

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского
отделения Российской академии наук»
(ФИЦ Коми НЦ УрО РАН)

На правах рукописи



КОЛЕГОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА

**ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕРПЕНОФЕНОЛЫ: СИНТЕЗ,
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, АНТИОКСИДАНТНАЯ,
БАКТЕРИЦИДНАЯ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ**

1.4.3. – Органическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор РАН
Чукичева Ирина Юрьевна

Сыктывкар - 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ПРИРОДНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ ФЕНОЛЫ:	
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ БРОМ И	11
АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	
1.1 Природные и синтетические фенольные соединения	11
1.1.1 Структурное разнообразие и биологические свойства природных фенольных соединений	12
1.1.2 Полусинтетические терпенофенолы: примеры, биологическая активность и перспективы применения	15
1.2 Бромзамещенные фенолы	20
1.2.1 Способы получения бромзамещенных фенолов	21
1.2.2 Применение бромзамещенных фенолов в органическом синтезе	31
1.2.3 Биологическая активность бромзамещенных фенолов	33
1.3 Алкилзамещенные фенолы: способы получения и практическое применение	37
ГЛАВА 2 СИНТЕЗ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТЕРПЕНОФЕНОЛОВ	47
(ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)	
2.1 Синтез бромпроизводных терпенофенолов	47
2.1.1 Бромирование моногидроксиизоборнилбензолов	49
2.1.2 Бромирование дигидроксиизоборнилбензолов	52
2.2 Синтез полиокситерпенобензолов	55
2.2.1 Метоксипроизводные изоборнилфенолов как стартовые соединения для синтеза полиокситерпенофенолов	55
2.2.2 Алкилирование пирокатехина и резорцина β -пиненом	57
2.3 Синтез новых арилпроизводных изоборнил- и борнилфенолов в условиях реакции Сузуки	65
2.4 Биологическая активность синтезированных соединений	68
2.4.1 Антиоксидантные свойства и эритротоксичность	68
2.4.2 Бактерицидная и фунгицидная активность	73
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	78
3.1 Общая информация	78
3.2 Стартовые терпенофенолы и их характеристики	79

3.3 Общие методики синтеза производных терпенофенолов и характеристики полученных соединений	81
3.3.1 Бромирование изоборнилфенолов	81
3.3.2 Синтез метоксипроизводных и реакции их деметилирования	88
3.3.3 Реакции алкилирования дигидроксибензолов β -пиненом	91
3.3.4 Синтез арилпроизводных терпенофенолов	95
ВЫВОДЫ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	101
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Регулирование окислительных процессов является очень важным инструментом как в медицинской сфере, так и в производственных технологиях. Эти задачи решают вещества – антиоксиданты, которые обладают способностью взаимодействовать с активными формами кислорода и ингибировать их нежелательное действие. Большинство эффективных антиоксидантов представляют собой фенольные соединения, к которым относятся природные полифенолы, синтетические алкилфенолы и их функциональные производные. Синтетические алкилфенолы являются ценными химическими соединениями, их применяют как промежуточные продукты для синтеза полифункциональных антиоксидантов, а также как химические добавки и стабилизаторы к полимерным материалам, маслам и топливам. Производные пирогаллола, пирокатехина и гидрохинона используются в пищевой промышленности благодаря их антиоксидантным свойствам и низкой токсичности.

Природные фенольные соединения являются одной из наиболее многочисленных групп: к ней относится более 8000 химических веществ различной структуры, в том числе флавоноиды, токоферолы, производные оксикоричных кислот, ксантоны, стильбены, танины и лигнаны. В основном фенолы содержатся в растениях, где участвуют во многих процессах роста, развития и защиты. Присутствие фенольных соединений нередко обуславливает лекарственные свойства некоторых растений. Однако фармакологические исследования и дальнейшее применение природных соединений в качестве лекарственных препаратов зачастую ограничены из-за технологических проблем, связанных с выделением и очисткой их из природных источников. Поэтому синтез аналогов природных биорегуляторов и их химическая модификация является одним из наиболее перспективных методов получения новых биологически активных соединений.

Введение в молекулу фенолов различных функциональных групп, таких как алкильные, арильные, бром- и оксисодержащие, значительно расширяет спектр их биологической активности, а также увеличивает возможности использования в органическом синтезе. Особого внимания заслуживают терпеноиды, в том числе и

бициклические монотерпеноиды, как фармакофорные компоненты биологически активных молекул. Известно, что соединения с бицикло[2.2.1]гептановой структурой, к числу которых относятся изоборнилфенолы, находят применение в медицине для лечения респираторных заболеваний, обладая антимикробными и противовирусными свойствами. В основе наблюдаемых эффектов лежат такие механизмы, как прямая нейтрализация активных форм кислорода (АФК) и ингибирование окисления липидного бислоя клеточных мембран.

Терпенофенолы являются универсальными платформами для синтеза новых полифункциональных антиоксидантов. Ранее в Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН осуществлена модификация изоборнилфенолов путем введения аллильной, аминотетильных, гидроксильных и галогеналкильных заместителей; получены изоборнилфенолы с атомами серы в составе различных функциональных групп. На модельных системах показано, что фенолы с изоборнильным заместителем обладают высокой антиоксидантной активностью и широким спектром фармакологического действия. Эти данные стимулируют разработку стратегий для синтеза новых антиоксидантов – синтетических производных и природных аналогов, сочетающих в себе высокую эффективность с низкой токсичностью.

Цель работы: синтез новых функциональных производных фенолов, содержащих бицикло[2.2.1]гептановый фрагмент, – потенциальных биологически активных соединений, регуляторов окислительно-восстановительных процессов.

Для достижения поставленной цели в работе решались следующие задачи:

1. Синтез бромфенолов, содержащих изоборнильный или борнильный заместитель.
2. Синтез окси- и метоксипроизводных борнил- и изоборнилфенолов.
3. Изучение реакции алкилирования β -пиненом 1,2- и 1,3-дигидроксибензолов как способа получения двухатомных терпенофенолов.
4. Синтез новых арилпроизводных борнил- и изоборнилфенолов в условиях реакции Сузуки.
5. Анализ результатов исследования антиоксидантной, бактерицидной и фунгицидной активности синтезированных терпенофенолов.

Научная новизна. Впервые синтезированы бромфенолы, содержащие в ароматическом ядре терпеновый заместитель изоборнильной или борнильной структуры. Определены оптимальные условия бромирования различных терпенофенолов молекулярным бромом, *N*-бромсукцинимидом и KBr/Oxone[®]. Установлено, что эффективными бромлирующими агентами терпенофенолов являются Br₂ и NBS. Показано, что селективность процесса зависит от количества бромлирующего агента. Предложен эффективный легко масштабируемый метод синтеза ди- и тригидроксибензолов с изоборнильным заместителем.

Установлено, что при алкилировании 1,3-дигидроксибензола β-пиненом состав продуктов реакции зависит от соотношения исходных реагентов, температуры реакционной смеси и природы катализатора. Пятикратный избыток β-пинена способствует селективному образованию соединений с борнильным заместителем, а реакция пятикратного избытка 1,3-дигидроксибензола с β-пиненом приводит к диэфирам хроманового типа. Алкилирование 1,2-дигидроксибензола β-пиненом проходит с небольшой конверсией исходных реагентов и неселективно. При этом основными продуктами также являются соединения с борнильной структурой терпенового заместителя и эфиры хроманового типа.

Получены новые арильные производные изоборнил- и борнилфенолов в условиях реакции Сузуки.

Для ряда производных изоборнилфенолов выполнена оценка антиоксидантного статуса на различных моделях *in vitro* и установлено, что все исследованные производные изоборнилфенолов обладают антиоксидантной активностью, существенно зависящей от структурных факторов. Впервые изучено биологическое действие бром-, гидрокси- и метилпроизводных 2-изоборнилфенола на рост фитопатогенных грибов *Fusarium avenaceum*, *F. oxysporum*, *F. culmorum*, *F. proliferatum*, *Bipolaris sorokiniana*, *Alternaria* sp., *Parastagonospora nodorum* H9 и бактерий *Erwinia rhapontici*, *Pseudomonas cepacia*, *Curtobacterium flaccumfaciens* G29г4, *Bacillus* sp. G29г3, *Bacillus aryabhatai* G11г3, *Pedobacter agri*, *Clavibacter michiganensis* в условиях *in vitro*. Исследованные соединения различались между собой по степени активности и ширине спектра действия. Выявлены соединения-лидеры.

Теоретическая и практическая значимость.

Синтезированные бромпроизводные представляют интерес в качестве субстратов в органическом синтезе, а также как биологически активные соединения.

Разработан эффективный удобный метод синтеза ди- и тригидроксибензолов с изоборнильным заместителем, основанный на промежуточном получении метоксифенолов из бромфенолов.

Показана возможность получения арилпроизводных изоборнилфенолов с удовлетворительными выходами (63–80%) в условиях палладокатализа кросс-сочетания бромизоборнилфенолов с фенил- или нафтилбороновыми кислотами.

Установлено, что в синтезе новых высокоактивных антиоксидантов – бромфенолов – следует руководствоваться стратегией сохранения уже имеющихся в ароматическом кольце гидроксильных и метоксильных групп. Производные терпенофенолов, содержащие атом брома в *пара*-положении и алкильный фрагмент в *орто*-положении относительно фенольной гидроксильной группы, проявили высокую антиоксидантную активность на модели окислительного гемолиза эритроцитов и представляют интерес для дальнейшего их изучения в качестве эффективных биоантиоксидантов.

Выявлено, что 4-бром-2-изоборнилфенол и 1,2-дигидрокси-6-изоборнил-4-метилбензол обладают высокой ингибирующей активностью и широким спектром действия, направленных одновременно против фитопатогенных бактерий и грибов. Спектры фитопатогенов, чувствительных к исследованным терпенофенолам, шире, чем спектры фитопатогенных культур, чувствительных к коммерческим биоцидам «Амоксициллин» и «Профит Голд». Поэтому препараты на основе терпеновых производных могут быть альтернативой тем биоцидам, к которым в популяциях патогенов уже сформировались гены устойчивости.

Методология и методы исследования. В работе использованы методы классической и современной органической химии, химии природных соединений. Выделение и очистка синтезированных соединений проводились с использованием общепринятых методов (кристаллизации, колоночной хроматографии, экстракции и др.). Строение всех синтезированных соединений подтверждено с использованием

физико-химических и спектральных методов анализа: ИК и ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа.

Положения, выносимые на защиту.

1. Условия селективного синтеза бромфенолов, содержащих изоборнильный или борнильный заместитель.
2. Эффективный способ получения оксипроизводных изоборнил- и борнилфенолов на основе соответствующих бромфенолов через промежуточный синтез метоксифенолов.
3. Синтез новых арилпроизводных терпенофенолов в условиях реакции Сузуки.
4. Наиболее перспективные биологически активные производные терпенофенолов.

Личный вклад автора заключается в планировании и выполнении экспериментальной работы, установлении структуры всех синтезированных соединений, систематизации и анализе литературных данных, участии в подготовке публикаций, написании диссертации.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных в работе результатов обеспечивается воспроизводимостью результатов и систематическим применением комплекса современных физико-химических и спектральных методов анализа, необходимых для доказательства строения органических молекул. Тестирование антирадикальной, антиоксидантной активности и эритротоксичности синтезированных соединений выполнено с привлечением многократно апробированных ранее методов оценки ключевых параметров, связанных с характеристикой этих свойств.

Апробация результатов. Результаты диссертационной работы представлены на IV всероссийской молодежной научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов» (Сыктывкар, 2014); международной научно-практической конференции «Химия, экология и рациональное природопользование» (Магас, 2021); II и IV всероссийской (XVII и XIX) молодежной научной школы-конференции «Молодежь и наука на Севере» (Сыктывкар, 2013, 2022); VIII и XII всероссийской научной конференции с международным участием и школой молодых ученых «Химия и технология растительных веществ» (Калининград, 2013; Киров, 2022); XI всероссийской

молодежной научной конференции «Человек и окружающая среда» (Сыктывкар, 2023); XXVII всероссийской конференции молодых ученых-химиков (Нижний Новгород, 2024); XIII международной научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2024); всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 300-летию Российской академии наук (Пермь, 2024).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 10 тезисов докладов международных и всероссийских научных конференций.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН в рамках государственных заданий Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по темам «Научные основы экологически безопасных и малоотходных технологий комплексной переработки растительного сырья, трансформаций изопреноидов, порфиринов, фенолов для направленного синтеза аналогов природных и полусинтетических веществ различного назначения» (№ гос. регистрации АААА-А18-118012490385-8; АААА-А21-121011190042-0) и «Фундаментальные основы превращения изопреноидов, фенолов, порфиринов для направленного синтеза аналогов природных и полусинтетических веществ различного назначения; развитие методологии комплексной переработки возобновляемого растительного сырья» (№ гос. регистрации 122040600073-3). Работа поддержана Российским научным фондом по мероприятию «Проведение исследований на базе существующей научной инфраструктуры мирового уровня» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными (проект № 21-73-20091 «Комплексное изучение компонентов растительного сырья для создания биопрепаратов, востребованных в высокопродуктивном и экологически чистом сельском хозяйстве»); Российским фондом фундаментальных исследований (проект № 20-416-110003_p_a_Республика Коми «Новые регуляторы болезнеустойчивости и продуктивности сельскохозяйственных культур в северном регионе на основе полифункциональных терпенофенолов»).

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 130 страницах машинописного текста и содержит 56 схем, 15 таблиц, 1 рисунок. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка использованной литературы (217 наименований).

Диссертационная работа выполнена в лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Работы по выявлению антиоксидантной активности проведены в Центре коллективного пользования «Молекулярная биология» Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН; бактерицидные и фунгицидные свойства изучены на базе ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока.

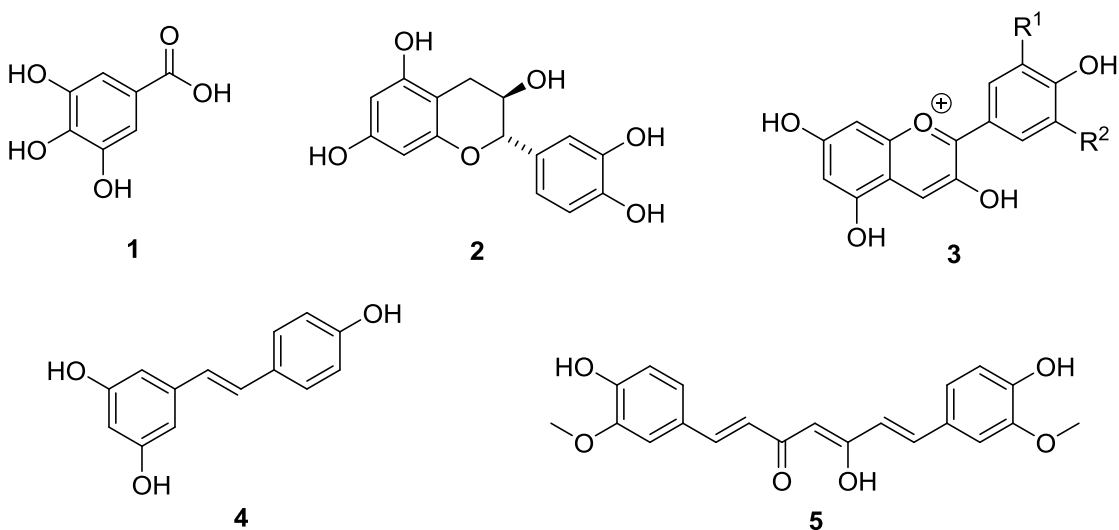
Автор выражает искреннюю признательность и благодарность своему научному руководителю доктору химических наук, профессору РАН Чукичевой Ирине Юрьевне за поддержку и понимание, за неоценимый вклад, внесенный в данную работу и помощь на всех этапах выполнения диссертации. Особая благодарность и признательность к.х.н. О.А. Залевской – за рецензирование и ценные советы, к.х.н. О.А. Шумовой за всестороннюю помощь и участие в выполнении работы. Автор выражает искреннюю благодарность Е.Н. Зайнуллиной, И.М. Кузиванову, П.С. Некрасовой и Е.У. Ипатовой за регистрацию ЯМР, ИК и масс-спектров, к.б.н. О.Г. Шевченко за исследования антиоксидантной активности синтезированных соединений, д.б.н. И.Г. Широких за исследования бактерицидного и фунгицидного действия производных изоборнилфенолов, а также всем коллегам, принимавшим участие в работе и обсуждении результатов.

ГЛАВА 1 ПРИРОДНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ ФЕНОЛЫ: БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ БРОМ И АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Целевыми продуктами представленного диссертационного исследования являются новые функциональные производные терпенофенолов. В связи с этим представляло интерес оценить фармакологический потенциал природных и синтетических фенольных соединений, проанализировать способы получения и свойства таких производных, как бромфенолы, алкилфенолы.

1.1 Природные и синтетические фенольные соединения

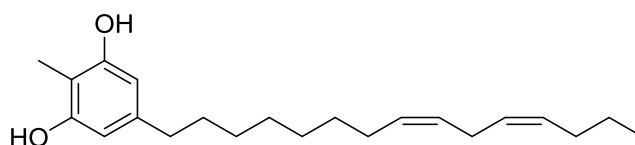
Фенолы – весьма важная группа соединений в синтетической и промышленной химии. Гидроксикарильный синтон присутствует в большом количестве биологически значимых соединений природного (галловая кислота **1**, катехин **2**, антоцианы **3**, ресвератрол **4**, куркумин **5**) и синтетического происхождения [1–5]. Производные на основе фенолов и полифенолов могут выступать в качестве действующих веществ или синтетической платформы при создании новых и/или модификации имеющихся фармакологических препаратов для укрепления здоровья человека, для профилактики и лечения различных заболеваний [6–12]. Структурная модификация является одним из важнейших способов непрерывного развития потенциала существующих природных соединений. Введение определенных групп в фенольное кольцо может улучшить биоактивность путем регулирования коэффициента распределения масло-вода или взаимодействия между соединением и биологической мишенью [3].



1.1.1 Структурное разнообразие и биологические свойства природных фенольных соединений

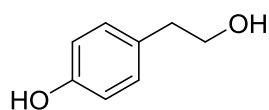
Фенольные соединения — один из наиболее распространённых и многочисленных классов природных соединений: к ним относится более 8000 химических веществ различной структуры [13]. В основном фенолы содержатся в растениях, где участвуют во многих процессах роста, развития и защиты. Присутствие фенольных соединений нередко обуславливает лекарственные свойства некоторых растений [14–19]. Растительные фенольные соединения оказывают антиоксидантное [20–26], антибактериальное [27], кардиопротекторное, противовоспалительное [28] и противораковое [29] действие, защищают от УФ-излучения [30].

Из группы алкилфенолов, выделенных из этанольного экстракта плодов *Anacardium occidentale*, выявлено соединение-лидер – 2-метилкардолдиен **6** – перспективное для терапии паразитарного заболевания шистосомоз (соединение активно против взрослых червей *S. mansoni*) [31].

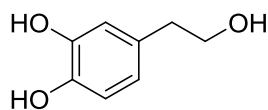


6

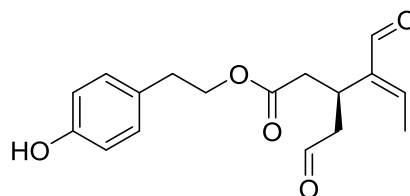
Основные фенольные соединения оливкового масла (**7–11**) – гидрокситирозол, тирозол, олеуропеин, олеокантал и олеацеин – демонстрируют широкий спектр биологического действия, проявляют антиатерогенные, кардиопротекторное, противораковое, нейропротекторное, противодиабетическое свойства [32].



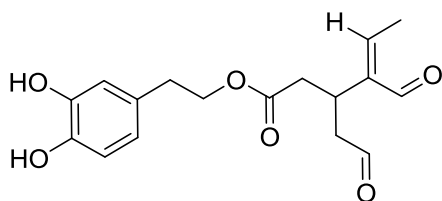
тирозол **7**



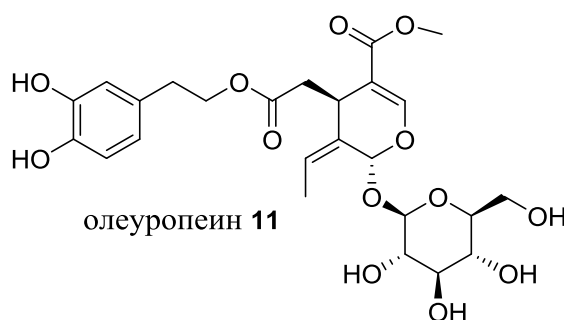
гидрокситирозол **8**



олеацеин **9**

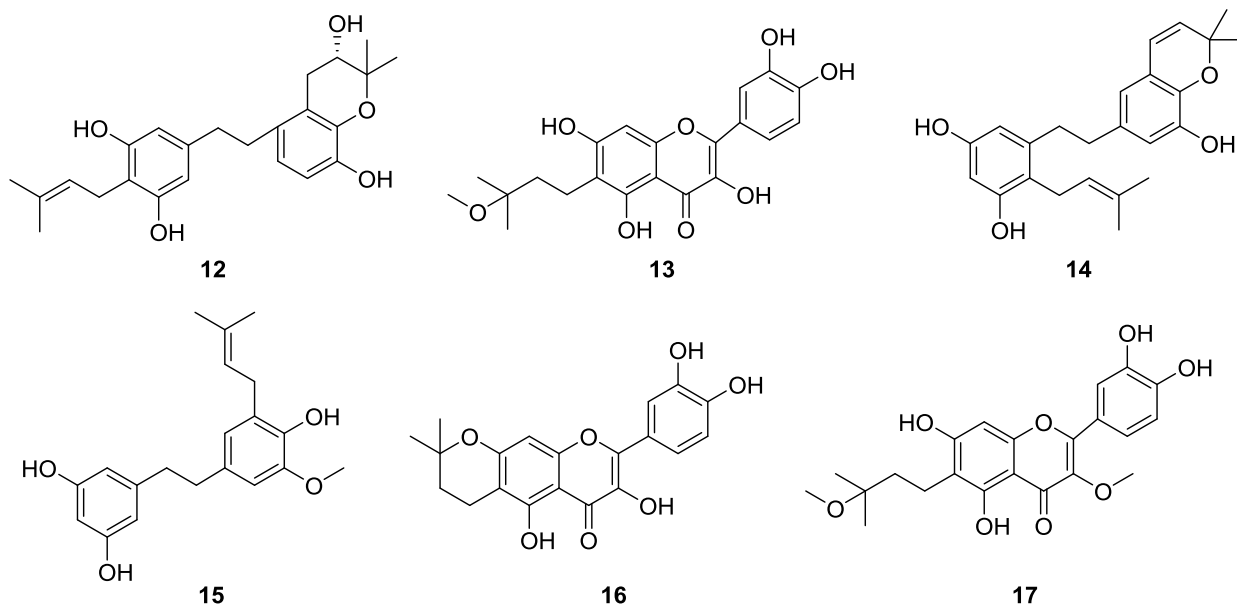


олеокантал **10**

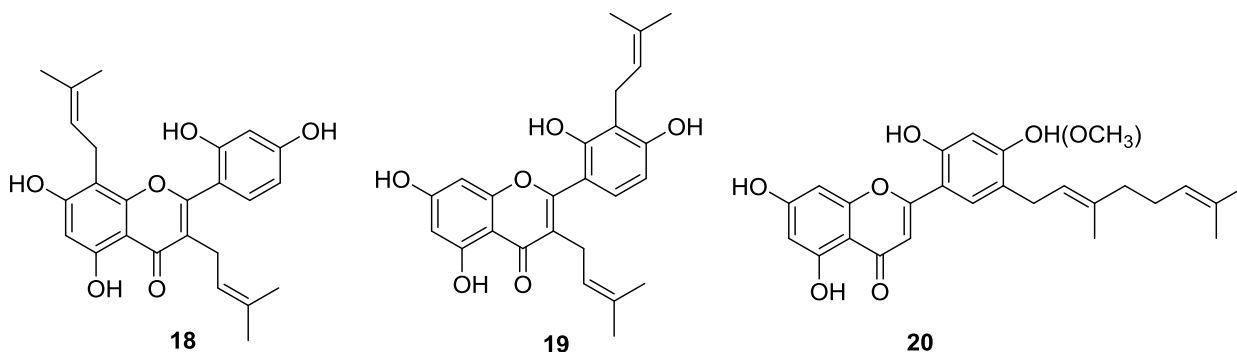


олеуропеин **11**

Из листьев солодки вида *Glycyrrhiza uralensis* было выделено большое количество фенольных соединений (**12–17**), в том числе и ранее неописанных, обладающих противовирусной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью. Некоторые из этих соединений подавляют активность тирозиназы и проявляют цитотоксическую активность [33].

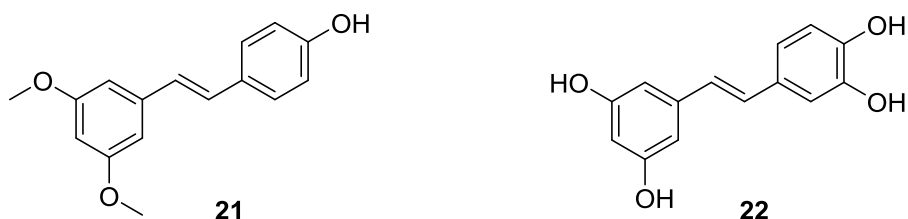


Установлено, что кора корня шелковицы является богатым источником пренилированных флавоноидов (**18–20**), обладающих противовоспалительным и антибактериальным действием, цитотоксической активностью [34].

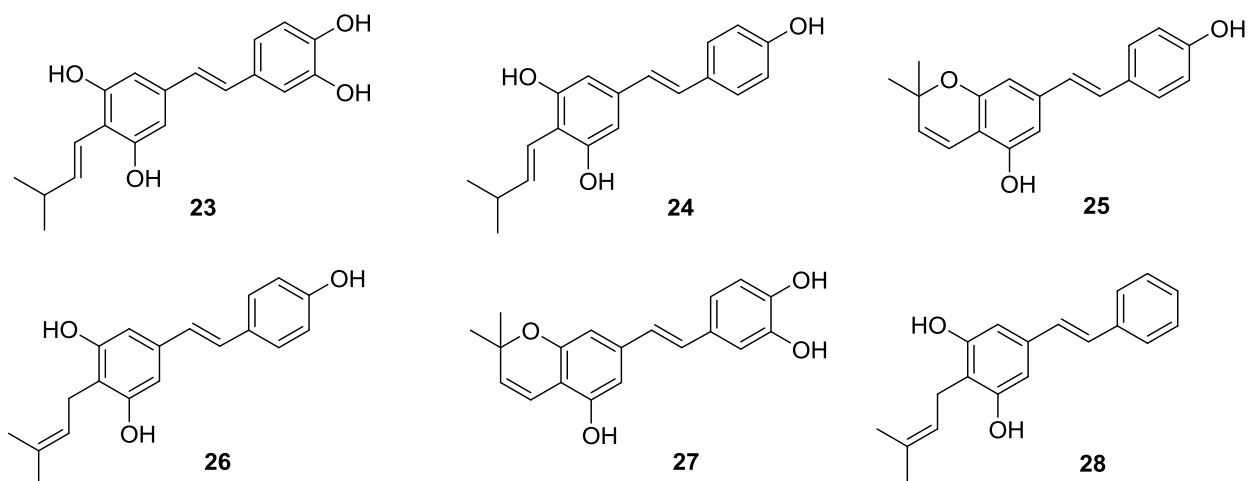


Известно, что фенольные соединения, являющиеся природными антимикробными метаболитами, эффективны в ингибировании фитопатогенных грибов, включая возбудителей послеуборочной гнили. Птеростильбен **21** проявлял наибольшую противогрибковую активность и значительно уменьшал рост мицелия, вызывал деформацию гиф, подавлял конидиальное прорастание *B. cinerea* и полностью подавлял прорастание конидий. Обработка винограда

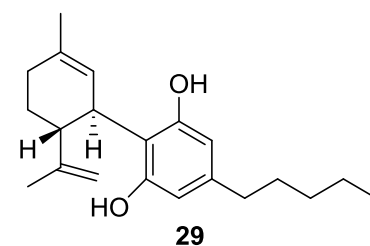
птеростильбенем **21** и пикеатанолом **22** значительно снижала заболеваемость растений [35].



Также известно, что стильбеноиды (**23–28**), в структуре которых присутствует терпеновый пренильный фрагмент, представляют собой группу природных потенциальных антибактериальных средств, обладающих активностью против устойчивых к антибиотикам грамположительных бактерий *S. aureus* (MRSA) [36].



Благодаря своему медицинскому применению значительный научный интерес представляет каннабидиол (CBD) **29** – замещенный резорцин, содержащий фрагмент лимонена [37]. В последние годы научное сообщество проявило интерес к этому соединению из-за его нейропротекторных свойств и перспектив использования в терапии нейродегенеративных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз [38], болезнь Паркинсона [39] и болезнь Альцгеймера [40, 41]. Нейропротекторное действие CBD обусловлено его противовоспалительными [42] и антиоксидантными [43] свойствами.



Полифенолы растительного происхождения используются для профилактики и лечения аллергии и сердечно-сосудистых заболеваний [44, 45], они демонстрируют многообещающие результаты в качестве эффективных

дополнительных терапевтических средств для снижения прогрессирования атеросклероза в группах риска [46].

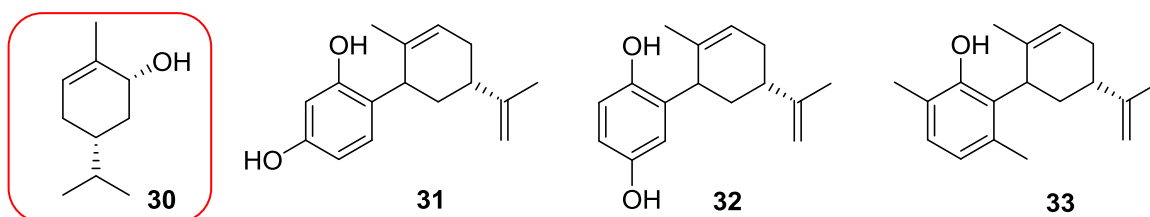
Некоторые лекарственные препараты, содержащие фенольные группы, такие как парацетамол (ацетаминофен) и доксициклин, включены Всемирной организацией здравоохранения в список важнейших лекарственных средств, которые считаются наиболее эффективными и безопасными для использования в системе здравоохранения [47].

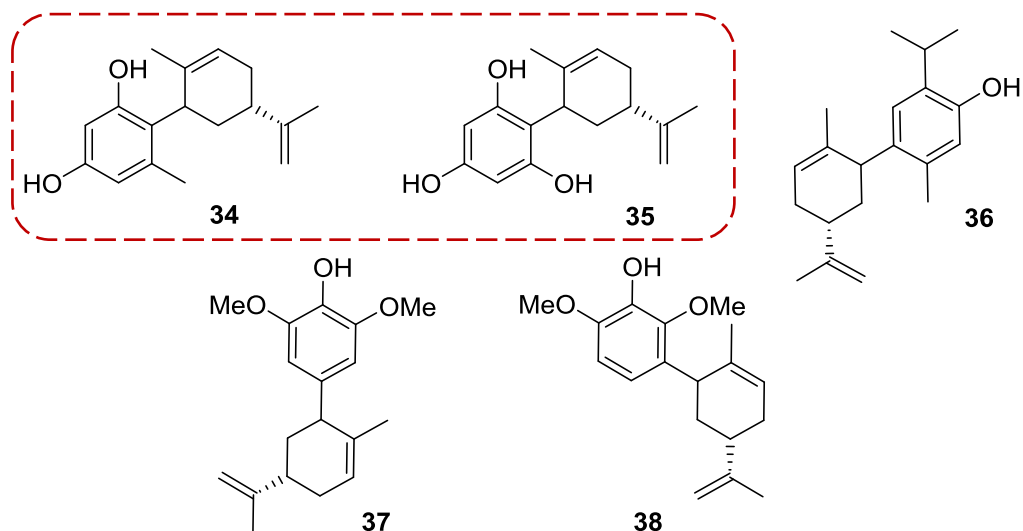
Фенолы широко используются в промышленном органическом синтезе для получения ароматизаторов, красителей, пластиков, антиоксидантов и фунгицидов [48, 49].

1.1.2 Полусинтетические терпенофенолы: примеры, биологическая активность и перспективы применения

Введение различных функциональных групп в молекулу фенолов значительно расширяет спектр их биологической активности, а также увеличивает возможности в органическом синтезе. Особого внимания заслуживают терпеноиды, в том числе бициклические монотерпеноиды, в качестве ключевого структурного блока или одного из фармакофорных компонентов биологически активных молекул. В последние годы наблюдается активный рост публикаций, посвященных синтезу терпенфенолов, поскольку они проявляют разнообразную биологическую активность как на моделях *in vivo*, так и *in vitro*.

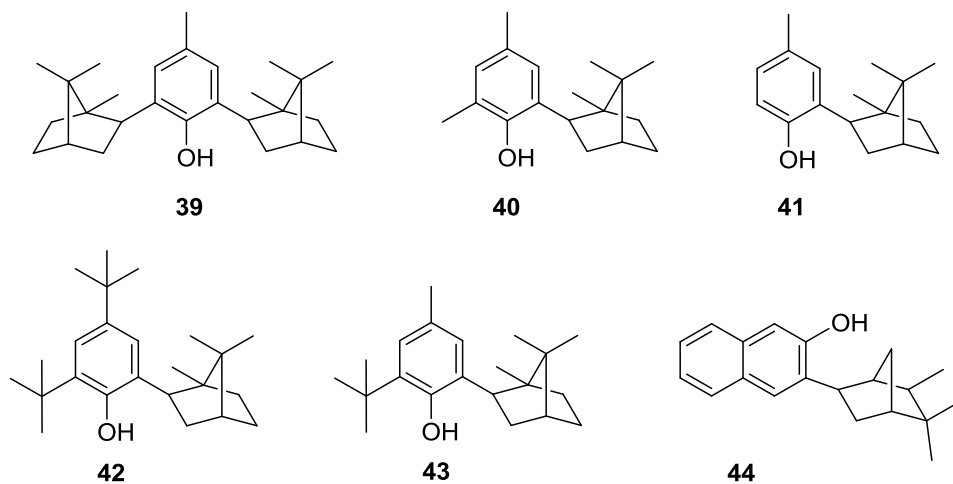
Карвеол **30** признан антибактериальным средством, но не было показано, что он обладает противогрибковой или противогрибковой активностью. С целью возможного расширения биологического действия карвеола провели химическую модификацию путем введения оксиарильных групп. Серия из восьми карвеоилфенолов (**31–38**) была синтезирована и оценена на предмет их противогрибковой активности в отношении четырех штаммов *Candida* sp. Показано, что соединения **34** и **35** обладают повышенной противогрибковой активностью [50].





Известно, что соединения с борнановой (бицикло[2.2.1]гептановой) структурой, к числу которых относятся изоборнилфенолы, находят применение в медицине для лечения респираторных заболеваний, обладая антимикробными и противовирусными свойствами [51, 52].

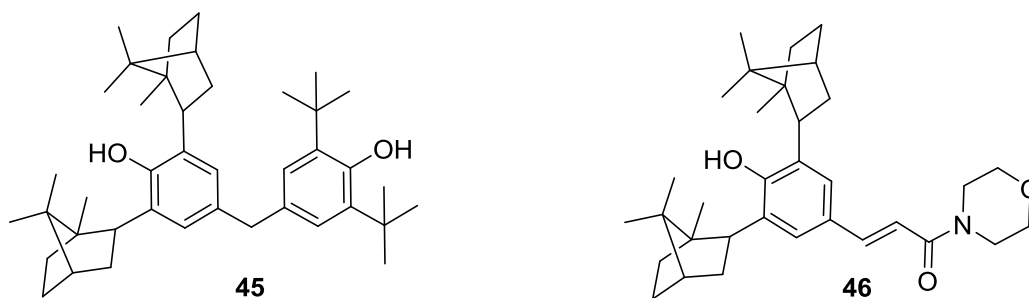
Изоборнилфенолы – синтетически доступные на основе природных терпеноидов соединения – составляют особую группу производных фенола. Установлено, что изоборнилфенолы и их производные обладают уникальным набором фармакологических свойств и перспективны для получения новых лекарственных средств [53–56]. Изоборнилфенолы показывают высокую константу скорости взаимодействия с пероксильными радикалами. Биологическая активность этих веществ опосредована их способностью встраиваться в мембраны клеток и участвовать в регуляции процессов окислительной деградации липидов под действием свободных радикалов [57]. Изоборнилфенолы (39–44), благодаря относительно низкой токсичности, рассматриваются в качестве перспективных антиоксидантов для стабилизации различных органических веществ и материалов [53, 58].



Установлена антирадикальная активность 2,6-диизоборнил-4-метилфенола **39** и 3-изокамфил-2-нафтола **44** по отношению к супероксидному анион-радикалу. Показана способность этих соединений повышать супероксиддисмутазную активность супернатанта гомогенатов печени и гонад русского осетра, что может свидетельствовать о способности этих соединений снижать вероятность развития окислительного стресса [59].

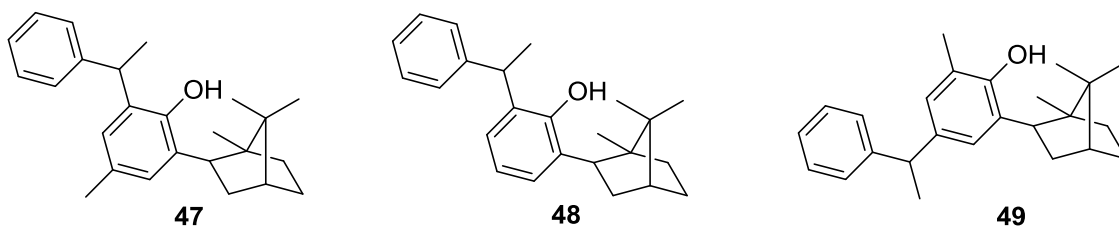
В Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН под руководством академика РАН А.В. Кучина разработана инновационная фармацевтическая субстанция – Диборнол (2,6-диизоборнил-4-метилфенол) **39**, обладающая широким спектром фармакологической активности (проявляет антиоксидантную, адаптогенную, гемореологическую, антитромбоцитарную и антитромбогенную активность, оказывает влияние на мозговой кровоток, является ретинопротекторным и нейропротекторным средством) [60–63]. Неоднократно было показано, что введение в структуру фенола объемного изоборнильного фрагмента, приводит к значительному снижению токсичности [55, 58, 62].

Получены несимметричные гидроксibenзилфенолы с изоборнильными заместителями **45** [64], синтезирована серия новых эфиров и амидов типа **46** с использованием простых превращений на основе 2,6-диизоборнил-4-метилфенола через промежуточную *пара*-кумаровую кислоту [65].

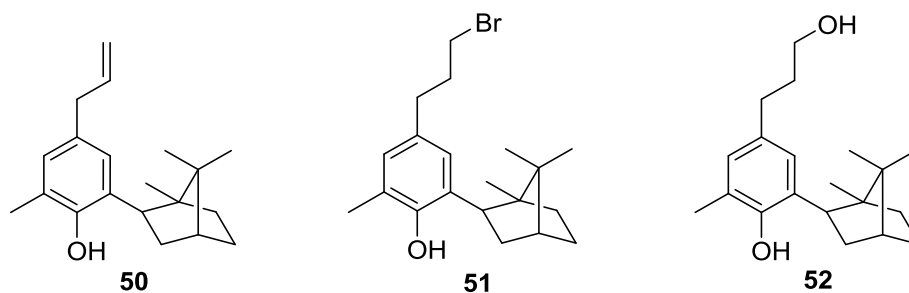


В результате многолетних исследований в Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН разработаны способы получения терпенофенолов с различным функциональными фрагментами.

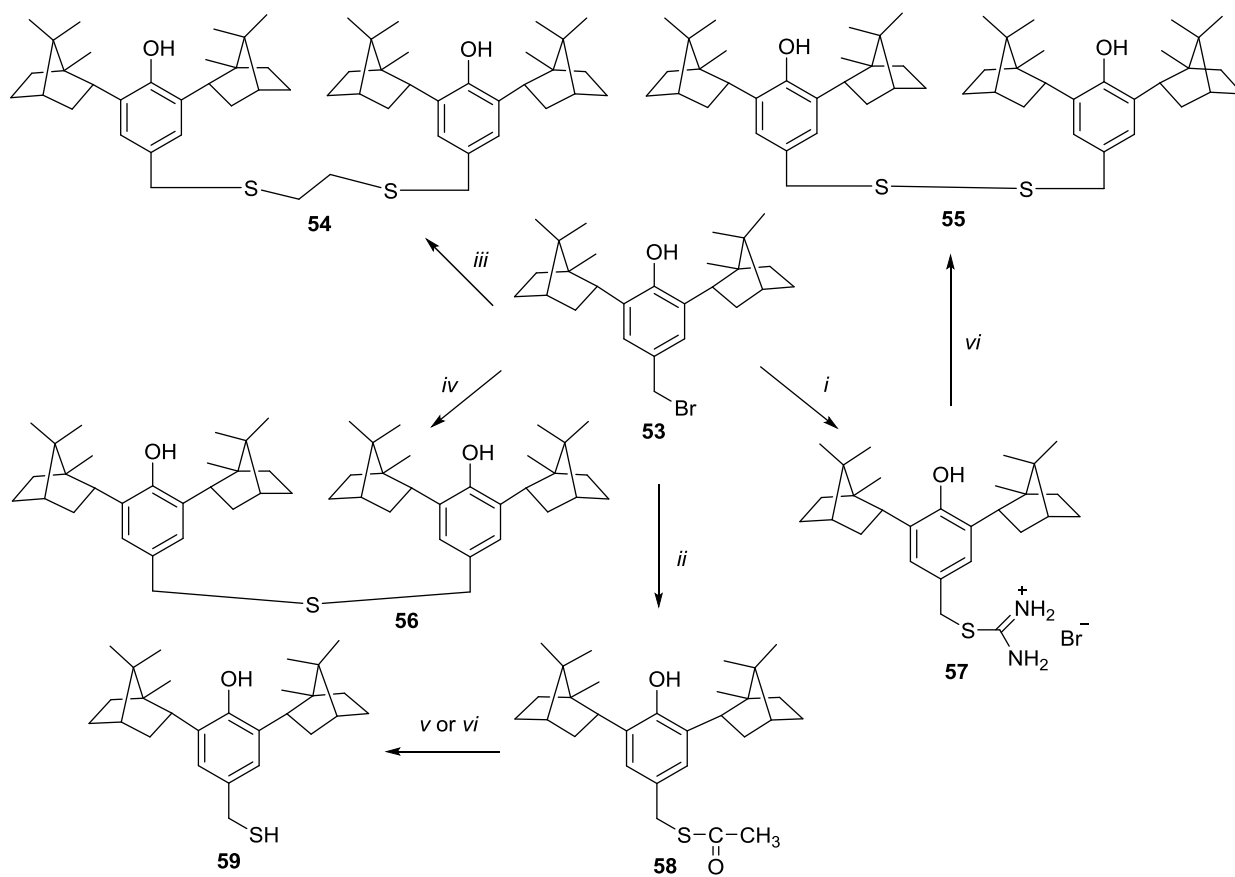
Полученные гибридные антиоксиданты (**47–49**) обладают низкой токсичностью и могут рассматриваться как перспективные добавки для сохранения качества и увеличения срока службы различных органических веществ и материалов [66].



На основе 2-изоборнил-6-метилфенола синтезированы новые функциональные производные с аллильной **50**, бромпропильной **51** и гидроксипропильной **52** группами [67].



На основе 4-бромметил-2,6-диизоборнилфенола **53** получены новые серасодержащие производные (**54–59**) (схема 1.1) [68].



Реагенты и условия: *i.* $\text{SC}(\text{NH}_2)_2/\text{BuOH}$, Δ ; *ii.* KSac /ацетон; *iii.* $(\text{CH}_2\text{SH})_2/\text{Et}_3\text{N}$ /ацетон, Δ ; *iv.* $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$; *v.* $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ /ацетон, 0°C ; *vi.* $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{EtOH}$.

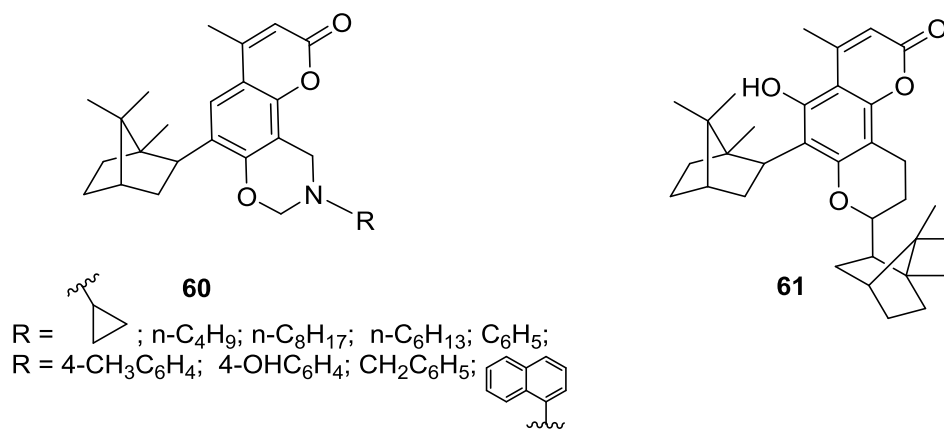
Схема 1.1

Эти соединения обладают антирадикальной и антиоксидантной активностью [69] и представляют интерес в качестве промежуточных продуктов в органическом синтезе.

С использованием различных биологических и химических модельных систем продемонстрирована перспективность рацемических и энантиобогащенных изоборнилфенолов и их функциональных производных в качестве новых фармакологических субстанций [54, 55, 70–72].

