На правах рукописи

Пестова Светлана Валерьевна

СИНТЕЗ И ОКИСЛЕНИЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ МОНОТЕРПЕНОИДОВ С МОНОСАХАРИДНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

02.00.03 – Органическая химия
(химические науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Нижний Новгород – 2016

Работа выполнена в лаборатории химии окислительных процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: доктор химических наук,
старший научный сотрудник
Рубцова Светлана Альбертовна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **Никитина Лилия Евгеньевна,**
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет, заведующая кафедрой общей и органической химии

Куропатов Вячеслав Александрович,
кандидат химических наук,
ФГБУН Институт металлоорганической химии имени Г.А. Разуваева РАН, старший научный сотрудник лаборатории химии элементоорганических соединений

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук

Защита диссертации состоится «23» декабря 2016 года в 13-00 час. на заседании диссертационного совета Д 212.165.06 при Нижегородском государственном техническом университете им. Р.Е. Алексеева по адресу: 603950, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 24.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Нижегородского государственного технического университета им. Р.Е. Алексеева
и на сайте http://www.nntu.ru/sites/default/files/file/dissertacii/2016/pestova_s_v.pdf

Автореферат разослан « 10 » ноября 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.165.06 Т.Н. Соколова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Многие моносахариды благодаря своему особому строению, как известно, являются основным источником энергии клеток животных организмов, поэтому исследования в области синтеза и применения их производных представляют особый интерес. Изменение строения природных моносахаридов путем замены одной или нескольких гидроксильных групп на другие функциональные группы приводит к усилению или исчезновению их биологической активности. Замена одного или нескольких кислородных фрагментов моносахарида на серосодержащие представляет весомый интерес для фармакологии, так как синтетические тиогликозиды обладают дополнительным спектром биологической активности, например, способностью ингибировать выработку инсулина, оказывать антитромботическую, противораковую и противовирусную активности. Кроме того, наличие в структуре моносахарида атома серы, способного вступать в реакции окисления, может придавать соединению и антиоксидантные свойства, обусловленные антипероксидной активностью серосодержащих групп.

В большинстве случаев природные моносахариды обладают высокой растворимостью в воде. Введение в структуру моносахарида неполярного фрагмента, например терпенового, позволяет увеличить липофильность соединения и увеличить его сродство к мембране клетки, а при условии сохранения водорастворимости образующегося конъюгата и увеличить биодоступность соединения в целом. Получение полусинтетических серосодержащих соединений на основе природных моносахаридов и монотерпеноидов представляет интерес с точки зрения дальнейшего исследования их биологической активности, однако данных о способах их получения и свойствах недостаточно.

Цель работы. Разработка методов синтеза новых серосодержащих соединений на основе различных монотерпеноидов и моносахаридов и оценка их антиоксидантной и мембранопротекторной активности.

Научная новизна. Впервые осуществлен синтез сульфидов с неоментановым фрагментом и фрагментами *D*-галактозы, *D*-фруктозы и *D*-глюкозы как с защищенными, так и со свободными гидроксильными группами.

Проведено окисление полученных сульфидов до сульфоксидов, которые были выделены в виде индивидуальных диастереомеров. Выявлено влияние природы окислителя на предпочтительность образования сульфоксидов с (*S*)-

или (*R*)-конфигурацией атома серы. Установлено, что использование хиральных каталитических систем не приводит к значительному увеличению диастереоселективности окисления и заметно снижает выходы сульфоксидов.

Окислительной димеризацией серии терпеновых (неоментантиола, изоборнантиола, *цис*-миртантиола, миртентиола и *транс*-вербентиола) и изопропилидензащищенных моносахаридных тиолов (6-дезокси-6-тио-1,2:3,4-ди-*O*-изопропилиден-α-*D*-галактопираноза и 1-дезокси-1-тио-2,3:4,5-ди-*O*-изопропилиден-β-*D*-фруктопираноза) осуществлен синтез симметричных и несимметричных дисульфидов. Установлено, что основными продуктами окисления смесей терпеновых и углеводных тиолов иодом при совместном присутствии являются несимметричные дисульфиды.

На основе монотерпеноидов *L*-ментола и борнеола и диацетонзащищенных галакто- и фруктопиранозы синтезированы новые несимметричные бис-сульфиды, в которых два атома серы разделены этановым мостиком.

Впервые проведена оценка мембранопротекторных и антиоксидантных свойств полученных серосодержащих соединений на основании их способности ингибировать индуцированный H_2O_2 гемолиз эритроцитов.

