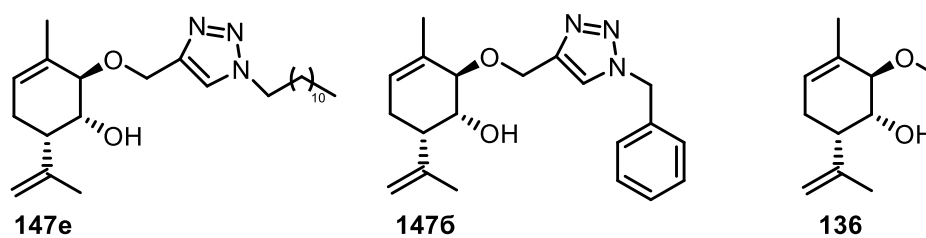


Тест «Вешалка»

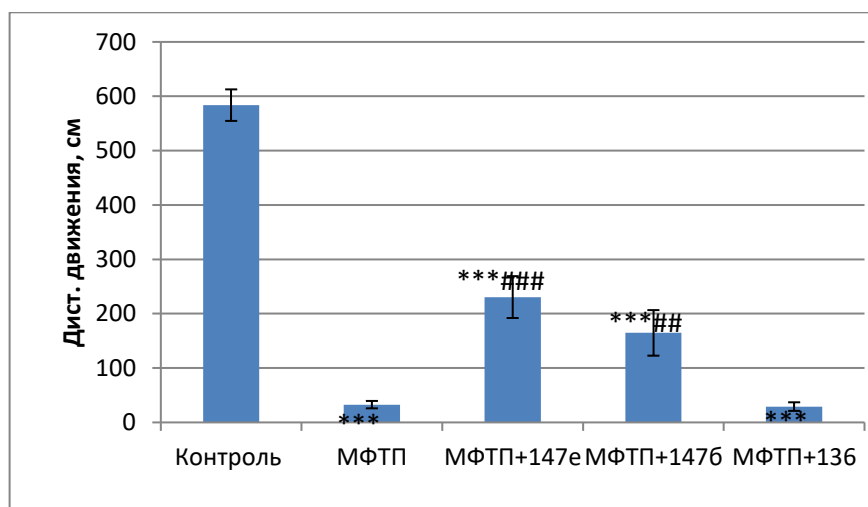


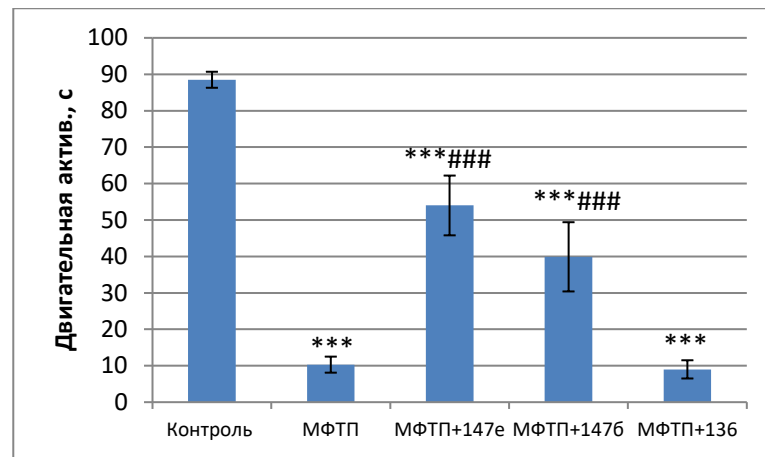
* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ достоверность по сравнению с гр. МФТП; # $P < 0.05$; ## $P < 0.01$; ### $P < 0.001$ достоверность по сравнению с контрольной группой

Приложение 7. Противопаркинсоническая активность соединений **147e, б, 136** в тесте «открытое поле» и «вешалка».