С целью поиска новых комплексных фармакологических средств для лечения и профилактики нарушений микроциркуляции крови впервые синтезированы водорастворимые и амфифильные сульфатированные полисахариды, содержащие фрагменты 2,6-диизоборнил-4-метилфенола, являющегося эффективным антиоксидантом с гемореологической активностью [73, 74].

На основе изоборнилфенолов синтезированы аналоги природных фенольных соединений, в частности гидроксикумарины типа **60** и новые производные кумарин[1,3]оксазина **61**, которые способны проявлять высокую антиоксидантную активность [75, 76].



В результате экспериментальных исследований выявлено, что наиболее активным и перспективным для дальнейших фармакологических разработок является 5-гидрокси-6,8-диизоборнил-4-метилкумарин **61**, содержащий два изоборнильных заместителя в бензопирановом кольце [75].

Синтезирован ряд новых халконов группы **62** и флавонов типа **63** с изоборнильным заместителем в кольцах А и В, различающихся также по количеству и положению метоксильных заместителей, а также наличию/отсутствию диметиламинной группы (схема 1.2).

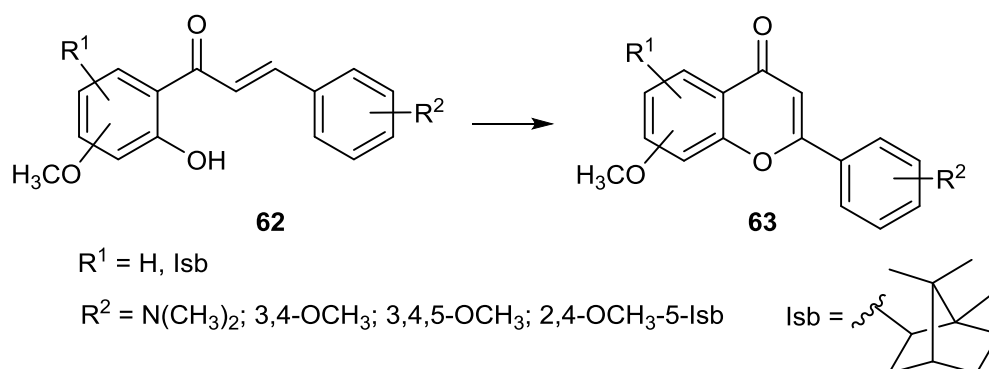
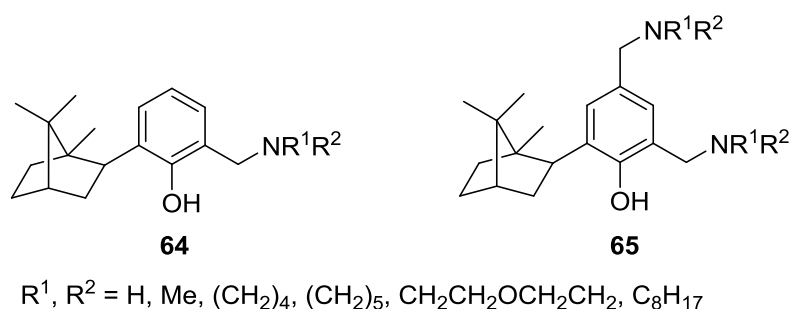


Схема 1.2

Для новых соединений выявлены хорошая гемосовместимость, наличие у них высокой антиоксидантной активности, что определяет перспективность дальнейших работ по созданию эффективных фармакологических субстанций на их основе [77].

Некоторые основания Манниха терпенофенолов (**64**, **65**) проявили высокую антиоксидантную и мембранопротекторную активность (наибольшую АОА проявляли фенолы, содержащие бициклический терпеновый фрагмент и аминотетильный заместитель со вторичной аминогруппой) [78–80].



Представленные выше результаты исследований свидетельствуют о том, что терпенофенолы и их производные перспективны как соединения, обладающие широким спектром фармакологических свойств.

1.2 Бромзамещенные фенолы

Бромирование ароматических соединений является фундаментальным процессом в синтетической химии. Анилины и фенолы являются предпочтительными субстратами для этих реакций из-за их хорошей реакционной способности и высокой значимости полученных продуктов [81]. Галогенированные арены являются уникальными исходными соединениями для образования связей углерод–углерод и углерод–гетероатом. Арилгалогениды повсеместно встречаются

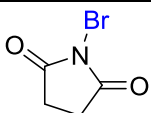
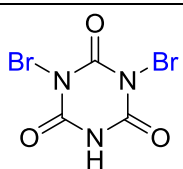
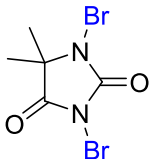
в природных соединениях, фармацевтических препаратах, агрохимикатах и антипиренах [82].

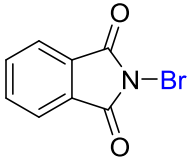
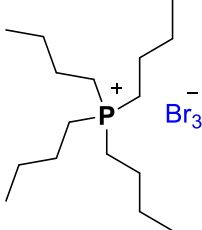
1.2.1 Способы получения бромзамещенных фенолов

В настоящее время известно множество различных методов получения бромзамещенных фенолов. Традиционные методы галогенирования ароматических соединений, особенно хлорирование и бромирование, в первую очередь основаны на реакции электрофильного замещения с использованием молекулярного галогена (Cl_2 , Br_2). Однако эти реагенты не соответствуют критериям «зеленой химии» – в качестве побочного продукта образуется токсичный галогеноводород [82, 83]. Кроме того, могут образовываться продукты окисления, поскольку галогены – активные окислители. Для решения этих проблем разрабатываются другие бромлирующие реагенты, наиболее известные из них приведены в таблице 1.1.

Большое число работ посвящено бромированию ароматических соединений *N*-бромсукцинимидом [84–88], который позволяет в мягких условиях и с хорошими выходами получить соответствующие бромпроизводные.

Таблица 1.1 – Бромирующие реагенты, используемые в органическом синтезе

Формула	Название	Растворитель	Ссылка
Br_2	Бром	H_2O , Et_2O , CHCl_3 , CCl_4	81
	<i>N</i> -Бромсукцинимид (NBS)	THF, DMF, DMSO, MeCN, Me_2CO	84–88, 103, 105
NH_4Br /Оксон® KBr /Оксон® HBr / UDHP	Бромиды / окислитель Бромоводород / окислитель	MeCN	89, 90, 91
HBr	Бромоводород	DMSO	94
	Дибромизоциануровая кислота (DBI)	CH_2Cl_2 , $\text{ClCH}_2\text{--CH}_2\text{Cl}$, EtOAc, MeCN, H_2SO_4	92
	1,3-Дибром-5,5-диметилгидантоин (DBH)	Me_2CO , THF, 1,4-диоксан, CCl_4	92
$\text{BnMe}_3\text{N}^+\text{Br}_3^-$	Трибромид бензилтриметиламмония	CH_2Cl_2 , MeOH	93
$\text{CaBr}_2\text{--Br}_2$	Бромоний-трибромид кальция	H_2O	96

Формула	Название	Растворитель	Ссылка
TMSBr	Бромтриметилсилан		97
	<i>N</i> -бромфталимид (NBP)	AcOH	100
 (n-C ₄ H ₉) ₄ P ⁺ Br ₃ ⁻	Трибромид тетрабутилфосфония (TBPTB)	EtOAc	103, 104

Среди прочих, не менее эффективных методов селективного монобromирования ароматических соединений, известно окислительное bromирование с использованием бромидов в присутствии окислителей. Например, NH₄Br/Оксон® в MeCN или KBr/Оксон®, где Оксон® коммерческий окислитель, представляющий собой тройную соль 2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄ [89, 90]. Действующим окислителем оксона является пероксомоносульфат-анион. Авторами [91] предложен в качестве окислителя мочевино-2,2-дигидропероксипропан (UDHPP) – белое кристаллическое вещество, образующееся при перекристаллизации мочевины из дигидропероксипропана. Окислительный потенциал UDHPP оценивали в различных реакциях, таких как эпоксидирование α,β-ненасыщенных кетонов и алкенов, окисление сульфидов до сульфоксидов и сульфонов, bromирование производных анилина и фенола, окислительная этерификация, окислительное амидирование ароматических альдегидов, тиоцианирование ароматических соединений. Все реакции протекали в короткие сроки и с высокими выходами (схема 1.3).

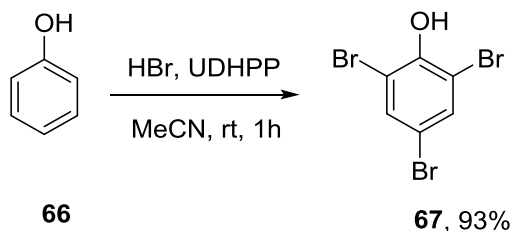


Схема 1.3

Химики-синтетики продолжают поиски новых методов синтеза ценных органических молекул, содержащих атом брома и используемых в органическом синтезе. Авторы обзора [92] уделили пристальное внимание одному из

малоизученных реагентов – дибромизоциануровой кислоте (DBI) и ее моно- и трибромпроизводным. DBI оказался эффективным реагентом при синтезе бромированных промежуточных ароматических соединений (**68**, **69**), которые применяли для дальнейшей функционализации, например, в реакции Сузуки (схема 1.4). В качестве растворителя использовались сильные кислоты (H₂SO₄ и олеум). Кроме того, DBI применяли в селективном бромировании метил-3-(фторсульфонил)бензоата с целью получения фармакологически важного компонента **70** с выходом 99%.

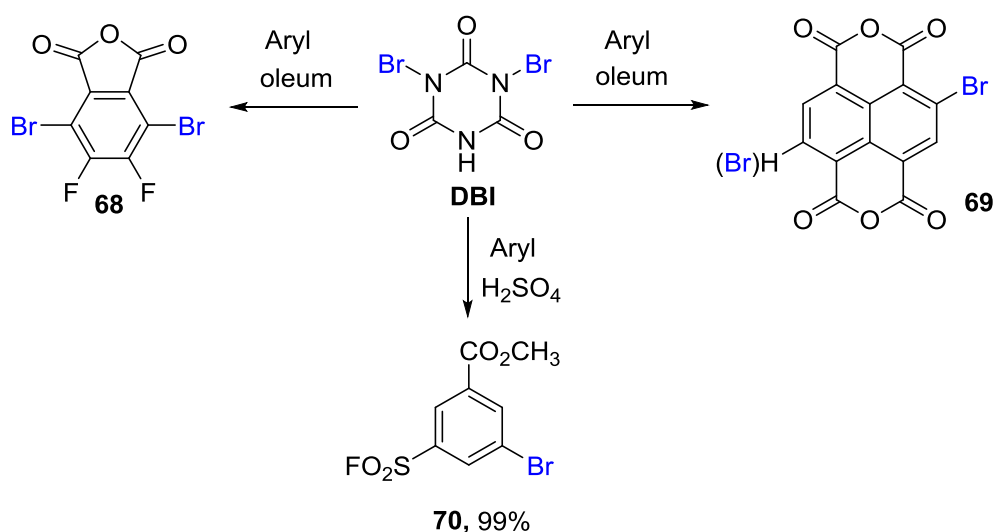
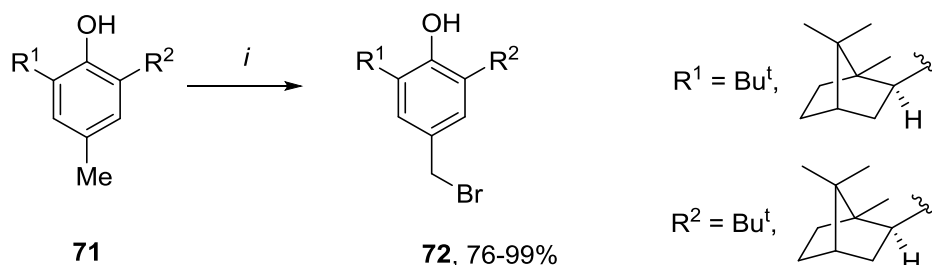


Схема 1.4

Удобной альтернативой молекулярному бром в реакциях галогенирования, в том числе фенолов, является коммерчески доступный реагент – трибромид бензилтриметиламмония (BnNMe₃Br₃), который был успешно применен для получения 4-бромметилфенолов **72** с объемными *трет*-бутильными и/или изоборнильными фрагментами в положениях 2 и 6 (схема 1.5) [93].



Реагенты и условия: *i*. 1) BnNMe₃Br₃ (1.05 экв.), CH₂Cl₂, 20 °C, 30 мин; 2) CH₂Cl₂, 20 °C, 24 h.

Схема 1.5

Показан эффективный метод высокоселективного бромирования C–H аренов **73**, катализируемый палладием, в котором недорогие и легкодоступные ДМСО и HBr используются в качестве мягкого окислителя и источника бромидов соответственно [94] (схема 1.6).

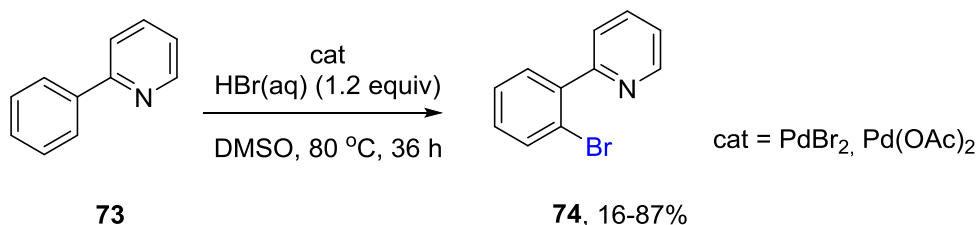


Схема 1.6

Индийские ученые [81] предложили экологически безопасный, селективный и быстрый способ окислительного бромирования анилинов **75** и фенолов **76** с использованием Br₂ и оксида графена (GO) в качестве катализатора. Оксид графена также окисляет бром до эффективного электрофила (схема 1.7).

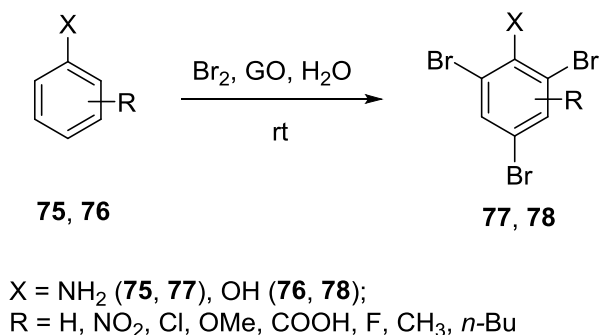


Схема 1.7

Поскольку оксид графена является доступным недорогим нетоксичным и экологически чистым катализатором, этот метод подходит для промышленного применения. Кроме того, использование H₂O в качестве растворителя сводит к минимуму вредное воздействие на окружающую среду. Авторы предполагают, что этот метод откроет новые возможности для бромирования ароматических соединений путем прямого использования молекулярного брома. Этот метод также эффективен с NBS в качестве бромирующего реагента. В случае NBS реакции были мгновенными, а оксид графена продемонстрировал отличную пригодность к последующему использованию без потери активности в течение нескольких циклов.

Быстро и эффективно в мягких условиях протекает бромирование ароматических соединений с использованием NaBr и H₂O₂ при действии ультразвука (схема 1.8) [95].

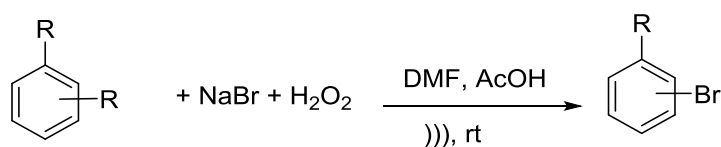


Схема 1.8

Интересным является использование системы $\text{CaBr}_2\text{--Br}_2$ в качестве бромлирующего реагента в воде при комнатной температуре без использования металлсодержащих катализаторов или кислотных добавок для получения бромированных аренов **80** (схема 1.9) [96].

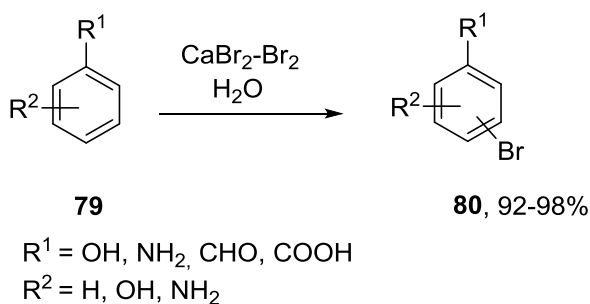


Схема 1.9

Разработано мягкое и региоселективное бромирование фенолов с помощью бромтриметилсилана (TMSBr) при комнатной температуре в присутствии замещенных сульфоксидов (схема 1.10). Целевые *пара*-бромфенолы **81** можно получить с высокой селективностью (*пара/орто* 99/1) с использованием сульфоксидов, содержащих стерически затрудненные заместители [97].

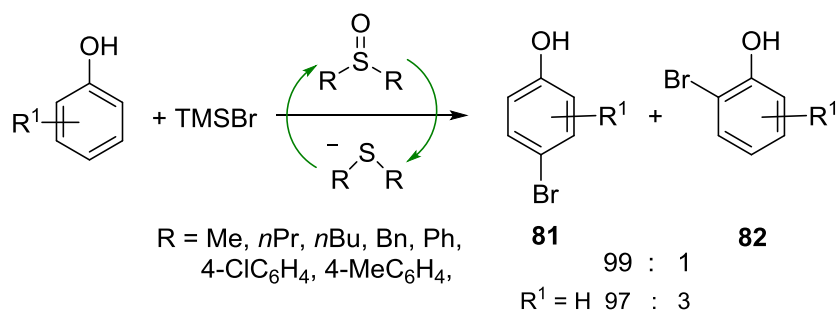


Схема 1.10

Этот метод позволяет выделять бромпроизводное **81** без использования колоночной хроматографии. Кроме того, авторы исследовали в этой реакции другие бромсодержащие реагенты. Показано, что при использовании HBr вместо TMSBr конверсия не превышает 40%, а селективность образования бромфенолов **81/82** составляет 92/8.

Региоселективный способ бромирования фенолов дешевым и легкодоступным HBr в присутствии сульфоксидов позволяет получать бромфенолы с количественным выходом 99% (схема 1.11) [98].

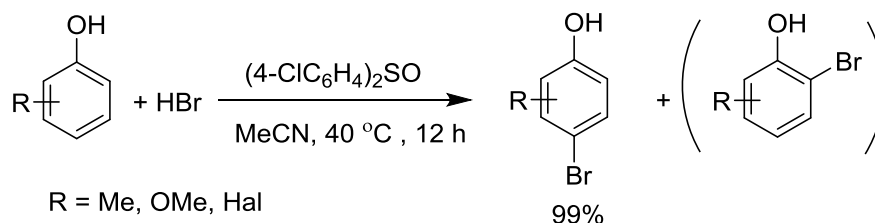


Схема 1.11

Для бромирования производных фенолов, особенно аналогов салициловой кислоты, был разработан эффективный и удобный метод. Быстрое региоселективное монобромирование было осуществлено с использованием NBS в присутствии H₂SO₄ (схема 1.12). Кроме того, реакция применима к хлорированию и иодированию с использованием NCS и NIS соответственно [99].

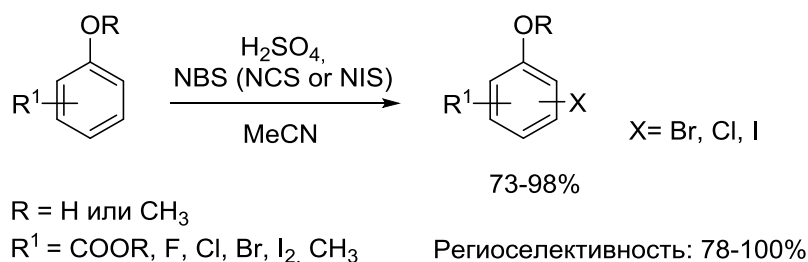


Схема 1.12

Известна реакция *N*-бромфталимида (NBP) с фенолами **83** в водном растворе уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути, которая идет с очень хорошими выходами соответствующих бромпроизводных **84** за 9–10 ч (схема 1.13). Наблюдаемые кинетические особенности позволили авторам предположить, что бромирование происходит путем электрофильного замещения [100].

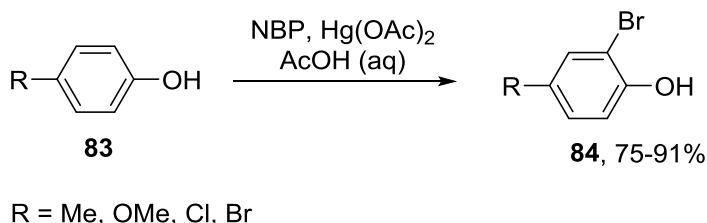


Схема 1.13

В течение последних нескольких десятилетий реагенты, такие как *N*-бромсукцинимид (NBS), *N*-бромацетамид и *N*-бромфталимид (NBP), чаще всего

используются в реакциях бромирования. Анализ литературы показывает, что использование NBP предпочтительнее NBS из-за его высокой стабильности [100].

Для реакции бромирования фенолов трифосген (бис(трихлорметил)карбонат, BTC) впервые применен как окислитель в присутствии KBr (источник брома) и бромида тетрабутиламмония (ТБАБ). Предложен механизм: BTC действует как окислитель для преобразования KBr в высокорегиоселективный агент **C**. Данный метод позволяет получать *пара*-бромфенолы с количественными выходами (схема 1.14) [101].

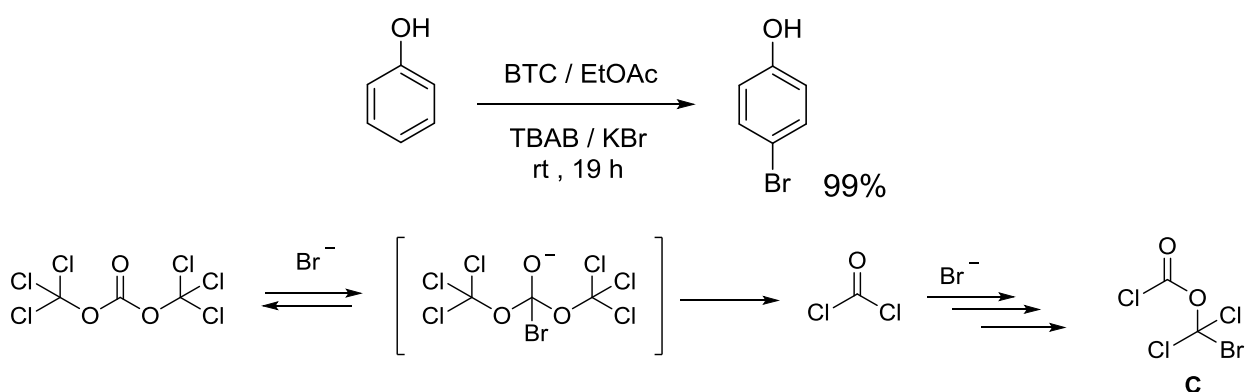


Схема 1.14

Был предложен простой метод получения бромированных фенолов по механизму реакции электрофильного ароматического замещения (схема 1.15) [102]. В этом случае молекулярный бром генерируется *in situ* из бромида и нитрата (NaBr и KNO₃). Обе упомянутые соли являются стабильными и безопасными соединениями и достаточно безвредны для окружающей среды.

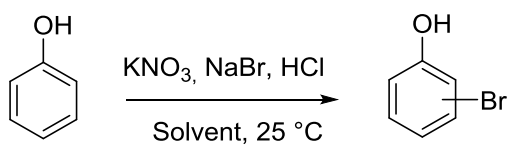


Схема 1.15

Трибромиды четвертичного аммония или фосфония являются альтернативой молекулярному бром и считаются высокоэффективными реагентами в многочисленных органических превращениях. За прошедшие годы были синтезированы различные трибромиды от алифатических до ароматических, а также сложные трибромиды [103, 104]. Исследована реакционная способность мягкого и универсального реагента трибромид тетрабутилфосфония (ТБРТВ) (схема 1.16).

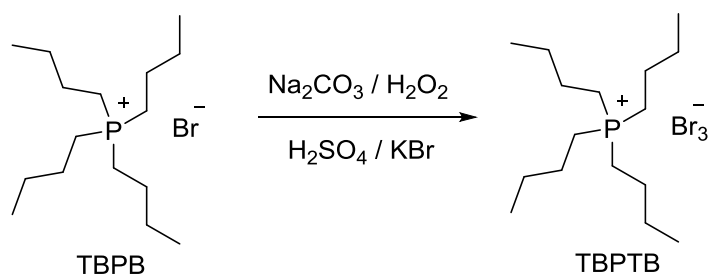


Схема 1.16

Установлено, что реагент ТВРТВ является эффективным бромлирующим агентом в водной среде. Его термическая стабильность позволяет проводить органические реакции под воздействием микроволнового излучения и повторно использовать отработанный реагент. Эти особые качества ТВРТВ в совокупности обеспечивают возможность легкого, практичного и экологически чистого синтеза широкого спектра фармацевтически значимых и специальных органических соединений, таких как броморганические соединения, изотиоцианаты, цианамиды и 2-аминобензотиазолы, с высокими выходами в воде при микроволновом облучении [104].

В других работах также было показано использование трибромидов фосфония состава $(\text{R})_4\text{P}^+\text{Br}_3^-$ в качестве реагентов для органического синтеза, в том числе для бромирования ароматических соединений [105, 106]. Несмотря на сложность получения, подобные реагенты имеют большие преимущества: высокие региоселективность и выходы, короткое время реакции. Трибромид является мягким бромлирующим и окислительным агентом для селективного бромирования двойных связей C–C и бензольных колец.

Предложен мягкий метод бромирования ароматических соединений с использованием комбинации бис(трифторацетокси)иодбензола и триметилсилил-бромид (PIFA и TMSBr), который оказался эффективным при синтезе важных биологически активных соединений. Получены *para*-бромзамещенные продукты **85** с выходами 83–96% (схема 1.17) [107].

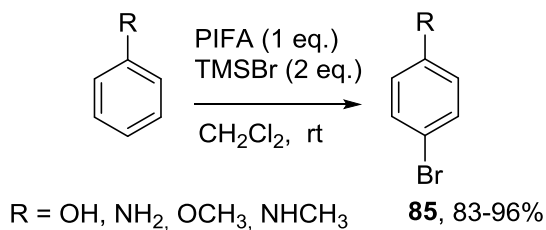


Схема 1.17

При поиске альтернативных методов получения бромфенолов **86** и **87**, была разработана эффективная каталитическая система смешанных оксидов Ti–Al, синтезированных золь-гель методом (схема 1.18) [108].

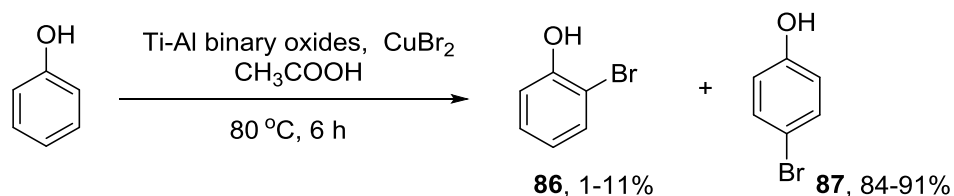


Схема 1.18

Показано, что при галогенировании все катализаторы проявляют активность от умеренной до высокой, увеличивая конверсию от 45 до 98%, выход *орто*-бромзамещенных фенолов **86** составляет 1–11% и 84–91% *пара*-бромпроизводных **87**. При блокировании *пара*-положения выход *орто*-бромпроизводных достигает 67%. Таким образом, указанное исследование не только представило новую серию бинарных оксидов Ti–Al, но и открыло новый эффективный тип гетерогенного галогенирования C–H с использованием данных оксидов в качестве катализатора [108].

Известно, что гетерогенные катализаторы могут играть ключевую роль в разработке экологических технологий. Комплексы металлов используются в качестве гомогенного катализатора в реакции окислительного бромирования, однако во время каталитической реакции они разлагаются, в результате чего их очень трудно извлечь из реакционной смеси. Одним из важных способов решения этой проблемы является иммобилизация каталитически активных металлов на органически модифицированных полимерных носителях. В реакциях окислительного бромирования различных органических соединений предложено использовать в качестве катализатора комплекс [Fe(III)Azo], нанесенный на полимер PS – модифицированный хлорметилированный полистирол (схема 1.19) [109].

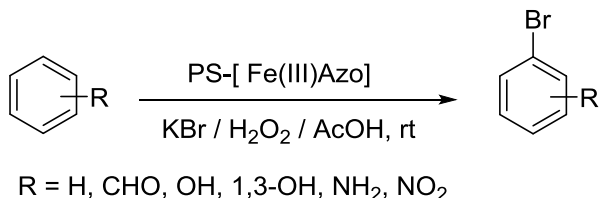


Схема 1.19

В присутствии H₂O₂ и KBr в качестве источника брома указанный катализатор показал исключительно высокую конверсию с *пара*-селективностью по отношению к реакции окислительного бромирования в среде уксусной кислоты.

Установлено, что катализатор не выщелачивался во время каталитических реакций, его каталитическая активность и селективность после пяти циклов снизились незначительно. Этот метод осуществляется без образования побочного HBr и соответствует критериям «зеленой» химии.

В работе [110] исследуются кислоты на кремнеземном носителе (Si-KHSO₄ и Si-HClO₄), в качестве катализаторов многократного применения для бромирования фенолов **88** и анилинов **89**, с использованием KBr без растворителей. Бромпроизводные **90** и **91** получают с высокими выходами и за короткое время (схема 1.20).

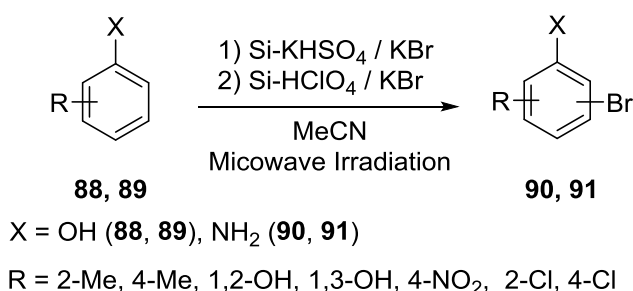


Схема 1.20

Еще одним высокоэффективным катализатором для синтеза галогенфенолов является смесь нитратов Cu(NO₃)₂/Mn(NO₃)₂, при этом в качестве галогенирующих реагентов используются *N*-галогенсукцинимиды (схема 1.21) [111].

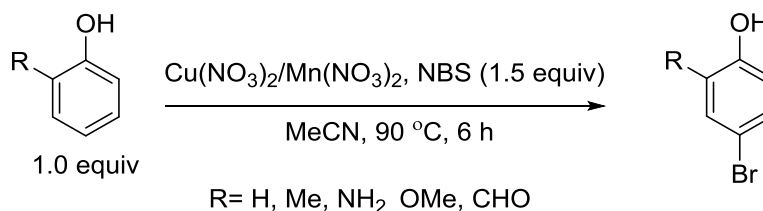


Схема 1.21

Предложен метод высокорегиоселективного аэробного бромирования ароматических соединений в присутствии наночастиц CuO/ZnO (схема 1.22) [112].

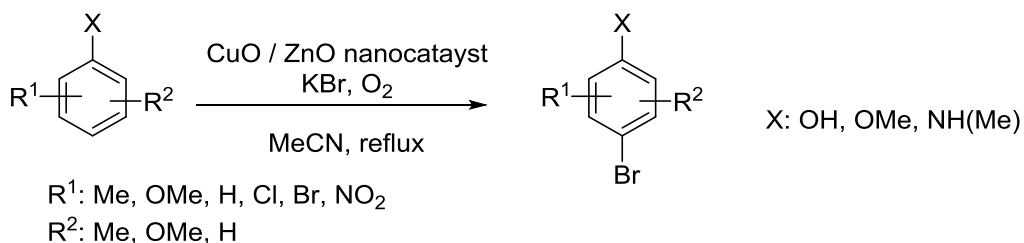


Схема 1.22

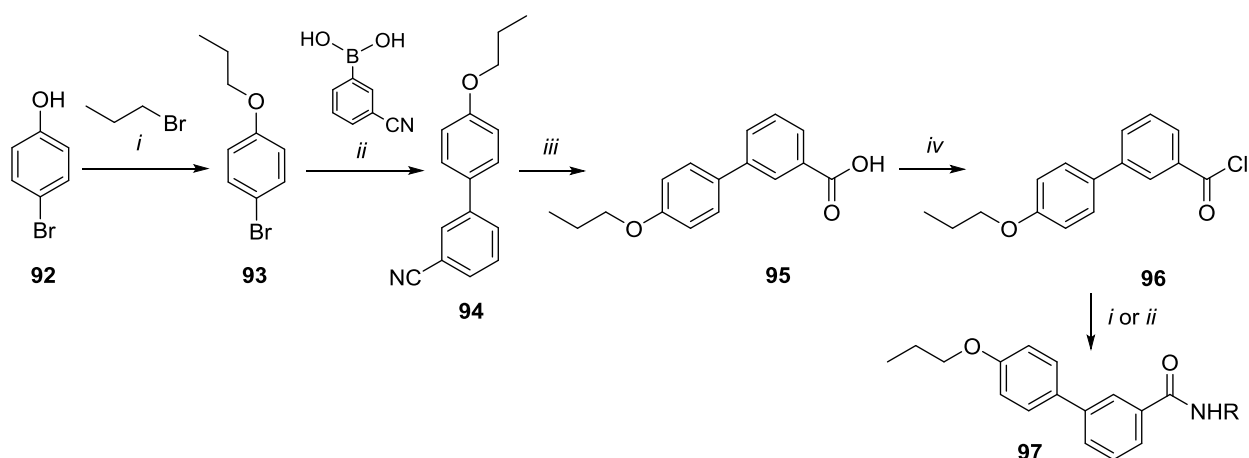
Таким образом, для бромирования ароматических соединений существует множество методов и реагентов. Для каждого нового субстрата необходима разработка оптимальной методики – подбор условий и бромлирующих агентов.

Поэтому по-прежнему существует необходимость в разработке новых эффективных методов бромирования.

1.2.2 Применение бромзамещенных фенолов в органическом синтезе

Бромсодержащие органические вещества широко используются в качестве исходных субстратов в производстве фармацевтических препаратов, сельскохозяйственных химикатов, сложных полифункциональных химических соединений.

На основе 4-бромфенола **92** и 1-бромпропана синтезированы низкомолекулярные регуляторы **97** фагоцитоза макрофагов (схема 1.23) [113].



Реагенты и условия: (i): K_2CO_3 , DMF, 90 °C, 3h, 99%; (ii) $Pd(PPh_3)_4$, 2N K_2CO_3 , THF, reflux, 1 h, 44%; (iii) 2N NaOH, MeOH, reflux, 20 h, 99%; (iv) $(COCl)_2$, DMF, CH_2Cl_2 , rt, 30 min.

Схема 1.23

Сочетание Сузуки 1-бром-4-пропоксибензола **93** с 3-цианофенилбороновой кислотой дает 4'-пропоксибифенил-3-карбонитрил **94**, который был преобразован в 4'-пропоксибифенил-3-карбоновую кислоту **95** путем гидролиза. Кислота была преобразована в хлорангидрид **96** с помощью оксалилхлорида. На основе кислоты или хлорангидрида были получены бифенилкарбоксамиды **97**, которые ингибируют фагоцитоз макрофагами зимозана (экстракт клеточной стенки грибов).

Бензофурановый скелет представляет собой важный синтон и присутствует во многих фармацевтических препаратах, биологически активных природных соединениях. Разработан эффективный последовательный одnoreакторный синтез 3-арилбензофуранов (схема 1.24) [114]. Процесс, включающий *N*-тозилгидразоны **98** и бромфенолы **99**, протекает через катализируемую палладием перекрестную реакцию Барлуенги-Вальдеса, за которой следует аэробная, катализируемая медью

радикальная циклизация. Арилированные бензофураны **100** с различными заместителями были получены с выходами до 90%.

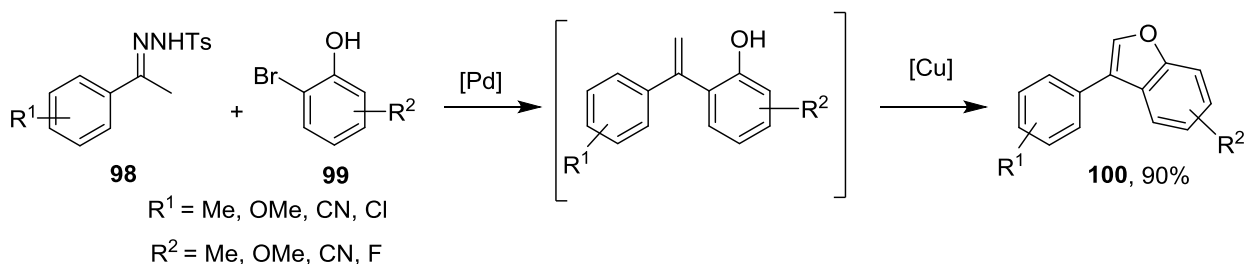


Схема 1.24

Предложен эффективный и хемоселективный одностадийный метод синтеза бензофурано[2,3-*b*]-пиазинов **103** с использованием гетерогенных катализаторов (Pd NPs/POL-xantphos) [115]. Была изучена *in vitro* противоопухолевая активность полученных соединений, которые показали удовлетворительную противораковую активность (схема 1.25).

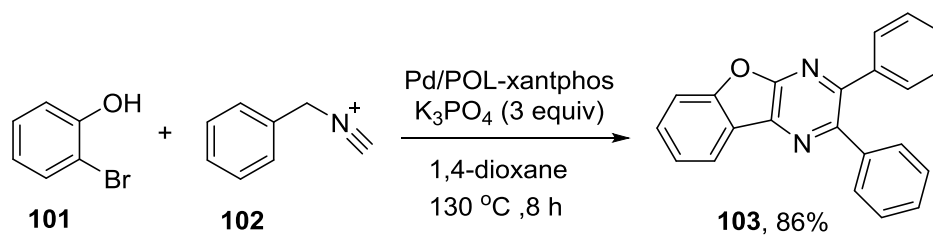


Схема 1.25

На основе 2-бромфенолов **104** и 1,3-диенов **105** синтезированы практически ценные дигидробензофураны **106** с использованием комплексов палладия (схема 1.26). Продукты циклического *O*-арилирования образуются в мягких условиях за короткое время с выходом от 60 до 83% [116].

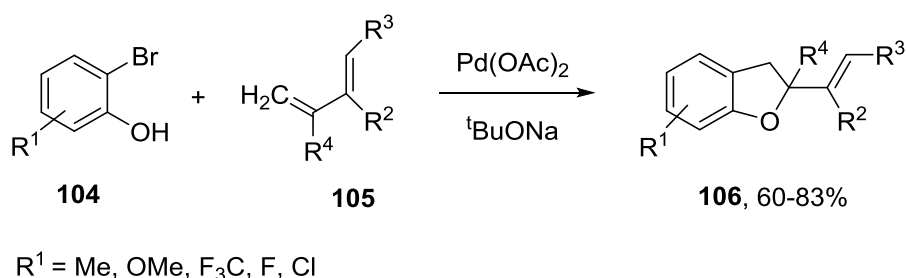


Схема 1.26

Синтез на основе бромфенолов **107** и трифторметантиолята **108**, катализируемый медью, позволяет получать 2,2-дифтор-1,3-бензоксатиолы **109** (схема 1.27), которые невозможно легко синтезировать другими способами [117].

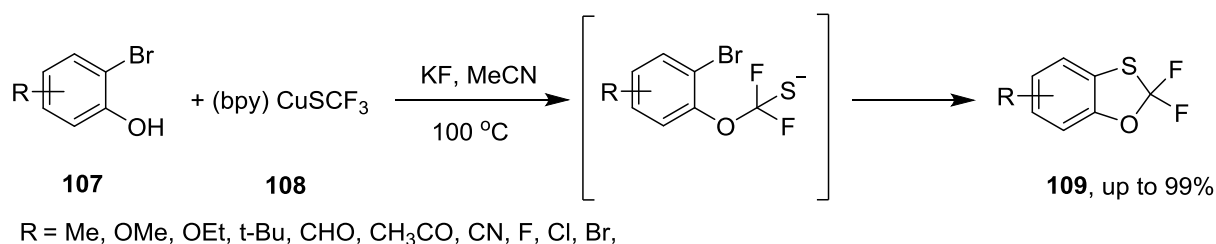


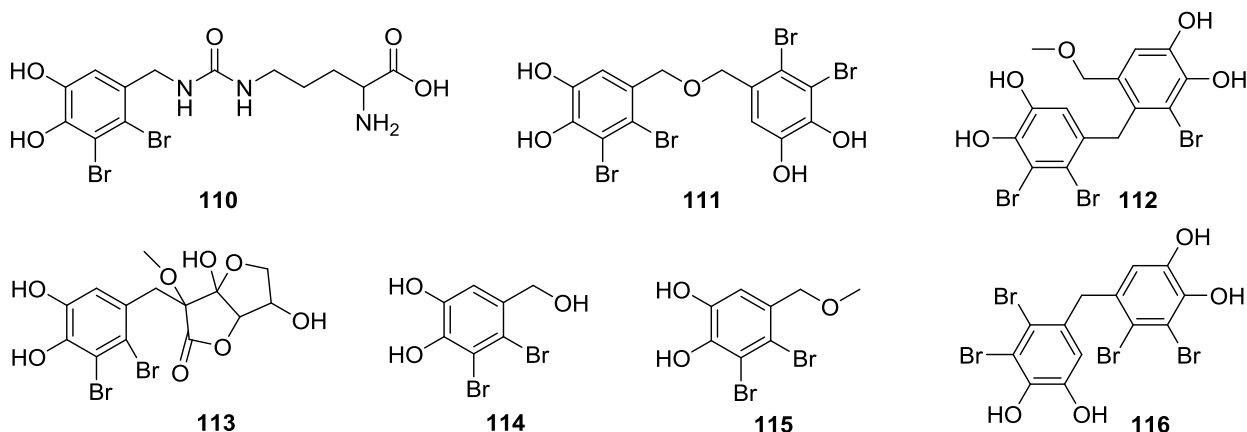
Схема 1.27

Этот одnoreакторный процесс протекает через межмолекулярное присоединение $\text{S}=\text{CF}_2$, образующегося в результате разложения трифторметантиолата, к *орто*-бромфенолам с последующим внутримолекулярным образованием связи C–S и получением целевых 2,2-дифтор-1,3-бензоксатиолов. Введение в молекулу фторалкильных фрагментов и других фторированных групп может влиять на ее химические, физические и физиологические свойства.

Таким образом, приведенные примеры свидетельствуют, что бромпроизводные фенолов являются универсальными стартовыми соединениями в современном органическом синтезе.

1.2.3 Биологическая активность бромзамещенных фенолов

Значительное количество бромфенолов содержится в органических соединениях природного происхождения. Морские водоросли являются исключительно богатым источником структурно разнообразных биологически активных соединений. Бромфенолы (**110–116**) представляют собой одну из групп таких соединений, выделенных из морских водорослей. Структурно бромфенолы включают одно или несколько бензольных колец и содержат разное количество гидроксильных, бромидных и других групп [118].

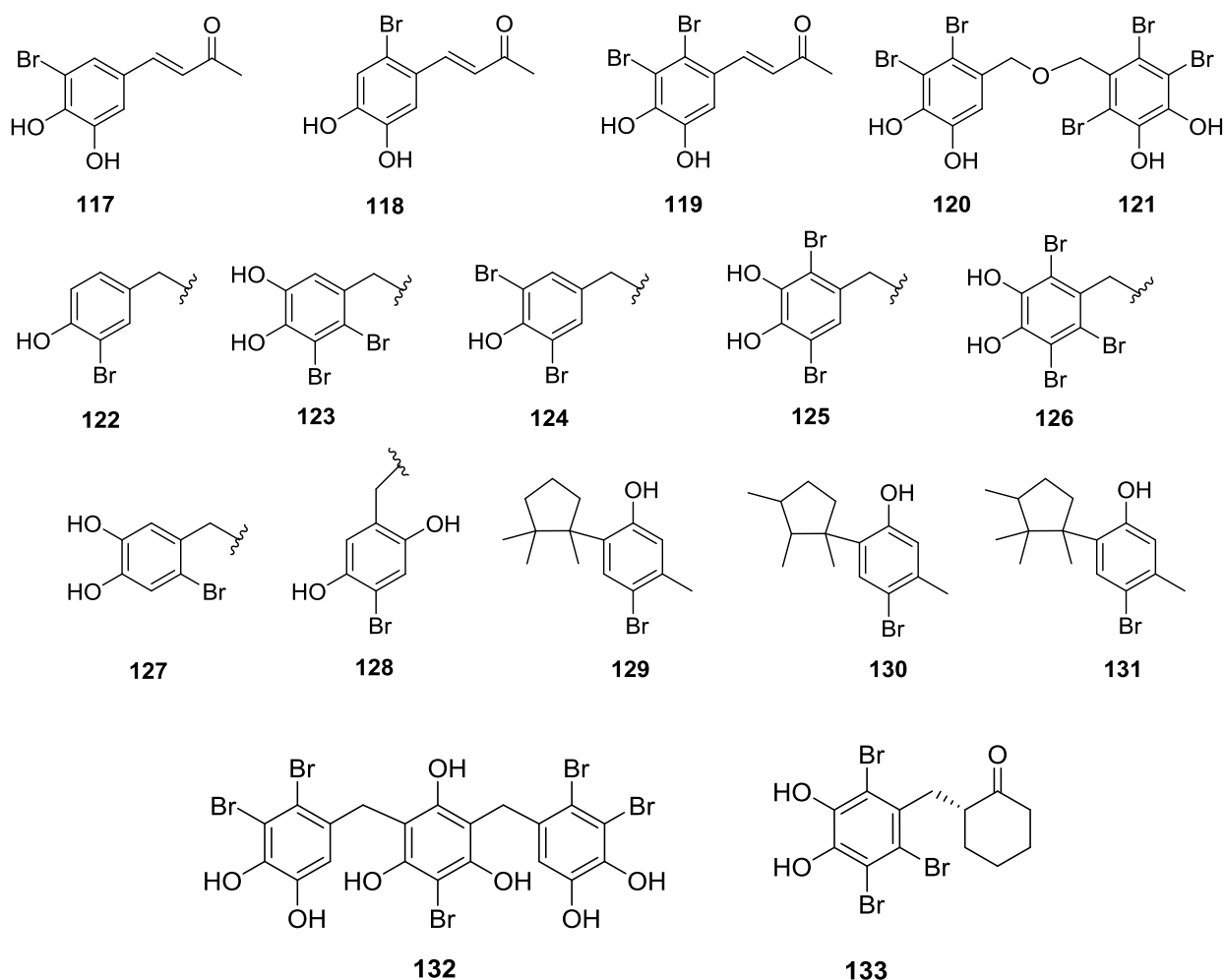


За последние несколько десятилетий различные бромфенолы были выделены из красных, зеленых и бурых водорослей [119, 120]. Некоторые бромфенолы

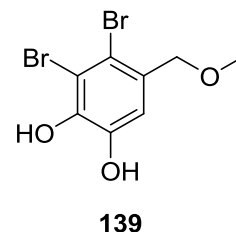
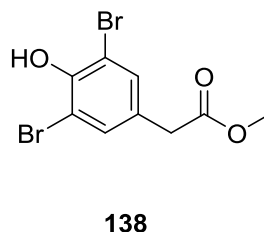
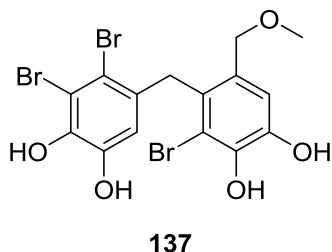
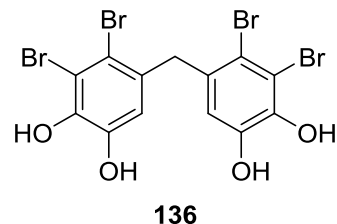
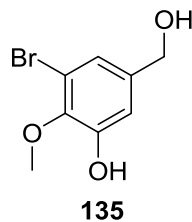
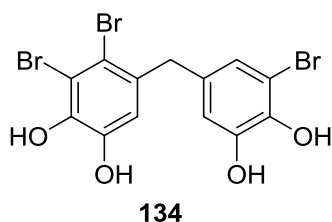
обнаружены у других морских организмов, таких как губки, асцидии, мидии, полихеты и морские протеобактерии [121]. Большинство производных бромфенолов являются потенциальными кандидатами для разработки лекарств, благодаря широкому спектру их биологической активности, такой как антиоксидантной, цитотоксической, антимикробной, антидиабетической и противовоспалительной [122–127].