Практическая значимость. Разработаны эффективные методы получения моно- и дисеросодержащих монотерпеноидов на основе *D*-галактозы, *D*-фруктозы и *D*-глюкозы. Установлены некоторые закономерности проявления мембранопротекторной и антиоксидантной активностей от структуры соединения, количества и расположения атомов серы.

Синтезирована серия (38 соединений) новых серосодержащих соединений с терпеновыми и моносахаридными фрагментами, которые могут быть использованы для создания биологически активных субстанций.

Апробация работы. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК. Основные результаты диссертации представлены на 1 международной (Екатеринбург, 2014), и 10 российских (Сыктывкар, 2012; Уфа, 2012; С.-Петербург, 2013; Сыктывкар, 2013; Калининград, 2013(2); Сыктывкар, 2014 (2); Саратов, 2014; Сыктывкар, 2015; Москва, 2015) конференциях. Диссертация выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в Институте химии Коми научного центра УрО РАН а также в рамках проектов № 09-Т-3-1015, 12-У-3-1015, 15-21-3-16 Уральского отделения Российской академии

наук, грантов № 10-03-00969-а, 13-03-01312-а, 16-03-01064-а Российского фонда фундаментальный исследований и проекта У.М.Н.И.К. № 1804ГУ1/2014 и 6159ГУ2/2015.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, 3-х глав, выводов, списка литературы (128 наименований) и приложения. Объем работы 117 страниц машинописного текста, включая список литературы, 53 схемы, 5 рисунков и 3 таблицы.

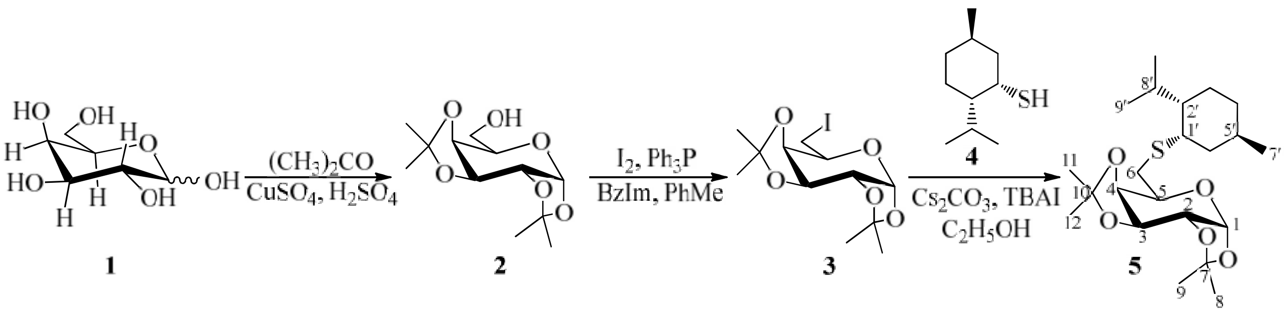
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Синтез S-гликозидов на основе неоментантиола и моносахаридов (*D*-галактозы, *D*-фруктозы и *D*-глюкозы)

1.1 Синтез сульфидов на основе *D*-галактопиранозы

D-Галактопираноза **1** – моносахарид, содержащий две OH-группы в третьем и четвертом положениях по одну сторону и две OH-группы в первом (в α-аномере) и втором положениях по другую сторону тетрагидропиранового цикла (схема 1). Такое взаимное расположение OH-групп в молекуле *D*-галактопиранозы позволяет провести их селективную защиту ацетоном с образованием 1,2:3,4-ди-*O*-изопропилиденгалактопиранозы **2** со свободным гидроксилом в шестом положении. Постановку изопропилиденовых защитных групп проводили в абсолютно сухом ацетоне с применением безводного $CuSO_4$ в качестве водоотнимающего средства и катализатора H_2SO_4. Выход диацетонгалактозы в данных условиях составил 85%, тогда как использование ацетона, содержащего следы воды и спирта, приводило к существенному снижению выхода соединения **2** (30%).

Схема 1



Свободная спиртовая группа соединения **2** наиболее удобна для получения серосодержащих производных за счет уменьшения стерических препятствий со стороны тетрагидропиранового цикла моносахарида в реакциях замещения OH-группы. Взаимодействие спирта **2** с иодом в присутствии 1*H*-бензимидазола (BzIm) и Ph_3P в толуоле приводит к селективному образованию иодида **3** с выходом 84%, который непосредственно использован для получения терпеновых сульфидов (схема 1).