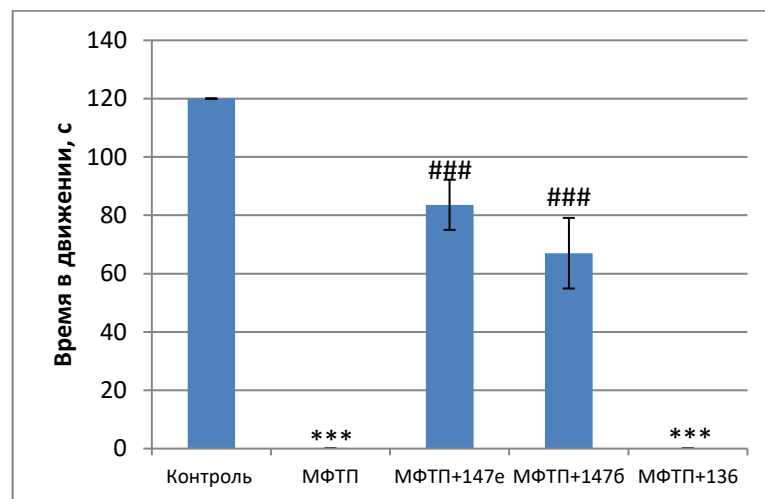
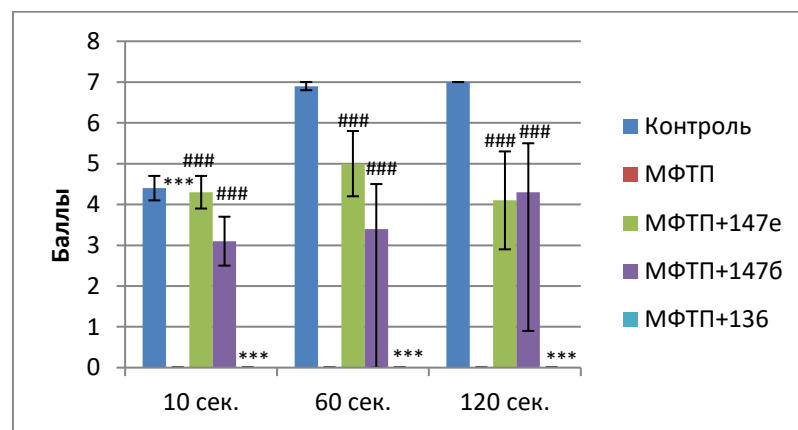
Тест «Открытое поле»





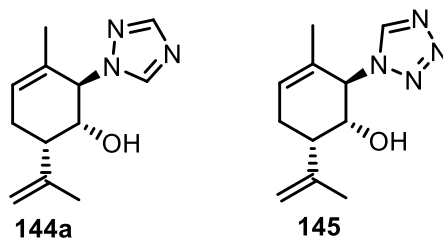
* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ достоверность по сравнению с гр. МФТП; # $P < 0.05$; ## $P < 0.01$; ### $P < 0.001$ достоверность по сравнению с контрольной группой

Тест «Вешалка»

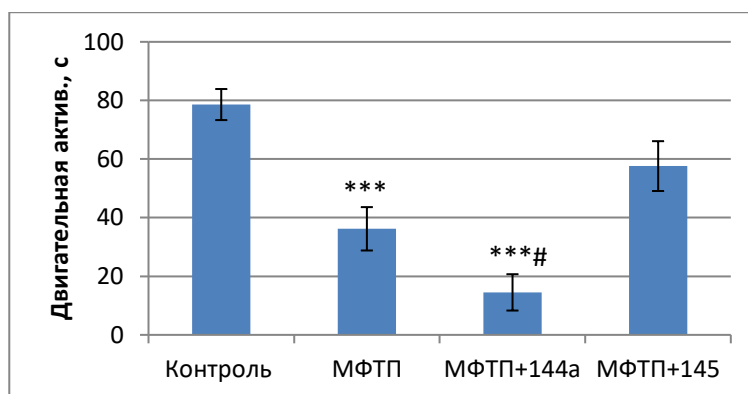
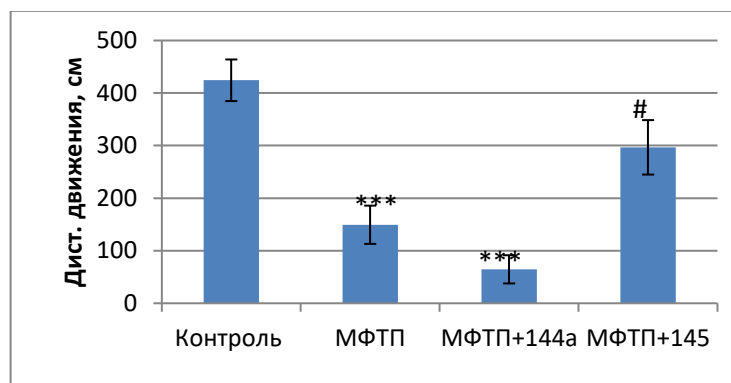


* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ достоверность по сравнению с гр. МФТП; # $P < 0.05$; ## $P < 0.01$; ### $P < 0.001$ достоверность по сравнению с контрольной группой

Приложение 8. Противопаркинсоническая активность соединений **144a** и **145** в тесте «открытое поле» и «вешалка»

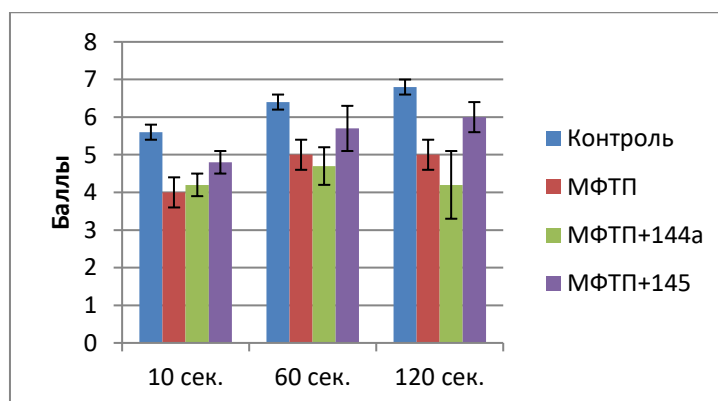


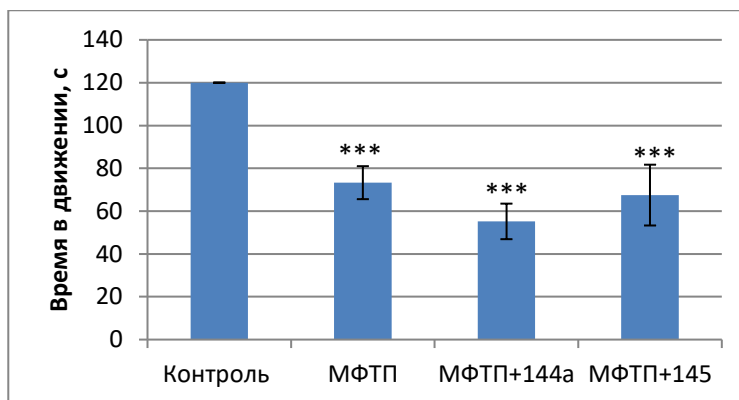
Тест «Открытое поле»



*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 достоверность по сравнению с гр. МФТП; #P<0.05; ###P<0.01; ####P<0.001 достоверность по сравнению с контрольной группой

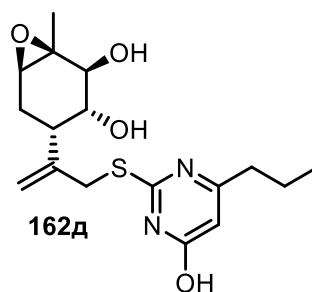
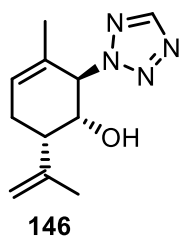
Тест «Вешалка»



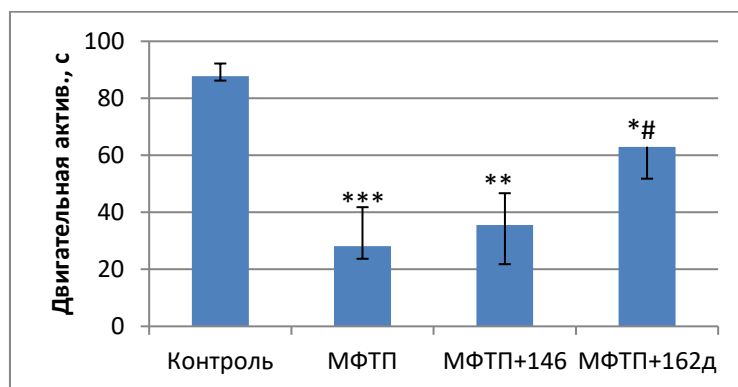
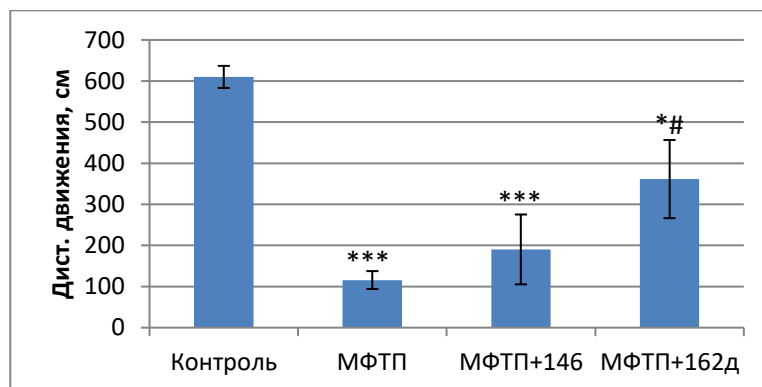


* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ достоверность по сравнению с гр. МФТП;

Приложение 9. Противопаркинсоническая активность соединений **146** и **162д** в тесте «открытое поле» и «вешалка»

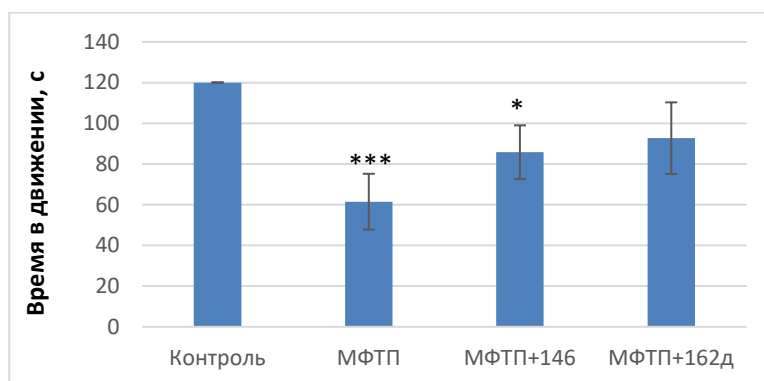
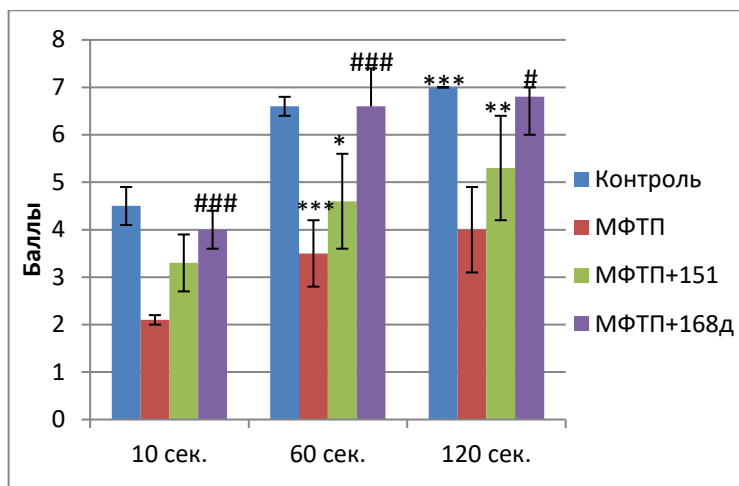


Тест «Открытое поле»



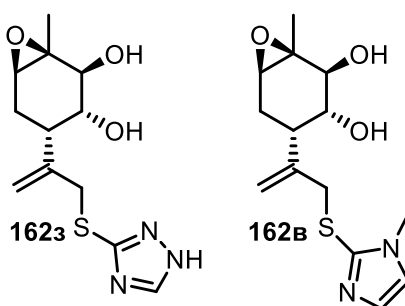
* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ достоверность по сравнению с гр. МФТП; # $P < 0.05$; ## $P < 0.01$; ### $P < 0.001$ достоверность по сравнению с контрольной группой

Тест «Вешалка»