Описано более 60 соединений (**117–139**), выделенных из красных морских водорослей (*Rhodophyta*, *Symphyclocladia latiuscula*), оценена их антиоксидантная активность. Результаты показывают, что водоросли *Symphyclocladia latiuscula*, принадлежащие к семейству *Rhodomelaceae*, являются наиболее перспективными в качестве сырья для получения природных и синтетических антиоксидантов [128, 129].

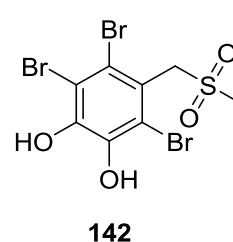
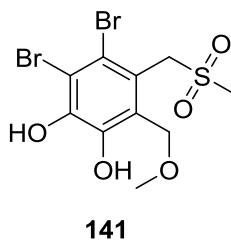
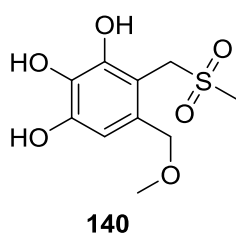
Rhodophyta



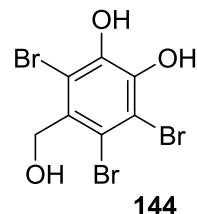
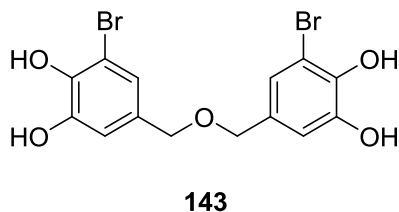
Symphycladia latiuscula



Из морской водоросли *Grateloupia filicina* (Wulfen), *Rhodomela confervoides*, *Symphycladia latiuscula* были выделены фенолы (**140–142**), содержащие кроме атома брома метилсульфонильную группу, которые проявляют антиоксидантную активность [130].

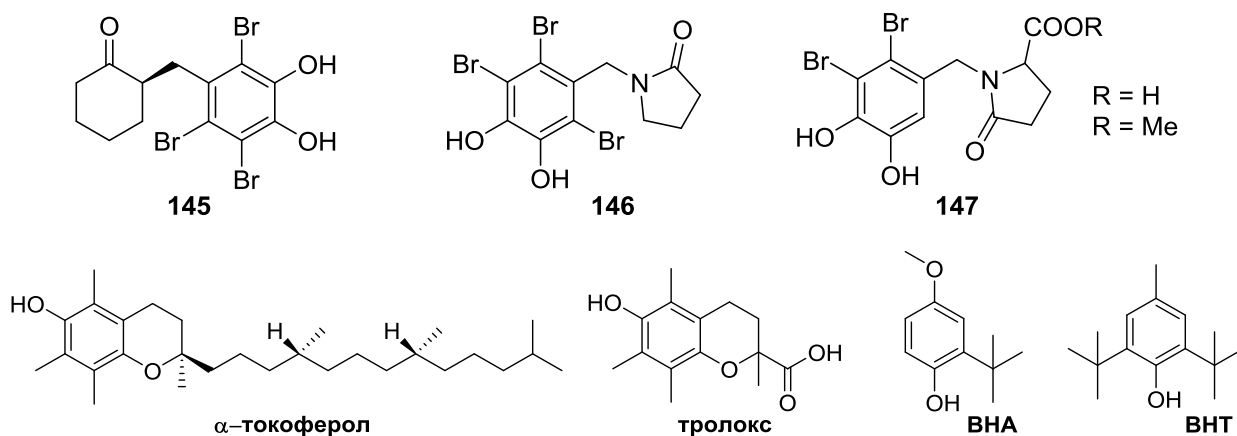


Бис(3-бром-4,5-дигидроксibenзил)эфир (BBDE) **143**, выделенный из красной водоросли *Polysiphonia morrowii* и *Symphycladia latiuscula*, проявляет противовоспалительный эффект. Природные бромфенолы подобно **144**, как показали исследования, являются многоцелевыми лигандами для нейропротекции, особенно при болезни Паркинсона и шизофрении [131, 132].

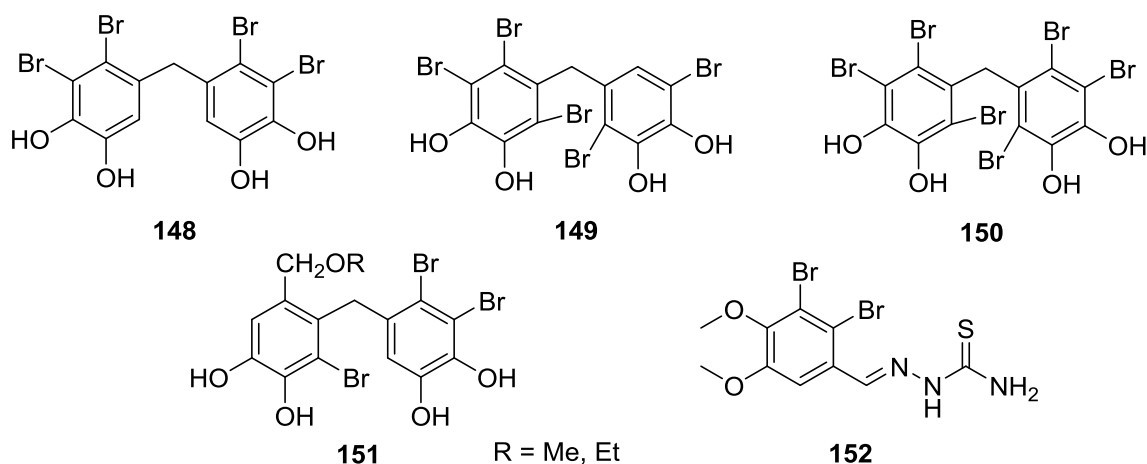


Безусловно, природные бромфенолы являются ценнейшим сырьем для получения биологически активных препаратов. Однако, следует также отметить интересные работы по синтезу природных аналогов. Синтезированы биологически активные бромфенолы (**145–147**), которые продемонстрировали мощную

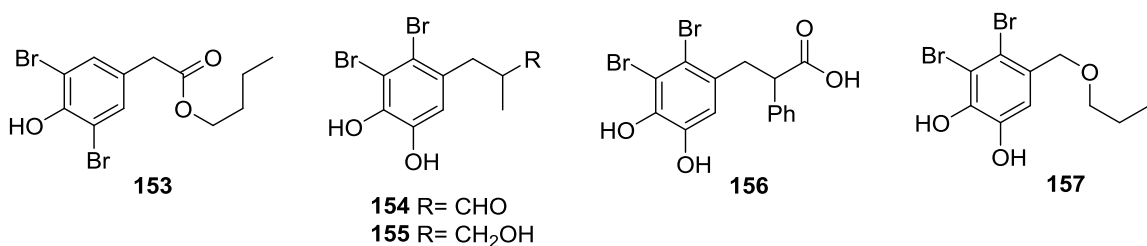
антиоксидантную активность по сравнению со стандартными антиоксидантными соединениями (α -токоферол, тролокс, бутилированный гидроксианизол (ВНА) и бутилированный гидрокситолуол (ВНТ)) [133].

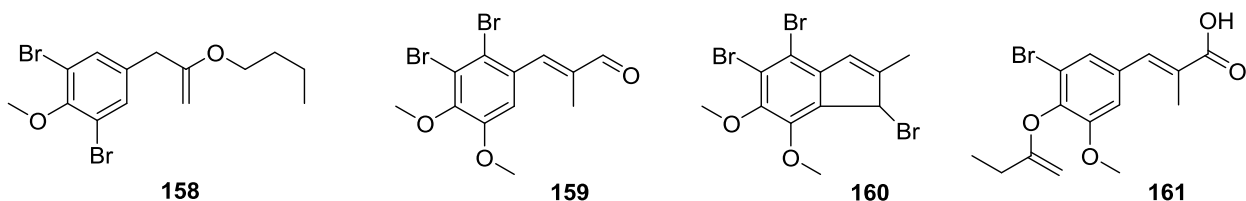


Синтезированные бисбромфенолы (**148–151**) проявили антирадикальные, антиоксидантные и антихолинергические свойства [134]. Установлено, что гибридная молекула **152**, содержащая фрагменты бромфенола и тиосемикарбазона, обладает противоопухолевым действием [135].



Создание новых соединений (**153–161**), ингибирующих ацетилхолин-эстеразу, ацилхолин, ацилгидролазу и α -гликозидазу, имеет большое значение при разработке лекарственных средств для лечения глобальных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера и диабет [136].





1.3 Алкилзамещенные фенолы: способы получения и практическое применение

Основным путем синтеза алкилфенолов является алкилирование фенолов по Фриделю–Крафтсу алкенами, спиртами или галогенпроизводными в присутствии кислых катализаторов [137]. В качестве катализаторов используются кислоты Льюиса (AlCl_3 , FeCl_3 и ZnCl_2), Бренстеда (H_3PO_4 , H_2SO_4 , HF , HClO_4), катионообменные смолы, цеолиты, мезопористые материалы, сульфатированный диоксид циркония, гетерополикислоты, а также ионные жидкости. Это типичное электрофильное замещение в ароматическом ядре, роль катализатора сводится к генерации соответствующего алкилкатиона. Реакция Фриделя–Крафтса была впервые описана в 1877 году и остается важным подходом к образованию алкилированных ароматических соединений [138].

В промышленном производстве алкилфенолов зачастую используют доступные протонные кислоты, существенными недостатками которых являются коррозия оборудования и загрязнение окружающей среды из-за образования токсичных сточных вод, а твердые кислоты быстро дезактивируются [139]. Поэтому особое внимание уделяется применению гетерогенных кислотных катализаторов, для которых характерны легкость отделения от продуктов реакции, возможность повторного использования и отсутствие проблем с коррозией. К числу гетерогенных катализаторов относятся ионообменные смолы, цеолиты, мезопористые материалы.

Примером катализатора на основе мезопористого органического носителя является фенолформальдегидный полимер, модифицированный ионной жидкостью IMHSO_4 [137]. Его каталитическая активность была исследована на примере алкилирования фенола октен-1 (схема 1.28).

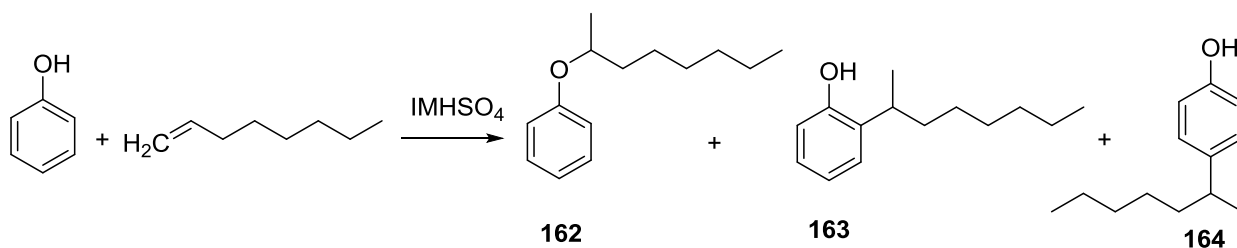
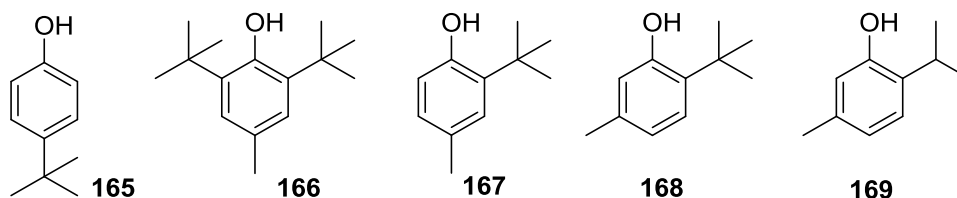


Схема 1.28

При каталитическом алкилировании наблюдается образование ряда продуктов: *O*-октилфенол **162**, *C*-октилфенолы **163** и **164** (*орто*- и *пара*-замещенные фенолы). Конверсия не превышает 45%. При 80 °C образуется 90% *O*-алкилфенолов, а при температуре до 150 °C – 95% *C*-алкилфенолов. Катализатор MPF–CH₂IMHSO₄ по своей активности сравним с известным полимерным сульфокатионитом Amberlyst 15.

Изучено жидкофазное алкилирование фенола линейными (1-октен) и разветвленными (диизобутилен) олефинами с использованием гомогенного (H₂SO₄) и гетерогенного (Amberlyst-15) кислотных катализаторов. Гетерогенный катализатор показал удовлетворительные конверсии с обоими алкенами, хотя и был менее активным, чем серная кислота [140].

Реакция алкилирования фенола *трет*-бутиловым спиртом имеет промышленное значение, интерес к которой вызван широким применением бутилированного фенола [141]. Наиболее эффективными антиоксидантами для стабилизации полимеров являются экранированные (замещенные) фенолы: *пара*-*трет*-бутилфенол (ПТБФ) **165**, 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол **166** (ионол, выпускается под торговой маркой Агидол-1), 2-*трет*-бутил-4-метилфенол **167**, 2-*трет*-бутил-5-метилфенол **168**, 2-изопропил-5-метилфенол (тимол) **169** [139].



Фенол **168** используется в качестве полупродукта в органическом синтезе, и сфера его применения постоянно увеличивается [142]. На его основе производятся фенол-альдегидные смолы, антиоксиданты, каучуки, краски и лаки, фармацевтические препараты.

В качестве эффективных гетерогенных катализаторов алкилирования *трет*-бутиловым спиртом фенола, *м*-, *п*-крезолов проявили себя цеолиты HYmmm, USY-mm (схема 1.29) [139].

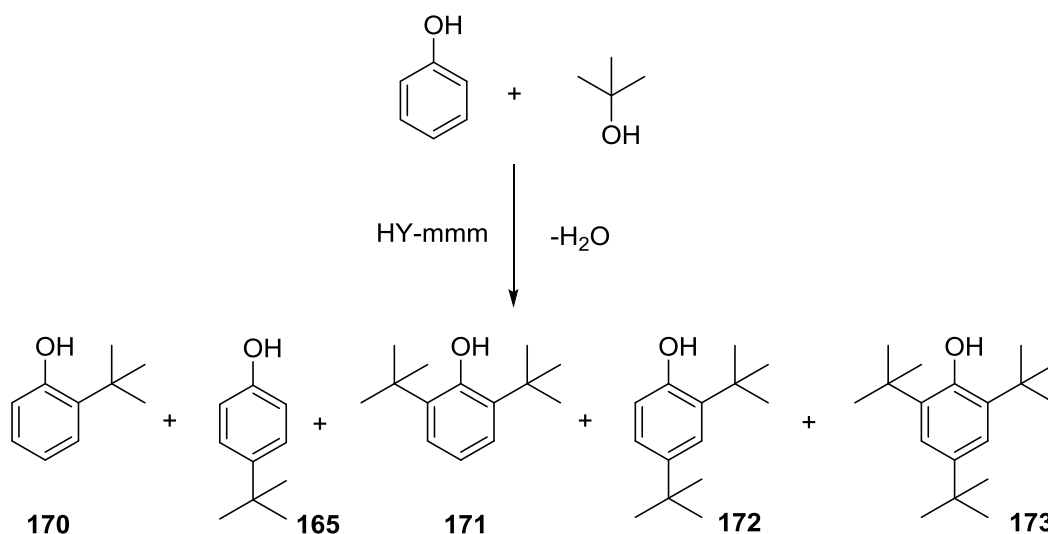


Схема 1.29

Цеолит MCM-22 (структурный тип MWW) – перспективный класс молекулярно-ситовых катализаторов, представляет собой синтетический высококремнистый цеолит, характеризующийся большим объемом пор, высокой кислотностью, хорошей гидротермальной стабильностью, а также молекулярно-ситовыми свойствами, обеспечивающими высокую селективность. Благодаря этим свойствам MCM-22 широко используется как гетерогенный катализатор в процессах алкилирования, ацилирования, изомеризации и гидроизомеризации, крекинга [143]. Активность цеолита MCM-22 изучали в алкилировании фенола *t*-BuOH, где конверсия фенола составила 85% с преимущественным образованием 4-*трет*-бутилфенола **165** (76%) (схема 1.30) [143].

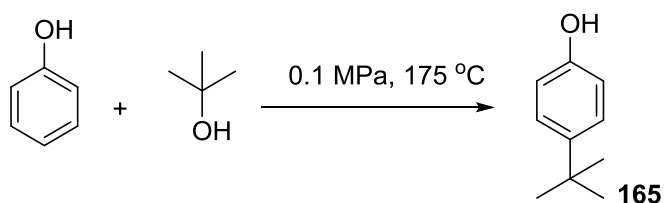


Схема 1.30

В случае алкилирования гидрохинона *трет*-бутанолом конверсия исходного гидрохинона составила 68% с образованием 2-*трет*-бутилгидрохинона **174** с выходом 67% (схема 1.31).

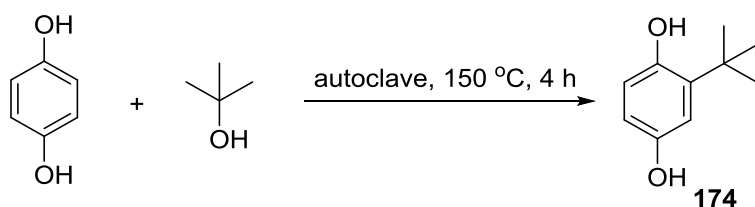


Схема 1.31

Для алкилирования фенола *t*-BuOH использовалась ионная жидкость с функциональными сульфоновыми кислотами, которая получена путем ковалентной связи с мезопористыми молекулярными ситами SBA-15 с различными размерами пор (схема 1.32) [144–146]. Исследовано влияние количества нанесенной ионной жидкости, мольного соотношения реагентов, температуры реакции, размера пор SBA-15 на конверсию фенола и селективность по продуктам.

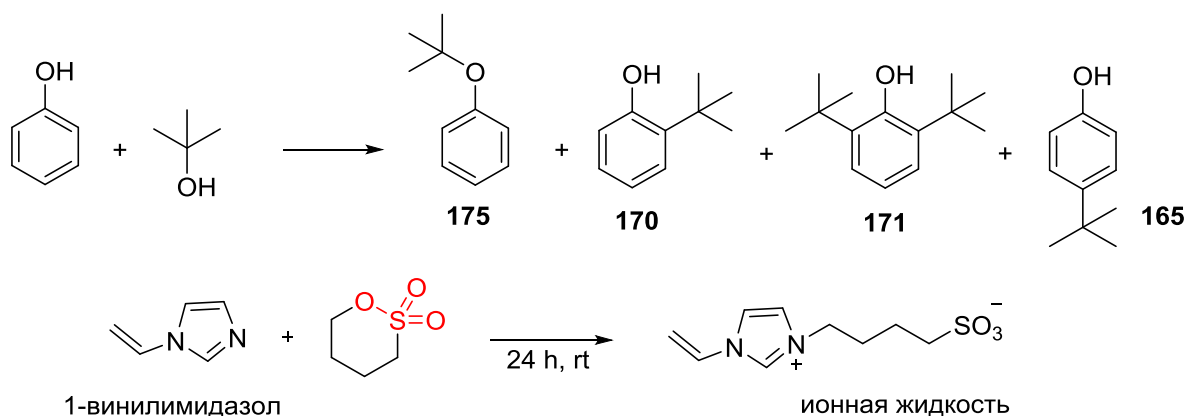


Схема 1.32

Максимальная конверсия фенола 72%, максимальный выход и селективность продукта **171** – 46%, селективность 2-*трет*-бутилфенола **170** – 24% и 4-*трет*-бутилфенола **165** – 18% были обнаружены при оптимальных условиях 110 °C, мольном соотношении реагентов 1:2 и загрузке катализатора в реакционную смесь 25%. Каталитическая реакция на ионной жидкости на носителе может проходить без какого-либо растворителя и представляет эффективный энергосберегающий и экономически эффективный процесс производства алкилированного фенола.

Цеолиты SSZ-33, SSZ-42 и SSZ-35, различающиеся по структуре, были испытаны в алкилировании фенола, *m*-крезола и *n*-крезола циклогексеном [147]. Селективность по *C*-алкилированному продукту 2-циклогексилфенолу **176** преобладала над селективностью по 4-циклогексилфенолу **177** и фенилциклогексильному эфиру **178** почти для всех испытанных катализаторов (схема 1.33).

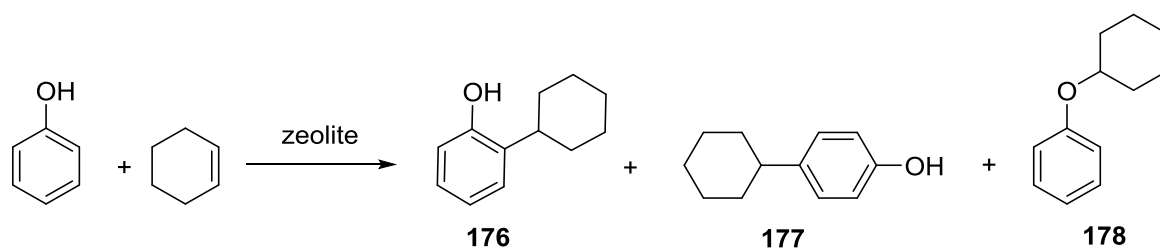


Схема 1.33

В данной реакции исследован также нанокристаллический цеолит ZSM-5 и установлено, что он является селективным гетерогенным катализатором по отношению к *O*-алкилированию (**178**, выход 64%) [148].

Для реакций *C*-алкилирования фенолов в качестве катализаторов используются протонные кислоты или ионообменные смолы кислотного типа [149]. Последним в настоящее время в промышленности отдается предпочтение в силу того, что они обладают высокой обменной емкостью в сочетании с физической и химической стабильностью, а также большей экологичностью процессов с их участием. Показано, что строение катионитов оказывает многофакторное воздействие на показатели процессов, вследствие того, что большинство химических превращений при ионообменном катализе протекает в порах катионита. В связи с этим скорость реакции зависит от соотношения размеров молекул (исходных и образующихся) и геометрических характеристик катализатора (диаметра и объема пор, удельной поверхности и др.). Эта зависимость особенно проявляется при взаимодействии крупных (сложных) молекул [149].

Выполнен термодинамический анализ алкилирования фенола алкенами (C16–C18) в температурном интервале 383–408 К с использованием макропористых сульфокатионитов Tulsion-66 и Amberlyst 36 Dry, характеристики которых существенно различаются (схема 1.34) [149]. Установлено, что при эквимольном соотношении реагентов конверсия фенола составляет 99.8–98.4%; выход суммы целевых *орто*- **179** и *пара*-моноалкилфенолов **180** не превышает 55–60%. Количество побочных диалкилфенолов и алкилфенилового эфира возрастает с повышением температуры. Для увеличения равновесного выхода моноалкилфенолов до 97–98% необходимо поддерживать в реакционной смеси 4–6-кратный мольный избыток фенола по отношению к олефинам.

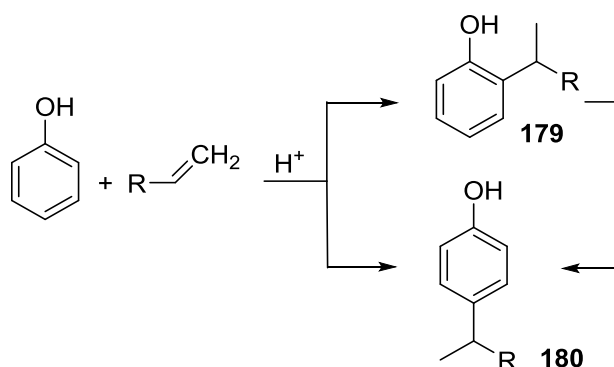


Схема 1.34

Приведены результаты [150] алкилирования фенола алкенами C16–C18 в присутствии гетерогенных катализаторов – макропористых сульфокатионитов Amberlyst 36 Dry и Amberlyst 70. Авторы предполагают, что образование эфиров и алкилфенолов процесс параллельный. В условиях кислотного катализа эфиры легко превращаются в алкилфенолы. Относительные количества их и общий выход продуктов алкилирования зависят от температуры, химической природы и молярных соотношений реагентов и катализатора, а также времени реакции и присутствия растворителя. Суммарный выход алкилфенолов составил около 97%.

В алкилировании фенола бромадамантаном применяли такие катализаторы, как $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$, $\text{MoO}_2(\text{асас})_2$, $\text{Cr}(\text{CO})_6$, $\text{Cu}(\text{асас})_2$, $\text{Co}(\text{асас})_2$ и $\text{Co}(\text{асас})_3$ и галогениды меди [159]. Такие катализаторы как $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$, $\text{MoO}_2(\text{асас})_2$ и галогениды меди проявили высокую активность, $\text{Cr}(\text{CO})_6$ оказался умеренно активным, а $\text{Cu}(\text{асас})_2$, $\text{Co}(\text{асас})_2$ и $\text{Co}(\text{асас})_3$ совсем не катализировали исследуемую реакцию. Фенол дает смесь двух изомеров – 4-(1-адамантил)фенола **181** (83%) и 2-(1-адамантил)фенола **182** (17%) (схема 1.35).

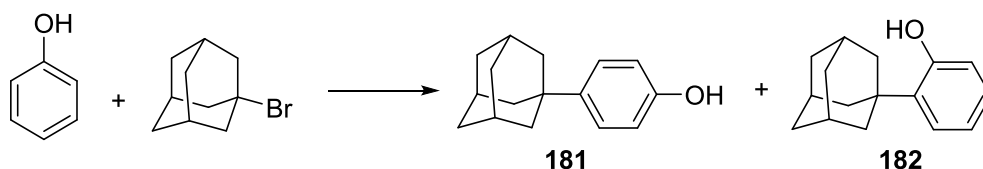


Схема 1.35

Реакция 1-бромадамантана с *o*-крезолом в присутствии $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (120 °С, 30 мин) приводит к образованию единственного продукта – 4-(1-адамантил)-2-метилфенола с количественным выходом. Высокую активность при алкилировании *n*-крезола 1-бромадамантаном проявил $\text{MoO}_2(\text{асас})_2$. В оптимальных условиях (120 °С, 2 ч) выход 2-(1-адамантил)-4-метилфенола составил 90%:

Известна каталитическая активность и селективность цинкоферритовых катализаторов ($\text{ZnFe}_2\text{O}_4 \cdot \gamma\text{Al}_2\text{O}_3$) различного состава в реакции алкилирования 2,3- и 2,5-диметилфенолов метанолом (схема 1.36) [152]. Получен 2,3,6-триметилфенол **183** с селективностью 83–93%. Данный изомер является полупродуктом в получении лекарственных препаратов.

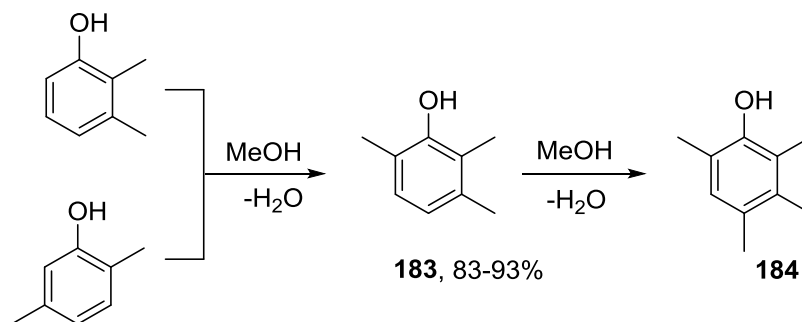


Схема 1.36

Сообщается об алкилировании по Фриделю–Крафтсу фенольных производных вторичными циклическими спиртами посредством двойного катализа ZnCl_2 /камфорсульфоновой кислотой (CSA) (схема 1.37) [153]. Этот катализ способствует *орто*-селективности: выход фенолов **185** составляет 30–87% в зависимости от природы и расположения заместителя в ароматическом кольце исходного фенола.

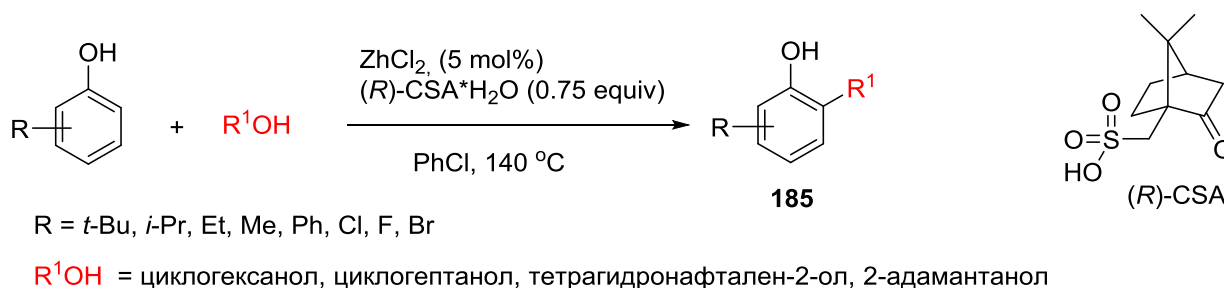


Схема 1.37

Установлено, что TiO_2 катализирует алкилирование фенолов алифатическими первичными, вторичными и третичными спиртами с высокой селективностью до соответствующих *орто*-алкилфенолов **186** (схема 1.38) [154].

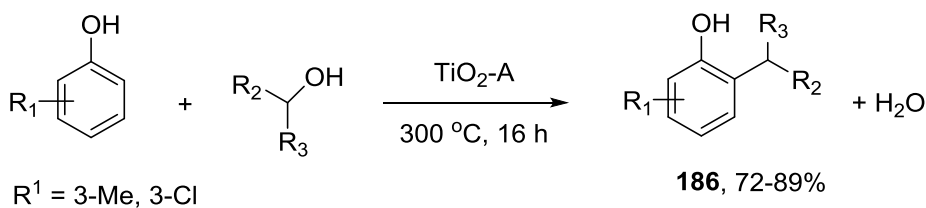


Схема 1.38

Авторами работы [155] разработан метод для катализируемого палладием синтеза *орто*-алкилзамещенных фенолов **187** на основе первичных спиртов. Вода является единственным побочным продуктом реакции (схема 1.39).

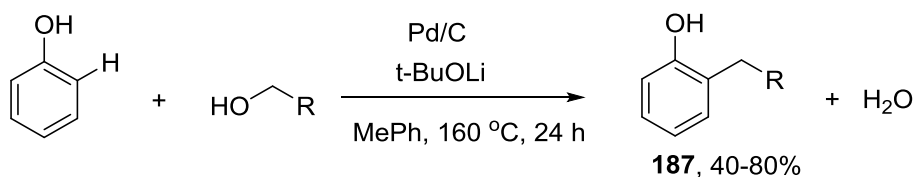


Схема 1.39

Разработан простой и эффективный катализируемый SbCl_3 синтез 3-арилбензофуран-2(3*H*)-онов **190** с выходами и 52–90% из недорогих и доступных исходных реагентов, таких как замещенные фенолы **188** и миндальная кислота **189**, в условиях отсутствия растворителя (схема 1.40) [156]. Стадия алкилирования замещенных фенолов является ключевой в синтезе 3-арилбензофуран-2(3*H*)-онов **190**.

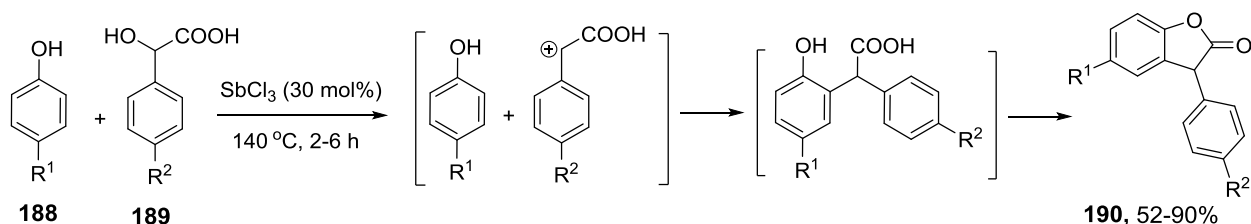


Схема 1.40

Посредством реакции Фриделя–Крафтса обеспечен доступ к высоко энантиобогащенным α -гидроксикетонам [157]. Соответствующие α -гидроксикетоны типа **191** были получены с выходами 97% и энантиоселективностью до 99% *ee* в результате взаимодействия нафтолов и богатых электронами фенолов с арил- и алкилглиоксальгидратами (схема 1.41). Полученная из хинина тиомочевина катализировала энантиоселективное алкилирование.

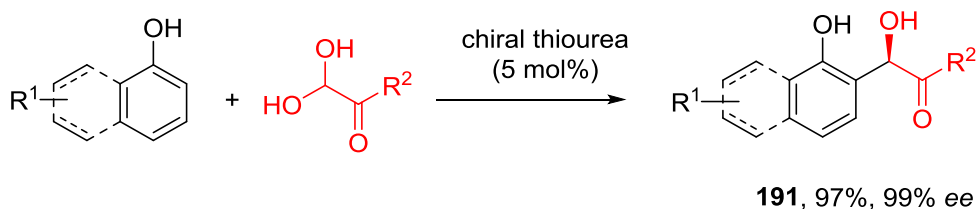
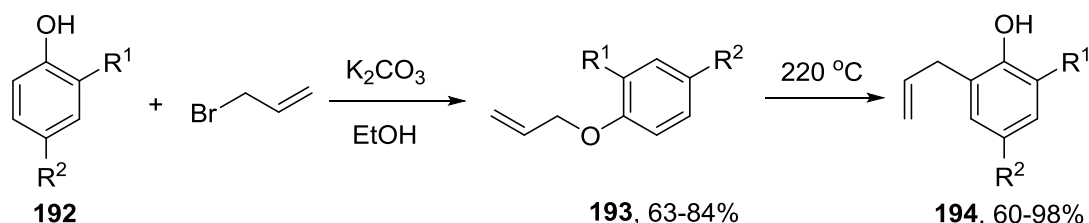


Схема 1.41

При взаимодействии фенолов с олефинами, спиртами, эфирами или галоидными алкилами в присутствии кислых катализаторов при сравнительно

мягких условиях первоначально образуются алкилфениловые эфиры, которые затем изомеризуются в алкилфенолы. Такая изомеризация (перегруппировка Кляйзена) широко используется для целенаправленного получения *С*-алкилированных фенолов. Перегруппировка Кляйзена привлекает химиков-синтетиков из-за ее универсального применения в синтезе природных соединений и медицинской химии [158]. Механизм этой реакции продолжают изучать [159].

Интересной является работа [160], в которой для эфиров **193** успешно выполнена ароматическая перегруппировка Кляйзена в отсутствие катализатора с получением *С*-аллилфенолов **194** (схема 1.42).



192a, 193a, 194a: $\text{R}^1 = \text{NO}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **192b, 195b, 196b:** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{NO}_2$;
192c, 193c, 194c: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$; **192d, 193d, 194d:** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$;
192e, 193e, 194e: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$

Схема 1.42

Исследована перегруппировка Кляйзена аллиловых эфиров **195** с микроволновым ускорением. Установлено, что фосфорномолибденовая кислота (РМА) значительно ускоряет реакцию в *N*-метил-2-пирролидоне (NMP) (схема 1.43) [161].

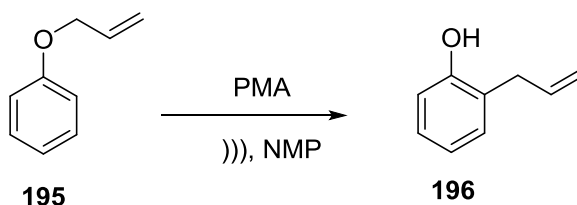


Схема 1.43

Алкилфенолы и их производные занимают ведущее место среди ингибиторов свободнорадикального окисления органических веществ и материалов. На их долю приходится 56% мирового рынка стабилизаторов для пластмасс и до 30% – для резин и каучуков, большинство пищевых антиоксидантов также являются фенольными соединениями [162]. Важное место среди стабилизаторов занимают фенольные антиоксиданты. Объем рынка антиоксидантов в 2022 году оценивался в 6.5 млрд \$; по прогнозам к 2030 году составит 9.3 млрд \$. Рост потребления товаров из полимерных материалов

обуславливает необходимость увеличения выпуска фенольных антиоксидантов. Производство пластмасс в первичных формах, согласно данным официальной статистики, в России в первом полугодии 2024 года достигло 5468 тыс. тонн. Это на 1.7% выше результатов аналогичного периода прошлого года. Кроме того, антиоксиданты и стабилизаторы используются при производстве нефтепродуктов и моторного масла, каучуков, кормов для животных, а также в пищевой промышленности [149, 150, 163–165].

Алкилирование фенола не относится к малоизученным процессам. Однако некоторые проблемы получения алкилфенолов остались нерешенными. С одной стороны, эти вопросы связаны с конкурирующими реакциями, которые интенсивно протекают в реакционной системе. С другой стороны, на мировом рынке регулярно появляются новые катализаторы [166].

Из анализа литературных данных следует, что природные фенольные соединения, синтетические бромфенолы и алкилфенолы находят применение в различных областях промышленности, являются потенциальными биологически активными веществами. Они могут быть универсальными стартовыми соединениями в современном органическом синтезе. Наряду с традиционными методами синтеза, постоянно ведется поиск новых эффективных каталитических систем и реагентов, а также доступных и экологических технологий получения полифункциональных производных фенолов. Кроме того, показано, что для конкретных превращений требуется подбор оптимальных условий реакции.

ГЛАВА 2 СИНТЕЗ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТЕРПЕНОФЕНОЛОВ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

В синтетической части настоящей работы определены оптимальные условия синтеза новых бром-, метокси-, арил- и полиоксибензолов, содержащих терпеновый бициклический фрагмент. В качестве альтернативного способа получения двухатомных терпенофенолов было изучено алкилирование пирокатехина и резорцина (–)-β-пиненом (схема 2.1).

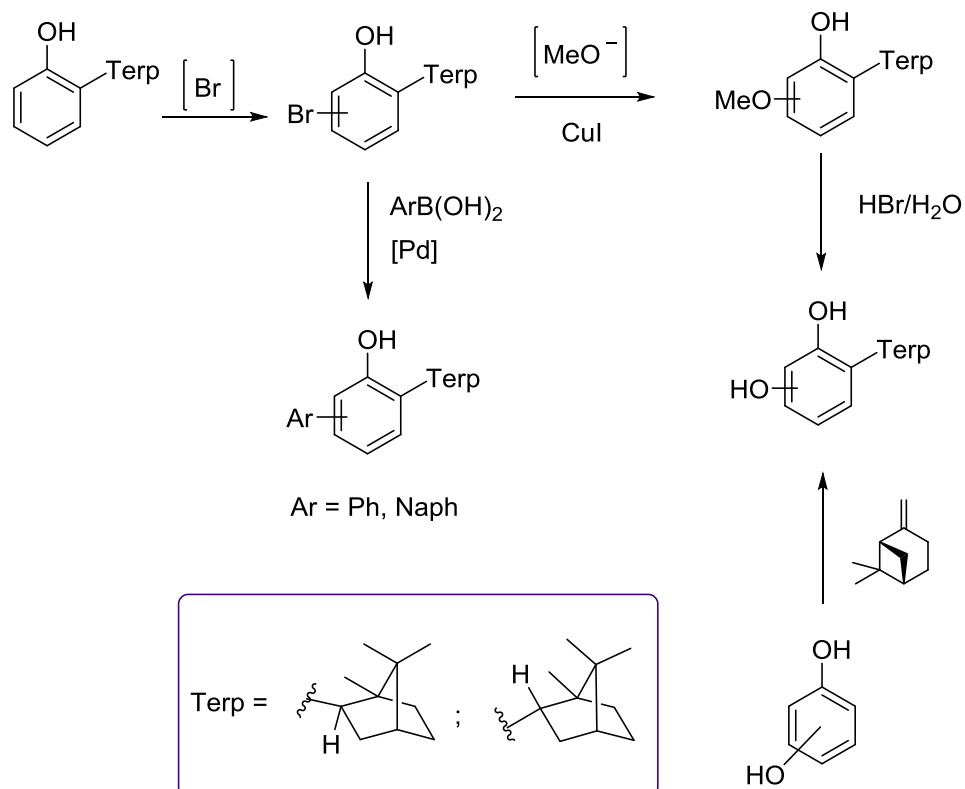
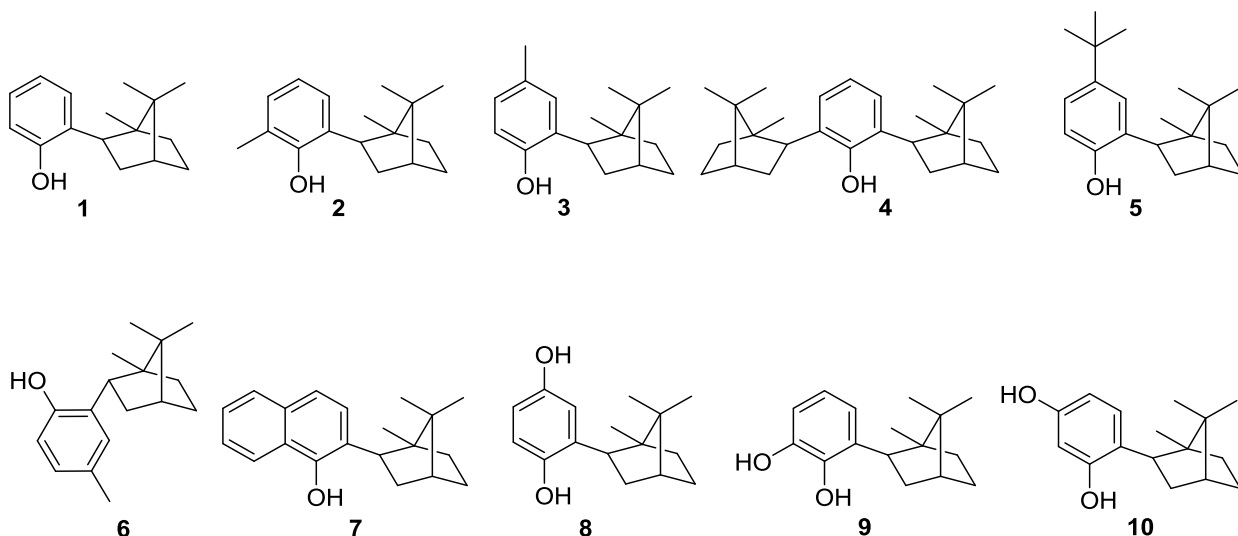


Схема 2.1

2.1 Синтез бромпроизводных терпенофенолов

Одной из задач представленной работы является синтез новых бромпроизводных терпенофенолов. Галогенсодержащие органические соединения с использованием простых химических реагентов могут быть эффективно преобразованы в другие функциональные производные, поэтому находят применение в синтезе полифункциональных биологически активных веществ, инсектицидов, пестицидов, полимеров и душистых веществ.

В качестве исходных субстратов использовали изоборнилфенолы **1–5**¹, **7–10** и борнилфенол **6**.



Терпенофенолы **1–4**, **7–10** были получены по известным методикам [167–174]. Синтез и характеристики неописанных ранее соединений **5** и **6** представлены в главе 3. Моногидроксibenзолы **1–5**, нафтол **7** и дигидроксibenзолы **8–10** содержат изоборнильный фрагмент, фенол **6** – борнильный заместитель. Исходные терпенофенолы являются рацематами (за исключением 2-борнил-4-метилфенола **6**), на рисунках и схемах представлены структуры одного из энантиомеров.