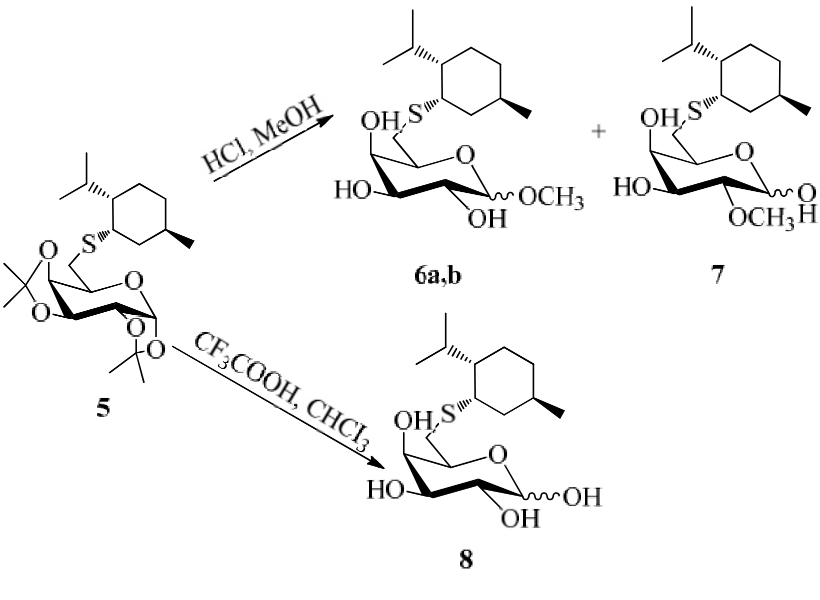
Так на основе иодида **3** и (1*S*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексантиола (неоментантиола) **4** в присутствии каталитической системы Cs_2CO_3 – иодид тетрабутиламмония (TBAI) синтезирована 6-дезокси-6-[(1*S*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилсульфанил]-1,2:3,4-ди-*O*-изопропилиден-α-*D*-галактопираноза **5** с выходом 94% (схема 1).

Структура сульфида **5** доказана методами ЯМР-, ИК-спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C присутствуют сигналы как неоментанового, так и защищенного галактопиранозного фрагмента. В спектре ЯМР ^{1}H сульфида **5** по сравнению со спектром иодида **3** сигналы протонов C^6H_2 смещаются в сторону сильного поля с 3.18–3.35 до 2.75–2.77 м.д., а в спектре ЯМР ^{13}C сигнал атома C^6 сдвигается в область слабого поля с 2.30 до 31.88 м.д.

Проведено снятие изопропилиденовой защиты с ОН-групп сульфида **5** HCl в MeOH (*метод А*) и CF_3COOH в $CHCl_3$ (*метод Б*).

Метод А. При использовании раствора HCl в MeOH образовывались смеси трех метиловых эфиров: α- и β-аномеры – 6-дезокси-6-{[(1*S*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилцикло-гексил]сульфанил}-1-метокси-α-*D*-галактопираноза **6а** (выход 29%) и 6-дезокси-6-[(1*S*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилсульфанил]-1-метокси-β-*D*-галактопираноза **6б** (выход 9%), эфир с метоксигруппой при C^2 – 6-дезокси-6-{[(1*S*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил]сульфанил}-2-метокси-α,β-*D*-галактопираноза **7** (выход 32%), соотношение α- и β-аномеров 3:1 (схема 2).

Схема 2



Соединения **6а,б** и **7** были выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии на силикагеле и охарактеризованы методами ЯМР- и ИК-спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа. В ИК-спектрах соединений **6а,б** и **7** присутствуют характерные полосы поглощения групп ОН в области 3300–3500 $см^{-1}$. В ЯМР-спектрах ^{1}H и ^{13}C **6а,б** и **7** по сравнению со спектрами сульфида **5** сохраняются все характерные сигналы неоментанового фрагмента и галактопиранозного цикла, и исчезают сигналы метильных групп изопропилиденовых фрагментов в области 1.35–1.55 и 25.85–26.25 м.д. соответственно, а также появляются сигналы группы OCH_3 в области 3.42–3.52 и 54.92–59.99 м.д. соответственно. Соединения **6а,б** являются α/β-аномерами не способными к взаимному превращению. Сигнал протона H^{1} в спектре ЯМР ^{1}H соединения **6а** представлен невырожденным дублетом (псевдосинглет) в области 4.93 м.д., тогда как сигнал аналогичного протона в **6б** – дублетом (4.87 м.д.) с $J_{H1–H2}$ 4.6 Гц, что свидетельствует об увеличении торсионного угла $H^{1}C^{1}C^{2}H^{2}$ и является доказательством того, что группа OCH_3 в соединении **6а** находится в α-положении относительно пиранозного цикла, а в соединении **6б** – в β-положении. Кроме того, в NOESY-спектре сульфида **6а** присутствует кросс-пик характерный для взаимодействия протонов H^1 и H^2, находящихся по одну сторону плоскости пиранозного цикла, тогда как в соединении **6б** эти взаимодействия отсутствуют.