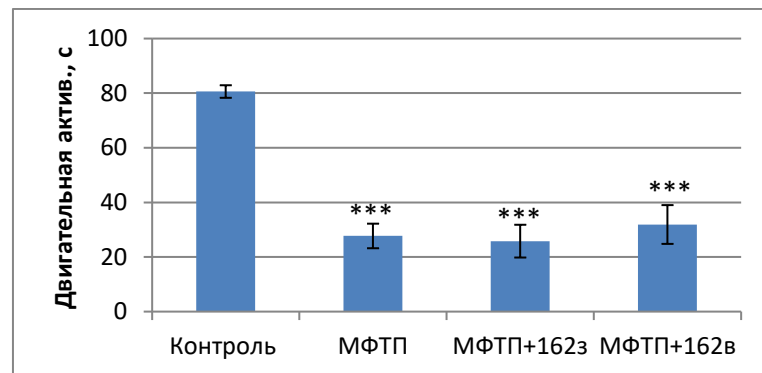
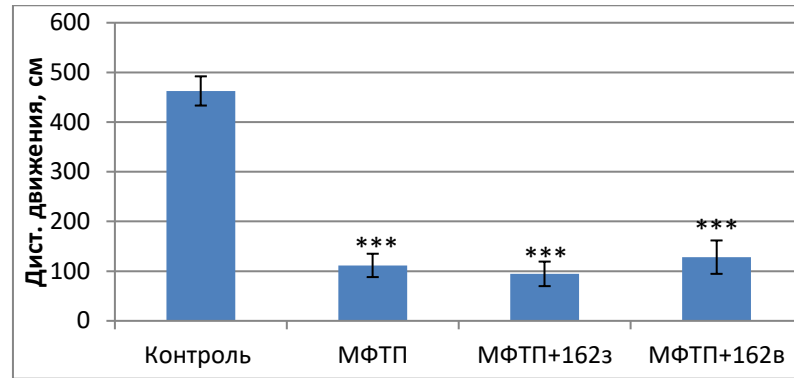


* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ достоверность по сравнению с гр. МФТП; # $P < 0.05$; ### $P < 0.01$; #### $P < 0.001$ достоверность по сравнению с контрольной группой

Приложение 10. Противопаркинсоническая активность соединений **162з**, **162в** в тесте «открытое поле» и «вешалка»

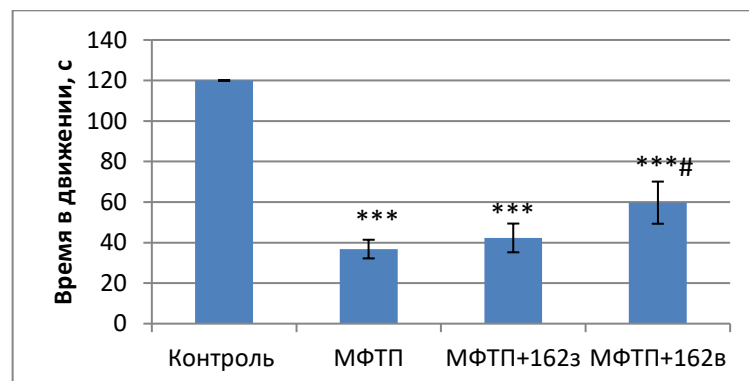
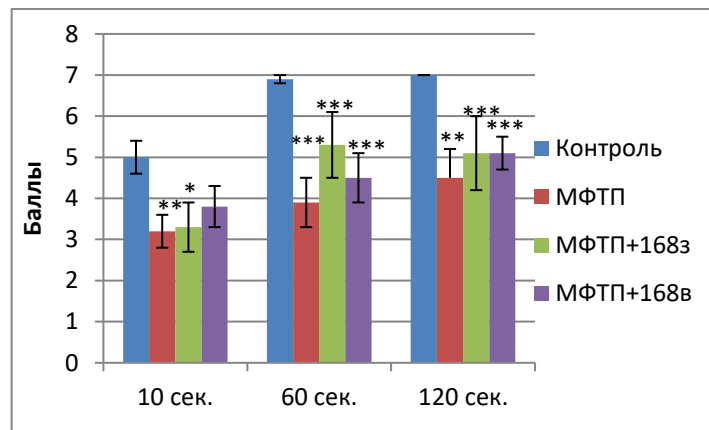


Тест «Открытое поле»



* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ достоверность по сравнению с гр. МФТП; # $P < 0.05$; ## $P < 0.01$; ### $P < 0.001$ достоверность по сравнению с контрольной группой

Тест «Вешалка»



*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 достоверность по сравнению с гр. МФТП; #P<0.05; ##P<0.01; ###P<0.001 достоверность по сравнению с контрольной группой

¹ Jackson-Lewis, V., Przedborski, S. Protocol for the MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. // Nat. Protoc. – 2007. – V. 2. – P. 141–151.

² Mätlik, K., Võikar, V., Vilenius, C., Kuleshkaya, N., Andressoo, J.-O. Two-Fold Elevation of Endogenous GDNF Levels in Mice Improves Motor Coordination without Causing Side-Effects. // Sci. Rep. – 2018. – V. 8. – 11861.