Для бромирования каждого нового субстрата необходима разработка оптимальной методики – подбор условий и выбор бромирующих агентов. В представленной работе исследован широкий спектр растворителей: четыреххлористый углерод, дихлорметан, диоксан, 1-метил-2-пирролидон (NMP), метанол и ацетонитрил, которые оказывают существенное влияние на эффективность и селективность бромирования исходных терпенофенолов. В качестве бромирующих агентов изучены молекулярный бром (Br_2), *N*-бромсукцинимид (NBS) и KBr /Оксон®. Оксон® – это коммерческий реагент, представляющий собой тройную соль $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$, в которой действующим окислителем является пероксимonosульфат-анион. С целью оптимизации методик синтеза варьировали такие синтетические параметры, как тип растворителя, мольное соотношение исходных реагентов и температурный режим реакции [175].

¹ Для Глав 1 и 2 приведена собственная нумерация соединений.

2.1.1 Бромирование моногидроксизоборнилбензолов

Результаты бромирования 2-изоборнилфенола **1** представлены на схеме 2.2 и в таблице 2.1.

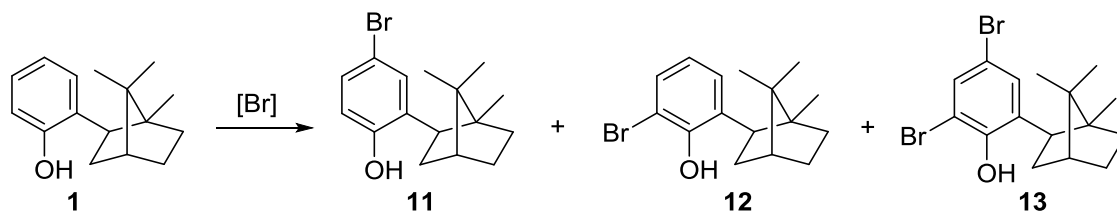


Схема 2.2

Таблица 2.1 – Условия и выход продуктов реакции бромирования фенола 1

Молярное соотношение 1:[Br]	Условия реакции	Продукты (выход, %)
KBr/Oxone®		
1:1.05	MeOH, 20–25 °C, 14 ч	11 (50), 12 (10), 13 (10)
1:1.05	MeOH, 65 °C, 3 ч	11 (58), 12 (7), 13 (18)
NBS		
1:1.05	MeCN, 20–25 °C, 9 ч	11 (76), 12 (7), 13 (5)
1:1.05	NMP, 20–25 °C, 7 ч	11 (67), 12 (3), 13 (8)
1:1.2	MeCN, 20–25 °C, 30 мин	11 (60), 12 (2), 13 (11)
1:2	MeCN, 20–25 °C, 15 мин	11 (11), 13 (65)
1:3	MeCN, 20–25 °C, 10 мин	13 (70)
Br ₂		
1:1	CCl ₄ , 50 °C, 2 ч	11 (76), 12 (6), 13 (6)
1:1.2	CCl ₄ , 0–5 °C, 3 ч	11 (74), 12 (4), 13 (12)
1:1.2	CCl ₄ , 20–25 °C, 3 ч	11 (68), 12 (6), 13 (8)
1:1.2	Диоксан, 20–25 °C, 3 ч	11 (60), 12 (1), 13 (13)
1:1.2	Диоксан, 50 °C, 3 ч	11 (66), 13 (9)
1:2	Диоксан, 20–25 °C, 15 мин	11 (53), 13 (40)
1:3	Диоксан, 20–25 °C, 15 мин	13 (80)

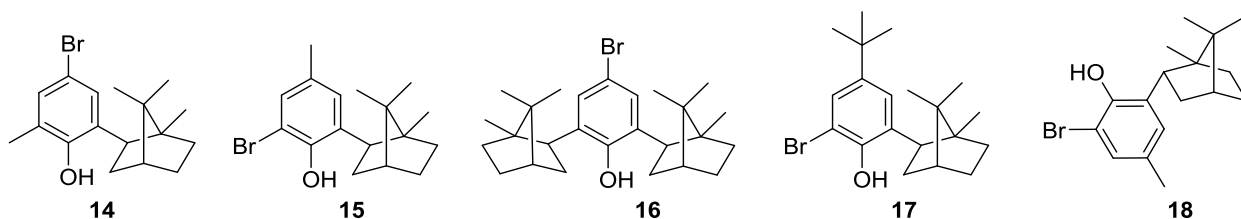
$$[\text{Br}] = \text{Br}_2, \text{NBS}, \text{KBr/Oxone}^{\text{®}}$$

Было установлено образование трех продуктов реакции замещения: региоизомерные монобромпроизводные **11** и **12** и дибромпроизводное 2-изоборнилфенола **13**. Существенного влияния температурного режима и природы растворителя на выход продуктов не выявлено. Использование небольшого избытка бромлирующего реагента (5 или 20 моль%) приводит к преимущественному образованию *para*-бромзамещенного фенола **11** (50–76%). Это вполне ожидаемый результат с учетом электронного влияния ОН-группы и стерических факторов. В условиях трехкратного избытка брома или NBS селективно образуется дибромзамещенный фенол **13**. При использовании *N*-бромсукцинимиды получены

аналогичные результаты. При этом можно отметить, что этот реагент является более удобным в использовании. Система KBr/Oxone® несколько уступает по активности и селективности молекулярному бромю и *N*-бромсукцинимиду.

Бромпроизводные **11** и **13** были выделены индивидуально с помощью колоночной хроматографии, а *орто*-бромзамещенный фенол **12** получен только в виде смеси с продуктом **13**, содержание которого определяли по соотношению интегральной интенсивности сигналов протонов ароматического кольца в спектре ЯМР ^1H .

Бромирование дизамещенных фенолов **2–6** исследовано в аналогичных условиях с использованием в качестве бромлирующих реагентов Br_2 и NBS. Для данных субстратов возможно образование монобромпроизводных и нет проблем с селективностью реакции замещения. Вне зависимости от условий проведения реакций на основе 2,4- и 2,6-диалкилфенолов получены соответствующие бромпроизводные **14–18** с высокими выходами 70–99% (табл. 2.2).



В отличие от 2-изоборнилфенола **1** бромирование 2-изоборнил-1-нафтола **7** при действии NBS в MeCN идет селективно, и независимо от условий образуется 4-бром-2-изоборнил-1-нафтол **19** с выходом до 95% (схема 2.3, табл. 2.3). Стоит отметить высокую скорость реакции, которая проходит в течение 10–15 минут.

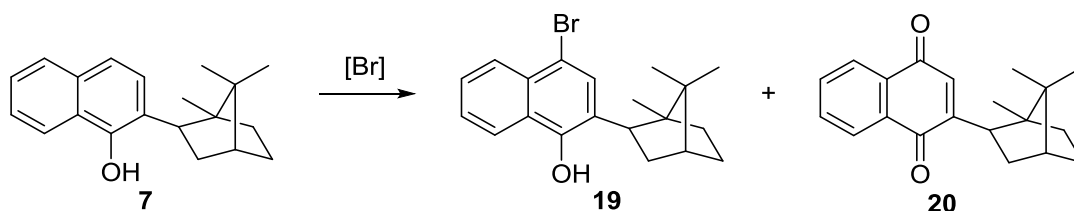


Схема 2.3

Избыток реагента способствует снижению выхода продукта, очевидно за счет частичного окисления нафтола. При использовании молекулярного брома происходит более интенсивное окисление исходного нафтола до 2-изоборнил-1,4-нафтохинона **20**, что значительно снижает выход продукта бромирования.

Таблица 2.2 – Условия и продукты реакции бромирования изоборнилфенолов

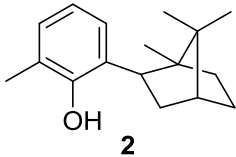
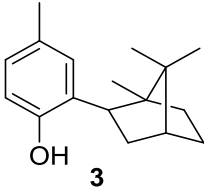
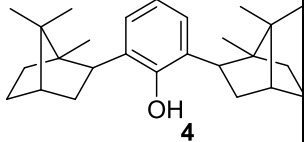
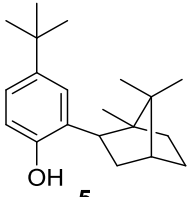
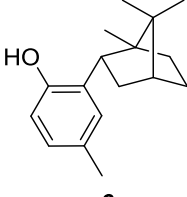
Изоборнилфенол	Молярное соотношение изоборнилфенол:[Br]	Условия реакции	Продукт (выход, %)
 2	Br₂		
	1:1.2	CCl ₄ , 0–5 °C, 6 ч	14 (93)
	1:1.2	CCl ₄ , 20–25 °C, 4 ч	14 (99)
	1:1.2	Диоксан, 20–25 °C, 0.5 ч	14 (90)
	NBS		
	1:1.05	MeCN, 20–25 °C, 5 ч	14 (99)
	1:1.05	Диоксан, 20–25 °C, 5 ч	14 (99)
	1:1.05	CCl ₄ , 20–25 °C, 15 ч	14 (91)
	1:1.05	NMP, 20–25 °C, 4 ч	14 (99)
 3	Br₂		
	1:1.2	CCl ₄ , 20–25 °C, 2 ч	15 (79)
	1:1.2	CCl ₄ , 0–5 °C, 2 ч	15 (81)
	1:1.2	Диоксан, 20–25 °C, 3 ч	15 (99)
	NBS		
	1:1.05	MeCN, 20–25 °C, 5 ч	15 (99)
 4	Br₂		
	1:1.2	Диоксан, 20–25 °C, 2 ч	16 (98)
	1:1.2	CH ₂ Cl ₂ , 0–5 °C, 2 ч	16 (78)
 5	NBS		
	1:1.2	MeCN, 20–25 °C, 10 мин	17 (70)
	Br₂		
	1:1.2	Диоксан, 20–25 °C, 10 мин	17 (83)
 6	NBS		
	1:1.2	MeCN, 20–25 °C, 10 мин	18 (81)
	Br₂		
	1:1.2	Диоксан, 20–25 °C, 10 мин	18 (79)

Таблица 2.3 – Условия и продукты реакции бромирования 1-нафтола 7

Молярное соотношение 7:[Br]	Условия реакции	Продукты (выход, %)
Br₂		
1:1.2	Диоксан, 20–25 °C, 10 мин	19 (50)
1:2	Диоксан, 20–25 °C, 10 мин	19 (37)
NBS		
1:1.05	MeCN, 20–25 °C, 15 мин	19 (95)
1:1.2	MeCN, 20–25 °C, 15 мин	19 (93)
1:2	MeCN, 20–25 °C, 15 мин	19 (80)

[Br] = Br₂, NBS

Идентификация всех впервые полученных бромпроизводных была проведена методами масс-спектрометрии, ИК и ЯМР спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H соединений **11–19** присутствуют сигналы в области сильного поля, характерные для терпенового фрагмента, структура которого не претерпевает изменений в ходе реакции. Интегральная интенсивность сигналов протонов ароматических колец соответствует заявленным структурам. Введение брома и образование соединений **11, 13–19** подтверждается присутствием в ИК-спектрах полос, соответствующих валентным колебаниям связи C–Br в области $1000\text{--}1080\text{ см}^{-1}$.

Таким образом, определены оптимальные условия синтеза моно- и дибромпроизводных изоборнил- и борнилфенолов: бромлирующие реагенты Br_2 и NBS – наиболее селективные; диоксан, образующий комплекс диоксандибромид, является эффективным растворителем для бромирования фенолов молекулярным бромом, *N*-бромсукцинимид в среде MeCN более продуктивный.

2.1.2 Бромирование дигидроксиизоборнилбензолов

Бромирование 2-изоборнил-1,4-дигидроксибензола **8**, 6-изоборнил-1,2-дигидроксибензола **9** и 4-изоборнил-1,3-дигидроксибензола **10** исследовано в условиях, описанных выше.

Бромирование **8** возможно молекулярным бромом (схема 2.4, табл. 2.4), в присутствии небольшого избытка которого (20 моль%) получен 2-бром-1,4-дигидрокси-5-изоборнилбензол **22** с выходом 81%. Трехкратный избыток брома приводит к селективному образованию 2,3-дибром-1,4-дигидрокси-5-изоборнилбензола **23** (90%).

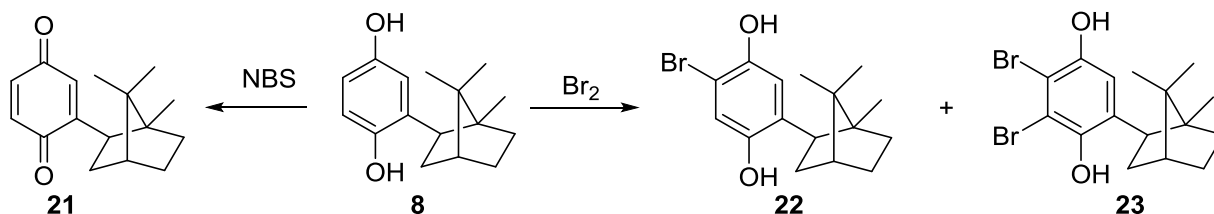


Схема 2.4

В случае NBS происходит окисление исходного 1,4-дигидрокси-2-изоборнилбензола **8** до замещенного хинона **21** (схема 2.4), даже при проведении реакции при более низких температурах и в инертной атмосфере. Такой результат, очевидно, связан с тем, что скорость реакции окисления превышает скорость

реакции бромирования мягким реагентом NBS. При использовании молекулярного брома преимущество имеет реакция бромирования.

Таблица 2.4 – Условия и выход продуктов реакции бромирования 2-изоборнил-1,4-дигидроксибензола **8**

Молярное соотношение 8:[Br]	Условия реакции	Продукты (выход, %)
Br₂		
1:1.2	Диоксан, 20–25 °С, 3 ч	22 (81)
1:2	Диоксан, 20–25 °С, 3 ч	23 (39), 22 (54)
1:3	Диоксан, 20–25 °С, 3 ч	23 (90)

[Br] = Br₂

Для бромирования 1,2-дигидрокси-3-изоборнилбензола **9** использовали Br₂ или NBS в различных условиях (изменяли соотношение реагентов, температурный режим и растворитель). Полученные данные представлены на схеме 2.5 и в таблице 2.5.

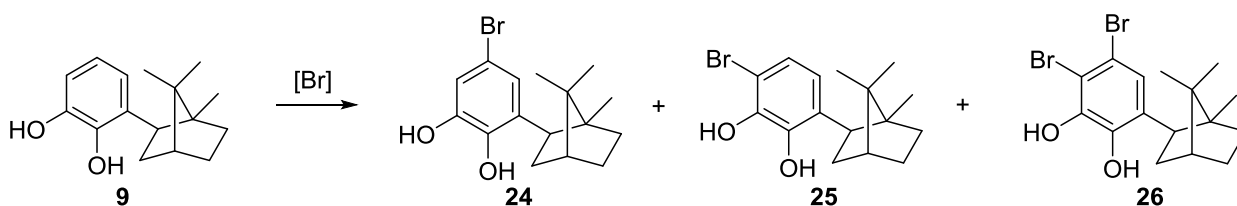


Схема 2.5

Таблица 2.5 – Условия и выход продуктов реакции бромирования 1,2-дигидрокси-3-изоборнилбензола **9**

Молярное соотношение 9:[Br]	Условия реакции	Продукты (выход, %)
Br₂		
1:1.2	CH ₂ Cl ₂ , 0–5 °С, 30 мин	24 (52), 25 (26)
1:1.2	Диоксан, 20–25 °С, 15 мин	24 (59), 25 (17)
1:2	Диоксан, 20–25 °С, 30 мин	24 (73), 25 (5)
1:3	Диоксан, 20–25 °С, 30 мин	26 (81)
NBS		
1:1.05	MeCN, 20–25 °С, 30 мин	24 (60), 25 (15), 26 (8)
1:1.05	MeCN, 0–5 °С, 30 мин	24 (61), 25 (15)
1:2	MeCN, 20–25 °С, 30 мин	25 (23), 26 (36)

[Br] = Br₂, NBS

Установлено, что при бромировании 1,2-дигидрокси-3-изоборнилбензола **9** независимо от природы бромирующего агента образуется смесь бромпроизводных **24–26**. Двукратный избыток молекулярного брома в диоксане при комнатной

температуре позволяет получить с выходом 73% 4-бром-1,2-дигидрокси-6-изоборнилбензол **24**. Реакция с трехкратным избытком Br₂ проходит селективно с препаративным выходом 81% 3,4-дибром-1,2-дигидрокси-6-изоборнилбензола **26**. Бромирование замещенного пирокатехина **9** с использованием *N*-бромсукцинимид в ацетонитриле также приводит к образованию продуктов **24–26**. Монобромпроизводное **24** (~60%) получено при использовании незначительного избытка (5 моль%) бромлирующего агента NBS. Двукратный избыток NBS способствует образованию дибромпроизводного **26** с выходом 36% (табл. 2.5).

Бромирование 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола **10** исследовано при действии Br₂ в диоксане или NBS в ацетонитриле и различном соотношении исходных реагентов. Полученные результаты представлены на схеме 2.6 и в таблице 2.6.

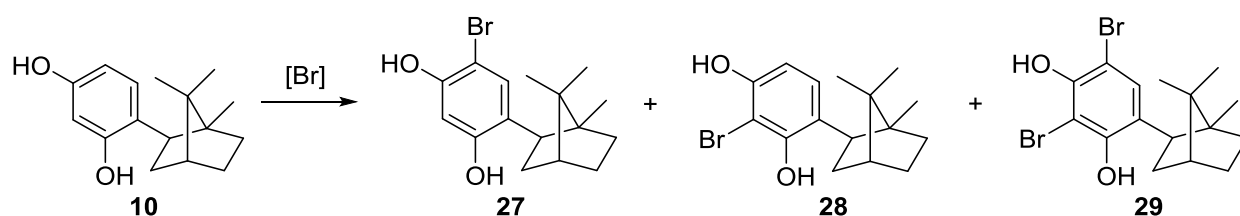


Схема 2.6

Таблица 2.6 – Условия и выход продуктов реакции бромирования 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола **10**

Молярное соотношение 10:[Br]	Условия реакции	Продукты (выход, %)
Br₂		
1:1.2	Диоксан, 20–25 °С, 30 мин	27 (68), 29 (18)
1:1.2	CH ₂ Cl ₂ , 0–5 °С, 30 мин	27 (64), 28 (7), 29 (24)
1:2	Диоксан, 20–25 °С, 30 мин	29 (80)
1:3	Диоксан, 20–25 °С, 30 мин	29 (86)
NBS		
1:1.05	MeCN, 20–25 °С, 30 мин	27 (67), 28 (14), 29 (15)
1:1.05	CCl ₄ , 20–25 °С, 30 мин	27 (51), 28 (10), 29 (25)
1:1.05	MeCN, 0–5 °С, 30 мин	27 (38), 28 (8), 29 (19)
1:1.05	NMP, 20–25 °С, 30 мин	27 (56), 29 (18)
1:2	MeCN, 20–25 °С, 30 мин	29 (89)

[Br] = Br₂, NBS

Установлено, что в результате образуются бромпроизводные **27–29**, выход которых зависит от количества используемого бромлирующего агента. При использовании 20%-ного избытка Br₂ преобладает 4-бром-1,3-дигидрокси-6-изоборнилбензол **27**, а двух- или трехкратный избыток приводит к селективному образо-

ванию 2,4-дибром-1,3-дигидрокси-6-изоборнилбензола **29** (табл. 2.6). Аналогичные результаты получены и в случае применения *N*-бромсукцинимид. Используемый растворитель и температура реакционной смеси незначительно влияют на соотношение продуктов реакции.

Таким образом, индивидуально выделены и охарактеризованы комплексом спектральных и физико-химических методов анализа новые бромпроизводные дигидроксиизоборнилбензолов **22–29**. Показано, что молекулярный бром и *N*-бромсукцинимид являются эффективными бромлирующими агентами, от количества которых зависит селективность образования моно- и дибромпроизводных двухатомных изоборнилфенолов.

2.2 Синтез полиокситерпенобензолов

Поиск эффективных способов получения алкилированных диоксибензолов представляет интерес, поскольку они перспективны в качестве стабилизаторов и антиоксидантов широкого спектра назначения. В Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН исследованы реакции алкилирования двухатомных фенолов камфеном в присутствии органоалюминиевых катализаторов. Были получены дигидроксибензолы с изоборнильным заместителем в ароматическом кольце. В случае алкилирования пирокатехина образуется продукт *O*-алкилирования – 2-изоборнил-оксифенол с выходом до 75%. Использование более жестких условий реакции или сильных кислотных катализаторов приводит к снижению селективности процесса, так как исходный терпен склонен к различным перегруппировкам [172].

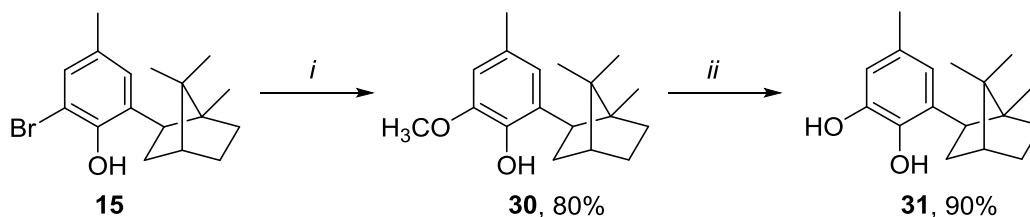
Для получения полиокситерпенобензолов в представленной работе использовано два подхода. Первый заключался в трансформации бромпроизводных в соответствующие метоксипроизводные с последующим деметилированием, а второй подход – прямое алкилирование двухатомных фенолов (–)- β -пиненом.

2.2.1 Метоксипроизводные изоборнилфенолов как стартовые соединения для синтеза полиокситерпенофенолов

Известно, что метоксипроизводные фенола входят в состав лекарственных средств, являются стартовыми соединениями для синтеза полифункциональных биологически активных и душистых веществ. Установлено, что присутствие электронодонорных метоксильных групп в ароматическом кольце может способ-

ствовать усилению антиоксидантной активности фенолов различной структуры.

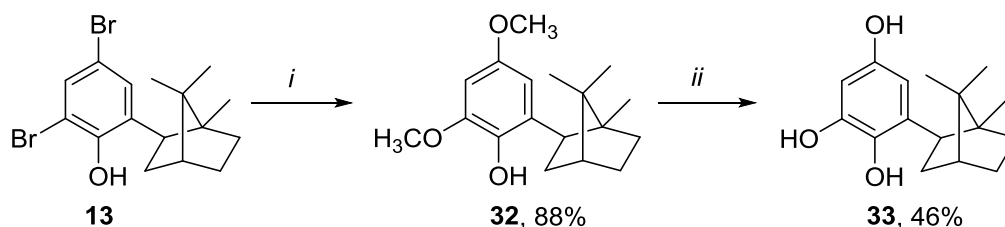
На основе бромфенолов **15** и **13** были синтезированы метоксифенолы **30** и **32**, содержащие изоборнильный фрагмент (схемы 2.7 и 2.8).



Реагенты и условия: *i*: CH₃ONa, CuI, 70–80 °С, DMF, TMEDA; *ii*: HBr, AcOH, 115 °С.

Схема 2.7

Метоксипроизводные **30** и **32** получали в результате реакции нуклеофильного замещения по модифицированной методике Ульмана [176]. В результате взаимодействия бромфенолов **15** и **13** с метилатом натрия в смеси метанол–DMF в присутствии в качестве катализатора иодида меди(I) образуются соединения **30** и **32** с выходами 80 и 88% соответственно. Последующее деметилирование метоксигрупп проводили бромистоводородной кислотой. В результате получены целевые продукты **31** и **33** с выходами 90 и 46% соответственно. Умеренный выход трехатомного фенола **33** объясняется его быстрым окислением на воздухе.



Реагенты и условия: *i*: CH₃ONa, CH₃OH, CuI, DMF, 90 °С; *ii*: HBr, AcOH, 115 °С.

Схема 2.8

Строение впервые синтезированных изоборнилфенолов **30–33** установлено на основании данных ЯМР ¹H и ¹³C, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК-спектрах двух- и трехатомных фенолов **31** и **33**, для которых возможно образование межмолекулярных водородных связей, наблюдается широкая полоса валентных колебаний групп О–Н при 3400 см⁻¹. При этом в ИК-спектрах одноатомных изоборнилфенолов **13**, **15**, **30** и **32** присутствует узкая полоса поглощения при 3500 см⁻¹, что характерно для пространственно затрудненных ОН-групп [177]. В спектрах ЯМР ¹H соединений **30–33** интегральная интенсивность сигналов и

положение протонов соответствуют заявленным структурам. В спектре ЯМР ^1H соединений **30** и **32** присутствуют сигналы протонов OCH_3 -групп в области 3.7–3.9 м.д., а в спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы атомов углерода метоксигрупп при 56 м.д. Для всех новых соединений в спектрах ЯМР присутствуют сигналы протонов и атомов углерода, характерные изоборнилильному фрагменту. Следовательно, в ходе превращений структура исходного терпенового заместителя не претерпевала перегруппировок.

Таким образом, с использованием эффективного способа были впервые синтезированы 1,2-дигидрокси-3-изоборнил-5-метилбензол **31** и 1,2,4-тригидрокси-6-изоборнилбензол **33**. Полученные замещенные фенолы представляют интерес в качестве потенциальных антиоксидантов технического и медицинского назначения.

2.2.2 Алкилирование пирокатехина и резорцина β -пиненом

Альтернативным способом получения полиокситерпенофенолов является прямое алкилирование многоатомных фенолов. Известно, что наиболее эффективным способом внедрения алкильного заместителя в молекулу ароматического соединения является реакция Фриделя-Крафтса с использованием различных катализаторов, таких как минеральные кислоты, кислоты Льюиса, оксиды металлов, катиониты, цеолиты и др. Типичными алкилирующими агентами являются алкены, спирты и алкилгалогениды.

Ранее было исследовано алкилирование фенола терпенами – камфеном и β -пиненом. Показано, что при использовании в качестве катализатора фенолята алюминия $(\text{PhO})_3\text{Al}$ селективность алкилирования фенола (–)- β -пиненом зависит от температурного режима и соотношения исходных реагентов. Основными продуктами реакции являются эфиры хроманового типа и оптически активные соединения с борнильной структурой терпенового заместителя [178]. При взаимодействии гидрохинона с β -пиненом $(\text{PhO})_3\text{Al}$ является селективным катализатором для получения эфиров хроманового типа, в то время как изопропилат алюминия $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ способствует моно- и диалкилированию гидрохинона [179].

В представленной работе было изучено алкилирование резорцина **34** и пирокатехина **35** (–)- β -пиненом **36** с использованием гомогенных катализаторов – фенолята $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и изопропилата $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ алюминия [180] и гетерогенных

кислотных катализаторов $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^{2-}$ и HPWO/TiO_2 . Установлено, что в результате реакции образуется смесь продуктов *C*- и *O*-алкилирования с различными терпеновыми заместителями (схемы 2.11 и 2.12).

Известно, что под воздействием температуры и катализаторов β -пинен склонен к различным скелетным перегруппировкам, которые сопровождаются и раскрытием цикла [181]. На результат алкилирования фенолов терпенами существенное влияние оказывает структура карбокатиона, образующегося из исходного терпена и стереохимия взаимодействия его с фенолом (схема 2.9). Изменение структуры исходного терпена происходит через серию динамических многоступенчатых процессов, включающих *экзо*-3,2-метильный и *эндо*-6,2-гидридный сдвиги, образование и расщепление цикла и прочее. Для объяснения структурных перегруппировок с участием промежуточного карбокатиона был предложен промежуточный нортрициклогиевый ион **B**, в котором атомы 1,2,6 полностью эквивалентны [182–184]. При этом образуется равновесная система неклассических мостиковых ионов (схема 2.9). В случае β -пинена пространственно более предпочтительной является атака молекулы фенола на карбокатион **B** со стороны, противоположной мостиковой связи с образованием борнилфенола [184].

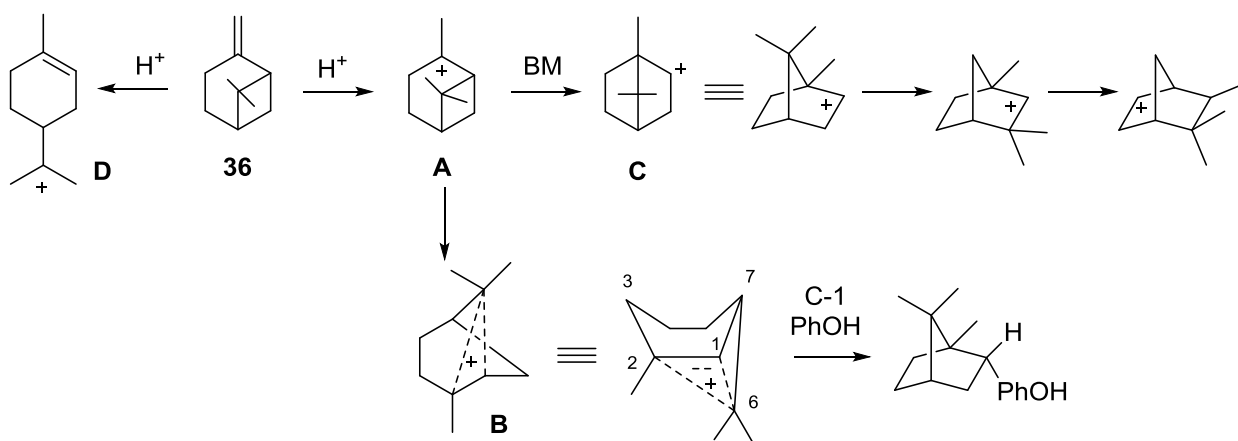


Схема 2.9

В условиях реакции алкилирования возможно раскрытие напряженного четырехчленного цикла β -пинена с образованием стабильного моноциклического третичного катиона **D**, перегруппировки которого приводят к катионам **D-1** и **D-2** (схема 2.10).

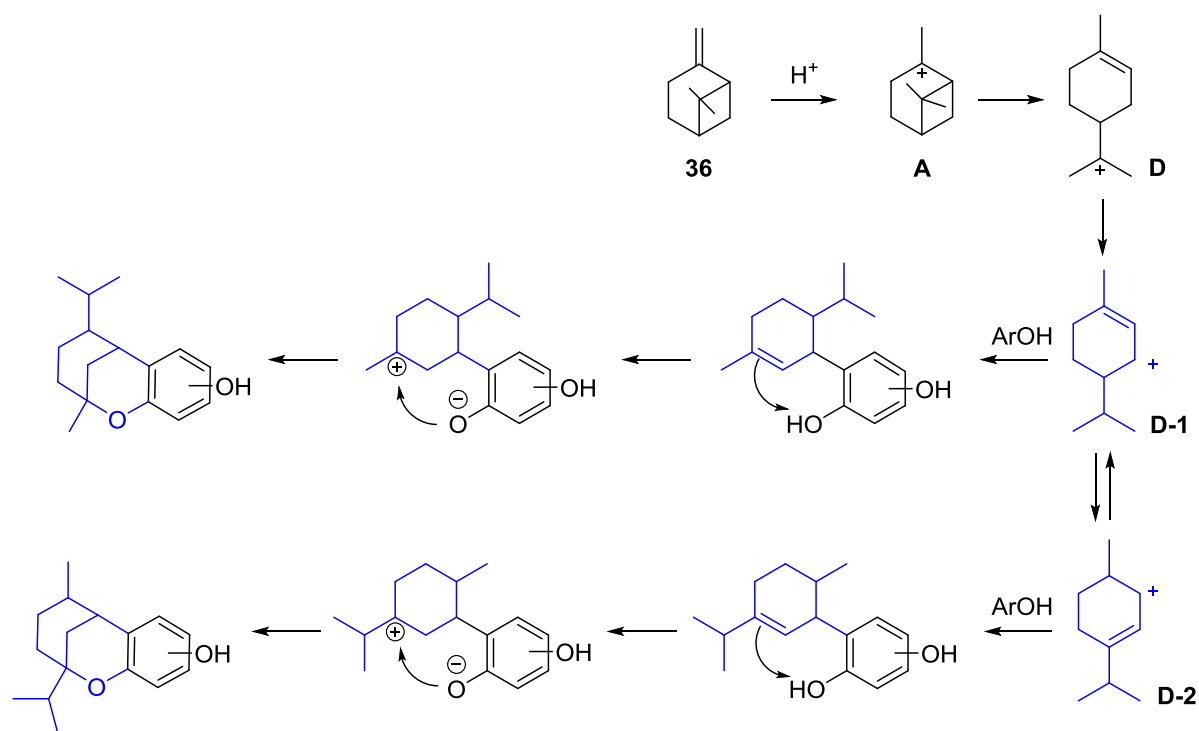


Схема 2.10

Исходя из такого объяснения перегруппировок, логичным является образование соединений с борнильным (**b**) и *para*-ментеновым (**c**, **d**) заместителями (схемы 2.11 и 2.12). В результате внутримолекулярной реакции *O*-алкилирования образуются эфиры хроманового типа **39–42** и **45–48**.

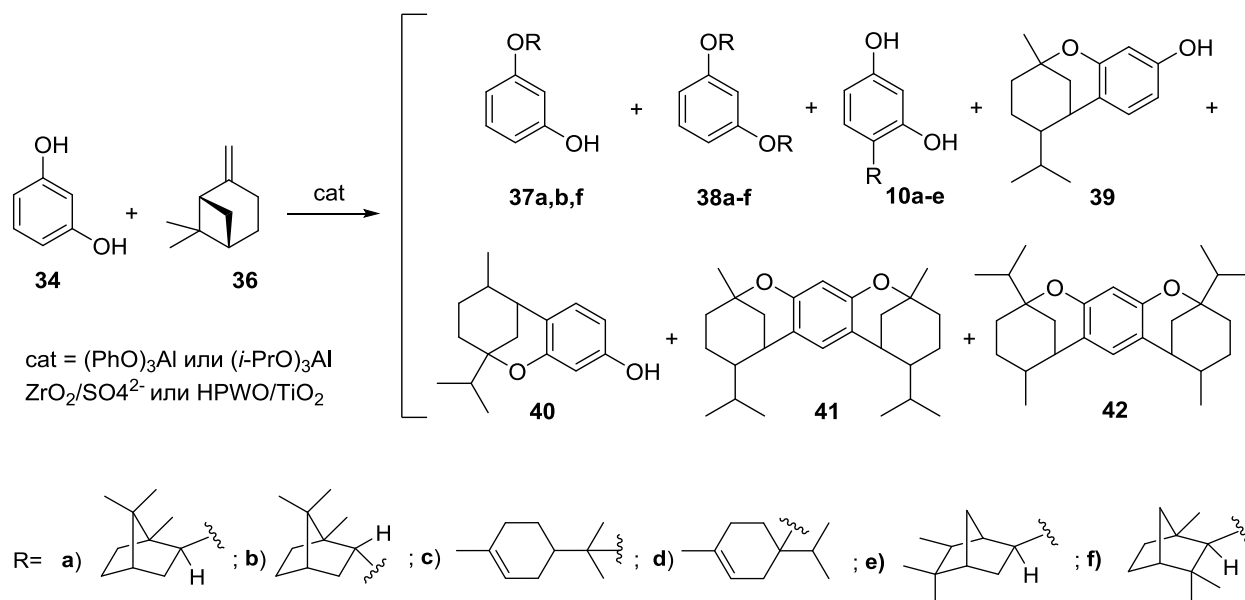


Схема 2.11

Было установлено, что при алкилировании резорцина **34** β -пиненом **36** с использованием эквимольных количеств реагентов **34** и **36** (или избытка резорцина) независимо от температурного режима реакции (120, 160 °C) и состава катализатора ($(PhO)_3Al$ или $(i-PrO)_3Al$) преимущественно образуются эфиры

хроманового типа **39–42** с выходами 28–81% (схема 2.11).

Ароматические соединения, содержащие конденсированные бензольное и пирановое кольца (хроманы), повсеместно распространены в природе (например, токоферолы, каннабиноиды). Многие из этих соединений обладают биологической активностью или играют важную роль в регуляции биохимических реакций живой материи. Поэтому синтез эфиров хроманового типа является перспективным направлением получения аналогов природных соединений.

Значительный избыток β -пинена в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ способствовал образованию продуктов *O*- и *C*-алкилирования 1,3-дигидроксибензола с борнильной структурой терпенового заместителя: моно- и диэфиров **37b** (37%) и **38b** (50%) и 4-борнил-1,3-дигидроксибензола **10b** (39%) (табл. 2.7); из эфиров хроманового типа преобладал продукт **39** (15–27%). Соединения с борнильным строением терпенового заместителя являются оптически активными, что подтверждает отсутствие рацемизации в ходе алкилирования. Особенностью алкилирования резорцина двукратным избытком β -пинена при 120 °C является образование 4-замещенного 1,3-дигидроксибензола с *para*-ментеновым заместителем **10c** и **10d** (суммарный выход 23%). Эти же фенолы были получены и при использовании в качестве катализатора $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$. Состав продуктов алкилирования в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ зависит от температурного режима, соотношение исходных компонентов в данном случае оказывает влияние в меньшей степени (схема 2.11).

Преимущественное образование эфиров хроманового типа **39–42**, а также соединений с *para*-ментеновой структурой терпенового фрагмента **c** и **d**, возможно, объясняется тем, что резорцин **34** создает кислую среду, которая способствует раскрытию напряженного четырехчленного цикла исходного β -пинена. Данное предположение было подтверждено при проведении реакции с постепенным добавлением β -пинена к резорцину при 160 °C в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$. В этом случае основными продуктами реакции являются хроманы **39** и **41** (26 и 21%) и моноэфир с борнильным заместителем **37b** (15%). В результате взаимодействия пятикратного избытка резорцина с β -пиненом в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ селективно образуется диэфир **41** (53 и 62% в зависимости от температуры реакции). Кроме того, были выделены диэфир **42** (до 19%) и порядка 5% лимонена (в случае проведения реакции при 120 °C).

Таблица 2.7 – Алкилирование резорцина **34** β-пиненом **36**

Мольное соотношение 34:36	Конверсия 34 или 36, %	Соотношение продуктов реакции, %																	
		37a	37b	37f	38a	38b	38c	38d	38f	10a	10b	10c	10d	10e	39	40	41	42	**
(PhO) ₃ Al, 120 °C, 30 ч																			
1:1	100	1	26	2	3	12	–	–	2	2	8	4	2	–	16	13	9	–	–
1:2	100	2	17	3	–	20	–	–	–	1	13	13	10	–	15	3	3	–	–
1:5	83	–	11	–	–	39	9	2	–	–	33	6	–	–	–	–	–	–	–
2:1	100	9	16	3	3	8	–	–	–	–	7	2	–	–	26	3	21	2	–
5:1	100	10	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	53	17	– ***
(PhO) ₃ Al, 160 °C, 12 ч																			
1:1	100	1.7	5	0.3	1	11	–	–	2	2	4	1	1	–	22	21	15	13	–
1:2	100	7	23	0.5	3	5	–	–	0.5	–	21	5	6	–	23	6	–	–	–
1:5	100	–	9	–	–	50	–	3	–	–	11	–	–	–	27	–	–	–	–
1:1*	90	–	15	–	–	5	–	–	–	7	3	–	–	15	26	2	21	6	–
2:1	100	2	5	–	–	2	–	–	–	5	11	–	–	–	32	31	9	3	–
5:1	100	7	7	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	62	19	– ***
(i-PrO) ₃ Al, 120 °C, 30 ч																			
1:1	100	2	4	–	1	22	–	7	–	2	15	12	4	3	22	–	6	–	–
1:2	100	–	18	2	–	23	–	4	1	2	21	9	1	–	11	4	4	–	–
(i-PrO) ₃ Al, 160 °C, 8 ч																			
1:1	100	–	14	–	–	8	–	–	–	5	12	2	–	–	20	11	19	9	–
1:2	100	–	22	–	2	10	–	4	–	6	13	7	–	–	22	9	5	–	–
ZrO ₂ /SO ₄ ^{2–} , 120 °C, 12 ч																			
1:1	54	5	2	2	3	–	–	–	–	20	12	–	–	7	39			10	
1:2	53	2	1	1	–	2	–	–	–	16	–	5	–	–	61			12	
HPWO/TiO ₂ , 120 °C, 12 ч																			
1:1	42	4	3	2	1	2	–	7	–	1	–	26	–	–	43			11	
1:2	41	5	4	2	2	2	–	7	–	2	–	37	–	–	26			13	

* постепенное добавление β-пинена, ** продукты осмоления; *** выделено 10 и 5% лимонена

При использовании $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^{2-}$ в отсутствие растворителя при 120 °С алкилирование 1,3-дигидроксibenзола **34** β -пиненом **36** идет с конверсией, не превышающей 54%, основными продуктами являются эфиры хроманового типа **39–42** (табл. 2.7). Особенностью реакции с данным катализатором является образование 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола **10a**. В присутствии HPWO/TiO_2 в тех же условиях алкилирование идет с низкой конверсией (~40%) исходных реагентов, преимущественным образованием эфиров хроманового типа **39–42** и фенола **10c** с *para*-ментеновым заместителем.

Алкилирование пирокатехина (1,2-дигидроксibenзола) **35** β -пиненом **36** проводили в аналогичных условиях: катализатор $(\text{PhO})_3\text{Al}$ или $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, нагрев реакционной смеси до 120 или 160 °С (схема 2.12, табл. 2.8).

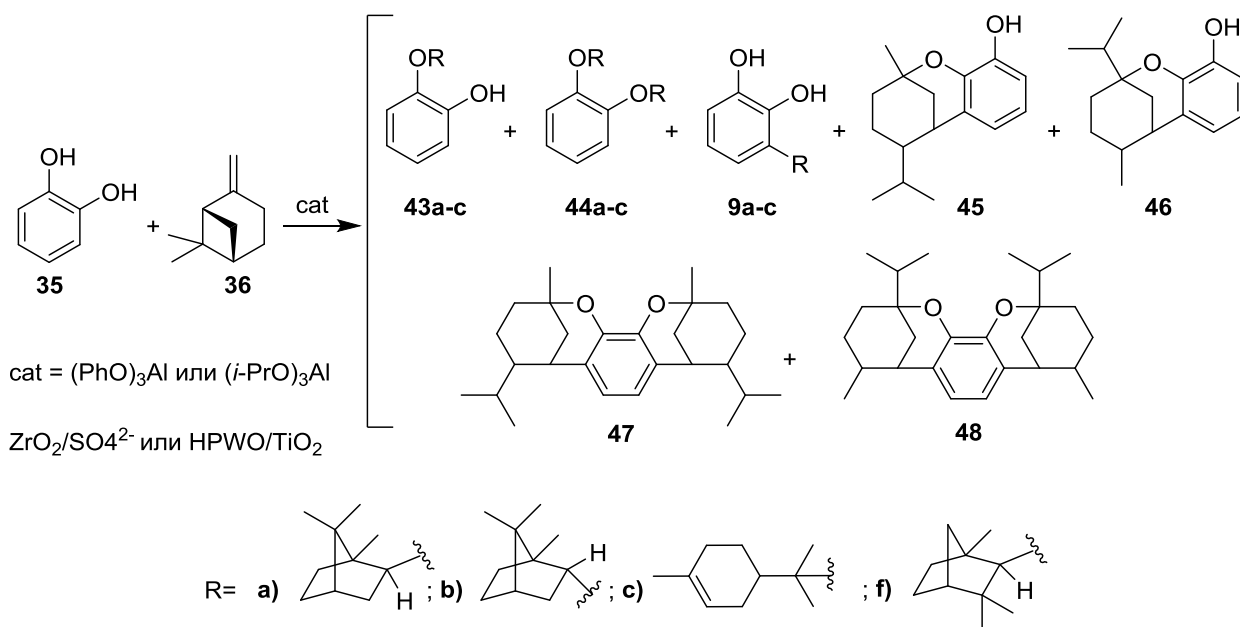


Схема 2.12

Алкилирование при 120 °С в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ происходит с небольшой конверсией не более 40%. При взаимодействии эквимольных количеств пирокатехина **35** и β -пинена **36** с использованием $(\text{PhO})_3\text{Al}$ образуется 12–15% побочных продуктов – терпенофенолов, что связано с реакцией обмена феноксидных групп катализатора и исходного двухатомного фенола:



Реакция с двукратным избытком алкилирующего агента проходит с преимущественным образованием эфиров: 2-борнилоксифенола **43b** и 1,2-диборнилоксибензола **44b** (суммарный выход 66%). Пятикратный избыток β -пинена

способствует образованию продукта *C*-алкилирования 3-борнил-1,2-дигидроксибензола **9b** (30%) и эфиров **43b** и **44b** (суммарный выход 60%). При двукратном и пятикратном избытке исходного пирокатехина **35**, который создает кислую реакцию среду, наблюдалось преимущественное образование эфиров хроманового типа **45–48** (47 и 62% соответственно).

С увеличением температуры реакционной смеси в случае применения $(\text{PhO})_3\text{Al}$ происходит рост конверсии до 65–70%. При эквимолярном соотношении исходных компонентов выделены эфир **43b** (22%) и хроманы **45–48** (37%). Двукратный и пятикратный избыток β -пинена также как и при 120 °С позволяет получить продукты *O*- и *C*-алкилирования с борнильным фрагментом **43b**, **44b** и **9b** (табл. 2.8). Реакция с избытком 1,2-дигидроксифенола протекает с преимущественным образованием хроманов **45–48** (до 71%).

Таблица 2.8 – Алкилирование 1,2-дигидроксибензола **35** β -пиненом **36**

Мольное соотношение 35:36	Конверсия 35/36, %	Выход продуктов реакции, %									
		43a	43b	43c	43f	44b	9b	9c	45–48	*	**
(PhO) ₃ Al, 120 °C, 30 ч											
1:1	37	–	24	9	–	8	4	–	40	15	–
1:2	37	–	50	14	–	16	5	2	13	–	–
1:5	37	–	39	–	–	21	30	3	7	–	–
2:1	37	9	15	8	3	8	7	3	47	–	–
5:1	40	7	15	4	1	5	4	2	62	–	–
(PhO) ₃ Al, 160 °C, 12 ч											
1:1	69	15	22	5	–	5	3	1	37	12	–
1:2	70	9	37	15	–	7	19	1	12	–	–
1:5	66	5	18	12	–	10	46	2	7	–	–
2:1	70	8	4	4	–	9	9	2	64	–	–
5:1	71	2	5	–	–	9	9	4	71	–	–
(i-PrO) ₃ Al, 120 °C, 30 ч											
1:1	29	–	29	–	–	17	15	10	29	–	–
1:2	28	–	40	–	–	24	15	9	12	–	–
(i-PrO) ₃ Al, 160 °C, 8 ч											
1:1	40	–	12	–	–	11	29	7	41	–	–
1:2	39	–	27	–	–	13	30	7	23	–	–
ZrO ₂ /SO ₄ ²⁻ , 120 °C, 12 ч											
1:1	51	6	6	26	6	–	–	19	29	–	8
1:2	50	6	15	11	–	–	6	9	41	–	12
HPWO/TiO ₂ , 120 °C, 12 ч											
1:1	31	–	–	26	–	–	–	18	47	–	9
1:2	30	–	–	17	–	–	–	54	17	–	12

* продукты алкилирования фенола β -пиненом

** продукты осмоления

В присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ алкилирование пирокатехина проходит с низкой конверсией (28–40%) и селективностью. Основными продуктами являются эфиры **43b** и **44b** (суммарный выход 23–64%), хроманы **45–48** (суммарный выход 12–41%) и 3-борнил-1,2-дигидроксибензол **9b** (15–30%).

Осуществлен поиск оптимальных условий алкилирования резорцина **34** и пирокатехина **35** β -пиненом **36** в присутствие гетерогенных катализаторов $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^{2-}$ или HPWO/TiO_2 , которые ранее были эффективно использованы для алкилирования фенола β -пиненом [185]. Было установлено, что при кипячении в CH_2Cl_2 или гексане смеси фенола **34** или **35** и β -пинена реакция алкилирования не идет, происходит только изомеризация β -пинена до лимонена.

Реакция 1,2-дигидроксибензола **35** в присутствии $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^{2-}$ при 120 °C без растворителя идет с конверсией порядка 50%. Основными продуктами алкилирования являются хроманы **45–48**, соединения с *para*-ментеновой структурой терпенового заместителя **43c** и **9c**. Кроме того были выделены эфиры **43a** и **43b** (табл. 2.8). В случае использования HPWO/TiO_2 в тех же условиях получены эфиры хроманового типа **45–48**, эфир **43c** и 3-алкилфенол **9c**.

Таким образом, при изучении каталитического алкилирования 1,3- и 1,2-дигидроксибензолов β -пиненом было установлено, что состав продуктов реакции зависит от многих факторов – мольного соотношения исходных реагентов, температуры реакционной смеси и типа катализатора. Выявлено, что алкилирование резорцина пятикратным избытком β -пинена проходит селективно с образованием 1,3-диборнилоксибензола **38b** и 1,3-дигидрокси-4-борнилбензол **10b**, а в случае взаимодействия пятикратного избытка резорцина с β -пиненом преимущественно образуются диэфиры хроманового типа **41** и **42**. Реакция пирокатехина с β -пиненом протекает с небольшой конверсией и неселективно. Основными продуктами в случае избытка алкилирующего агента – β -пинена являются 3-борнил-1,2-дигидроксибензола **9b**, 2-борнилоксифенол **43b** и 1,2-диборнилоксибензол **44b**; в реакции с избытком пирокатехина – эфиры хроманового типа **45–48**.

Низкая селективность алкилирования двухатомных фенолов не позволяет рассматривать данный метод получения полиокситерпенофенолов в качестве перспективного. Наиболее оптимальным для получения двух- и трехатомных

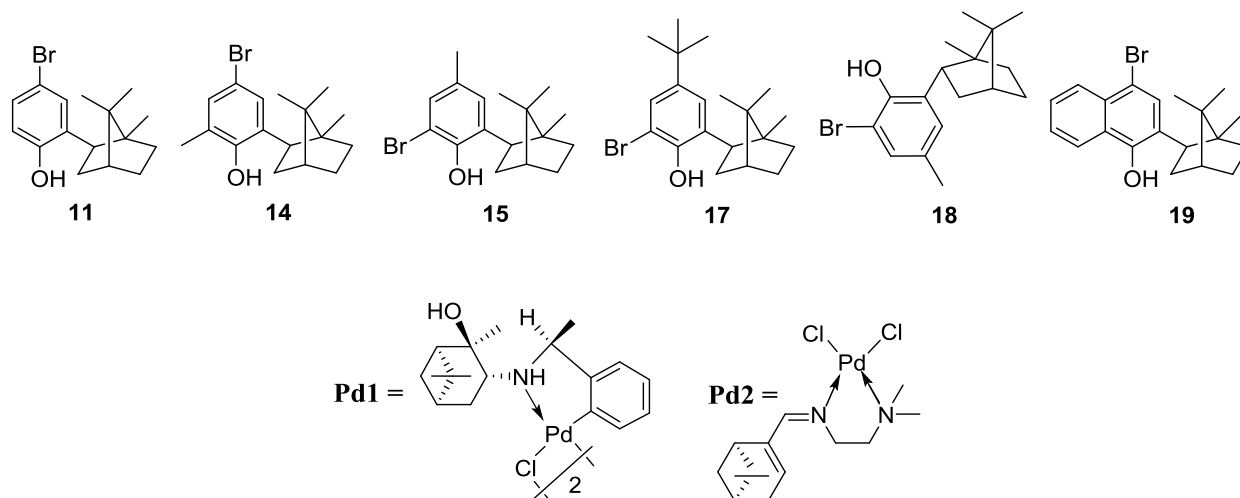
терпенофенолов является предложенный нами двухстадийный синтез с использованием бромфенолов в качестве стартовых соединений (раздел 2.2.1).

2.3 Синтез новых арилпроизводных изоборнил- и борнилфенолов в условиях реакции Сузуки

Важным этапом работы стало получение новых арильных производных терпенофенолов в условиях реакции Сузуки. Введение в структуру терпенофенола арильного заместителя позволяет увеличить липофильность молекулы, а расширение электронного сопряжения меняет область поглощения в электронных спектрах и может обеспечить флюоресцентные свойства. Эти качества являются весьма важными характеристиками для дизайна новых терапевтических средств. Биарилы являются структурными фрагментами различных одобренных лекарственных средств [186], а также природных и биологически активных соединений [187].

Среди всех существующих методов синтеза биарильных соединений кросс-сочетание Сузуки-Мияуры (Suzuki-Miyaura) является особенно привлекательным из-за универсальной совместимости функциональных групп, мягких условий реакции и доступности исходных соединений. С момента открытия в 1979 г. реакция Сузуки-Мияуры приобрела статус успешного синтетического метода современного органического синтеза [188]. Традиционная гетерофункциональная схема в расширенном варианте включает взаимодействие $C(sp^2/sp^3)$ -галогенидов или $C(sp^2/sp^3)$ -трифлатов с $C(sp^2/sp^3)$ -борной кислотой или ее эфиров в присутствии комплексов палладия и основания. Впечатляющие примеры применения реакций кросс-сочетания (в частности, реакции Сузуки-Мияуры) в медицинской химии приведены в обзоре американских исследователей [186]. Особенное значение эта реакция имеет для синтеза биарильных соединений, обладающих аксиальной хиральностью, так как синтетическая доступность таких соединений крайне ограничена, а высокая практическая значимость определяется эффективностью использования их в асимметрических превращениях различного типа [189]. В качестве катализаторов исследованы разнообразные комплексы палладия, в том числе палладациклы, содержащие связь Pd-C [190–195].

Кросс-сочетание бромпроизводных **11**, **14**, **15**, **17–19** с арилбороновыми кислотами проводили в присутствии комплексов палладия **Pd1** и **Pd2**, представленных ниже [196].

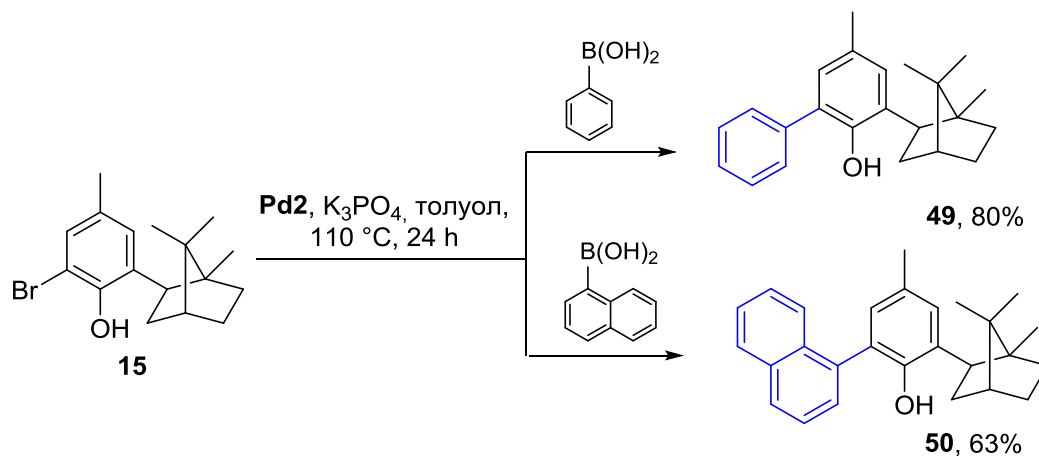


В Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН синтезирована обширная библиотека комплексов палладия различного типа, содержащих в качестве хиральных лигандов азотсодержащие производные природных терпеноидов, которые весьма перспективны для тестирования их в асимметрическом катализе. [197, 198]. С целью определения оптимальных условий синтеза варьировали природу растворителя (толуол, метанол) и основания (фторид и фосфат калия), температуру (20 до 110 °С) и длительности реакции (от 24 до 72 часов). Установлено, что в присутствии палладацикла **Pd1** в исследованных условиях реакция кросс-сочетания не идет.

В качестве альтернативы был выбран комплекс палладия другого типа – хелатный комплекс палладия **Pd2**, полученный на основе имида миртеналя, с установленной ранее высокой каталитической активностью в реакциях кросс-сочетания замещенных бромбензолов и фенолборной кислоты. Отметим, что успех реакции кросс-сочетания по Сузуки существенно зависит от выбора основания и растворителя. Роли основания посвящен целый ряд работ [199–202], однако единого мнения среди исследователей нет.

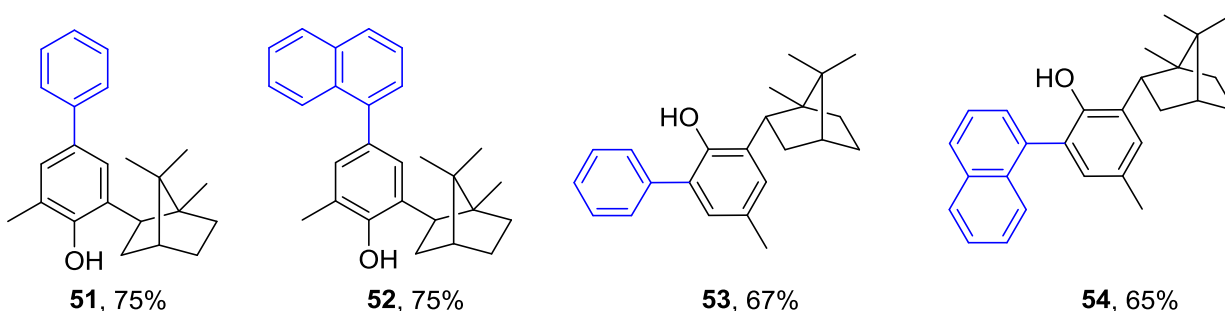
В результате нашего исследования подобраны оптимальные условия реакции: мольное соотношение бромфенол: арилбороновая кислота 1 : 2; катализатор **Pd2** 5 моль%, K_3PO_4 5 моль, толуол, 110 °С, 24 ч. В качестве исходных субстратов исследованы бромфенолы **14**, **15** и борнильный изомер **18**. На схеме 2.13 представлены примеры успешных превращений. Выход целевых продуктов **49–54**

составил от 63 до 80%. На основе изоборнилфенолов **15** и **14** получены биарилы **49**, **50** и соответственно **51**, **52**, а на основе борнильного изомера **18** – соответствующие биарилы **53** и **54**.



Реагенты и условия: бромфенол : арилбороновая кислота (1:2); **Pd2** (5 моль %), K_3PO_4 (5 моль), толуол, кипячение, 24 ч.

Схема 2.13



Синтезированные соединения **49–54** были выделены индивидуально с помощью колоночной хроматографии и охарактеризованы с использованием ЯМР спектральных методов анализа.

Все сигналы соответствуют предполагаемым структурам. Замещение брома на арильную группу наиболее четко можно отследить по изменениям сигнала углерода, связанного с бромом. В спектрах исходных бромпроизводных он отмечается при δ_{C} 112 и 110 м.д., а в спектре арилзамещенных соединений **49–54** он смещается в область 123–127 м.д. Биарил **50** с нафтильным заместителем образуется в виде смеси атропоизомеров. В спектрах ЯМР наблюдается удвоение основных сигналов. Это можно объяснить наличием пространственных затруднений, ограничивающих вращения вокруг отмеченной связи. При этом следует отметить особенность сигналов протонов ОН-группы в двумерных спектрах (NOESY) ЯМР – с ароматическими протонами нафтильной группы коррелирует протон ОН-группы только одного изомера, что свидетельствует о

разном пространственном положении и является подтверждением существования поворотных изомеров.

Таким образом, установлено, что в условиях палладокатализа кросс-сочетание бромтерпенофенолов с арилбороновыми кислотами приводит к образованию арилпроизводных терпенофенолов с выходами 63–80%.

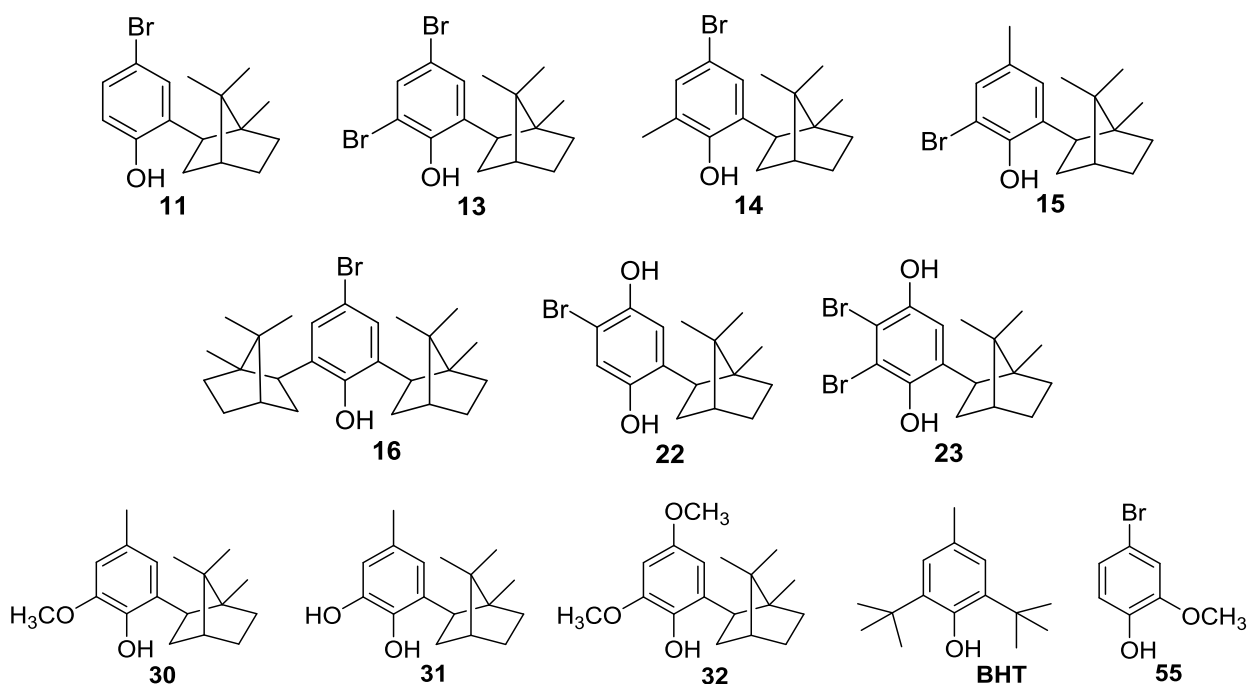
2.4. Биологическая активность синтезированных соединений

2.4.1 Антиоксидантные свойства и эритротоксичность

При различных патологиях может наблюдаться дисбаланс между генерацией активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной системой защиты организма, что приводит к чрезмерному накоплению АФК, усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительному стрессу. Для профилактики заболеваний, связанных с окислительным стрессом, могут использоваться препараты, обладающие антиоксидантной активностью. Природные и синтетические фенолы являются эффективными антиоксидантами (АО), которые нашли применение в фармацевтике и в пищевой промышленности [203, 204]. Вместе с тем сохраняется актуальность поиска новых эффективных и малотоксичных АО.

Для синтезированных нами бромпроизводных терпенофенолов **11**, **13**, **14–16**, **22**, **23**, а также 2-изоборнил-4-метил-6-метоксифенола **30**, 1,2-дигидрокси-6-изоборнил-4-метилбензола **31**, 2-изоборнил-4,6-диметоксифенола **32** выполнена сравнительная оценка антиоксидантной активности (АОА) на моделях *in vitro*, включая окислительный гемолиз эритроцитов млекопитающих, инициированный H_2O_2 .² На гетерогенном субстрате (эмульсии масло-вода), полученном на основе гомогената головного мозга лабораторных животных, исследована способность ингибировать Fe^{2+} /аскорбат-инициированное перекисное окисление липидов (ПОЛ). В тесте с дифенилпикрилгидразилом (ДФПГ) изучена антирадикальная активность (АРА). В качестве соединений сравнения использовали 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (ионол, ВНТ) и 4-бром-2-метоксифенол **55**.

² Исследование антиоксидантной активности выполнено в Институте биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН к.б.н. О.Г. Шевченко.



АРА образцов оценивали по их способности взаимодействовать со стабильным хромоген-радикалом ДФПГ. Степень ингибирования ДФПГ рассчитывали в процентах по отношению к оптической плотности раствора ДФПГ, не содержащего исследуемых соединений (табл. 2.9). Наиболее высокая АРА в тесте с ДФПГ выявлена у бромфенолов **22**, **23** и терпенофенолов **30–32**, содержащих, помимо экранированного объемным терпеновым заместителем фенольного гидроксила, еще одну функциональную группу в положениях С-4 или С-6 (табл. 2.9). Указанные производные статистически значительно превосходили по активности ВНТ. Вместе с тем замена гидрокси- либо метоксигрупп у соединений **30–32** на атом брома приводит к снижению АРА фенолов **13** и **15** соответственно. АОА образцов оценивали по их способности ингибировать процессы перекисного (аскорбат/ Fe^{2+} -инициированного) окисления липидов в субстрате, содержащем липиды головного мозга лабораторных мышей (табл. 2.9). Данные представлены как концентрация вторичных продуктов ПОЛ, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты или ТБК-АП).

Таблица 2.9 – Антирадикальная активность (АРА) и антиоксидантная активность* (ТБК-АП) замещенных фенолов

Соединение	АРА*, %	ТБК-АП**, нмоль/мл	
		10 мкМ	1 мкМ
К	–	35.1±0.3	53.1±1.3

И	–	17.9±0.3	–
11	10.4±0.2	11.1±0.1	53.7±0.6
13	25.2±0.8	18.3±0.3	56.2±0.8
14	37.5±1.0	6.7±0.3	44.6±1.1
15	66.1±0.8	8.7±0.2	54.4±0.8
16	74.3±0.7	8.8±0.1	58.6±0.2
22	95.0±0.0	5.5±0.2	26.5±0.2
23	95.8±0.1	5.9±0.1	56.2±1.0
55	44.9±0.4	30.6±0.4	54.4±0.4
30	93.4±0.2	5.3±0.1	48.6±0.3
32	95.8±0.2	5.1±0.1	6.2±0.1
31	95.5±0.4	5.3±0.1	6.0±0.2
ВНТ	36.3±1.1	5.8±0.1	56.4±0.6

*Степень ингибирования = $(A_0 - A_1) / A_1$, где A_0 – оптическая плотность контрольного раствора (без тестируемого соединения), A_1 – оптическая плотность раствора с тестируемым соединением; (уровень значимости $p = 0.021$).

**Оценивали способность производных фенолов ингибировать накопление ТБК-АП в субстрате (эмульсии масло: вода), полученном из головного мозга мышей (через 1 ч после Fe^{2+} /аскорбат-инициирования ПОЛ). К – контроль – образцы без тестируемых соединений, И – интактные образцы, в которых инициирование окисления не проводили.

Оценка АОА показала, что при концентрации 10 мкМ наибольшей активностью отличались бромфенолы **22**, **23** и соединения **30–32** (табл. 2.9). Наименее активным ингибитором накопления вторичных продуктов ПОЛ (ТБК-АП) в эмульсии масло: вода оказался бромфенол **55**, не содержащий в структуре терпеновый заместитель. Снижение на порядок концентрации соединений позволило установить зависимость структура–активность среди производных **22**, **23** и **30–32**. По порядку убывания ингибирующей активности они располагались следующим образом: **31** $\approx$ **32** > **22** > **30** > **23** $\approx$ **ВНТ**. Соединения **31**, **32**, **22** и **30** статистически значимо превосходили ВНТ. Для **31** и **32** можно отметить, что АОА практически не снижается при уменьшении концентрации образца в 10 раз и существенно превосходит активность изученных производных и препарат сравнения ВНТ.

Таким образом, наиболее активными оказались соединения с двумя фенольными гидроксильными группами в *орто*-положении **31** или с одним фенольным гидроксильным группом и двумя метоксильными группами **32**, несколько уступало им монобромпроизводное **22** с двумя фенольными гидроксильными группами в *пара*-положении. Производные с одной фенольной ОН-группой, независимо от наличия в структуре

атома брома, отличались меньшей ингибирующей активностью в рассматриваемой модельной системе.

Эритротоксичность образцов оценили по их гемолитической активности в отношении эритроцитов лабораторных мышей. Гемолитическую активность оценивали по степени гемолиза эритроцитов через 1, 3 и 5 ч после внесения растворов исследуемых соединений (рис. 2.1). Практически все исследуемые соединения (при концентрации 10 мкМ) имеют низкую гемотоксичность – степень гемолиза не превышала 12%. Исключение составляет соединение **23** с двумя атомами брома в положениях С-2 и С-3 и двумя фенольными гидроксилами, для которого через 5 часов отмечено двукратное увеличение степени гемолиза эритроцитов. Близкое по структуре соединение **22**, содержащее лишь один атом брома, а также фенол **13** с двумя атомами брома, но лишь одним фенольным гидроксилом, высокой гемолитической активностью не обладали.

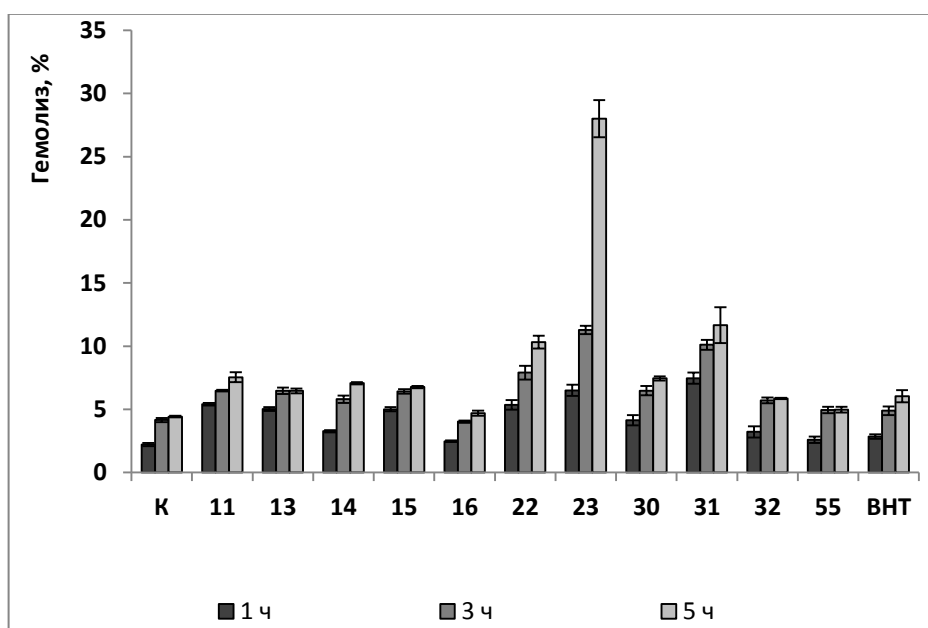


Рисунок 2.1 – Гемолитическая активность фенолов в концентрации 10 мкМ

Таким образом, установлено, что синтезированные бромфенолы **11**, **13–16**, **22** в концентрации 10 мкМ практически не обладают эритротоксичностью. Исключение составляет 2,3-дибром-1,4-дигидрокси-6-изоборнилбензол **23**, имеющий максимальную степень замещения ароматического кольца (два брома и две ОН-группы). Дальнейшее исследование АОА на модели окислительного гемолиза эритроцитов проводили при концентрации соединений 1 мкМ.

О наличии АОА в клеточной модельной системе судили по способности соединений ингибировать окислительный гемолиз и тормозить окисление оксигемоглобина под воздействием H_2O_2 . В таблице 2.10 представлен уровень H_2O_2 - индуцированного гемолиза через 1–5 ч инкубации клеток и соотношение различных форм гемоглобина в эритроцитах. В условиях окислительного гемолиза статистически значимая АОА отмечена у всех исследованных фенольных производных, что следует из снижения интенсивности гибели клеток эритроцитов в их присутствии (табл. 2.10).

Таблица 2.10 – АОА производных фенолов в концентрации 1 мкМ

Соединение	Гемолиз, %					metHb/ oxyHb	ferrylHb/ oxyHb
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч		
Группа 1							
К	33.0±1.5	62.1±1.9	73.8±0.5	79.5±0.2	84.3±0.3	4.44±0.19	1.93±0.07
13	14.1±0.2	49.2±1.1	68.9±1.1	76.6±0.5	81.8±0.3	5.65±0.38	2.36±0.15
15	11.7±0.9	44.7±1.9	62.9±1.6	71.4±1.4	77.9±0.8	3.26±0.16	1.45±0.06
30	8.6±0.6	21.3±1.1	27.7±0.2	36.6±0.6	47.7±1.1	1.72±0.07	0.82±0.01
32	2.9±0.1	7.4±0.1	13.1±0.3	20.7±0.3	29.9±0.5	1.68±0.09	0.80±0.03
31	3.8±0.1	5.4±0.2	7.7±0.5	11.5±0.8	15.3±1.2	0.90±0.04	0.58±0.01
ВНТ	7.2±1.1	15.9±0.8	27.7±1.1	38.3±1.6	45.7±1.7	1.26±0.10	0.69±0.03
Группа 2							
К	26.3±1.8	40.7±0.9	54.9±1.8	64.6±0.6	71.4±0.3	4.42±0.38	1.93±0.08
11	8.2±0.5	26.9±2.4	43.8±0.8	57.5±0.8	66.2±0.8	3.70±0.16	1.41±0.09
14	3.2±0.1	7.6±0.4	10.8±0.4	17.7±0.9	23.6±0.8	1.68±0.08	0.68±0.02
16	7.2±0.4	14.6±0.8	23.6±0.6	31.6±0.7	35.4±0.9	1.72±0.17	0.76±0.04
23	13.0±1.1	40.2±1.5	54.7±1.7	63.2±0.5	68.3±0.3	4.97±0.28	1.79±0.09
22	13.8±1.6	34.1±1.1	48.9±0.5	59.0±0.5	64.0±0.5	3.98±0.15	1.41±0.06
55	18.1±0.4	42.3±1.3	55.7±0.4	64.7±0.8	69.7±1.0	5.80±0.27	2.12±0.11
ВНТ	7.4±0.6	18.1±1.5	31.9±1.9	45.5±0.7	52.8±0.7	2.90±0.24	1.06±0.07

К – показатели контрольного образца (без внесения исследуемых соединений)

Высокая активность, значимо превосходящая таковую у ВНТ, отмечена у соединения **31** с двумя фенольными гидроксилами, а также производного **32**, содержащего, помимо одного фенольного гидроксила, две метоксильные группы. Указанные терпенофенолы лидировали и по способности предотвращать окисление оксигемоглобина (oxyHb, Fe^{2+}) до метгемоглобина (metHb, Fe^{3+}) и феррилгемоглобина (ferrylHb, Fe^{4+}). Данные соединения проявили наибольшую ингибирующую активность и на модели Fe^{2+} /аскорбат-инициированного ПОЛ с использованием в качестве субстрата окисления липидов головного мозга животных, а также высокую АРА в тесте с DPPH (табл. 2.9). Несколько меньшая активность отмечена

у фенола **30**, имеющего только одну метоксильную группу в *орто*-положении относительно фенольной гидроксильной группе. Отметим, что наличие в ароматическом кольце фенола атома брома (производные **13** и **15**), а не гидроксильной метоксигруппы как у соединений **30–32**, приводит к статистически значимому падению способности ингибировать окислительный гемолиз (табл. 2.10).

Среди бромпроизводных высокой АОА (оцененной по способности защищать оксигемоглобин от перехода в мет- и феррилгемоглобин), статистически значимо превосходящей активность ВНТ, отличались терпенофенолы **14** и **16**, имеющие атом брома в *пара*-положении по отношению к фенольному гидроксилу и терпеновый/метильный фрагмент в обоих *орто*-положениях ароматического кольца. Производные **14** и **16** представляют интерес для дальнейшего их изучения в качестве эффективных антиоксидантов. Наименьшая активность среди всех исследованных соединений отмечена для фенола **55**, не содержащего в структуре терпенового фрагмента. Это же производное отличалось и наименьшей АОА на модели Fe^{2+} /аскорбат-инициированного ПОЛ, несмотря на относительно высокую АРА в тесте с ДФПГ (табл. 2.10).

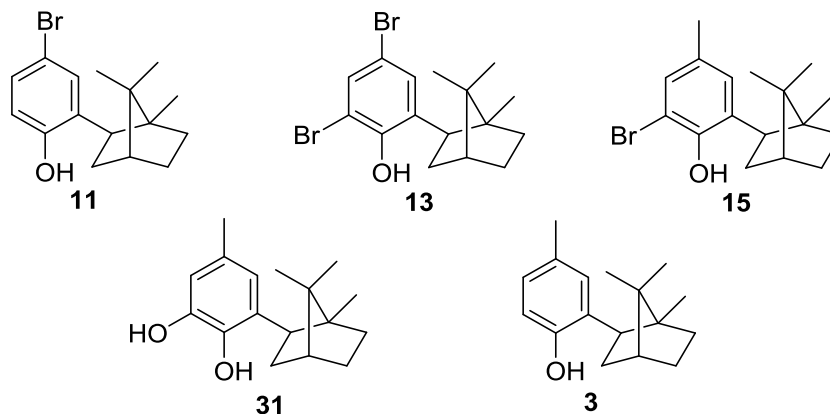
Таким образом, с использованием различных тест-систем показано, что все исследованные в данной работе производные изоборнилфенолов обладают антиоксидантной активностью, существенно зависящей от структуры заместителя. Установлено, что в синтезе новых высокоактивных антиоксидантов – бромфенолов – следует руководствоваться стратегией сохранения уже имеющихся в ароматическом кольце гидроксильных и метоксильных групп, поскольку их замена атомом брома ведет к снижению активности производных во всех использованных тест системах.

2.4.2 Бактерицидная и фунгицидная активность

Актуальность поиска новых соединений с противомикробным действием обусловлена катастрофическим ростом резистентности к ныне существующим препаратам в популяциях патогенов. Важным направлением такого поиска является получение и исследование биоцидных свойств терпенсодержащих фенолов и их производных.

Ценность антимикробной активности терпенсодержащих фенолов обусловлена тем, что к природным терпеноидам слабо вырабатывается устойчивость микроорганизмов [205-207]. Присутствие неполярного фрагмента в структуре молекулы терпенового соединения увеличивает его мембранотропность, которая в некоторых случаях может оказать значительное влияние на нарушение целостности клеточной стенки бактерий [208]. Поэтому препараты на основе терпеновых производных могут быть альтернативой тем препаратам, к которым в популяциях патогенов уже распространились гены устойчивости.

Изучено бактерицидное и фунгицидное действие впервые синтезированных бромпроизводных изоборнилфенола **11**, **13**, **15** и терпенофенолов **31** и **3** на рост 7 фитопатогенных бактерий *Erwinia rhapontici*, *P. ceracia*, *C. flaccumfaciens* G29г4, *Bacillus* sp. G29г3, *B. aryabhattai* G11г3, *Pedobacter agri*, *C. michiganensis* и семи штаммов грибов *Fusarium avenaceum*, *F. oxysporum*, *F. culmorum*, *F. proliferatum*, *Bipolaris sorokiniana*, *Alternaria* sp., *P. nodorum* H9 и в условиях *in vitro*. Соединения сравнивали по степени активности и ширине спектра действия между собой и с коммерческими биоцидами «Амоксициллином» и препаратом «Профит Голд» (цимоксанил+ фамоксадон 1:1).³



Установлено, что исследуемые соединения оказали ингибирующее действие на рост от одного до семи тест-культур бактерий (табл. 2.11, 2.13) и грибов (табл. 2.12, 2.14).

В таблице 2.11 приведен перечень соединений с установленным статистически значимым бактерицидным действием против фитопатогенов. Соединений, активных против грамотрицательных бактерий *Erwinia rhapontici* и *P. ceracia* в их

³ Работа выполнена на базе ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока под руководством д.б.н. И.Г. Широких

числе не обнаружено. Против культур *Pedobacter agri* и *C. michiganensis* проявили активность, в различной степени, все исследуемые соединения.

Таблица 2.11 – Зоны ингибирования роста фитопатогенных бактерий терпенофенолами, мм

Соединение	Тест-культуры фитопатогенных бактерий						
	<i>B.aryabhattai</i> G11r3	<i>Erwinia</i> <i>rhapontici</i>	<i>Pedobacter agri</i>	<i>P. ceracia</i>	<i>C. flaccumfaciens</i> G29r4	<i>Bacillus</i> sp. G29r3	<i>C. michiganensis</i>
Амоксициллин, 20 мкг/мл	33.5±1.5	0	0	0	24.0±2.0	25.5±0.5	0
Контроль – ацетон	≤7	11±0	≤13	11±1	≤10	≤13	≤8
11	0	0	13.0±1.0	0	21.0±1.0	18.0±2.0	34.0±6.0
13	0	0	13.0±1.0	0	13.0±1.0	14.0±0	23.0±3.0
15	0	0	12.0±0	0	14.0±0	13.0±1.0	22.0±0
31	0	0	12.0±0	0	25.5±0.5	20.0±0	32.0±0
Контроль – ДМСО	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	14.0±0	0	25.5±0.5	21.0±1.0	44.0±4.0

Таблица 2.12 – Зоны ингибирования роста фитопатогенных грибов терпенофенолами, мм

Соединение	Тест-культуры фитопатогенных грибов						
	<i>Fusarium</i> <i>avenaceum</i>	<i>Alternaria</i> sp.	<i>F. culmorum</i>	<i>Bipolaris</i> <i>sorokiniana</i>	<i>P.</i> <i>nodorum</i> H9	<i>F. oxysporum</i>	<i>P. proliferatum</i>
Цимоксанил+ фамоксадон (1:1), 1 мг/мл	0	21.0±1.0	0	26.0±0	0	0	0
Контроль – ацетон	≤7	≤12	≤10	0	0	≤7	≤10
11	13.0±1.0	15±1	18±2	18.0±0	14.0±0	12.5±0.5	12±0
13	0	0	0	0	0	0	13.5±0.5
15	0	0	0	0	0	0	12.0±0
31	0	15.0±1.0	21.0±1.0	20.0±0	21.0±1.0	19.0±1.0	16.0±0
Контроль – ДМСО	0	0	0	0	0	0	0
3	0	12.0±0	21.0±1.0	0	21.0±1.0	13.0±1.0	12.0±0

В случае соединений **11**, **31** и **3** суммы средних значений диаметров зон ингибирования роста всех тест-культур бактерий ($\Sigma_{\text{общ.}}$) для испытуемых соедине-

ний превышали суммы средних значений диаметров зон подавления роста всех тест-культур растворителем ($\Sigma_{\text{раств.}}$) (ацетон или ДМСО). Согласно произведенным расчетам величины $\Sigma_{\text{общ.}}/\Sigma_{\text{раств.}}$, степень активности фенола **3** отнесена к высокой (>2), а остальных соединений – к умеренной (соотношение 1.2–1.5).

Умеренной бактерицидной активностью среди растворимых в ацетоне терпенофенолов характеризовались фенолы **11** и **31**. Оба соединения имели спектр действия против четырех тест-культур, включая как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии. Высокой степенью активности и умеренным (4 тест-культуры) спектром действия в отношении фитопатогенов отличался растворимый в ДМСО терпенофенол **3**, при этом как растворитель сам ДМСО, в отличие от ацетона, не оказывал ингибирующего действия на рост бактерий (табл. 2.13). По сравнению с коммерческим антибиотиком – «Амоксициллином» (препаратом сравнения), 2-изоборнил-4-метилфенол **3** проявил достоверно более высокую, а соединения **11** и **31** – сопоставимую с ним степень бактерицидной активности.

Таблица 2.13 – Соединения с установленным бактерицидным действием

Соединение	Σ диаметров зон отсутствия роста всех тест-бактерий, мм	Степень активности	Количество чувствительных культур	Спектр действия
Ацетон (контроль)	73			
11	86	умеренная	4	умеренный
13	63	низкая	4	умеренный
15	61	низкая	4	умеренный
31	89.5	умеренная	4	умеренный
3	104.5	высокая	4	умеренный
ДМСО (контроль)	0			
Амоксициллин, 20 мкг/мл	83	–	3	узкий

Результаты исследования фунгицидной активности представлены в таблице 2.14. Высокой степенью активности и широким спектром действия на тест-культуры фитопатогенных грибов отличались растворимые в ацетоне терпенофенолы **11** и **31**. Спектр действия **11** был несколько шире (7 тест-культур), чем у **31** (6 тест-культур), однако активность ингибирующего действия **31** в отношении грибов *P. nodorum*, *F. oxysporum* и *F. proliferatum* была достоверно выше, чем у **11**. Фунгицидное действие бромпроизводных терпенофенолов **13** и **15** ограничивалось слабым ингибированием роста только одной тест-культуры –

F. proliferatum. Незначительно уступал им по спектру ингибирования роста грибов 2-изоборнил-4-метилфенол **3**.

Таблица 2.14 – Соединения с установленным фунгицидным действием

Соединение	Σ диаметров зон отсутствия роста всех тест-грибов, мм	Степень активности	Количество чувствительных культур	Спектр действия
Ацетон (контроль)	46			
11	102.5	высокая	7	широкий
13	13.5	низкая	1	узкий
15	12	низкая	1	узкий
31	112	высокая	6	широкий
ДМСО (контроль)	0			
3	79	высокая	5	широкий
Профит Голд цимоксанил+ фамоксадон (1:1), 1 мг/мл	47	–	2	узкий

Сравнение с коммерческим фунгицидом «Профит Голд» показало, что исследуемые соединения подавляют рост фитопатогенных грибов в концентрации 100 мкг/мл, на порядок меньше, чем рекомендуемая производителем «Профит Голд» концентрация – 1000 мкг/мл. Кроме того, спектр фитопатогенных грибов, чувствительных к терпенофенолам **11**, **31**, **3** гораздо шире (5–7 тест-культур), чем у препарата сравнения «Профит Голд» (2 тест-культуры).

Таким образом, среди тестируемых соединений соединения **11**, **31**, **3**, имеющие различные заместители в ароматическом кольце, сочетали высокую противогрибковую активность с бактерицидным действием. Полученные результаты показывают перспективность поиска эффективных биоцидов в этой группе веществ.

ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Общая информация

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance-II-300» (Германия) (рабочие частоты 300.17 для ^1H , 75.42 МГц для ^{13}C) в CDCl_3 . В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы дейтерированных растворителей. Отнесение сигналов выполняли с использованием спектров ЯМР ^{13}C , записанных в режиме *J*-модуляции, а также с привлечением методик HSQC, HMBC, NOESY, COSY. Для удобства интерпретации спектров ЯМР в структурах приведена нумерация атомов углерода, которая может не соответствовать рекомендованной ИЮПАК.

ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 (Япония) в тонком слое или в таблетках KBr в области длин волн $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$. Масс-спектры регистрировали на приборе GCMS-QP 2010 Plus фирмы Shimadzu; программа подъема температуры от 80 до 300 °C со скоростью 10 град/мин; температура ионного источника 200 °C, диапазон сканируемых масс m/z 2–1000; способ введения образца – прямой ввод.

Углы оптического вращения измеряли на автоматизированном цифровом поляриметре PolAaг 3001 (Великобритания), объем кюветы 10 мл, растворитель – хлороформ. Температуру плавления определяли с использованием анализатора Gallenkamp MPD350BM3.5 фирмы Sanyo (Япония) с цифровым термометром.

Анализ продуктов реакций методами тонкослойной хроматографии (ТСХ) проводили по стандартным методикам [209]. Для этой цели использовали пластины Sorbfil фирмы ООО «Имид» (Россия). В качестве элюентов применяли чистые растворители или их смеси (состав указан в характеристике отдельных соединений). Проявляли хроматограммы 5%-ным водным раствором KMnO_4 , спиртовым 5%-ным раствором фосфорномолибденовой кислоты или раствором ванилина (1 г ванилина, 100 мл 95%-ного этанола, 5 мл конц. серной кислоты) с последующим нагреванием пластин до 100–120 °C.

Разделение продуктов реакции проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Alfa Aesar 70/230 μ при градиентном элюировании растворителями или их смесями, указанными ниже в характеристиках соединений.

Реагенты и растворители. В качестве алкилирующего агента использовали бициклический монотерпен (1S)-(-)-β-пинен, $[\alpha]_D^{20} = -21$ (чистый) (Alfa Aesar, Германия) (99%). В синтезах применяли коммерческие реактивы: фенол, 1,4-дигидроксибензол, 1,2-дигидроксибензол, 1,3-дигидроксибензол, 1-гидрокси-2-метилбензол и 1-гидрокси-4-метилбензол марки «хч»; растворители – 1,4-диоксан, петролейный эфир, бензол («ВЕКТОН», Россия), ацетонитрил и четыреххлористый углерод («Компонент-Реактив», Россия), гексан («ЭКОС-1», Россия). Реагенты и растворители очищали и сушили по стандартным методикам. N-Бромсукцинимид (98%) марки Sisco Research Laboratories (Индия) и бром марки «тех.» использовали без дополнительной очистки.

Для алкилирования двухатомных фенолов применяли следующие катализаторы: $(\text{PhO})_3\text{Al}$ (синтезировали *in situ*), $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ (Alfa Aesar), $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^{2-}$ [210] и HPWO/TiO_2 [211].

Исследование антиоксидантной и антирадикальной активности по стандартным методикам выполнено в Институте биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН к.б.н. О.Г. Шевченко.

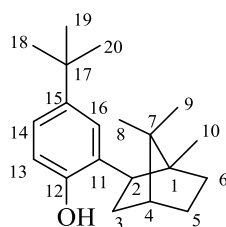
Исследование бактерицидного и фунгицидного действия синтезированных производных терпенофенолов проведено в условиях *in vitro* на базе ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока под руководством д.б.н. И.Г. Широких.

3.2 Стартовые терпенофенолы и их характеристики

По известным методикам синтезированы исходные терпенофенолы 2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-фенол **1**, 2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-6-метилфенол **2** [167], 2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-4-метилфенол **3** [168], 2-(1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-6-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)фенол **4** [169], 2-(1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-1-нафтол **7** [170], 1,4-дигидрокси-2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бензол **8** [171], 1,2-дигидрокси-3-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бензол **9** и 1,3-дигидрокси-4-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бензол **10** [172–174]. 5-Бром-2-метоксифенол **55** синтезирован по известной методике [212]. Физико-химические и спектральные данные

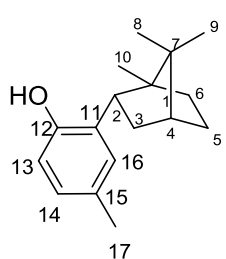
использованных исходных терпенофенолов соответствуют литературным данным [167–171, 212].

Синтез 2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-4-трет-бутил-фенола 5. В круглодонную колбу помещали 1 г (4.3 ммоль) 2-изоборнилфенола **1**, растворенного в 5 мл гептана, постепенно добавляли 1.5 мл (13.8 ммоль) трет-бутилхлорида. Монтмориллонит KSF брали в массовом отношении 1:1 к количеству исходного орто-изоборнилфенола. Реакционную смесь кипятили в гептане в течение 30 мин. По окончании реакции реакцию смесь растворяли в Et₂O, отфильтровывали от катализатора, органический растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукт реакции выделяли методом препаративной колоночной хроматографии на SiO₂ (элюент петролейный эфир). Выход фенола **5** составил 76%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.85, 0.90, 0.97 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 1.33 (все с по 3 H, C(18)H₃, C(19)H₃, C(20)H₃); 1.46–1.50 (м, 1 H, H(5)); 1.54–1.68 (м, 1 H, H(6)); 1.72–1.88 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.90–2.10 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.22–2.29 (м, 1 H, H(3)); 3.17 (т, 1 H, H(2), J = 8.7); 4.70 (с, 1 H, C(12)-OH); 6.72 (д, 1 H, H(13), J = 8.4); 7.1 (д, 1 H, H(14), J = 8.4),



7.41 (с, 1 H, H(16)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.58 (C(10)), 20.29 (C(9)), 21.50 (C(8)), 27.60 (C(5)), 31.60 (C(18, 19, 20)), 33.69 (C((6)), 34.27 (C(17)), 40.23 (3), 45.71 (C(2)), 45.73 (C((4)), 48.04 (C(1)), 49.69 (C(7)), 114.3 (C(13)), 122.93 (C(14)), 125.62 (C(16)), 128.90 (C(11)), 142.48 (C(15)), 152.30 (C(12)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (Iотн (%)): 286 [M]⁺ (21), 95 (40), 109 (19), 120 (93), 161 (100), 176 (71), 271 (30).

2-(1,7,7-Триметилбицикло-[2.2.1]гепт-эндо-2-ил)-4-метилфенол 6 Синтезирован по известной методике [213]. Белый порошок, т.пл. 61–62 °С. ИК-спектр (KBr), ν/см⁻¹: 3469 (OH); 2951, 2924, 2881, 1502 (CH₂, CH₃); 1610 (C=C); 1259 (C–O); 812 (=C–H). Колоночная хроматография на SiO₂ (элюент петролейный эфир),



[α]_D²⁶ +40.1 (с 0.3, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.84, 0.99, 1.14 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 1.41–1.51 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.53–1.64 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.82–1.89 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.17–2.25 (м, 1 H, H(3)); 2.37 (с, 3 H, C(17)H₃); 3.54–3.59 (д.д.д., 1 H, H(2), J = 11.8, 5.6, 3.1); 4.59 (с, 1 H, C(12)–OH);

6.73 (д, 1 Н, H(13), $J = 7.8$); 6.93 (д, 1 Н, H(14), $J = 8.1$); 7.11 (с, 1 Н, H(16)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 14.87 (C(10)); 18.76 (C(9)); 19.88 (C(8)); 20.98 (C(17)); 28.41 (C(5)); 28.84 (C(6)); 34.67 (C(3)); 41.42 (C(2)); 45.63 (C(4)); 50.34 (C(1)); 50.52 (C(7)); 115.27 (C(13)); 127.20 (C(14)); 128.19 (C(15)); 129.27 (C(11)); 130.32 (C(16)); 152.15 (C(12)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 244 $[M]^+$ (6), 95 (2), 109 (6), 149 (6), 229 (9).

3.3 Общие методики синтеза производных терпенофенолов и характеристики полученных соединений

3.3.1 Бромирование изоборнилфенолов

Бромирование молекулярным бромом и NBS

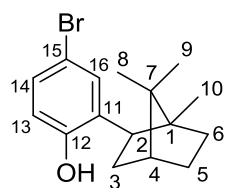
Терпенофенол (1 ммоль), растворяли в 5 мл соответствующего растворителя, далее постепенно добавляли бромлирующий агент (Br_2 или *N*-бромсукцинамид), и перемешивали при заданной температуре (см. табл. 2.1–2.6). По завершении реакции (контроль методом ТСХ) удаляли растворитель при пониженном давлении, продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 , используя системы элюентов, указанные в характеристике отдельных продуктов. Условия реакции и выходы продуктов бромирования представлены в таблицах 2.1–2.6.

Бромирование KBr/Oxone®

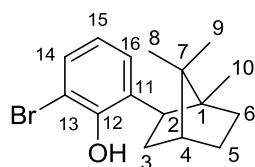
В круглодонную колбу помещали 0.3 г (1.3 ммоль) изоборнилфенола **1**, растворенного в 10 мл абсолютного метанола, далее постепенно добавляли KBr 0.16 г (1.37 ммоль) и окислитель Oxone® 0.42 г (1.37 ммоль). Контроль за ходом бромирования вели методом ТСХ. По окончании реакции реакционную смесь охлаждали и фильтровали, метанол отгоняли при пониженном давлении. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии. Условия и выход продуктов бромирования приведены в таблице 2.1.

4-Бром-2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)фенол 11. Белый порошок, т.пл. 80–81 °С. Элюент петролейный эфир. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3415 (ОН); 2951, 2875, 1479 (CH_2 , CH_3); 1597 ($\text{C}=\text{C}$); 1265 ($\text{C}-\text{O}$); 1029 ($\text{Ar}-\text{Br}$); 813 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84, 0.89, 0.93 (все с, по 3 Н, $\text{C}(10)\text{H}_3$,

C(9)H₃, C(8)H₃); 1.38–1.44 (м, 1 H, H(5)); 1.45–1.48 (м, 1 H, H(6)); 1.62–1.69 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.90–1.91 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.17–2.19 (м, 1 H, H(3)); 3.22 (т, 1 H, H(2), $J = 8.7$); 4.94 (с, 1 H, C(12)-OH); 6.67 (д, 1 H, H(13), $J = 8.4$); 7.20 (д, 1 H, H(14), $J = 1.8$); 7.43 (с, 1 H, H(16)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.36 (10); 20.38 (9); 21.36 (8); 27.48 (5); 34.05 (6); 39.93 (3); 45.54 (2); 45.70 (4); 48.19 (1); 50.08 (7); 112.82 (15); 116.69 (13); 129.25 (16); 131.31 (14); 132.49 (11); 153.78 (12). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 308 [$M + H$]⁺ (10), 293 (20), 198 (100), 95 (80).



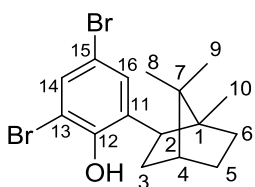
2-Бром-6-(1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)фенол 12 получен виде смеси с продуктом 13. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83, 0.90, 0.92



(все с, по 3 H, C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 1.39–1.53 (м, 1 H, H(5)); 1.56–1.63 (м, 1 H, H(6)); 1.67–1.70 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.89–1.91 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.11–2.19 (м, 1 H, H(3)); 3.27–3.35 (м, 1 H, H(2)); 5.69 (с, 1 H, C(12)-OH); 6.81 (т, 1 H, H(15), $J = 7.8$); 7.30–7.34 (м, 2 H, H(14), H(16)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.29 (C(10)); 20.43 (C(9)); 21.43 (C(8)); 27.42 (C(5)); 34.27 (C(6)); 39.63 (C(3)); 45.71 (C(2)); 46.33 (C(4)); 48.06 (C(1)); 50.16 (C(7)); 112.21 (C(1)3); 120.68 (C(15)); 127.78 (C(16)); 130.89 (C(14)); 132.03 (C(11)); 150.53 (C(12)).

2,4-Дибром-6-(1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)фенол 13.

Светло-желтый порошок, т. пл. 88–89 °С. Элюент петролейный эфир. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3504 (ОН); 2954, 2877, 1444 (CH₂, CH₃); 1228 (C–O); 1560 (C=C); 1082 (Ar–Br); 692 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 0.80, 0.88, 0.90 (все с, по

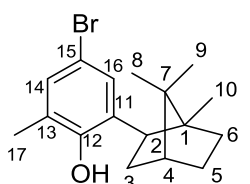


3 H, C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 1.35–1.41 (м, 1 H, H(5)); 1.46–1.54 (м, 1 H, H(6)); 1.59–1.65 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.68–1.88 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.05–2.14 (м, 1 H, H(3)); 3.28 (т, 1 H, H(2), $J = 9.0$); 5.65 (с, 1 H, C(12)-OH); 7.38 (с, 1 H, H(16)); 7.45 (с, 1 H, H(14)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.23 (C(10)); 20.39 (C(9)); 21.37 (C(8)); 27.36 (C(5)); 34.26 (C(6)); 39.61 (C(3)); 45.58 (C(4)); 46.31 (C(2)); 48.14 (C(1)); 50.42 (C(7)); 110.74 (C(15)); 112.14 (C(13)); 130.86 (C(16)); 130.98 (C(14)); 133.98 (C(11)); 150.51 (C(12)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 388 [M]⁺ (20), 278 (70), 95 (100).

4-Бром-2-(1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-6-метилфенол 14.

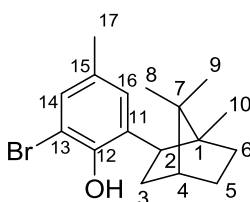
Белый порошок, т.пл. 128–129 °С. Элюент петролейный эфир.

ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3574 (OH); 2951, 2877, 1462 (CH_2 , CH_3); 1597 ($\text{C}=\text{C}$); 1170 ($\text{C}-\text{O}$); 1028 ($\text{Ar}-\text{Br}$); 711 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.81, 0.88, 0.91 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$); 1.38–1.46 (м, 1 H, $\text{H}(5)$); 1.49–1.62 (м, 1 H, $\text{H}(6)$); 1.65–1.69 (м, 2 H, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$); 1.89–1.91 (м, 2 H, $\text{H}(4)$, $\text{H}(5)$); 2.13–2.18 (м, 1 H, $\text{H}(3)$); 2.26 (с, 3 H, $\text{C}(17)\text{H}_3$); 3.06 (т, 1 H, $\text{H}(2)$, $J = 8.7$); 4.68 (с, 1 H, $\text{C}(12)-\text{OH}$); 7.12 (с, 1 H, $\text{H}(16)$); 7.28 (с, 1 H, $\text{H}(14)$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.33 ($\text{C}(10)$); 16.04 ($\text{C}(9)$); 20.37 ($\text{C}(13)$); 21.38 ($\text{C}(8)$); 27.47 ($\text{C}(5)$); 34.33 ($\text{C}(6)$); 40.08 ($\text{C}(3)$); 45.47 ($\text{C}(2)$); 46.00 ($\text{C}(4)$), 48.19 ($\text{C}(1)$), 49.94 ($\text{C}(7)$), 112.15 ($\text{C}(15)$), 124.86 ($\text{C}(13)$), 128.82 ($\text{C}(16)$), 130.55 ($\text{C}(14)$); 131.42 ($\text{C}(11)$); 152.13 ($\text{C}(12)$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 322 [$M + \text{H}$] $^+$ (15), 307 (20), 212 (100), 95 (40).



2-Бром-6-(1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-4-метилфенол 15.

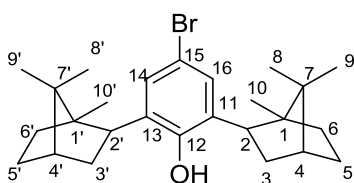
Белый порошок, т.пл. 71–72 °С. Элюент петролейный эфир. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3520 (OH); 2949, 2933, 2875, 1462 (CH_2 , CH_3); 1570 ($\text{C}=\text{C}$); 1085 ($\text{Ar}-\text{Br}$); 765 ($=\text{C}-\text{H}$).



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.81, 0.88, 0.92 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$); 1.35–1.38 (м, 1 H, $\text{H}(5)$); 1.41–1.48 (м, 1 H, $\text{H}(6)$); 1.59–1.66 (м, 2 H, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$); 1.86–1.88 (м, 2 H, $\text{H}(4)$, $\text{H}(5)$); 2.14–2.21 (м, 1 H, $\text{H}(3)$); 2.30 (с, 3 H, $\text{C}(17)\text{H}_3$); 3.30 (т, 1 H, $\text{H}(2)$, $J = 8.7$); 5.50 (с, 1 H, $\text{C}(12)-\text{OH}$); 7.10 (с, 1 H, $\text{H}(16)$); 7.14 (с, 1 H, $\text{H}(14)$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.23 (10); 20.34 (9); 20.69 (17); 21.44 (8); 27.46 (5); 34.10 (6); 36.65 (3); 45.70 (2); 46.06 (4); 48.04 (1); 50.11 (7); 110.10 (13); 128.69 (16); 128.96 (14); 129.91 (15); 131.43 (11); 148.95 (12). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 322 [$M + \text{H}$] $^+$ (10), 307 (22), 212 (100), 95 (50).

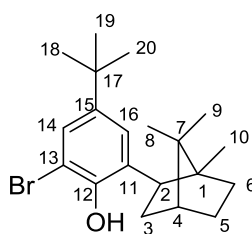
4-Бром-2-(1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-6-(1,7,7-триметилбикакло-[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)фенол 16.

Светло-желтый порошок, т.пл. 188–189 °С. Элюент петролейный эфир. Выход 98%. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3599 (OH); 2951, 2875, 1458 (CH_2 , CH_3); 1182 ($\text{C}-\text{O}$); 1579 ($\text{C}=\text{C}$); 1033 ($\text{Ar}-\text{Br}$); 709 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84, 0.88, 0.91 (все с, по 6 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(10')\text{H}_3$, $\text{C}(9')\text{H}_3$, $\text{C}(8')\text{H}_3$); 1.38–1.41 (м, 2 H, $\text{H}(5)$, $\text{H}(5')$); 1.45–1.63 (м, 2 H, $\text{H}(6)$, $\text{H}(6')$); 1.67–1.69 (м, 4 H, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$, $\text{H}(3')$, $\text{H}(6')$); 1.90–1.91 (м, 4 H, $\text{H}(4)$, $\text{H}(5)$, $\text{H}(4')$, $\text{H}(5')$); 2.19–2.24 (м, 2 H, $\text{H}(3)$, $\text{H}(3')$); 3.0 (т, 2 H,



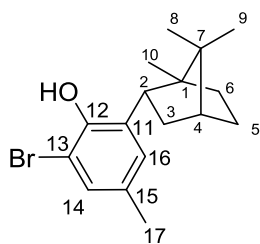
H(2), H(2'), $J = 8.4$); 4.83 (с, 1 H, C(12)-OH); 7.27 (с, 2 H, H(14), H(16)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.53 (C(10, 10')); 20.28 (C(9, 9')); 21.40 (C(8, 8')); 27.60 (C(5, 5')); 34.14 (C(3, 3')); 40.02 (C(6, 6')); 45.52 (C(4, 4')); 46.29 (C(2, 2')); 48.29 (C(7, 7')); 50.21 (C(1, 1')); 112.56 (C(15)); 128.41 (C(14, 16)); 131.11 (C(11, 13)); 153.15 (C(12)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 429 $[M - \text{H}]^+$ (10), 334 (50), 321 (75), 224 (100).

2-Бром-4-трет-бутил-6-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)фенол 17. Белый порошок, т.пл. 113–114 °С. Элюент циклогексан. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3512 (OH); 2958, 2873, 1471 (CH_2 , CH_3); 1249 (C–O); 1566 (C=C); 1083 (Ar–Br); 715 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83, 0.90, 0.95 (все с, по 3 H,



C(10) H_3 , C(9) H_3 , C(8) H_3); 1.32 (все с, по 3 H, C(18) H_3 , C(19) H_3 , C(20) H_3); 1.47–1.53 (м, 1 H, H(5)); 1.54–1.67 м (м, 1 H, H(6)); 1.70–1.72 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.88–1.89 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.13–2.20 (м, 1 H, H(3)); 3.33 (т, 1 H, H(2), $J = 8.4$); 5.52 (с, 1 H, C(12)-OH); 7.30 (с, 1 H, H(16)); 7.35 (с, 1 H, H(14)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.47 (C(10)); 20.31 (C(9)); 21.48 (C(8)); 27.51 (C(5)); 31.43 (C(18, 19, 20)); 34.49 (C(6, 17)); 39.93 (C(3)); 45.75 (C(2)); 46.32 (C(4)); 48.01 (C(1)); 49.97 (C(7)); 110.02 (C(13)); 125.43 (C(14, 16)); 131.12 (C(11)); 143.32 (C(15)); 148.74 (C(12)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 366 $[M - \text{H}]^+$ (15), 95 (30), 241 (70), 349 (100).

6-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-эндо-2-ил)-2-бром-4-метилфенол 18. Белый порошок, т.пл. 85–86 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +56.1$ (с 0.2, CHCl_3). Элюент петролейный эфир. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3552 (OH); 2953, 2927, 2877, 1465 (CH_2 , CH_3); 1192 (C–O); 1571 (C=C); 1004 (Ar–Br); 756 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.80, 0.98, 1.12 (все с, по 3 H, C(10) H_3 , C(9) H_3 , C(8) H_3); 1.23–1.26 (м, 2 H, H(5),



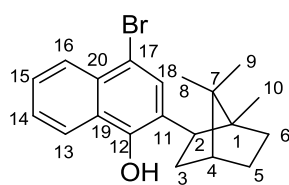
H(6)); 1.40–1.53 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.79–1.87 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.15–2.23 (м, 1 H, H(3)); 2.34 (с, 3 H, C(17) H_3), 3.72–3.79 (д.д.д., 1 H, H(2), $J = 11.8, 5.6, 3.1$); 5.34 (с, 1 H, C(12)-OH); 7.04 (с, 1 H, H(16)); 7.23 (с, 1 H, H(14)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 14.72 (C(10)); 18.75 (C(9)); 19.87 (C(8)); 20.70 (C(17)); 28.48 (C(5)); 28.89 (C(6)); 34.88 (C(3)); 42.03 (C(2)); 45.63 (C(4)); 50.33 (C(1)); 50.72 (C(7)); 110.32 (C(13)); 129.35 (C(16)); 130.06 (C(14)); 129.93 (C(15)); 130.43 (C(11));

148.72 (C(12)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 322 $[M]^+$ (15), 95 (84), 133 (27), 199 (17), 214 (100), 292 (3), 307 (24).

4-Бром-2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-1-нафтол 19.

Полукристаллическое вещество светло-жёлтого цвета. Элюент петролейный эфир.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86, 0.92, 0.98 (все с, по 3 H, C(10) H_3 , C(9) H_3 ,



C(8) H_3); 1.33–1.43 (м, 1 H, H(5)); 1.49–1.54 (м, 1 H, H(6)); 1.72–

1.79 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.97–1.98 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.34–

2.36 (м, 1 H, H(3)); 3.14 (т, 1 H, H(2), $J = 8.4$); 5.28 (с, 1 H,

C(12)-OH); 7.53–7.63 (м, 2 H, H(14), H(15)); 7.80 (с, 1 H,

H(18)); 8.16–8.21 (м, 2 H, H(13), H(16)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.57

(C(10)); 20.60 (C(9)); 21.18 (C(8)); 27.39 (C(5)); 33.76 (C(6)); 40.49 (C(3)); 45.27

(C(2)); 46.53 (C(4)); 48.20 (C(1)); 50.51 (C(7)); 113.13 (C(17)); 121.87 (C(18)); 123.45

(C(11)); 125.52 (C(19)); 125.98 (C(13)); 126.69 (C(14), 15)); 129.44 (C(16)); 131.05

(C(20)); 149.67 (C(12)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 359 $[M + \text{H}]^+$ (53),

109 (44), 141 (37), 235 (23), 248 (100).

2-Бром-1,4-дигидрокси-5-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-

бензол 22. Белый порошок, т.пл. 153–154 °С. Элюент петролейный эфир. ИК-

спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3431 (OH); 2949, 2875, 1427 (CH_2 , CH_3); 1591 ($\text{C}=\text{C}$); 1205 (C–

O); 1008 (Ar–Br); 759 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.82, 0.87, 0.91

(все с, по 3 H, C(10) H_3 , C(9) H_3 , C(8) H_3); 1.35–1.37 (м, 1 H, H(5));

1.40–1.45 (м, 1 H, H(6)); 1.61–1.68 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.88–1.89

(м, 2 H, H(4), H(5)); 2.13–2.16 (м, 1 H, H(3)); 3.05 (т, 1 H, H(2), $J =$

8); 4.57 (с, 1 H, C(12)-OH); 5.07 (с, 1 H, C(15)-OH); 6.91 (с, 1 H,

H(16)); 7.03 (с, 1 H, H(13)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.34 (C(10)); 20.37

(C(9)); 21.38 (C(8)); 27.62 (C(5)); 34.21 (C(6)); 39.96 (C(3)); 45.51 (C(2)); 45.69 (C(4));

49.77 (C(1)); 48.12 (C(7)); 105.94 (C(14)); 115.84 (C(16)); 117.75 (C(13)); 131.91

(C(11)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 324 $[M - \text{H}]^+$ (10), 95 (35), 123 (70),

109 (100), 202 (20).

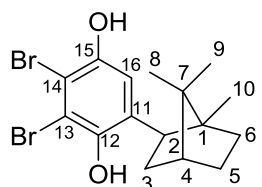
2,3-Дибром-1,4-дигидрокси-5-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-

ил)бензол 23. Желтый порошок, т.пл. 116–117 °С. Элюент петролейный эфир.

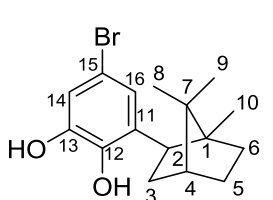
Выход 90%. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3487 (OH); 2951, 2875, 1446 (CH_2 , CH_3); 1564

($\text{C}=\text{C}$); 1197 (C–O); 1051 (Ar–Br); 823 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$):

0.81, 0.87, 0.91 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 1.37–1.50 (м, 1 H, H(5)); 1.57–1.61 (м, 1 H, H(6)); 1.65–1.68 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.88–1.89 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.06–2.13 (м, 1 H, H(3)); 3.27 (т, 1 H, H(2), $J = 8$); 5.14 (с, 1 H, C(12)-OH); 5.37 (с, 1 H, C(15)-OH); 7.08 (с, 1 H, H(16)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.25 (C(10)); 20.43 (C(9)); 21.26 (C(8)); 27.36 (C(5)); 34.30 (C(6)); 39.65 (C(3)); 45.61 (C(2)); 46.25 (C(4)); 48.08 (C(1)); 50.28 (C(7)); 108.19 (C(13)); 111.71 (C(14)); 115.31 (C(16)); 132.58 (C(11)); 146.41 (C(12, 15)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 404 [M]⁺ (10), 296 (50), 294 (100), 95 (40).

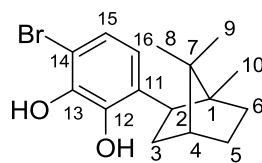


4-Бром-1,2-дигидрокси-6-(1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-бензол 24. Светло-желтый порошок, т.пл. 114–115 °С. Элюент бензол. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3450 (OH); 2953, 2877, 1467 (CH₂, CH₃); 1583 (C=C); 1172 (C–O); 1039 (Ar–Br); 769 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86,



0.91, 0.95 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 1.41–1.51 (м, 1 H, H(5)); 1.67–1.71 (м, 1 H, H(6)); 1.91–1.92 (м, 2 H, H(3), H(6)); 2.12–2.14 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.16–2.20 (м, 1 H, H(3)); 3.15 (т, 1 H, H(2), $J = 8.7$); 5.34 (уш. с, 2 H, C(12, 13)–OH); 6.89 (с, 1 H, H(16)); 7.08 (с, 1 H, H(14)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.42 (C(10)); 20.44 (C(9)); 21.40 (C(8)); 27.47 (C(5)); 34.20 (C(6)); 39.99 (C(3)); 45.58 (C(2)); 45.84 (C(4)); 48.10 (C(1)); 50.25 (C(7)); 111.53 (C(15)); 115.84 (C(16)); 123.64 (C(14)); 132.59 (C(11)); 142.54 (C(13)); 143.45 (C(12)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 324 [M]⁺ (13), 95 (40), 201 (23), 214 (100), 309 (20).

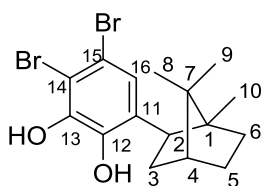
3-Бром-1,2-дигидрокси-6-(1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-бензол 25. Белый порошок, т.пл. 68–69 °С. Элюент петролейный эфир : этилацетат (100:1). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3491 (OH); 2951, 2931, 2877, 1452 (CH₂, CH₃); 1600 (C=C); 1244 (C–O); 1028 (Ar–Br); 792 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 0.81, 0.87, 0.91 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 1.35–1.40 (м, 1 H,



H(5)); 1.52–1.60 (м, 1 H, H(6)); 1.63–1.67 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.86–1.87 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.15–2.18 (м, 1 H, H(3)); 3.24 (т, 1 H, H(2), $J = 8.7$); 5.41 (с, 1 H, C(12)–OH); 5.60 (с, 1 H, C(13)–OH), 6.85 (д, 1 H, H(15), $J = 8.7$); 6.97 (д, 1 H, H(16), $J = 8.4$). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.26 (C(10)); 20.34 (C(9)); 21.39 (C(8)); 27.45 (C(5)); 33.94 (C(6));

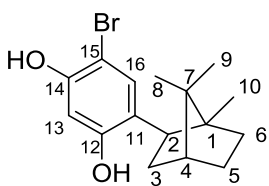
39.72 (C(3)); 45.18 (C(2)); 45.67 (C(4)); 47.91 (C(1)); 50.09 (C(7)); 106.21 (C(14)); 121.23 (C(15)); 121.32 (C(16)); 130.50 (C(11)); 139.32 (C(12)); 143.92 (C(13)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 324 [$M - H$]⁺ (12), 28 (23), 95 (50), 214 (100), 311 (18).

3,4-Дибром-1,2-дигидрокси-6-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бензол 26. Белый порошок, т.пл. 128–129 °С. Элюент петролейный эфир : этилацетат (100 : 1). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3504 (ОН); 2953, 2924, 2877, 1417 (CH₂, CH₃); 1566 (C=C); 1246 (C–O); 1045 (Ar–Br); 891 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H



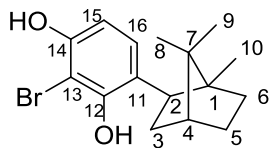
(CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83, 0.89, 0.91 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 1.36–1.42 (м, 1 H, H(5)); 1.50–1.57 (м, 1 H, H(6)); 1.61–1.68 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.88–1.89 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.10–2.14 (м, 1 H, H(3)); 3.24 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 5.61 (с, 1 H, C(12)–OH); 5.64 (с, 1 H, C(13)–OH); 7.24 (с, 1 H, H(16)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 12.29 (C(10)); 20.43 (C(9)); 21.41 (C(8)); 27.42 (C(5)); 33.94 (C(6)); 39.65 (C(3)); 45.28 (C(2)); 45.60 (C(4)); 48.03 (C(1)); 50.37 (C(7)); 109.19 (C(14)); 112.83 (C(15)); 124.56 (C(16)); 131.84 (C(11)); 140.43 (C(13)); 142.78 (C(12)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 404 [M]⁺ (2), 389 (20), 294 (100), 95 (70).

4-Бром-1,3-дигидрокси-6-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бензол 27. Светло-желтый порошок, т.пл. 121–122 °С. Элюент бензол. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3468, 3427 (ОН); 2954, 2931, 2875, 1500 (CH₂, CH₃); 1604 (C=C); 1226 (C–O); 1010 (Ar–Br); 705 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.82, 0.87, 0.90 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 1.05–1.31 (м, 1 H, H(5)); 1.31–1.40 (м, 1 H, H(6)); 1.44–1.61 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.64–1.68 (м, 2 H, H(4), H(5)); 1.88–2.11 (м, 1 H, H(3)); 3.04 (т, 1 H, H(2), $J = 8.7$); 4.97 (с, 1 H, C(12)–OH); 5.39 (с, 1 H, C(14)–OH); 6.52 (с, 1 H, H(15)); 7.33 (с, 1 H, H(13)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 12.30 (C(10)); 20.26 (C(9)); 21.43 (C(8)); 27.42 (C(5)); 34.24 (C(6)); 39.80 (C(3)); 45.15 (C(2)); 45.51 (C(4)); 48.07 (C(1)); 49.74 (C(7)); 100.56 (C(16)); 103.01 (C(15)); 124.37 (C(11)); 130.91 (C(13)); 150.50 (C(12)); 155.31 (C(14)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 324 [$M - H$]⁺ (13), 28 (32), 94 (40), 201 (28), 214 (100).



2-Бром-1,3-дигидрокси-4-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-

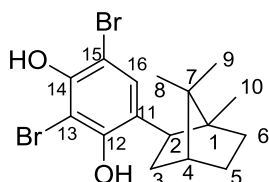
бензол 28. Белый порошок, т.пл. 122–123 °С. Элюент бензол. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3518 (OH); 2951, 2920, 2875, 1487 (CH_2 , CH_3); 1600 ($\text{C}=\text{C}$); 1157 ($\text{C}-\text{O}$); 1012 ($\text{Ar}-\text{Br}$); 785 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.80, 0.87, 0.91 (все с, по



3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$); 1.39–1.41 (м, 1 H, $\text{H}(5)$); 1.49–1.53 (м, 1 H, $\text{H}(6)$); 1.63–1.67 (м, 2 H, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$); 1.86–1.88 (м, 2 H, $\text{H}(4)$, $\text{H}(5)$); 2.12–2.19 (м, 1 H, $\text{H}(3)$); 3.23 (т, 1 H, $\text{H}(2)$, $J = 9$); 5.25 (с, 1 H, $\text{C}(12)-\text{OH}$); 5.51 (с, 1 H, $\text{C}(14)-\text{OH}$); 6.60 (д, 1 H, $\text{H}(15)$, $J = 8.4$); 7.18 (д, 1 H, $\text{H}(16)$, $J = 8.7$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.28 ($\text{C}(10)$); 20.28 ($\text{C}(9)$); 21.44 ($\text{C}(8)$); 27.45 ($\text{C}(5)$); 34.14 ($\text{C}(6)$); 39.66 ($\text{C}(3)$); 45.67 ($\text{C}(2)$); 45.71 ($\text{C}(4)$); 47.89 ($\text{C}(1)$); 49.84 ($\text{C}(7)$); 99.75 ($\text{C}(13)$); 106.76 ($\text{C}(15)$); 123.34 ($\text{C}(11)$); 127.71 ($\text{C}(16)$); 150.20 ($\text{C}(12)$); 151.51 ($\text{C}(14)$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 324 [$M - \text{H}$] $^+$ (10), 95 (40), 201 (20), 214 (100).

2,4-Дибром-1,3-дигидрокси-6-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-

ил)бензол 29. Белый порошок, т.пл. 126–127 °С. Элюент бензол. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3479 (OH); 2980, 2947, 2872, 1429 (CH_2 , CH_3); 1568 ($\text{C}=\text{C}$); 1226 ($\text{C}-\text{O}$); 1035 ($\text{Ar}-\text{Br}$); 663 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.79, 0.81, 0.87 (все с, по



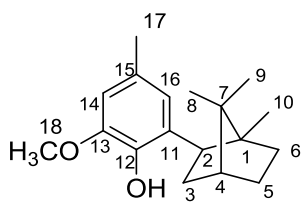
3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$); 1.34–1.38 (м, 1H, $\text{H}(5)$); 1.40–1.48 (м, 1 H, $\text{H}(6)$); 1.63–1.64 (м, 2 H, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$); 1.67–1.87 (м, 2 H, $\text{H}(4)$, $\text{H}(5)$); 2.07–2.08 (м, 1 H, $\text{H}(3)$); 3.24 (т, 1 H, $\text{H}(2)$, $J = 8.7$); 5.71 (уш. с, 2H, $\text{C}(12, 14)-\text{OH}$); 7.35 (с, 1 H, $\text{H}(16)$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.23 ($\text{C}(10)$); 20.32 ($\text{C}(9)$); 21.41 ($\text{C}(8)$); 27.35 ($\text{C}(5)$); 34.25 ($\text{C}(6)$); 39.52 ($\text{C}(3)$); 45.59 ($\text{C}(2)$); 45.76 ($\text{C}(4)$); 48.00 ($\text{C}(1)$); 50.05 ($\text{C}(7)$); 98.67 ($\text{C}(15)$); 99.67 ($\text{C}(13)$); 124.96 ($\text{C}(11)$); 129.92 ($\text{C}(16)$); 146.99 ($\text{C}(12)$); 151.76 ($\text{C}(14)$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 404 [M] $^+$ (5), 95 (45), 294 (100), 296 (50).

3.3.2 Синтез метоксипроизводных и реакции их деметилирования

2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-4-метил-6-метоксифенол

30. Металлический натрий 0.46 г (20.0 ммоль) растворяли в 7 мл абсолютного метанола, затем прибавляли раствор, содержащий 1.62 г (5.0 ммоль) бромпроизводного **15**, 0.2 г (1.05 ммоль) CuI , 0.26 мл (1.75 ммоль) TMEDA в 1 мл DMF. Смесь перемешивали при температуре 70–80 °С в течение 3.5 ч в атмосфере

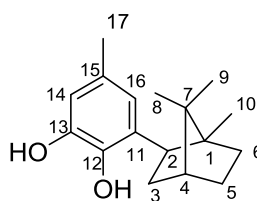
аргона. Далее смесь охлаждали, прибавляли 10 мл NH_4Cl (2M), экстрагировали толуолом (3×15 мл), органические фазы объединяли и промывали насыщенным раствором NaCl , сушили безводным Na_2SO_4 , затем толуол отгоняли при пониженном давлении. Реакционную смесь делили с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент петролейный эфир). Выход продукта **30** составил 80%. Белый порошок, т.пл. 81–82 °С. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3547 (ОН); 2949, 2872, 1462 (CH_2 , CH_3); 2845 (аром. OCH_3); 1267 (C–O); 1597 (C=C); 794 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.82, 0.88, 0.95 (все с, по 3 H, C(10) H_3 , C(9) H_3 , C(8) H_3); 1.36–1.42 (м, 1 H, H(5)); 1.51–1.55 (м, 1 H, H(6)); 1.58–1.61 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.64–1.85 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.17–2.23 (м, 1 H, H(3)); 2.33 (с, 3 H, C(17) H_3); 3.30 (т, 1 H, H(2), $J = 9.0$); 3.90 (с, 3 H, C(18)– OCH_3); 5.66 (с, 1H, C(12)–ОН); 6.58 (с, 1 H, H(16)); 6.78 (с, 1 H, H(14)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.24



(C(10)); 20.42 (C(9)); 21.45 (C(8)); 21.56 (C(17)); 27.53 (C(5)); 33.89 (C(6)); 39.70 (C(3)); 45.11 (C(2)); 45.79 (C(4)); 47.84 (C(1)); 50.01 (C(7)); 56.00 (C(18)); 108.83 (C(16)); 120.88 (C(14)); 127.53 (C(15)); 129.34 (C(13)); 142.46 (C(11)); 145.82 (C(12)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 274 [M] $^+$ (70), 95 (20), 109 (20), 151 (90), 164 (100), 259 (40).

1,2-Дигидрокси-3-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-5-метил-бензол 31. К раствору 0.3 г (1.09 ммоль) метоксифенола **30** в 15 мл уксусной кислоты, прибавляли 1.5 мл HBr. Реакционную смесь кипятили в течение 4.5 часов, контроль реакции осуществляли с помощью ТСХ. Далее реакционную смесь охлаждали, выливали в 50 мл насыщенного раствора NaCl , экстрагировали этилацетатом (3×15 мл), органические фазы объединяли и промывали насыщенным раствором NaCl (3×20 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , этилацетат отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент петролейный эфир).

Выход продукта **31** составил 90%. Светло-желтый порошок, т.пл. 105–106 °С. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: уш. 3460 (ОН); 2953, 2927, 2875, 1483 (CH_2 , CH_3); 1298 (C–O); 1598 (C=C); 788 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.83, 0.88, 0.94 (все с, по 3 H, C(10) H_3 , C(9) H_3 , C(8) H_3); 1.39–1.43 (м, 1 H, H(5)); 1.46–1.49 (м, 1 H, H(6)); 1.52–1.60 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.63–1.67 (м, 2 H, H(4), H(5)); 1.71–1.88

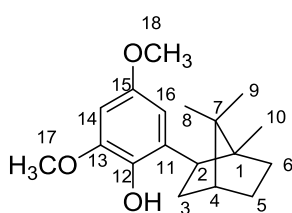


(м, 1 H, H(3)); 2.28 (с, 3 H, C(17)H₃); 3.12 (т, 1 H, H(2), $J = 8.7$); 5.04 (с, 2 H, C(12, 13)–OH); 6.57 (с, 1 H, H(16)); 6.73 (с, 1 H, H(14)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 12.42 (10); 20.34 (9); 21.19 (8); 21.42 (17); 27.54 (5); 34.06 (6); 40.06 (3); 45.63 (2); 45.78 (4); 48.01 (1); 49.91 (7); 113.29 (16); 120.86 (14); 128.82 (15); 130.11 (11); 140.71 (13); 142.67 (12). Масс спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 260 [M]⁺ (80), 95 (60), 109 (50), 150 (100), 245 (65).

2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-4,6-диметоксифенол **32**.

Металлический натрий 1.61 г (70.0 ммоль) добавляли небольшими порциями к сухому метанолу (25 мл). После образования раствора метилата натрия, добавляли катализатор CuI 3.82 г (20.0 ммоль), 2,4-дибром-6-изоборнилфенол **13** 1.8 г (6.42 ммоль) и ДМФА (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 1.5 часов в токе аргона. По завершении реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NH₄Cl (50 мл) и продукты экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и NaCl, сушили безводным Na₂SO₄, Et₂O отгоняли при пониженном давлении. Из остатка продукт выделяли методом препаративной колоночной хроматографии на SiO₂, используя петролейный эфир в качестве элюента.

Выход продукта **32** составил 88%. Бежевый порошок, т.пл. 51–52 °С. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3499 (OH); 2949, 2877, 1487 (CH₂, CH₃); 2839 (аром. OCH₃); 1249 (=C–O–C); 1201(C–O); 1597 (C=C); 798 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ ,

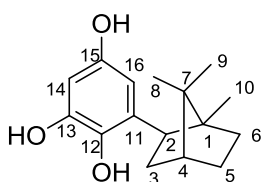


м.д., $J/\text{Гц}$): 0.81, 0.87, 0.95 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 1.35–1.37 (м, 1 H, H(5)); 1.41–1.59 (м, 1 H, H(6)); 1.62–1.66 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.85–2.10 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.13–2.17 (м, 1 H, H(3)); 3.32 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.79 (с, 3 H, C(17)–OMe); 3.85 (с, 3 H, C(18)–OCH₃); 5.44 (с, 1 H, C(12)–OH); 6.54 (с, 1 H, H(16)); 6.39 (с, 1 H, H(14)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 12.24 (C(10)); 20.51 (C(9)); 21.43 (C(8)); 27.46 (C(5)); 34.13 (C(6)); 39.88 (C(3)); 45.30 (C(2)); 45.73 (C(4)); 47.77 (C(1)); 50.10 (C(7)); 55.78 (C(18)); 56.04 (C(17)); 96.08 (C(14)); 105.33 (C(16)); 130.04 (C(11)); 138.91 (C(15)); 146.38 (C(13)); 152.27 (C(12)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 290 [M]⁺ (50), 95 (10), 167 (30), 180 (100), 275 (10).

1,2,4-Тригидрокси-6-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экто-2-ил)бензол

33. К раствору, содержащему 0.3 г (1.04 ммоль) диметоксифенола **32** в 15 мл уксусной кислоты, прибавляли 1.5 мл HBr (конц.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Контроль реакции осуществляли с помощью ТСХ. Далее реакционную смесь охлаждали, уксусную кислоту отгоняли при пониженном давлении. Из остатка продукт реакции выделяли методом препаративной колоночной хроматографии на SiO₂, используя петролейный эфир в качестве элюента.

Выход продукта **33** составил 46%. Полукристаллическая масса. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3402 (ОН); 2949, 2877, 1475 (CH₂, CH₃); 1205 (C–O); 1602 (C=C); 628 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.78–0.84 (м, 9 H, C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 1.21–1.24 (м, 1 H, H(5)); 1.26–1.31 (м, 1 H, H(6)); 1.54–



1.57 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.79–1.78 (м, 2 H, H(4), H(5)); 1.99–2.26 (м, 1 H, H(3)); 3.12 (т, 1 H, H(2), $J = 9.0$); 5.28 (уш. с, 3 H, C(12), 13, 15)–ОН); 6.27 (с, 1 H, H(16)); 6.44 (с, 1 H, H(14)). Спектр

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 13.88 (C(10)); 21.09 (C(9)); 21.39 (C(8)); 27.26 (C(5)); 34.22 (C(6)); 39.94 (C(3)); 45.57 (C(2)); 45.75 (C(4)); 47.86 (C(1)); 48.82 (C(7)); 101.03 (C(16)); 107.46 (C(14)); 132.20 (C(11)); 137.30 (C(15)); 143.64 (C(13)); 148.01 (C(12)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 262 [M]⁺ (20), 95 (35), 109 (20), 152 (100).

3.3.3 Реакции алкилирования дигидроксибензолов β -пиненом

Алкилирование 1,3- и 1,2-дигидроксибензолов β -пиненом в присутствии (PhO)₃Al и (i-PrO)₃Al (общая методика). Катализатор (PhO)₃Al (4 моль%) получали *in situ*: 0.19 г (2.1 ммоль) фенола нагревали до 160 °С и добавляли алюминиевую стружку (0.018 г (0.67 ммоль)) небольшими порциями. После полного растворения алюминия в феноле раствор охлаждали до 40 °С, после чего добавляли резорцин **34** или пирокатехин **35** и соответствующее количество β -пинена. При использовании (i-PrO)₃Al (5 моль%) загрузку реагентов и катализатора проводили одновременно. Реакционную смесь перемешивали при заданной температуре. Соотношение исходных реагентов и условия реакций представлены в таблицах 2.7 и 2.8. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь охлаждали, разбавляли Et₂O (1:1), добавляли разбавленную

HCl для разложения катализатора, затем промывали водой до нейтральной реакции. Органический экстракт высушивали над безводным Na₂SO₄ и удаляли растворитель при пониженном давлении. Продукты реакции и остаточный дигидроксibenзол (для оценки конверсии) выделяли методом препаративной колоночной хроматографии на SiO₂ (элюент – петролейный эфир–диэтиловый эфир с постепенным увеличением доли последнего). Выходы продуктов реакции представлены в таблицах 2.7 и 2.8.

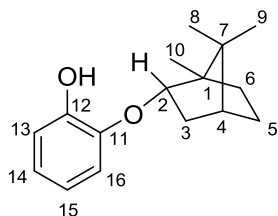
Алкилирование 1,3- и 1,2-дигидроксibenзолов β-пиненом в присутствии гетерогенных катализаторов ZrO₂/SO₄²⁻, HPWO/TiO₂ (общая методика)

В двугорлой колбе, снабженной термометром и обратным холодильником, нагревали при перемешивании катализатор (10 масс%), резорцин **34** или пирокатехин **35** и β-пинен **36** при различном молярном соотношении исходных компонентов. Реакцию вели при 120 °C в течение 12 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. По окончании реакции реакционную смесь охлаждали, добавляли Et₂O и фильтровали, Et₂O отгоняли при пониженном давлении. Продукты реакции и остаточный дигидроксibenзол (для оценки конверсии) выделяли с помощью колоночной хроматографии. Условия и выход продуктов реакции алкилирования приведены в таблицах 2.7 и 2.8.

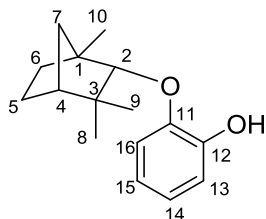
Спектральные характеристики соединений **37a,b,f**; **38b**; **10a,b,c**; **39–42** и **43a** соответствуют литературным данным [174, 214, 215].

2-(1,7,7-Триметилбицикло-[2.2.1]гепт-эндо-2-ил)окси)фенол **43b**.

Бесцветная маслянистая жидкость, $[\alpha]_D^{26} = -68.7$ (*c* 0.3; CHCl₃). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3547 (OH); 2954, 2875, 1498, 1365 (CH₂, CH₃); 1220 (C–O–Cap); 1597 (C=C); 740 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.88, 0.99, 1.14 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 1.24–1.28 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.36–1.46 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.97 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.45–2.47 (м, 1 H, H(3)); 4.42 (уш. д, 1 H, H(2), *J* = 9.0); 5.69 (с, 1 H, C(12)–OH); 6.80–6.97 (м, 2 H, H(14), H(16)); 7.30–7.35 (м, 2 H, H(13), H(15)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 13.84 (C(10)); 19.72 (C(9)); 20.22 (C(8)); 27.11 (C(5)); 27.98 (C(3)); 36.98 (C(6)); 37.64 (C(4)); 45.25 (C(2)); 47.77 (C(1)); 49.63 (C(7)); 84.22 (C(11)); 112.79 (C(16)); 114.39 (C(13)); 120.08 (C(14)); 121.13 (C(15)); 130.27 (C(11)); 146.15 (C(12)).

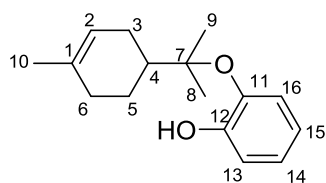


2-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)окси)фенол 43f. Светло желтая маслянистая жидкость, $[\alpha]_D^{26} = +1.9$ (c 0.2; CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.92 (с, 3 Н, $\text{C}(8)\text{H}_3$); 1.03–1.09 (м, 2 Н, $\text{H}(5)$, $\text{H}(7)$); 1.19, 1.21 (все с, по 3 Н, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.38–1.49 (м, 1 Н, $\text{H}(6)$); 1.65–1.73 (м, 2 Н, $\text{H}(6)$, $\text{H}(7)$); 1.83 (м, 1 Н, $\text{H}(4)$); 2.03–2.07 (м, 2 Н, $\text{H}(5)$); 3.24 (с, 1 Н, $\text{H}(2)$); 4.98 (с, 1 Н, $\text{C}(12)\text{--OH}$); 6.67–6.92 (м, 4 Н, $\text{H}(13)$, $\text{H}(14)$, $\text{H}(15)$, $\text{H}(16)$).



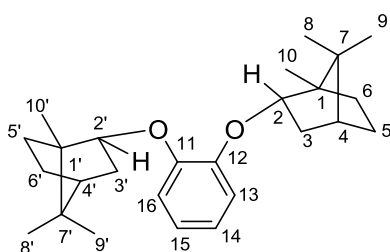
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 19.67 ($\text{C}(9)$); 23.10 ($\text{C}(10)$); 25.93 ($\text{C}(5)$); 27.34 ($\text{C}(6)$); 30.57 ($\text{C}(9)$); 36.74 ($\text{C}(6)$); 39.07 ($\text{C}(3)$); 43.67 ($\text{C}(7)$); 43.89 ($\text{C}(4)$); 49.62 ($\text{C}(1)$); 94.34 ($\text{C}(2)$); 114.31 ($\text{C}(16)$); 115.46 ($\text{C}(13)$); 120.61 ($\text{C}(14, 15)$); 129.57 ($\text{C}(11)$); 145.48 ($\text{C}(12)$); 145.48 ($\text{C}(12)$).

2-((2-(4-Метилциклогекс-3-ен-1-ил)пропан-2-ил)окси)фенол 43с. Светло желтая маслянистая жидкость. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3439 (OH); 2964, 2927, 1489, 1373 (CH_2 , CH_3); 1226 (C--O--Car); 1591 (C=C); 752, 696 ($=\text{C--H}$). Спектр ЯМР



^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.34, 1.36, 1.73 (все с, по 3 Н, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.92–2.19 (м, 7 Н, $\text{H}(3)$, $\text{H}(5)$); 1.72 (с, 3 Н, $\text{C}(10)\text{H}_3$); 1.87–2.21 (м, 6 Н, $\text{H}(3)$, $\text{H}(4)$, $\text{H}(5)$, $\text{H}(6)$); 4.76 (с, 1 Н, $\text{C}(12)\text{--OH}$); 5.46 (с, 1 Н, $\text{H}(2)$); 6.72–7.28 (м, 2 Н, $\text{H}(13)$, $\text{H}(14)$, $\text{H}(15)$, $\text{H}(16)$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 23.35 ($\text{C}(10)$); 24.39 ($\text{C}(5)$); 25.33 ($\text{C}(8)$); 25.76 ($\text{C}(9)$); 26.92 ($\text{C}(3)$); 31.38 ($\text{C}(6)$); 42.22 ($\text{C}(4)$); 56.18 ($\text{C}(7)$); 116.84 ($\text{C}(16)$); 117.80 ($\text{C}(2)$); 120.99 ($\text{C}(13)$); 128.98 ($\text{C}(14,15)$); 129.43 ($\text{C}(11)$); 134.02 ($\text{C}(1)$); 146.97 ($\text{C}(12)$).

1-(1,7,7-Триметилбицикло-[2.2.1]гепт-эндо-2-ил)-2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-эндо-2-ил)окси)бензол 44b. Бесцветное масло, $[\alpha]_D^{26} = -87.3$ (c 0.3; CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.87, 0.96, 1.15 (все с, по 6 Н, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(10')\text{H}_3$, $\text{C}(9')\text{H}_3$, $\text{C}(8')\text{H}_3$); 1.21–1.26 (м, 4 Н, $\text{H}(5)$, $\text{H}(6)$, $\text{H}(5')$, $\text{H}(6')$); 1.35–1.43 (м, 4 Н, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$, $\text{H}(3')$, $\text{H}(6')$); 1.90 (м, 4 Н, $\text{H}(4)$, $\text{H}(5)$, $\text{H}(4')$, $\text{H}(5')$); 2.43–2.45 (м, 2 Н, $\text{H}(3)$, $\text{H}(3')$); 4.40 (уш. д, 2 Н, $\text{H}(2)$, $\text{H}(2')$, $J = 9.0$); 6.76–6.93 (м, 2 Н, $\text{H}(14)$, $\text{H}(16)$); 7.30–7.35 (м, 2 Н, $\text{H}(13)$, $\text{H}(15)$).

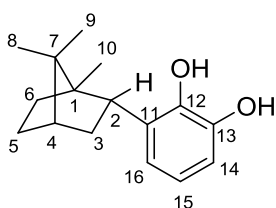


Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.87 ($\text{C}(10)$); 19.70 ($\text{C}(9)$); 20.26 ($\text{C}(8)$); 27.17 ($\text{C}(5)$); 28.00 ($\text{C}(3)$); 36.95 ($\text{C}(6)$); 37.68 ($\text{C}(4)$); 45.22 ($\text{C}(2)$); 47.75 ($\text{C}(1)$); 49.65 ($\text{C}(7)$); 84.23 ($\text{C}(11)$); 112.80 ($\text{C}(16)$); 114.34

(C(13)); 120.04 (C(14)); 121.17 (C(15)); 130.28 (C(11,12.)).

3-(1,7,7-Триметил-2-бицикло[2.2.1]гепт-эндо-2-ил)бензил-1,2-диол 9b.

Светло желтое масло, $[\alpha]_D^{26} = +25.9$ (с 0.2; CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.,



J/Гц): 0.82, 0.98, 1.13 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃);

1.23–1.41 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.65–1.73 (м, 2 H, H(3), H(6));

1.80–1.89 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.19–2.35 (м, 1 H, H(3)); 3.56

(д.д.д, 1 H, H(2), *J* = 11.8, 5.6, 3.1); 5.36 (уш. с, 2 H, C(12,

13)–OH); 6.75–7.11 (м, 3 H, H(14), H(15), H(16)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.):

14.88 (C(10)); 18.78 (C(9)); 19.88 (C(8)); 28.37 (C(5)); 28.82 (C(3)); 34.75 (C(6)); 41.35

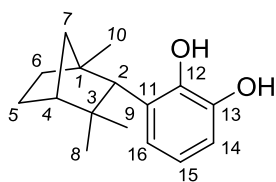
(C(4)); 45.60 (C(2)); 50.35 (C(1)); 50.60 (C(7)); 114.38 (C(14)); 130.84 (C(15, 16));

139.27 (C(11)); 148.23 (C(12, 13)).

3-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)бензил-1,2-диол 9f. Желтое

масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 0.96 (с, 3 H, C(10)H₃); 1.02, 1.15 (все с,

по 3 H, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.19–1.36 (м, 1 H, H(7)); 1.69–1.99 (м, 6 H, H(4), H(5), H(6),



H(7)); 4.00 (с, 1 H, H(2)); 5.36 (уш. с, 2 H, C(12, 13)–OH); 6.80–

7.02 (м, 3 H, H(14), H(15), H(16)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ,

м.д.): 20.36 (C(8)); 21.08 (C(9)); 25.98 (C(5)); 27.08 (C(4)); 31.74

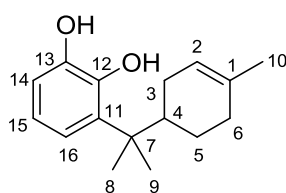
(C(10)); 39.96 (C(1)); 42.85 (C(7)); 48.88 (C(6)); 49.41 (C(3));

67.66 (C(2)); 111.05 (C(16)); 116.51 (C(14)); 129.96 (C(11)); 141.31 (C(12)); 142.58

(C(13)).

3-(2-(4-Метилциклогекс-3-ен-1-ил)пропан-2-ил)бензил-1,2-диол 9с.

Желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 1.35, 1.37, 1.74 (все с, по 3 H,



C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 2.02–2.11 (м, 7 H, H(3), H(4), H(5),

H(6)); 3.56 (уш. с, 2 H, C(12,13)–OH); 5.48 (м, 1 H, H(2));

6.80–6.82 (м, 1 H, H(15)); 7.19–7.30 (м, 2 H, H(14), H(16)).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 23.40 (C(10)); 24.40 (C(5));

25.35 (C(8)); 25.77 (C(9)); 26.93 (C(3)); 31.39 (C(6)); 42.17 (C(4)); 56.19 (C(7)); 116.89

(C(14)); 117.80 (C(2)); 121.01 (C(16)); 129.01 (C(15)); 134.01 (C(1)); 146.94 (C(12,

13)).

3.3.4 Синтез арилпроизводных терпенофенолов

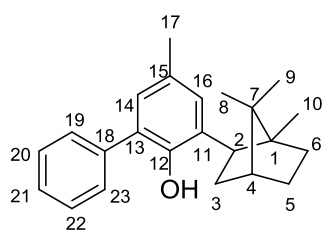
Общая методика реакции кросс-сочетания

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещали бромфенол **16**, **17**, **20** (20 ммоль), арилборную кислоту (40 ммоль), фосфат калия (100 ммоль), катализатор **Pd1** или **Pd2** (5 моль %) и сухой толуол (4 мл). Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 24 часов (контроль по ТСХ). По окончании реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 5 мл смеси H₂O–этилацетат (1:1). Органическую фазу отделяли, последовательно промывали насыщенным раствором NaCl и водой, сушили над Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Из остатка продукт реакции выделяли методом препаративной колоночной хроматографии на SiO₂, используя элюенты, указанные в характеристике отдельных продуктов **49–54**.

Комплексы палладия **Pd1** и **Pd2** получены по известным методикам [216, 217].

2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-4-метил-6-фенилфенол

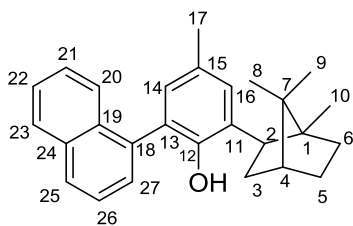
49. Белый порошок, т.пл. 112–113 °С. Элюент гексан. Выход 80%. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3508 (ОН); 2951, 2875, 1460 (CH₂, CH₃); 1207 (C–O); 1600 (C=C); 759, 702 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.88, 0.90, 0.99 (все с, по 3 H,



C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 1.31–1.41 (м, 1 H, H(5)); 1.52–1.56 (м, 1 H, H(6)); 1.62–1.66 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.69–1.91 (м, 2 H, H(4), H(5)); 2.27–2.28 (м, 1 H, H(3)); 2.36 с (3 H, C(17)H₃), 3.32 (т, 1 H, H(2), $J = 8.7$); 5.2 (с 1 H, C(12)-OH); 6.92 с (1 H, H(16)); 7.17 (с, 1 H, H(14)); 7.42–7.52 (м, 5 H, CH_{Ph}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 12.31 (C(10)); 20.42 (C(9)); 20.97 (C(17)); 21.51 (C(8)); 27.57 (C(5)); 34.03 (C(6)); 39.73 (C(3)); 45.48 (C(2)); 45.79 (C(4)); 48.10 (C(1)); 49.91 (C(7)); 127.68 (C(13)); 127.73 (C(16)); 128.42 (C(14, 15)); 129.30 (C(19, 20, 21, 22, 23)); 130.10 (C(11)); 138.06 (C(18)); 149.23 (C(12)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 320 [M]⁺ (28), 95 (13), 197 (41), 210 (100), 305 (16).

2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-4-метил-6-(нафт-1-ил)фенол 50. Белый порошок, т. пл. 145–146 °С, элюент гексан. Выход 63%. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3566 (ОН); 2951, 2875, 1460 (CH₂, CH₃); 1207 (C–O); 1600 (C=C); 785 (=C–H). Смесь атропоизомеров (четко наблюдаемое удвоение сигналов приведено

через «слеш»). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.95, 0.97, 1.08 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$); 1.36–1.43 (м, 1 H, $\text{H}(5)$); 1.50–1.54 (м, 1 H, $\text{H}(6)$); 1.67–1.72



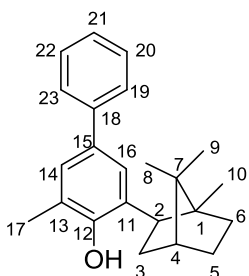
(м, 2 H, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$); 1.75–1.91 (м, 2 H, $\text{H}(4)$, $\text{H}(5)$); 1.92–1.96 (м, 1 H, $\text{H}(3)$); 2.43 (с, 3 H, $\text{C}(17)\text{H}_3$); 3.41 (т, 1 H, $\text{H}(2)$, $J = 8.4$); 4.73/4.82 (с, 1 H, $\text{C}(12)\text{-OH}$); 6.99 с (1 H, $\text{H}(16)$); 7.32 (с, 1 H, $\text{H}(14)$); 7.51–8.02 (м, 7 H, CH_{Naph})⁴.

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.30 ($\text{C}(10)$); 20.45 ($\text{C}(9)$); 21.07 ($\text{C}(17)$); 21.61 ($\text{C}(8)$); 27.62 ($\text{C}(5)$); 33.84 ($\text{C}(6)$); 39.54 ($\text{C}(3)$); 45.24 ($\text{C}(2)$); 45.83 ($\text{C}(4)$); 48.13 ($\text{C}(1)$); 50.27 ($\text{C}(7)$); 125.47 ($\text{C}(13)$); 126.36 ($\text{C}(20, 22, 23)$); 128.15 ($\text{C}(16)$); 128.26 ($\text{C}(26)$); 128.47 ($\text{C}(21, 25, 27)$); 128.71 ($\text{C}(15)$); 129.87 ($\text{C}(14)$); 134.0 ($\text{C}(11)$); 134.10 ($\text{C}(24)$); 134.88 ($\text{C}(19)$); 134.96 ($\text{C}(18)$); 150.04/150.08 ($\text{C}(12)$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 370 $[M]^+$ (41), 95 (12), 247 (42), 260 (100), 355 (14).

2-(1,7,7-Триметилбикакло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-6-метил-4-фенилфенол

51. Бесцветное масло. Элюент CCl_4 . Выход 75%. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3606 (OH); 2949, 2875, 1471 (CH_2 , CH_3); 1253 (C-O); 1598 (C=C); 763, 698 ($=\text{C-H}$).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.96, 0.99, 1.09 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$,



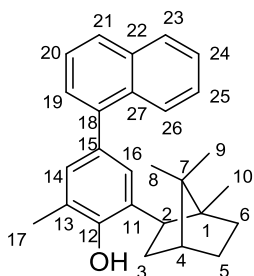
$\text{C}(8)\text{H}_3$); 1.39–1.47 (м, 1 H, $\text{H}(5)$); 1.50–1.55 (м, 1 H, $\text{H}(6)$); 1.59–1.63 (м, 2 H, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$); 1.75–1.82 (м, 2 H, $\text{H}(4)$, $\text{H}(5)$); 1.99–2.0 (м, 1 H, $\text{H}(3)$); 2.41 (с, 3 H, $\text{C}(17)\text{H}_3$); 3.24 (т, 1 H, $\text{H}(2)$, $J = 9$); 4.83 (с, 1 H, $\text{C}(12)\text{-OH}$); 7.32–7.65 (м, 7 H, $\text{H}(14)$, $\text{H}(16)$, CH_{Ph}). Спектр

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.68 ($\text{C}(10)$); 16.44 ($\text{C}(9)$); 20.57 ($\text{C}(17)$); 21.55 ($\text{C}(8)$); 27.69 ($\text{C}(5)$); 34.50 ($\text{C}(6)$); 40.33 ($\text{C}(3)$); 45.71 ($\text{C}(2)$); 46.10 ($\text{C}(4)$); 48.27 ($\text{C}(1)$); 49.85 ($\text{C}(7)$); 123.02 ($\text{C}(15)$); 125.10 ($\text{C}(16)$); 126.48 ($\text{C}(14)$); 126.99 ($\text{C}(19, 21, 23)$); 128.73 ($\text{C}(20, 22)$); 129.37 ($\text{C}(13)$); 132.74 ($\text{C}(11)$); 141.82 ($\text{C}(18)$); 152.80 ($\text{C}(12)$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 320 $[M]^+$ (60), 95 (20), 197 (38), 210 (100), 305 (16).

2-(1,7,7-Триметилбикакло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-6-метил-4-(нафт-1-ил)фенол 52. Бесцветное масло. Элюент CCl_4 . Выход 75%. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3603 (OH); 2949, 2875, 1479 (CH_2 , CH_3); 1190 (C-O); 1593 (C=C); 798, 779 ($=\text{C-H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.0, 1.06, 1.09 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$,

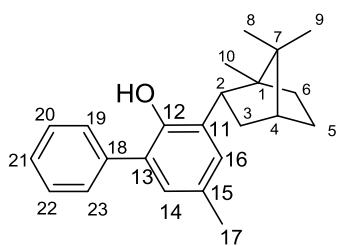
⁴ Здесь и далее Naph – обозначение фрагмента нафтила.

C(8)H₃); 1.43–1.50 (м, 1 H, H(5)); 1.51–1.55 (м, 1 H, H(6)); 1.65–1.78 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.82–1.95 (м, 2 H, H(4), H(5)); 1.97–2.0 (м, 1 H, H(3)); 2.46 (с, 3 H, C(17)H₃); 3.34 (т, 1 H, H(2), $J = 8.4$); 5.03 (с, 1 H, C(12)-OH); 7.26–8.11 (м, 9 H, H(14), H(16), CH_{Naph}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.75 (10); 16.44 (9); 20.51 (17); 21.55 (8); 27.72 (5); 34.41 (6); 40.31 (3); 45.70 (2); 46.08 (4); 48.22 (1); 49.97 (7); 122.69 (15); 125.54 (21); 125.74 (20); 126.02 (14); 126.50 (24, 25); 127.19 (16); 127.19 (21); 128.34 (13); 128.10 (23, 26); 132.06 (11); 134.03 (22, 27); 140.89 (18); 152.63 (12). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 370 [M]⁺ (70), 95 (20), 247 (35), 260 (100), 355 (10).



2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-энд-2-ил)-4-метил-6-фенилфенол

53. Белый порошок, т. пл. 102–103 °С, $[\alpha]_D^{24} +65.2$ (с 0.3, CHCl₃). Элюент CCl₄. Выход 67%. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3547 (OH); 2951, 2926, 2875, 1465 (CH₂, CH₃); 1215 (C–O); 1600 (C=C); 704 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 0.90,

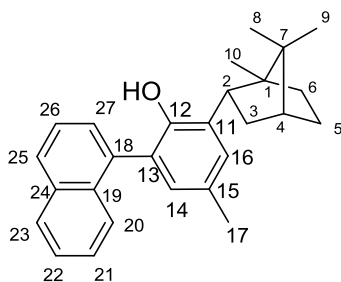


1.06, 1.19 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 1.23–1.26 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.40–1.53 (м, (2 H, H(3), H(6)); 1.79–1.87(м, 2 H, H(4), H(5)); 2.24–2.33 (м, 1 H, H(3)); 2.45 (с, 3 H, C(17)H₃); 3.84–3.88 (д.д.д., 1 H, H(2), $J = 11.8, 5.6, 3.1$); 5.12 (с, 1 H, C(12)-OH); 7.0 (с, 1 H, H(16)); 7.2 (с, 1 H, H(14)); 7.45–7.56 (м, 5 H, CH_{Ph}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 14.94 (C(10)); 18.85 (C(9)); 20.0 (C(8)); 21.04 (C(17)); 28.63 (C(5)); 29.10 (C(6)); 34.98 (C(3)); 41.29 (C(2)); 45.79 (C(4)); 50.03 (C(1)); 50.63 (C(7)); 127.75 (C(19, 23)); 128.12 (C(21)); 128.52 (C(13)); 129.31 (C(11, 15)); 129.35 (C(16, 14)); 130.02 (C(20, 22)); 138.03 (C(18)); 149.07 (C(12)). Масс спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 320 [M]⁺ (62), 95 (20), 197 (63), 210 (100), 305 (25).

2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-энд-2-ил)-4-метил-6-(нафт-1-ил)-фенол

54. Белый порошок, т. пл. 121–122 °С, $[\alpha]_D^{25} +44.3$ (с 0.5, CHCl₃). Элюент CCl₄. Выход 65%. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3533 (OH); 2949, 2872, 1462 (CH₂, CH₃); 1195 (C–O); 1585 (C=C); 785 (=C–H). Смесь атропоизомеров (четко наблюдаемое удвоение сигналов приведено через «слеш»). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86, 1.04, 1.16 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(9)H₃, C(8)H₃); 1.36–1.54 (м, 1 H, 1 H(5)); 1.55–1.58 (м, 1 H, 1 H(6)); 1.60–1.62 (м, 2 H, 1 H(3), 1 H(6)); 1.87–1.97 (м, 2 H, 1

H(4), 1 H(5)); 2.29–2.31 (м, 1 H, 1 H(3)); 2.47 (с, 3 H, C(17)H₃); 3.83–3.89 (д.д.д., 1 H, H(2), $J = 3.1, 5.6, 11.8$); 4.66/4.69 (с, 1 H, C(12)-OH); 7.01 с (1 H, H(16)); 7.28 (с, 1 H, H(14)); 7.44–8.0 (м, 7 H, CH_{Naph}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 14.84 (C(10)); 18.85 (C(9)); 20.01 (C(8)); 21.07 (C(17)); 28.67 (C(5)); 29.19 (C(6)); 34.90 (C(3)); 41.11 (C(2)); 45.82 (C(4)); 50.36 (C(1)); 50.68 (C(7)); 125.75 (C(13)); 125.89 (C(20, 21)); 126.34 (C(16)); 126.70 (C(25, 26)); 128.26 (C(22, 23, 27)); 128.44 (C(15)); 130.25 (C(14)); 132.05 (C(11)); 134.95 (C(19, 24)); 135.07 (C(18)); 149.74/149.84 (C(12)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 370 [M]⁺ (78), 45(79), 74(60), 95 (25), 247 (60), 260 (100), 355 (15).



ВЫВОДЫ

1. Синтезированы новые бромпроизводные фенола, 2-метил-, 4-метил-, 4-*трет*-бутилфенолов, 1,2-, 1,3- и 1,4-дигидроксibenзолов и 1-нафтола, содержащие изоборнильный и борнильный фрагмент (**1–10**). Показаны оптимальные условия синтеза, позволяющие получать индивидуальные соединения с выходами 78–99%. Установлено, что эффективными бромлирующими агентами терпенофенолов являются молекулярный бром и *N*-бромсукцинимид, а селективность процесса зависит от мольного соотношения реагентов.
2. Впервые синтезированы 1,2-дигидрокси-3-изоборнил-5-метилбензол **31** и 1,2,4-тригидрокси-6-изоборнилбензол **33** с использованием эффективного метода, основанного на промежуточном получении метоксифенолов из бромфенолов.
3. При изучении каталитического алкилирования резорцина и пирокатехина β -пиненом было установлено, что состав продуктов реакции зависит от мольного соотношения исходных реагентов, температуры реакционной смеси и типа катализатора. Выявлено, что алкилирование резорцина или пирокатехина в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ в условиях избытка β -пинена проходит с преимущественным образованием диэфиров **38b** и **44b** с борнильным строением терпенового заместителя, а при недостатке β -пинена происходит образование диэфиров хроманового типа **41**, **42** и **47**, **48**.
Алкилирование резорцина и пирокатехина β -пиненом в присутствии гетерогенных катализаторов $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^{2-}$ или HPWO/TiO_2 идет с небольшой конверсией (порядка 50%), преимущественным образованием эфиров хроманового типа и продуктов *C*-алкилирования с *пара*-ментеновой структурой терпенового заместителя.
4. Синтезированы новые биарильные терпенофенолы **49–54**. Установлено, что в условиях металлокомплексного катализа (реакция Сузуки-Мияуры) кросс-сочетание бромизоборнилфенолов с фенил- или нафтилбороновыми кислотами приводит к образованию арилпроизводных терпенофенолов с удовлетворительными выходами (63–80%).
5. Оценка антиоксидантной активности полученных производных изоборнилфенолов на моделях *in vitro* позволила выявить соединения-лидеры и определить перспективы исследований. Наибольшая антирадикальная активность в тесте с DPPH и антиоксидантная активность на модели Fe^{2+} /аскорбат-

инициированного перекисного окисления липидов головного мозга животных установлена для 2-бром- и 2,3-дибром-1,4-дигидрокси-6-изоборнилбензолов (**22** и **23**), а также для 2-изоборнил-4-метил-6-метоксифенола **30**, 1,2-дигидрокси-4-метил-6-изоборнилбензола **31**, 2-изоборнил-4,6-диметоксифенола **32**. Галогенпроизводные 4-бром-2-изоборнил-6-метилфенол **14** и 4-бром-2,6-диизоборнилфенол **16** проявили высокую антиоксидантную активность на модели окислительного гемолиза эритроцитов.

6. Выявлено, что 4-бром-2-изоборнилфенол **11**, 1,2-дигидрокси-3-изоборнил-5-метилбензол **31** и 2-изоборнил-4-метилфенол **3** обладают одновременно статистически значимым бактерицидным и фунгицидным действием высокой степени активности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

BODIPY – 4,4-дифтор-4-бора-3а,4а-диаза-*s*-индацен (бор-дипиррометен)
BHT – бутилгидрокситолуол, ионол, 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол
BHA – бутилгидроксианизол
BnNMe₃Br₃ – трибромид бензилтриметиламмония
BTC – трифосген (бис(трихлорметил)карбонат)
t-BuOK – *трет*-бутилат калия
CBD – каннабидиол
CSA – камфорсульфоновая кислота
DBI – дибромизоциануровая кислота
DBH – 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин
DIPEA – *N,N*-диизопропилэтиламин
DCM – дихлорметан
DCE – 1,2-дихлорэтан
DMF – *N,N*-диметилформамид
DPPH – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил
Et₂O – диэтиловый эфир
GO – оксид графена
MeCN – ацетонитрил
MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк
NBS – *N*-бромсукцинимид
NBP – *N*-бромфталимид
NCS – *N*-хлорсукцинимид
NIS – *N*-иодсукцинимид
NMP – *N*-метилпирролидон
PIFA – бис(трифторацетокси)иодбензол
PMA – фосфорномолибденовая кислота
PS – хлорметилованный полистирол
TMSBr – бромтриметилсилан
TBPTB – трибромид тетрабутилфосфония
THF (ТГФ) – тетрагидрофуран

UDHPP – мочевино-2,2-дигидропероксипропан

АО – антиоксиданты

АОА – антиоксидантная активность

АРА – антирадикальная активность

ДМФА – *N,N*-диметилформамид

ДФПГ – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил

ДМСО – диметилсульфоксид

ПТБФ – *пара-трет*-бутилфенол

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ТБАБ – тетрабутиламмония бромид

ТБК – 2-тиобарбитуровая кислота

ТСХ – тонкослойная хроматография

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Pires T.C.S.P., Dias M.I., Barros L., Calhella R.C., Alves M.J., Oliveira M.B.P.P., Santos-Buelga C., Ferreira I.C.F.R. Edible flowers as sources of phenolic compounds with bioactive potential // *Food Research International*. – 2018. – Vol. 105. – P. 580–588. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.11.014.
2. Xiang J., Apea-Bah F.B., Ndolo V.U., Katundu M.C., Beta T. Profile of phenolic compounds and antioxidant activity of finger millet varieties // *Food chemistry*. – 2019. – Vol. 275. – P. 361–368. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.09.120.
3. Lin D., Jiang S., Zhang A., Wu T., Qian Y., Shao Q. Structural derivatization strategies of natural phenols by semi-synthesis and total-synthesis // *Natural Products and Bioprospecting*. – 2022. – Vol. 12. – No. 1, 8. DOI: 10.1007/s13659-022-00331-6.
4. Rao S., Santhakumar A.B., Chinkwo K.A., Wu G., Johnson S.K., Blanchard C.L. Characterization of phenolic compounds and antioxidant activity in sorghum grains // *Journal of Cereal Science*. – 2018. – Vol. 84. – P. 103–111. DOI: 10.1016/j.jcs.2018.07.013.
5. Mizzi L., Chatzitzika C., Gatt R., Valdramidis V. HPLC analysis of phenolic compounds and flavonoids with overlapping peaks // *Food technology and biotechnology*. – 2020. – Vol. 58. – No. 1. – P. 12–19. DOI: 10.17113/ftb.58.01.20.6395.
6. Cuadros S., Rosso C., Barison G., Costa P., Kurbasic M., Bonchio M., Dell'Amico L. The photochemical activity of a halogen-bonded complex enables the microfluidic light-driven alkylation of phenols // *Organic Letters*. – 2022. – Vol. 24. – No. 16. – P. 2961–2966. DOI: 10.1021/acs.orglett.2c00604.
7. Yahfoufi N., Alsadi N., Jambi M., Matar C. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10. – No. 11, 1618. DOI: 10.3390/nu10111618.
8. Fraga C.G., Croft K.D., Kennedy D.O., Tomás-Barberán F.A. The effects of polyphenols and other bioactives on human health // *Food & function*. – 2019. – Vol. 10. – No. 2. – P. 514–528. DOI: 10.1039/c8fo01997e.

9. Yang B., Dong Y., Wang F., Zhang Y. Nanoformulations to enhance the bioavailability and physiological functions of polyphenols // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – No. 20, 4613. DOI: 10.3390/molecules25204613.
10. Abbas M., Saeed F., Anjum F.M., Afzaal M., Tufail T., Bashir M.S., Ishtiaq A., Hussain S., Suleria H.A.R. Natural polyphenols: An overview // *International Journal of Food Properties*. – 2017. – Vol. 20. – No. 8. – P. 1689–1699. DOI: 10.1080/10942912.2016.1220393.
11. Umeno A., Horie M., Murotomi K., Nakajima Y., Yoshida Y. Antioxidative and antidiabetic effects of natural polyphenols and isoflavones // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21. – No. 6, 708. DOI: 10.3390/molecules21060708.
12. Kim Y., Keogh J.B., Clifton P.M. Polyphenols and glycemic control // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8. – No. 1, 17. DOI: 10.3390/nu8010017.
13. Семенов А.А. Очерк химии природных соединений. – Новосибирск: Наука. Сиб. издат. фирма РАН. – 2000. – 664 с.
14. Brglez Mojzer E., Knez Hrnčič M., Škerget M., Knez Ž., Bren U. Polyphenols: Extraction methods, antioxidative action, bioavailability and anticarcinogenic effects // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21. – No. 7, 901. DOI: 10.3390/molecules21070901.
15. Агеев В.П., Шляпкина В.И., Куликов О.А., Заборовский А.В., Тарарина Л.А. Качественный и количественный анализ основных производных псоралена сока борщевика Сосновского // *Фармация*. – 2022. – Т. 71, № 3. – С. 10–17. DOI: 10.29296/25419218-2022-03-02.
16. Majdalawieh A.F., Mansour Z.R. Sesamol, a major lignan in sesame seeds (*Sesamum indicum*): Anti-cancer properties and mechanisms of action // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – Vol. 855. – P. 75–89. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.05.008.
17. Sun W., Shahrajabian M.H. Therapeutic potential of phenolic compounds in medicinal plants—Natural health products for human health // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28. – No. 4, 1845. DOI: 10.3390/molecules28041845.
18. Albuquerque B.R., Heleno S.A., Oliveira M.B.P., Barros L., Ferreira I.C. Phenolic compounds: Current industrial applications, limitations and future challenges //

- Food & function. – 2021. – Vol. 12. – No. 1. – P. 14–29. DOI: 10.1039/d0fo02324h.
19. Farhoosh R., Johnny S., Asnaashari M., Molaahmadibahraseman N., Sharif A. Structure–antioxidant activity relationships of *o*-hydroxyl, *o*-methoxy, and alkyl ester derivatives of *p*-hydroxybenzoic acid // Food chemistry. – 2016. – Vol. 194. – P. 128–134. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.08.003.
 20. Quan T.H., Benjakul S., Sae-leaw T., Balange A.K., Maqsood S. Protein–polyphenol conjugates: Antioxidant property, functionalities and their applications // Trends in Food Science & Technology. – 2019. – Vol. 91. – P. 507–517. DOI: 10.1016/j.tifs.2019.07.049.
 21. Iftikhar M., Zhang, H., Iftikhar A., Raza A., Begum N., Tahamina A., Syed H., Khan M., Wang J. Study on optimization of ultrasonic assisted extraction of phenolic compounds from rye bran // Lwt. – 2020. – Vol. 134, 110243. DOI: 10.1016/j.lwt.2020.110243.
 22. Xia L., Xu C., Huang K., Lu J., Zhang Y. Evaluation of phenolic compounds, antioxidant and antiproliferative activities of 31 grape cultivars with different genotypes // Journal of food biochemistry. – 2019. – Vol. 43. – No. 6, e12626. DOI: 10.1111/jfbc.12626.
 23. Raudone L., Vilkickyte G., Pitkauskaite L., Raudonis R., Vainoriene R., Motiekaityte V. Antioxidant activities of *Vaccinium vitis-idaea* L. leaves within cultivars and their phenolic compounds // Molecules. – 2019. – Vol. 24. – No. 5, 844. DOI: 10.3390/molecules24050844.
 24. Zanwar A.A., Badole S.L., Shende P.S., Hegde M.V., Bodhankar S.L. Antioxidant role of catechin in health and disease // Polyphenols in Human Health and Disease. – 2014. – P. 267–271. DOI: 10.1016/B978-0-12-398456-2.00021-9.
 25. Zeb A. Phenolic Antioxidants in Foods: Chemistry, Biochemistry and Analysis. – Berlin/Heidelberg, Germany : Springer, 2021. – P. 385–411. DOI: 10.1007/978-3-030-74768-8.
 26. Atalay S., Jarocka-Karpowicz I., Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol // Antioxidants. – 2019. – Vol. 9, 21. DOI: 10.3390/antiox9010021.

27. Slobodníková L., Fialová S., Rendeková K., Kováč J., Mučaji P. Antibiofilm activity of plant polyphenols // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21. – No. 12, 1717. DOI: 10.3390/molecules21121717.
28. Zhao L., Chen X., Shao X., Wang Z., Du Y., Zhu C., Du W., Tang D., Ji S. Prenylated phenolic compounds from licorice (*Glycyrrhiza uralensis*) and their anti-inflammatory activity against osteoarthritis // *Food & Function*. – 2022. – Vol. 13. – No. 2. – P. 795–805. DOI: 10.1039/D1FO03659A.
29. Qu K.J., Wang B., Jiang C.S., Xie B.G., Liu A.H., Li S.W., Guo Y.W., Li J., Mao S.C. Rearranged Diels–Alder adducts and prenylated flavonoids as potential PTP1B inhibitors from *Morus nigra* // *Journal of Natural Products*. – 2021. – Vol. 84. – No. 8. – P. 2303–2311. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.1c00403.
30. Zillich O.V., Schweiggert-Weisz U., Eisner P., Kerscher M. Polyphenols as active ingredients for cosmetic products // *International journal of cosmetic science*. – 2015. – Vol. 37. – No. 5. – P. 455–464. DOI: 10.1111/ics.12218.
31. Alvarenga T.A., de Oliveira P., de Souza J.M., Tavares D.C., Andrade e Silva M.L., Cunha W.R., Groppo M., Januario A.H., Magalhaes L.G., Pauletti P.M. Schistosomicidal activity of alkyl-phenols from the Cashew *Anacardium occidentale* against *Schistosoma mansoni* adult worms // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2016. – Vol. 64. – No. 46. – P. 8821–8827. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b04200.
32. Marković A.K., Torić J., Barbarić M., Brala C.J. Hydroxytyrosol, Tyrosol and Derivatives and Their Potential Effects on Human Health // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – No. 10, 2001. DOI: 10.3390/molecules24102001.
33. Hasan A., Zhang M., Shang Z.P., Yi Y., Kuang Y., Yu R., Ye M. Bioactive prenylated phenolic compounds from the aerial parts of *Glycyrrhiza uralensis* // *Phytochemistry*. – 2022. – Vol. 201, 113284. DOI: 10.1016/j.phytochem.2022.113284.
34. Čulenová M., Sychrová A., Hassan S.T., Berchová-Bímová K., Svobodová P., Helclová A., Michnova H., Hošek J., Vasilev H., Suchy P., Kuzminova G., Švajdlenka E., Gajdziok J., Čizek A., Suchy V., Šmejkal K. Multiple In vitro biological effects of phenolic compounds from *Morus alba* root bark // *Journal of ethnopharmacology*. – 2020. – Vol. 248, 112296. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112296.

35. Xu D., Deng Y., Han T., Jiang L., Xi P., Wang Q., Jiang Z., Gao L. In vitro and in vivo effectiveness of phenolic compounds for the control of postharvest gray mold of table grapes // *Postharvest Biology and Technology*. – 2018. – Vol. 139. – P. 106–114. DOI: 10.1016/j.postharvbio.2017.08.019.
36. de Bruijn W.J.C., Araya-Cloutier C., Bijlsma J., de Swart A., Sanders M.G., de Waard P., Gruppen H., Vincken J.P. Antibacterial prenylated stilbenoids from peanut (*Arachis hypogaea*) // *Phytochemistry letters*. – 2018. – Vol. 28. – P. 13–18. DOI: 10.1016/j.phytol.2018.09.004.
37. Silvestro S., Mammana S., Cavalli E., Bramanti P., Mazzon E. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: efficacy and security in clinical trials // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – No. 8, 1459. DOI: 10.3390/molecules24081459.
38. Rajan T.S., Scionti D., Diomede F., Grassi G., Pollastro F., Piattelli A., Trubiani O. Gingival stromal cells as an in vitro model: Cannabidiol modulates genes linked with amyotrophic lateral sclerosis // *Journal of cellular biochemistry*. – 2017. – Vol. 118. – No. 4. – P. 819–828.
39. Santos N.A.G., Martins N.M., Sisti F.M., Fernandes L.S., Ferreira R.S., Queiroz R.H.C., Santos A.C. The neuroprotection of cannabidiol against MPP⁺-induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synaptic proteins, neuritogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease // *Toxicology in Vitro*. – 2015. – Vol. 30. – No. 1. – P. 231–240.
40. Vallée A., Lecarpentier Y., Guillevin R., Vallée J.N. Effects of cannabidiol interactions with Wnt/ β -catenin pathway and PPAR γ on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease // *Acta biochimica et biophysica Sinica*. – 2017. – Vol. 49. – No. 10. – P. 853–866.
41. Watt G., Karl T. In vivo evidence for therapeutic properties of cannabidiol (CBD) for Alzheimer's disease // *Frontiers in pharmacology*. – 2017. – Vol. 8, 20.
42. Oláh A., Tóth B.I., Borbíró I., Sugawara K., Szöllösi A.G., Czifra G., Bíró T. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes // *The Journal of clinical investigation*. – 2014. – Vol. 124. – No. 9. – P. 3713–3724.
43. Chen J., Hou C., Chen X., Wang D., Yang P., He X., Li H. Protective effect of cannabidiol on hydrogen peroxide-induced apoptosis, inflammation and oxidative

- stress in nucleus pulposus cells // *Molecular medicine reports*. – 2016. – Vol. 14. – No. 3. – P. 2321–2327.
44. Rahman M.M., Rahaman M.S., Islam M.R., Rahman F., Mithi F.M., Alqahtani T., Uddin M.S. Role of phenolic compounds in human disease: current knowledge and future prospects // *Molecules*. – 2021. – Vol. 27. – No. 1, 233. DOI: 10.3390/molecules27010233.
 45. Di Lorenzo C., Colombo F., Biella S., Stockley C., Restani P. Polyphenols and human health: The role of bioavailability // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13. – No. 1, 273. DOI: 10.3390/nu13010273.
 46. Santhakumar A.B., Battino M., Alvarez-Suarez J.M. Dietary polyphenols: Structures, bioavailability and protective effects against atherosclerosis // *Food and Chemical Toxicology*. – 2018. – Vol. 113. – P. 49–65. DOI: 10.1016/j.fct.2018.01.022.
 47. Ge L., Li S.P., Lisak G. Advanced sensing technologies of phenolic compounds for pharmaceutical and biomedical analysis // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. – 2020. – Vol. 179, 112913. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.112913.
 48. Xue Y., Zheng Y., An L., Dou Y., Liu Y. Density functional theory study of the structure–antioxidant activity of polyphenolic deoxybenzoins // *Food chemistry*. – 2014. – Vol. 151. – P. 198–206. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.11.064
 49. El-Desoky E.S.I., Abozeid M.A., Abdel-Rahman A.R.H. Quinacetophenone: A simple precursor to privileged organic motifs // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2019. – Vol. 12. – No. 8. – P. 3380–3405.
 50. Montenegro I., Mellado M., Russo A., Said B., Besoain X., Godoy P., Werner E., Caro N., Madrid A. Carveoylphenols and their antifungal potential against pathogenic yeasts // *Antibiotics*. – 2019. – Vol. 8. – No. 4, 185. DOI: 10.3390/antibiotics8040185.
 51. Celandroni F., Mazzantini D., Calvigioni M., Ceccanti S., Vecchiani S., Battaglia S., Bigini C., Ghelardi. Antimicrobial Activity of Xibornol and a Xibornol-Based Formulation Against Gram-Positive Pathogens of the Respiratory Tract // In: Donelli G. (eds) *Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health*. – 2022. – Vol. 16. Springer, Cham, P. 101–106. DOI: 10.1007/5584_2021_664.

52. Verani M., Federigi I., Lauretani G., Muzio S., Carducci A. In Vitro Potential Virucidal Effect Evaluation of Xibornol on Human Adenovirus Type 5, Human Rhinovirus Type 13, Human Coronavirus 229E, Human Parainfluenza Virus Type 1, and Human Respiratory Syncytial Virus // In: Donelli G. (eds) *Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health*. – 2022. – Vol. 17. Springer, Cham, P. 19–28. DOI: 10.1007/5584_2022_722.
53. Шевченко О.Г., Плюснина С.Н., Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Щукина О.В., Кучин А.В. Закономерности «структура-гемолитическая активность» производных изоборнилфенолов // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2017. – № 10. – С. 1881–1890.
54. Чукичева И.Ю., Буравлев Е.В., Дворникова И.А., Федорова И.В., Зарубаев В.В., Слита А.В., Есаулкова Я.Л., Кучин А.В. Оценка противовирусной активности терпенофенолов и их некоторых N-, O-содержащих производных // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2022. – № 11. – С. 2473–2481. DOI: 10.1007/s11172-022-3676-y.
55. Боровская Т.Г., Вычужанина А.В., Щемерова Ю.А., Буравлёв Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Экспериментальная оценка эффективности изоборнилфенолов в модели патоспермии и их влияние на окислительно-восстановительный потенциал мужских половых клеток // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2022. – Т. 173, № 6. – С. 697–702. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-6-697-702.
56. Боровская Т.Г., Вычужанина А.В., Щемерова Ю.А., Стремлина Л.А., Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Гольдберг В.Е., Дыгай А.М. Оценка влияния диборнола на уровень повреждений ДНК в тесте ДНК-комет *in vivo* // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2024. – Т. 177, № 5. – С. 596–600.
57. Острикова О.И., Ваизова О.Е., Алиев О.И., Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Оценка фармакокинетических свойств изоборнилфенолов *in silico* // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2020. – Т. 35, № 4. – С. 79–86. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-4-79-86.
58. Шишкина Л.Н., Мазалецкая Л.И., Маракулина К.М., Луканина Ю.К., Плащина И.Г., Шелудченко Н.И., Буравлев Е.В., Федорова И.В., Чукичева И.Ю., Кучин

- А.В. Кинетические характеристики и физико-химические свойства изоборнилфенолов с разными алкильными заместителями в орто-положении // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2014. – № 9. – С. 2007.
59. Половинкина М.А., Коляда М.Н., Осипова В.П., Берберова Н.Т., Чукичева И.Ю., Шумова О.А., Кучин А.В. Редокс-свойства и антирадикальная активность терпенофенолов // Доклады Академии наук. 2019. – Т. 484, № 5. – С. 568–571. DOI: 10.31857/S0869-56524845568-571.
60. Чукичева И.Ю., Буравлёв Е.В., Дворникова И.А., Федорова И.В., Чернышева Г.А., Алиев О.И., Смольякова В.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Плотников М.Б., Кучин А.В. Состав и свойства продуктов реакции п-крезола с камфеном // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2019. – № 5. – С. 993–999.
61. Плотников М.Б., Кучин А.В., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Чукичева И.Ю. Средство с комплексным фармакологическим эффектом для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, коррекции нарушений мозгового кровообращения, лечения последствий цереброваскулярных болезней (варианты) // Патент РФ № 2757874, опубл. 22.10.2021. Бюл. № 30, приор. 30.10.2019.
62. Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Плотникова Т.М., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Плотников М.Б. Защита миокарда диборнолом в условиях множественной ишемии/реперфузии у крыс // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – Т. 35, № 1. – С. 151–158.
63. Chernysheva G.A., Smol'yakova V.I., Kutchin A.V., Chukicheva I.Yu., Osipenko A.N., Plotnikova T.M. 2,6-Diisobornyl-4-Methylphenol Reduces Postischemic Myocardium Remodeling in Delayed Period after Ischemia/Reperfusion in Rats // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2020. – Vol. 169. – No. 3. – P. 310–313. DOI: 10.1007/s10517-020-04876-9.
64. Буравлёв Е.В., Чукичева И.Ю., Супоницкий К.Ю., Кучин А.В. Синтез несимметричных гидроксibenзилфенолов, содержащих изоборнильные фрагменты // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50, № 3. – С. 372–377.
65. Buravlev E.V., Dvornikova I.A., Schevchenko O.G., Kutchin A.V. Synthesis and antioxidant ability of novel derivatives based on para-coumaric acid containing

- isobornyl groups // Chemistry & Biodiversity. – 2019. – Vol. 16. – No. 10, e1900362. DOI: 10.1002/cbdv.20190 0362.
66. Чукичева И.Ю., Сукрушева О.В., Мазалецкая Л.И., Кучин А.В. Синтез и антирадикальная активность гибридных антиоксидантов на основе изоборнилфенолов // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86, № 10. – С. 1678–1684.
67. Чукичева И.Ю., Сукрушева О.В., Мазалецкая Л.И., Кучин А.В. Синтез и свойства новых функциональных производных на основе 2-изоборнил-6-метилфенола // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52, № 6. – С. 827–831.
68. Чукичева И.Ю., Шумова О.А., Сукрушева О.В., Кучин А.В., Шевченко О.Г. Новые серосодержащие антиоксиданты на основе 2, 6-диизоборнилфенола // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2016. – № 3. – С. 721–726.
69. Мазалецкая Л.И., Шелудченко Н.И., Шишкина Л.Н., Чукичева И.Ю., Буравлев Е.В., Щукина О.В., Кучин А.В. Влияние природы заместителя в молекуле изоборнилфенолов на их реакционную способность // Журнал физической химии. – 2022. – Т. 96, № 5. – С. 646–650.
70. Боровская Т.Г., Камалова С.И., Григорьева В.А., Полуэктова М.Е., Вычужанина А.В., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Буравлёв Е.В., Фомина Т.И., Плотников М.Б., Гольдберг В.Е., Дыгай А.М. Эффективность антиоксидантов фенольной природы в экспериментальной модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 167, № 5. – С. 541–544. DOI: 10.1007/s10517-019-04580-3.
71. Дворникова И.А., Буравлев Е.В., Федорова И.В., Шевченко О.Г., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Синтез и антиоксидантные свойства производных гидроксикоричной кислоты, содержащих изоборнильные заместители // Химия природных соединений. – 2019. – № 4. – С. 565–570. DOI: 10.1007/s10600-019-02772-x.
72. Боровская Т.Г., Камалова С.И., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Буравлев Е.В., Кривова Н.А., Полуэктова М.Е. Экспериментальная оценка влияния изоборнилфенолов на развитие ДГПЖ и редокс-потенциал клеток

- предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 18–27. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-18-26.
73. Torlopov M.A., Shevchenko O.G., Chukicheva I.Y., Udoratina E.V. Effective, low cytotoxic cell membranes protector based on amphiphilic conjugate of cellulose sulfate with isobornylphenol // *Reactive and Functional Polymers*. – 2020. – Vol. 156, 104740. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104740.
74. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Sidekhmenova A.V., Popova E.V., Ostrikova O.I., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu., Torlopov M.A. Synthesis and antiradical and hemorheological activity of compounds based on 2,6-diisobornyl-4-methylphenol and polysaccharides // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2018. – Vol. 51. – No. 10. – P. 863–866. DOI: 10.1007/s11094-018-1705-9.
75. Popova S.A., Shevchenko O.G., Chukicheva I.Y., Kutchin A.V. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Coumarins with *tert*-Butyl and Terpene Substituents // *Chemistry and Biodiversity*. – 2019. – Vol. 16. – No. 3, e1800317. DOI: 10.1002/cbdv.201800317.
76. Popova S.A., Shevchenko O.G., Chukicheva I.Y. Synthesis of new coumarin [1, 3] oxazine derivatives of 7-hydroxy-6-isobornyl-4-methylcoumarin and their antioxidant activity // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2022. – Vol. 100. – No. 6. – P. 994–1004. DOI: 10.1111/cbdd.13955.
77. Попова С.А., Крылова М.В., Павлова Е.В., Шевченко О.Г., Чукичева И.Ю. Синтез халконов и флавонов с изоборнильным заместителем и их антиоксидантная активность // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2024. – Т. 73, № 6. – С. 1775–1788.
78. Buravlev E.V., Shevchenko O.G. 2-Hydroxy-3-isobornyl-5-methylbenzaldehyde derivatives: Synthesis and antioxidant activity *in vitro* // *Russian Chemical Bulletin*. – 2019. – Vol. 68. – P. 79–85. DOI: 10.1007/s11172-020-2987-0.
79. Buravlev E.V., Fedorova I.V., Shevchenko O.G., Kutchin A.V. Novel aminomethyl derivatives of 4-methyl-2-prenylphenol: synthesis and antioxidant properties // *Chemistry & Biodiversity*. – 2019. – Vol. 16. – No. 3, e1800637. DOI: 10.1002/cbdv.201800637.
80. Buravlev E.V., Fedorova I.V., Shevchenko O.G. Comparative evaluation of antioxidant activity of 2-alkyl-4-methylphenols and their 6-*n*-octylaminomethyl

- derivatives // Russian Chemical Bulletin. – 2019. –Vol. 68. – P. 985–992. DOI: 10.1007/s1117 2-019-2508-1.
81. Ghorpade P.V., Pethsangave D.A., Some S., Shankarling G.S. Graphene oxide promoted oxidative bromination of anilines and phenols in water // The Journal of Organic Chemistry. – 2018. – Vol. 83. – No. 14. – P. 7388–7397. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00188.
 82. Dalai P.G., Palit K., Panda N. Generation of Dimethyl Sulfoxide Coordinated Thermally Stable Halogen Cation Pools for C–H Halogenation // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2022. – Vol. 364. – No. 5. – P. 1031–1038. DOI: 10.1002/adsc.20210129.
 83. Pourjavadi A., Keshavarzi N., Hosseini S.H., Moghaddam F.M. Gold-Decorated 3D 2,6-diaminopyridine network: a robust catalyst for the bromination of aromatic compounds // Industrial & Engineering Chemistry Research. – 2018. – Vol. 57. – No. 37. – P. 12314–12322. DOI:10.1021/acs.iecr.8b01179.
 84. Nishii Y., Ikeda M., Hayashi Y., Kawauchi S., Miura M. Triptyceny l sulfide: A practical and active catalyst for electrophilic aromatic halogenation using *N*-halosuccinimides // Journal of the American Chemical Society. – 2019. – Vol. 142. – No. 3. – P. 1621–1629. DOI: 10.1021/jacs.9b12672.
 85. Tang R.J., Milcent T., Crousse B. Regioselective halogenation of arenes and heterocycles in hexafluoroisopropanol // The Journal of Organic Chemistry. – 2018. – Vol. 83. – No. 2. – P. 930–938. DOI:10.1021/acs.joc.7b02920.
 86. Ghanbari N., Ghafuri H., Zand H.E., Eslami M. Ball-Milling Promoted Monobromination Reactions: One-pot Regioselective Synthesis of Aryl Bromides and α -Bromoketones by NBS and Recyclable MCM-41-SO₃H at Room Temperature // SynOpen. – 2017. – Vol. 1. – No. 01. – P. 0143–0146. DOI: 10.1055/s-0036-1590959.
 87. Waterford M., Saubern S., Hornung C.H. Evaluation of a continuous-flow photo-bromination using *N*-bromosuccinimide for use in chemical manufacture // Australian Journal of Chemistry. – 2021. – Vol. 74. – No. 8. – P. 569–573. DOI: 10.1071/CH20372.
 88. Rogers D.A., Brown R.G., Brandeburg Z.C., Ko E.Y., Hopkins M.D., LeBlanc G., Lamar A.A. Organic dye-catalyzed, visible-light photoredox bromination of arenes

- and heteroarenes using *N*-bromosuccinimide // *ACS omega*. – 2018. – Vol. 3. – No. 10. – P. 12868–12877. DOI: 10.1021/acsomega.8b02320.
89. Naresh M., Kuma M.A., Reddy M.M., Swamy P., Nanubolu J.B., Narender N. Fast and efficient bromination of aromatic compounds with ammonium bromide and oxone // *Synthesis*. – 2013. – Vol. 45. – No. 11. – P. 1497–1504.
90. Narender N., Srinivasu P., Ramakrishna Prasad M., Kulkarni S.J., Raghavan K.V. An efficient and regioselective oxybromination of aromatic compounds using potassium bromide and Oxone® // *Synthetic communications*. – 2002. – Vol. 32. – No. 15. – P. 2313–2318. DOI: 10.1081/SCC-120006001.
91. Khosravi K., Naserifar S. Urea-2,2-dihydroperoxypropane as a Novel and High Oxygen Content Alternative to Dihydroperoxypropane in Several Oxidation Reactions // *ChemistrySelect*. – 2019. – Vol. 4. – No. 5. – P. 1576–1585. DOI: 10.1002/slct.201803170.
92. Day D.P., Alsenani N.I. Dibromoisocyanuric Acid: Applications in Brominations and Oxidation Processes for the Synthesis of High Value Compounds // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 9. – No. 8. – P. 1162–1171. DOI: 10.1002/ajoc.202000249.
93. Buravlev E.V. Revised data for the reaction of benzyltrimethylammonium tribromide with sterically hindered *p*-cresols // *Russian Chemical Bulletin*. – 2024. – Vol. 73. – No. 4. – P. 975–979.
94. Yuan Y., Liang Y., Shi S., Liang Y.F., Jiao N. Efficient Pd-Catalyzed C–H Oxidative Bromination of Arenes with Dimethyl Sulfoxide and Hydrobromic Acid // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2020. – Vol. 38. – No. 11. – P. 1245–1251. DOI: 10.1002/cjoc.202000055.
95. Lima H.H.L.B., da Silva G.R., Pena J.M., Cella R. Ultrasound-Assisted Bromination of Aromatic Rings Using NaBr/H₂O₂ System // *ChemistrySelect*. – 2017. – Vol. 2. – No. 29. – P. 9624–9627. DOI: 10.1002/slct.201702023.
96. Kumar L., Mahajan T., Agarwal D.D. An instant and facile bromination of industrially-important aromatic compounds in water using recyclable CaBr₂–Br₂ system // *Green Chemistry*. – 2011. – Vol. 13. – No. 8. – P. 2187–2196. DOI: 10.1039/c1gc15359e.

97. Ma X., Yu J., Jiang M., Wang M., Tang L., Wei M., Zhou Q. Mild and regioselective bromination of phenols with TMSBr // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 2019. – No. 28. – P. 4593–4596. DOI: 10.1002/ejoc.201900794.
98. Ma X., Zhou K., Ren M., Wang M., Yu J. Steric hindrance effect leading to regioselective bromination of phenols with HBr // *Chinese Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 39. – No. 10, 2796. DOI: 10.6023/cjoc201907038.
99. Wu Y.Q., Lu H.J., Zhao W.T., Zhao H.Y., Lin Z.Y., Zhang D.F., Huang, H.H. A convenient and efficient H₂SO₄-promoted regioselective monobromination of phenol derivatives using N-bromosuccinimide // *Synthetic Communications*. – 2020. – Vol. 50. – No. 6. – P. 813–822. DOI: 10.1080/00397911.2019.1711415.
100. Anjaiah B., Prameela K., Srinivas P., Rajanna K.C. Synthesis, kinetics, and mechanism of bromophenols by N-bromophthalimide in aqueous acetic acid // *International Journal of Chemical Kinetics*. – 2018. – Vol. 50. – No. 11. – P. 804–812. DOI: 10.1002/kin.21214.
101. Xu Y., Hu D., Zheng H., Mei D., Gao Z. Regioselective bromination of arenes mediated by triphosgene-oxidized bromide // *Tetrahedron*. – 2019. – Vol. 75. – No. 39, 130539. DOI: 10.1016/j.tet.2019.130539.
102. Rahu I., Kekišev O., Järv J., Burk P. Bromine formation in solid NaBr/KNO₃ mixture and assay of this reaction via bromination of activated aromatics // *Chemical Papers*. – 2018. – Vol. 72. – P. 2893–2898. DOI: 10.1007/s1169 6-018-0526-3.
103. Karmaker R., Kuotsu N.B., Ganguly A., Guchhait N., Sinha U.B. A theoretical and experimental study on the effect of cationic moiety of quaternary ammonium tribromides in bromination reactions // *Chemical Physics Letters*. – 2018. – Vol. 711. – P. 118–126. DOI: 10.1016/j.cplett.2018.09.022.
104. Kuotsu V., Nakro V., Yanger I., Lotha T.N., Tzudir K., Sinha U.B., Jamir L. An environmentally benign synthesis of Tetrabutylphosphonium tribromide (TBPTB)–a versatile and efficient phase transfer reagent for organic transformations // *Green Chemistry Letters and Reviews*. – 2021. – Vol. 14. – No. 2. – P. 425–434. DOI: 10.1080/17518253.2021.1929511.

105. Nokhbeh S.R., Gholizadeh M., Salimi A., Sparkes H.A. Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis, DFT calculations and characterization of 1,3-propanediylbis (triphenylphosphonium) monotribromide as brominating agent of double bonds and phenolic rings // *Journal of Molecular Structure*. – 2020. – Vol. 1206, 127700. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.127700.
106. Salmasi R., Gholizadeh M., Salimi A., Garrison J.C. The synthesis of 1,2-ethanediylbis (triphenylphosphonium) ditribromide as a new brominating agent in the presence of solvents and under solvent-free conditions // *Journal of the Iranian Chemical Society*. – 2016. – Vol. 13. – P. 2019–2028. DOI: 10.1007/s13738-016-0919-6.
107. Granados A., Shafir A., Arrieta A., Cossio F.P., Vallribera Masso A. Stepwise mechanism for the bromination of arenes by a hypervalent iodine reagent // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 85. – No. 4. – P. 2142–2150. DOI: 10.1021/acs.joc.9b02784.
108. Su P., Fan C., Yu H., Wang W., Jia X., Rao Q., Fu C., Zhang D., Huang B., Pan C., Zheng A., Sun Y. Synthesis of Ti–Al binary oxides and their catalytic application for C–H halogenation of phenols, aldehydes and ketones // *Molecular Catalysis*. – 2019. – Vol. 475, 110460. DOI: 10.1016/j.mcat.2019.110460.
109. Khatun R., Biswas S., Ghosh S., Islam S.M. Polymer-anchored [Fe(III)Azo] complex: An efficient reusable catalyst for oxidative bromination and multi-components reaction for the synthesis of spiropiperidine derivatives // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2018. – Vol. 858. – P. 37–46. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2018.01.001.
110. Pulusu V.S., Kamatala C.R., Mardhanpally A.K., Yelike H.S., Gugulothu Y., Mukka S.K., Utkoor U.K., Pulusu Y. Silica Supported Acids ($\text{SiO}_2\text{-HClO}_4$, $\text{SiO}_2\text{-KHSO}_4$) as Eco-Friendly Reusable Catalysts for Bromination of Aromatic and Heteroaromatic Compounds Using KBr under Solvothermal and Solvent-Free Conditions // *Silicon*. – 2022. – Vol. 14. – P. 7781–7791. DOI: 10.1007/s12633-021-01489-3.
111. Huang C., Zhu K., Zhang Y., Shao Z., Wang D., Mi L., Hou H. Directed Structural Transformations of Coordination Polymers Supported Single-Site Cu (II) Catalysts

To Control the Site Selectivity of C–H Halogenation // *Inorganic Chemistry*. – 2019. – Vol. 58. – No. 19. – P. 12933–12942.

DOI: 10.1021/acs.inorgchem.9b01891.

112. Albadi J., Jalali M. New Procedure for the Highly Regioselective Aerobic Bromination of Aromatic Compounds Using Copper-based Nanocatalyst // *Letters in Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 17. – No. 3. – P. 234–239.
113. Bang J.S., Kim Y.J., Song J., Yoo J.S., Lee S., Lee M.J., Min H., Hwang K.W., Min K.H. Small molecules that regulate zymosan phagocytosis of macrophage through deactivation of Rho GTPases // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2012. – Vol. 20. – No. 17. – P. 5262–5268. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.06.043.
114. Lamaa D., Hauguel C., Lin H.P., Messe E., Gandon V., Alami M., Hamze A. Sequential One-Pot Synthesis of 3-Arylbenzofurans from *N*-Tosylhydrazones and Bromophenol Derivatives // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 85. – No. 21. – P. 13664–13673. DOI: 10.1021/acs.joc.0c01835.
115. Wang M.R., Deng L., Liu G.C., Wen L., Wang J.G., Huang K.B., Tang H.T., Pan Y.M. Porous organic polymer-derived nanopalladium catalysts for chemoselective synthesis of antitumor benzofuro[2,3-*b*]pyrazine from 2-bromophenol and isonitriles // *Organic letters*. – 2019. – Vol. 21. – No. 13. – P. 4929–4932. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b01230.
116. Houghtling K.E., Canfield A.M., Paradine S.M. Convergent Synthesis of Dihydrobenzofurans via Urea Ligand-Enabled Heteroannulation of 2-Bromophenols with 1,3-Dienes // *Organic Letters*. – 2022. – Vol. 24. – No. 31. – P. 5787–5790. DOI: 10.1021/acs.orglett.2c02301.
117. Zhang M., Chen S., Weng Z. Copper-mediated one-pot synthesis of 2,2-difluoro-1,3-benzoxathioles from *o*-bromophenols and trifluoromethanethiolate // *Organic letters*. – 2018. – Vol. 20. – No. 2. – P. 481–484. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03877.
118. Hofer S., Hartmann A., Orfanoudaki M., Nguyen Ngoc H., Nagl M., Karsten U., Heesch S., Ganzera M. Development and validation of an HPLC method for the quantitative analysis of bromophenolic compounds in the red alga *Vertebrata lanosa* // *Marine Drugs*. – 2019. – Vol. 17. – No. 12, 675. DOI: 10.3390/md17120675.
119. Zhang Y., Glukhov E., Yu H., Gerwick L., Dorrestein P., Gerwick W. Monomeric and dimeric bromophenols from the red alga *Ceramium* Sp. with antioxidant and

anti-inflammatory activities // ChemRxiv. – 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12760352.

120. Wu N., Luo J., Jiang B., Wang L., Wang S., Wang C., Fu C., Li J., Shi D. Marine bromophenol bis (2,3-dibromo-4,5-dihydroxy-phenyl)-methane inhibits the proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells via modulating β 1-integrin/FAK signaling // Marine drugs. – 2015. – Vol. 13. – No. 2. – P. 1010–1025. DOI: 10.3390/md13021010.
121. Dong H., Dong S., Erik Hansen P., Stagos D., Lin X., Liu M. Progress of bromophenols in marine algae from 2011 to 2020: Structure, bioactivities, and applications // Marine drugs. – 2020. – Vol. 18. – No. 8, 411. DOI: 10.3390/md18080411.
122. Boztas M., Taslimi P., Yavari M.A., Gulcin I., Sahin E., Menzek A. Synthesis and biological evaluation of bromophenol derivatives with cyclopropyl moiety: Ring opening of cyclopropane with monoester // Bioorganic Chemistry. – 2019. – Vol. 89, 103017. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103017.
123. Bayrak Ç., Taslimi P., Gülçin İ., Menzek A. The first synthesis of 4-phenylbutenone derivative bromophenols including natural products and their inhibition profiles for carbonic anhydrase, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes // Bioorganic chemistry. – 2017. – Vol. 72. – P. 359–366. DOI: 10.1016/j.bioorg.2017.03.001.
124. Jacobtorweihen J., Spiegler V. Phylogenetic distribution of bromophenols in marine algae and the generation of a comprehensive bromophenol database // Phytochemistry Reviews. – 2023. – Vol. 22. – No. 3. – P. 505–542; DOI: 10.1007/s11101-022-09847-8.
125. Dong H., Wang L., Guo M., Stagos D., Giakountis A., Trachana V., Lin X., Liu Y., Liu M. Antioxidant and anticancer activities of synthesized methylated and acetylated derivatives of natural bromophenols // Antioxidants. – 2022. – Vol. 11. – No. 4, 786. DOI: 10.3390/antiox11040786.
126. Artunc T., Menzek A., Taslimi P., Gulcin I., Kazaz C., Sahin E. Synthesis and antioxidant activities of phenol derivatives from 1,6-bis(dimethoxyphenyl)hexane-1,6-dione // Bioorganic chemistry. – 2020. – Vol. 100, 103884. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103884.

127. Cherian C., Vennila J.J., Sharan L. Marine bromophenols as an effective inhibitor of virulent proteins (peptidyl arginine deiminase, gingipain R and hemagglutinin A) in *Porphyromonas gingivalis* // Archives of Oral Biology. – 2019. – Vol. 100. – P. 119–128. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.02.016.
128. Nogueira C.C.R., de Palmer Paixão I.C.N., Teixeira V.L. Antioxidant activity of natural products isolated from red seaweeds // Natural Product Communications. – 2014. – Vol. 9. – No. 7, 1934578X1400900737.
129. Zhao G.P., Jiao C.L. Bromophenols from the Marine Red Alga *Symphycarbia latiuscula* and Their Radical Scavenging Activity // Records of Natural Products. – 2023. – Vol. 17. – No. 4, 730. DOI: 10.25135/rnp.394.2304.2764.
130. Bayrak C., Taslimi P., Karaman H.S., Gulcin I., Menzek A. The first synthesis, carbonic anhydrase inhibition and anticholinergic activities of some bromophenol derivatives with S including natural products // Bioorganic chemistry. – 2019. – Vol. 85. – P. 128–139. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.12.012.
131. Choi Y.K., Ye B.R., Kim J., Kim M.S., Lee W.W., Ahn G.N., Heo S.J. Bis (3-bromo-4,5-dihydroxybenzyl) ether, a novel bromophenol from the marine red alga *Polysiphonia morrowii* that suppresses LPS-induced inflammatory response by inhibiting ROS-mediated ERK signaling pathway in RAW 264.7 macrophages // Biomedicine & pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 103. – P. 1170–1177. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.121.
132. Paudel P., Park S.E., Seong S.H., Jung H.A., Choi J.S. Bromophenols from *Symphycarbia latiuscula* target human monoamine oxidase and dopaminergic receptors for the management of neurodegenerative diseases // Journal of agricultural and food chemistry. – 2020. – Vol. 68. – No. 8. – P. 2426–2436. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c00007.
133. Rezai M., Bayrak C., Taslimi P., Gülçin İ., Menzek A. The first synthesis and antioxidant and anticholinergic activities of 1-(4,5-dihydroxybenzyl)pyrrolidin-2-one derivative bromophenols including natural products // Turkish journal of chemistry. – 2018. – Vol. 42. – No. 3. – P. 808–825. DOI: 10.3906/kim-1709-34.
134. Öztaşkın N., Kaya R., Maraş A., Şahin E., Gülçin İ., Göksu S. Synthesis and characterization of novel bromophenols: Determination of their anticholinergic,

- antidiabetic and antioxidant activities // Bioorganic chemistry. – 2019. – Vol. 87. – P. 91–102. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.03.010.
135. Li X., Wang L., Jia X., Guo C., Li C., Zhang J., Shi D. An UHPLC-TOF-MS method for quantifying novel brominated anticancer compound bromophenol-thiosemicarbazone hybrid and its application to in vivo pharmacokinetic study // Journal of Analytical Science and Technology. – 2020. – Vol. 11. – P. 1–7. DOI: 10.1186/s40543-020-00210-0.
136. Bayrak C., Taslimi P., Kilinc N., Gulcin I., Menzek A. Synthesis and Biological Activity of Some Bromophenols and Their Derivatives Including Natural Products // Chemistry & Biodiversity. – 2023. – Vol. 20. – No. 8, e202300469. DOI: 10.1002/cbdv.202300469.
137. Бороноев М.П., Гоцзюн М.А., Таланова М.Ю., Караханов Э.А. Алкилирование ароматических соединений в присутствии катализаторов на основе мезопористых фенолформальдегидных полимеров // Нефтехимия. – 2018. – Т. 58, № 3. – С. 307–313.
138. Croft R.A., Mousseau J.J., Choi C., Bull J.A. Oxetane ethers are formed reversibly in the lithium-catalyzed Friedel–Crafts alkylation of phenols with oxetanols: Synthesis of dihydrobenzofurans, diaryloxetanes, and oxetane ethers // Tetrahedron. – 2018. – Vol. 74. – No. 38. – P. 5427–5435. DOI: 10.1016/j.tet.2018.02.069.
139. Байгузина А.Р., Махиянова Р.А., Хазипова А.Н., Хуснутдинов Р.И. Алкилирование фенолов *трет*-бутанолом под действием цеолитов Y в H-форме с иерархической пористой структурой // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89, № 8. – С. 1157–1163.
140. Freire M.A., Mendes D.T., Freitas L.S., Beerthuis R., Amarante S.F., Ramos A.L. Acid-catalyzed liquid-phase alkylation of phenol with branched and linear olefin isomers // Catalysis Today. – 2017. – Vol. 289. – P. 192–203. DOI: 10.1016/j.cattod.2016.08.009.
141. Jiang T., Cheng J., Liu W., Fu L., Zhou X., Zhao Q., Yin H. Sulfuric acid functional zirconium (or aluminum) incorporated mesoporous MCM-48 solid acid catalysts for alkylation of phenol with *tert*-butyl alcohol // Journal of solid state chemistry. – 2014. – Vol. 218. – P. 71–80. DOI: 10.1016/j.jssc.2014.06.021.

142. Терехов А.В., Занавескин Л.Н., Хаджиев С.Н. Выбор оптимального катализатора процесса получения *пара-трет*-бутилфенола алкилированием фенола *трет*-бутанолом // Нефтехимия. – 2017. Т. 57, № 4. С. 453–456.
143. Пономарева О.А., Князева Е.Е., Шкуропатов А.В., Иванова И.И., Герзелиев И.М., Хаджиев С.Н. Синтез и каталитические свойства цеолитов со структурой MWW в процессах нефтехимии (обзор) // Нефтехимия. – 2017. – Т. 57, № 6. – С. 769–772.
144. Jiang T., Fang M., Li Y., Zhao Q., Dai L. Alkylation of phenol/*tert*-butyl alcohol on ionic liquid-immobilized SBA-15 with different pore sizes // Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers. – 2017. – Vol. 80. – P. 1031–1040. DOI: 10.1016/j.jtice.2017.09.029
145. Elavarasan P., Rengadurai S., Upadhyayula S. Kinetics of phenol alkylation with *tert*-butyl alcohol using supported ionic liquid catalyst // Chemical Engineering Journal Advances. – 2020. – Vol. 4, 100045. DOI: 10.1016/j.ceja.2020.100045.
146. Tatiana García-Sánchez J., Darío Mora-Vergara I., Molina-Velasco D.R., Antonio Henao-Martínez J., Gabriel Baldovino-Medrano V. Key Factors During the Milling Stage of the Seed-assisted and Solvent-free Synthesis of MFI and Catalytic Behavior in the Alkylation of Phenol with *Tert*-butyl Alcohol // ChemCatChem. – 2021. – Vol. 13. – No. 16. – P. 3713–3730. DOI: 10.1002/cctc.202100479.
147. Vitvarova D., Lupinkova L., Kubů M. Alkylation of phenols and acylation 2-methoxynaphthalene over SSZ-33, SSZ-35 and SSZ-42 zeolites // Microporous and Mesoporous Materials. – 2015. – Vol. 210. – P. 133–141. DOI: 10.1016/j.micromeso.2015.02.030.
148. Radhika N.P., Selvin R., Kakkar R., Roselin L.S. Nanocrystalline hierarchical ZSM-5: An efficient catalyst for the alkylation of phenol with cyclohexene // Journal of nanoscience and nanotechnology. – 2018. – Vol. 18. – No. 8. – P. 5404–5413. DOI: 10.1166/jnn.2018.15390.
149. Леванова С.В., Лыжникова Т.А., Сушкова С.В. Особенности алкилирования фенола высшими альфа-олефинами на макропористых сульфокатионитах // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. – 2020. – Т. 63. – Вып. 8. – С. 60–65. DOI: 10.6060/ivkkt.20206308.6180.

150. Баклан Н.С., Котов С.В., Смирнов Б.Ю. Алкилирование фенола альфа-олефинами в присутствии катионитов // Вестник пермского национального исследовательского политехнического университета. Химическая технология и биотехнология. – 2021. – № 2. – С. 107–116.
151. Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Хисамова Л.Ф. Алкилирование ароматических соединений 1-бромадамантаном под действием металло-комплексных катализаторов // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – С. 1576–1581.
152. Агаев А.А., Ширинова Х.Н., Гараева И.Э., Муршудлу Н.А. Получение 2,3,6-триметилфенола алкилированием 2,3- и 2,5-диметилфенолов метанолом // Башкирский химический журнал. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 8–11.
153. Pan A., Nguyen V., Rangel L., Fan C., Kou K. Catalytic Friedel–Crafts Reactions of Unactivated Secondary Alcohols: Site-Selective *ortho*-Alkylation of Phenols // ChemRxiv. – 2023. DOI: 10.26434/chemrxiv-2023-5718q.
154. Du X., Fan H., Liu S., Zhang Z.C. Selective nucleophilic α -C alkylation of phenols with alcohols via $Ti=C\alpha$ intermediate on anatase TiO_2 surface // Nature Communications. – 2023. – Vol. 14. – No. 1, 4479. DOI: 10.1038/s41467-023-40101-7.
155. Yu J., Li C.J., Zeng H. Dearomatization-Rearomatization Strategy for *ortho*-Selective Alkylation of Phenols with Primary Alcohols // Angewandte Chemie International Edition. – 2021. – Vol. 60. – No. 8. – P. 4043–4048. DOI: 10.1002/anie.202010845.
156. Dhotare B.B., Choudhary M.K., Nayak S.K. $SbCl_3$ -catalyzed solvent-free Friedel–Crafts reaction of phenols with mandelic acids to 3-aryl benzofuran-2 (3 H)-ones: Synthesis of spirocyclic 2, 3-dihydrobenzofuran-2-ones // Synthetic Communications. – 2016. – Vol. 46. – No. 21. – P. 1772–1780. DOI: 10.1080/00397911.2016.1226341.
157. Vila C., Quintero L., Blay G., Munoz M.C., Pedro J.R. Organocatalytic Enantioselective Synthesis of α -Hydroxyketones through a Friedel–Crafts Reaction of Naphthols and Activated Phenols with Aryl-and Alkylglyoxal Hydrates // Organic letters. – 2016. – Vol. 18. – No. 21. – P. 5652–5655. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02893.

158. Bhattacharyya N.K., Dutta D., Biswas J. Aluminium chloride-potassium iodide-acetonitrile system: A mild reagent system for aromatic claisen rearrangement at ambient temperature // *Journal of the Indian Chemical Society*. – 2021. – Vol. 98. – No. 2, 100024. DOI: 10.1016/j.jics.2021.100024.
159. Berski S., Durlak P. The mechanism of Claisen rearrangement of allyl phenyl ether from the perspective of topological analysis of the ELF // *New Journal of Chemistry*. – 2016. – Vol. 40. – No. 10. – P. 8717–8726. DOI: 10.1039/c6nj02074g.
160. Xiao S., He Y., Xu G., Liu Q. Investigation on Claisen rearrangement of allyl phenyl ethers in near-critical water // *Research on Chemical Intermediates*. – 2015. – Vol. 41. – P. 3299–3305. DOI: 10.1007/s11164-013-1433-4.
161. Hui Z., Jiang S., Qi X., Ye X.Y., Xie T. Investigating the microwave-accelerated Claisen rearrangement of allyl aryl ethers: Scope of the catalysts, solvents, temperatures, and substrates // *Tetrahedron Letters*. – 2020. – Vol. 61. – No. 24, 151995. DOI: 10.1016/j.tetlet.2020.151995.
162. Gogotov A.F. Modified Byproduct of Coke Phenols as Effective and Prospective Inhibitors for Petrochemical Industry // Chapter 12 in international monograph *Phenolic Compounds – Natural Sources, Importance and Applications*. Rijeka, Croatia, 2017. P. 220–240. DOI: 10.5772/66886.
163. Costa K.P., de Viveiros B.M., Junior M.A.S.S., Suarez P.A., Rezende M.J. Chemical transformations in technical cashew nut shell liquid and isolated mixture of cardanols, evaluation of the antioxidant activity and thermal stability of the products for use in pure biodiesel // *Fuel*. – 2019. – Vol. 235. – P. 1010–1018. DOI: 10.1016/j.fuel.2018.08.111.
164. Mammadova A., Farzaliyev V., Kazim-zadeh A., Abbasov M. New Nitrogen-, Sulfur-and Carboxylate Containing High Based Alkylphenolate Additive to Motor Oils and the Study of Their Properties // *Chemistry Africa*. – 2022. – Vol. 5. – No. 2. – P. 251–256. DOI: 10.1007/s42250-022-00319-2.
165. Singh A.K., Kim J.Y., Lee Y.S. Phenolic compounds in active packaging and edible films/coatings: natural bioactive molecules and novel packaging ingredients // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – No. 21, 7513. DOI:10.3390/molecules27217513.
166. Krymkin N.Y., Shakun V.A., Nesterova T.N., Naumkin P.V., Shuraev M.V. Theory and practice of alkyl phenol synthesis. tert-octylphenols. // *Industrial & Engineering*

Chemistry Research. – 2016. – Vol. 55. – No. 37. – P. 9829–9839. DOI: 10.1021/acs.iecr.6b02067.

167. Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Природные и синтетические терпенофенолы // Российский химический журнал. – 2004. – Т. 48, № 3. – С. 21–37.
168. Чукичева И.Ю., Буравлёв Е.В., Дворникова И.А., Федорова И.В., Чернышева Г.А., Алиев О.И., Смольякова В.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Плотников М.Б., Кучин А.В. Состав и свойства продуктов реакции *n*-крезола с камфеном // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2019. – № 5. – С. 993–999.
169. Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Спирихин Л.В., Борбулевич О.Я., Чураков А.В., Белоконь А.И. Алкилирование фенола камфеном в присутствии фенолята алюминия // Химия и комп. моделир. Бутлеровские сообщения. – 2003. – № 1. – С. 9–13.
170. Чукичева И.Ю., Шумова О.А., Супоницкий К.Ю., Кучин А.В. Особенности алкилирования 1-нафтола камфеном катализируемого фенолятом и изопропилатом алюминия // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2011. – № 3. – С. 496–500.
171. Чукичева И.Ю., Спирихин Л.В., Ипатова Е.У., Кучин А.В. Алкилирование гидрохинона камфеном // Химия и комп. моделир. Бутлеровские сообщения. – 2003. – № 1. – С. 16–19.
172. Чукичева И.Ю., Тимушева И.В., Спирихин Л.В., Кучин А.В. Алкилирование пирокатехина и резорцина камфеном // Химия природных соединений. – 2007. – № 3. – С. 205–208 [Chukicheva I.Yu., I.V. Timusheva, L.V. Spirikhin, and A.V. Kutchin. Alkylation of pyrocatechol and resorcinol by camphene // Chem. of Natural Compounds. – 2007. – Vol. 43. – No. 3. – P. 245–249].
173. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Матвеев Ю.С., Кучин А.В. Каталитическое алкилирование пирокатехина камфеном // Журнал общей химии. – 2012. – Т. 82, № 6. – С. 973–977.
174. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Буравлёв Е.В., Супоницкий К.Ю., Кучин А.В. Алкилирование резорцина камфеном в присутствии фенолята и изопропилата алюминия // Журнал общей химии. – 2012. – Т. 82, № 8. – С. 1354–1361.

175. Колегова Т.А., Чукичева И.Ю., Шевченко О.Г., Кучин А.В. Синтез и свойства новых бромпроизводных изоборнилфенолов // Журнал общей химии. – 2023. – Т. 93, № 8. – С. 1190–1205. DOI: 10.31857/S0044460X2308005X.
176. Farnberger J.E., Richter N., Hiebler K., Bierbaumer S., Pickl M., Skibar W., Kroutil W. Biocatalytic methylation and demethylation via a shuttle catalysis concept involving corrinoid proteins // Communications Chemistry. – 2018. – Vol. 1. – No. 1, 82. DOI: 10.1038/s42004-018-0083-2.
177. Сильверстейн Р., Вебстер Ф., Кимл Д. Спектрометрическая идентификация органических соединений. пер. с англ. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 557 с. С. 107.
178. Chukicheva I.Yu., Shumova O.A., Kuchin A.V. Alkylation of phenol by β -pinene in the presence of aluminum phenolate // Chemistry of Natural Compounds. – 2012. – Vol. 48. – No. 1. – P. 43–46.
179. Шумова О.А., Чукичева И.Ю., Матвеев Ю.С., Кучин А.В. Алкилирование фенолов терпенами с использованием алюминийсодержащих соединений. Часть 3. Алкилирование гидрохинона β -пиненом с использованием гомогенных катализаторов // Бутлеровские сообщения. – 2012. – Т. 32, № 13. – С. 32–36.
180. Шумова О.А., Чукичева И.Ю., Колегова Т.А., Кучин А.В. Алкилирование резорцина β -пиненом в присутствии алюминий содержащих катализаторов // Бутлеровские сообщения. – 2015. – Т. 42, № 4. – С. 81–85.
181. Erman W.F. Chemistry of the Monoterpenes: an encyclopedic handbook. Dekker, New York. – 1985. Part B.
182. Бархаш В.А. Современные проблемы карбониевых ионов // Новосибирск. – 1975. – 411 с.
183. Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Шумова О.А. Алкилирование фенолята алюминия ненасыщенными монотерпенами // Доклады Академии наук. – 2011. – Т. 437, № 6. – С. 776–777.
184. Хейфиц Л.А., Аульченко И.С. Терпенофенолы и их применение в синтезе душистых веществ, в кн. «Химия и технология душистых веществ и эфирных масел». М. – 1968. – С. 142–190.

185. Chukicheva I.Y., Koroleva A.A., Shumova O.A., Popova S.A., Kutchin A.V. Alkylation of phenol with β -pinene over heterogeneous acid catalysis // *Chemistry today*. – 2015. – Vol. 33. – No. 6. – P. 45–48.
186. Buskes M.J., Blanco M.-J. Impact of Cross-Coupling Reactions in Drug Discovery and Development // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, e3493. DOI: 10.3390/molecules25153493.
187. Soomro S.S., Röhlich C., Köhler K. Suzuki coupling reactions in pure water catalyzed by supported palladium—relevance of the surface polarity of the support // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2011. – Vol. 353. – No. 5. – P. 767–775.
188. Miyaura N., Yamada K., Suzuki A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides // *Tetrahedron Lett.* – 1979. – Vol. 20. – P. 3437–3440. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)95429-2.
189. Cheng J.K., Xiang S.H., Li S., Ye L., Tan B. Recent advances in catalytic asymmetric construction of atropisomers // *Chemical Reviews*. – 2021. – Vol. 121. – No. 8. – P. 4805–4902. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c01306.
190. Liu Jin-Kui, Gong Jun-Fang; Song Mao-Ping. Chiral palladium pincer complexes for asymmetric catalytic reactions // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2019. – Vol. 17. – P. 6069–6098. DOI: 10.1039/C9OB00401G.
191. Bermúdez-Puente B., Adrio L.A., Lucio-Martínez F., Reigosa F., Ortigueira J.M., Vila J.M. Imine Palladacycles: Synthesis, Structural Analysis and Application in Suzuki–Miyaura Cross Coupling in Semi-Aqueous Media // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – No. 10, 3146. DOI: 10.3390/molecules27103146 .
192. Takemoto T., Iwasa S., Hamada H., Shibatomi K., Kameyama M., Motoyama Y., Nishiyama H. Highly efficient Suzuki–Miyaura coupling reactions catalyzed by bis(oxazolinyl)phenyl–Pd(II) complex // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – Vol. 48. – No. 19. – P. 3397–3401. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.03.063.
193. Wang T., Hao X.-Q., Huang J.-J., Wang K., Gong J.-F., Song M.-P. Chiral CNN Pincer Palladium(II) Complexes with 2-Aryl-6-(oxazolinyl)pyridine Ligands: Synthesis, Characterization, and Application to Enantioselective Allylation of Isatins and Suzuki–Miyaura Coupling Reaction // *Organometallics*. – 2014. – Vol. 33. – P. 194–205. DOI: 10.1021/om400945d.

194. Горунова О.Н., Гришин Ю.К., Ильин М.М.М., Кочетков К.А., Чураков А.В., Кузьмина Л.Г., Дунина В.В. Энантиоселективный катализ реакции Сузуки планарно-хиральными CN-палладациклами: конкуренция двух каталитических циклов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2017. – № 2. – С. 282–292. [Gorunova O.N., Ilyin M.M., Kochetkov K.A., Grishin Y.K., Dunina V.V., Churakov A.V., Kuz'mina L.G. Enantioselective catalysis of Suzuki reaction with planar-chiral CN-palladacycles: competition of two catalytic cycles // Russian Chemical Bulletin. – 2017. – Vol. 66. – No. 2. – P. 282–292] DOI: 10.1007/s11172-017-1729-4.
195. Gorunova O.N., Timerkaeva M.P., Kochetkov K.A., Dunina V.V. Influence of the structure of benzylamine C,N-palladacycles on their catalytic activity in the Suzuki–Miyaura reaction // Russian Chemical Bulletin. – 2024. – Vol. 73. – No. 3. – P. 733–737. DOI: 10.1007/s11172-024-4184-z.
196. Колегова Т.А., Гурьева Я.А., Чукичева И.Ю., Залевская О.А., Кучин А.В. Синтез новых арильных производных изоборнилфенолов в условиях реакции Сузуки // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2024. – Т. 73, № 12. – С. 3586–3592. DOI: 10.1007/s11172-024-4469-2.
197. Гурьева Я.А., Залевская О.А., Николаева Н.С., Александрова Ю.Р., Яндулова Е.Ю., Неганова М.Е., Кучин А.В. Синтез и противоопухолевая активность новых пинановых C,N-палладациклов, содержащих L-аминокислоты в качестве солигандов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2023. – Т. 72, № 3. – С. 793–801. DOI: 10.1007/s11172-023-3843-7.
198. Гурьева Я.А., Залевская О.А., Кучин А.В. Биологически активные комплексы палладия(II), цинка(II) и меди(II) с терпеновыми лигандами – потенциальные лекарственные препараты // Координационная химия. – 2023. – Т. 49, № 10. – С. 603–623. DOI: 10.31857/S0132344X23700305.
199. Шмидт А.Ф., Курохтина А.А., Ларина Е.В. Роль основания в реакции Сузуки-Мияуры // Журнал общей химии. – 2011. – Т. 81, № 7. – С. 65–66 [Schmidt A. F., Kurokhtina A. A., Larina E. V. Role of a base in Suzuki-Miyaura reaction // Russian Journal of General Chemistry. – 2011. – Vol. 81. – P. 1573–1574] DOI: 10.1134/S1070363211070334.

200. Lennox A.J., Lloyd-Jones G.C. Transmetalation in the Suzuki–Miyaura coupling: the fork in the trail // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2013. – Vol. 52. – No. 29. – P. 7362–7370. DOI: 10.1002/anie.201301737.
201. Lima C.F., Rodrigues A.S., Silva V.L., Silva A.M., Santos L.M. Role of the Base and Control of Selectivity in the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction // *Chemical catalysis and catalytical chemistry*. – 2014. – Vol. 6. – No. 5. – P. 1291–1302. DOI: 10.1002/cctc.201301080.
202. Amatore C., Le Duc G., Jutand A. Mechanism of Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Reactions: Multiple and Antagonistic Roles of Anionic «Bases» and Their Counteranions // *Chemistry–A European Journal*. – 2013. – Vol. 19. – No. 31. – P. 10082–10093. DOI: 10.1002/chem.201300177.
203. Neha K., Haider M.R., Pathak A., Yar M.S. Medicinal prospects of antioxidants: A review // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 178. – P. 687–704. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.06.010 .
204. Varesi A., Chirumbolo S., Campagnoli L.I.M., Pierella E., Piccini G.B., Carrara A., Ricevuti G., Scassellati C., Bonvicini C., Pascale A. The role of antioxidants in the interplay between oxidative stress and senescence // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11. – No. 7, 1224. DOI: 10.3390/antiox11071224.
205. Li-Zhulanov N.S., Zaikova N.P., Sari S., Gülmez D., Sabuncuoğlu S., Ozadali-Sari K., Arian-Akdagli S., Nefedov A.A., Rybalova T.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. Rational Design of New Monoterpene-Containing Azoles and Their Antifungal Activity // *Antibiotics*. – 2023. – Vol. 12. – No. 5, 818. DOI: 10.3390/antibiotics12050818.
206. Wiart C., Kathirvalu G., Raju C.S., Nissapatorn V., Rahmatullah M., Paul A.K., Rajagopal M., Sathiya Seelan J.S., Rusdi N.A., Lanting S., Sulaiman M. Antibacterial and Antifungal Terpenes from the Medicinal Angiosperms of Asia and the Pacific: Haystacks and Gold Needles // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28. – No. 9, 3873. DOI: 10.3390/molecules28093873.
207. Mahmoud R., Trizna E., Rafea Nasr A., Sulaiman R., Gatina A., Lisovskaya S., Ostolopovskaya O., Nikitina L., Kayumov A. Antimicrobial and antifungal activity of natural and synthetic terpenoids // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – Vol. 51. – P. 154–155.

208. Mahmoud R.Y., Trizna E.Y., Sulaiman R.K., Pavelyev R.S., Gilfanov I.R., Lisovskaya S.A., Ostolopovskaya O.V., Frolova L.L., Kutchin A.V., Guseva G.B., Antina E.V., Berezin M.B., Nikitina L.E., Kayumov A.R. Increasing the Efficacy of Treatment of Staphylococcus Aureus–Candida Albicans Mixed Infections with Myrtenol // Antibiotics. – 2022. – Vol. 11. – No. 12, 1743. DOI: 10.3390/antibiotics11121743.
209. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: в 2-х т. пер. с англ. Д.Н. Соколова; под редакцией В.Г. Березкина. – М.: Мир, 1981. – Т. 1. – 616 с., Т. 2. – 523 с.
210. Popova S.A., Chukicheva I.Y., Kutchin A.V., Tarasov A.L., Kustov L.M. Sulfated Zirconia-catalyzed Alkylation of Phenol with Camphene and Isomerization of *n*-butane // Mendeleev Communications. – 2014. – Vol. 24. – No. 2. – P. 98–99.
211. Попова С.А., Тарасов А.Л., Кустов Л.М., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Алкилирование фенола камфеном в присутствии гетерополикислот, нанесенных на оксиды металлов // Журнал физической химии. – 2013. – Т. 87, № 2. – С. 350–352.
212. Woodring J.L., Bland N.D., Ochiana S.O., Campbell R.K., Pollastri M.P. Synthesis and assessment of catechol diether compounds as inhibitors of trypanosomal phosphodiesterase B1 (TbrPDEB1) // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2013. – Vol. 23. – No. 21. – P. – 5971–5974. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.08.057.
213. Чукичева И.Ю., Крылова М.В., Буравлёв Е.В., Супоницкий К.Ю., Кучин А.В. Алкилирование 2,4-диметилфенола (+)- α - и (-)- β -пиненами в присутствии ксиленолята алюминия // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50, № 4. – С. 600–606.
214. Фоменко В.В., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф., Ионе К.Г., Бархаш В.А. Алкилирование дигидроксибензолов камфеном на широкопористом β -цеолите // Журнал органической химии. – 2000. – Т. 36, № 12. – С. 1819–1823.
215. Fomenko V.V., Korchagina D.V., Salakhutdinov N.F., Barkhash V.A. Synthesis of optically active tricyclic ethers by reactions of (-)- β -Pinene with phenols in organized media // Helvetica chimica acta. – 2002. – Vol. 85. – P. 2358–2363.
216. Gur'eva Y.A., Slepukhin P.A., Kuchin A.V. Palladium (II) complexes based on bidentate chiral Schiff base and amine ligands derived from (-)-myrtenal: synthesis,

characterization and catalytic activity in Suzuki reaction // *Inorganica Chimica Acta*. – 2019. – Vol. 486. – P. 602–607. DOI: 10.1016/j.ica.2018.11.016.

217. Zalevskaya O.A., Gur'eva Y.A., Kutchin A.V., Aleksandrova Yu.R., Yandulova E.Yu., Nikolaeva N.S., Neganova M.E. Palladium complexes with terpene ligands: synthesis and study of antitumor properties // *Inorganica Chimica Acta*. – 2021. – Vol. 527, 120593. DOI: 10.1016/j.ica.2021.120593.