В спектре ЯМР ^{1}H и ^{13}C эфира **7** присутствуют сигналы как α-, так и β-аномера. Сигнал протона ^{1}H в α-аномере в виде дублета расположен в области 4.64 м.д. с J_{H1} *3*.8 Гц, тогда как дублет аналогичного протона в β-аномере находится в области 4.03 м.д. с J_{H1} 7.4 Гц.

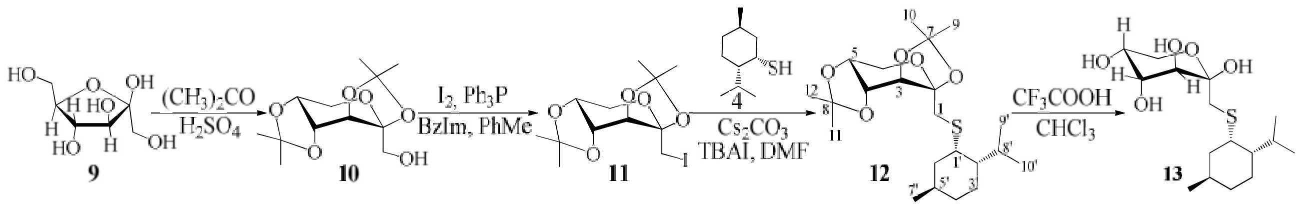
Метод Б: Снятие изопропилиденовой защиты с групп ОН галактопиранозного фрагмента сульфида **5** с помощью CF_3COOH в $CHCl_3$ приводит к образованию сульфида **8** в виде смеси аномеров с выходом 98% и соотношением аномеров по данным ^{1}H ЯМР-спектров 1:1. В спектре ЯМР ^{13}C сигналы атомов углерода неоментанового фрагмента имеют одинаковые величины химических сдвигов, тогда как химические сдвиги атомов углерода галактопиранозного фрагмента существенно отличаются, что связано с наличием поблизости аномерного центра. Сигнал атома C^{1} α-аномера расположен в области 93.14 м.д., β-аномера – 98.00 м.д. В спектре ЯМР ^{1}H дублет протона H^{1} в α-аномере расположен в области 4.91 м.д. (J = 2.6 Гц), в β-аномере - в области 4.23 м.д. (J = 6.7 Гц).

В ИК-спектре соединении **8** присутствуют характерные полосы поглощения групп OH в области 3300–3500 см$^{-1}$.

1.2 Синтез сульфидов на основе *D*-фруктопиранозы

В отличие от *D*-галактопиранозы **1** фруктоза **9** легче вступает в реакцию с ацетоном с селективным образованием 2,3:4,5-ди-*O*-изопропилиден-β-*D*-фруктопиранозы **10** с выходом до 90% (схема 3). Для проведения реакции не требуется сухой ацетон и добавление $CuSO_4$. Спирт **10** также превращен в иодид **11** по реакции с иодом, катализируемой Ph_3P и BzIm. По реакции иодида **11** с неоментантиолом **4** в присутствии Cs_2CO_3/TBAI осуществлен синтез 1-дезокси-1-[(1*S*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилсульфанил]-2,3:4,5-ди-*O*-изопропилиден-β-*D*-фруктопиранозы (схема 3). Препаративный выход сульфида **12** с учетом потерь на всех стадиях его получения составил 54%.

Схема 3



TBAI - *трет*-бутиламмония иодид; BzIm - бензимидазол

В спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C сульфида **12** присутствуют сигналы неоментанового и диизопропилидензащищенного фруктопиранозного фрагмента. В спектре ЯМР ^{1}H сульфида **12** большинство сигналов протонов H^{1}–H^{6} имеет большие константы спин-спинового взаимодействия (до 13.3 Гц), что объясняется, вероятнее всего, уменьшением торсионных углов между протонами вследствие возникновения дополнительного напряжения тетрагидропиранового цикла с изопропилиденовыми группами. Один из протонов H^{6} и протон H^{5}, вероятно, образуют псевдодиаксиальный угол, что приводит к увеличению $J(H^{5})$ до 8 и $J(H^{6a})$ до 13 Гц. Наличие NOE-взаимодействия протонов H^{1} и H^{3} сульфида **12** в спектрах NOESY подтверждает β-форму? аномерного центра C^{2}. В ИК-спектрах сульфида **12** присутствуют полосы поглощения, характерные для валентных колебаний группы O–C–O в области 1166 см$^{-1}$.

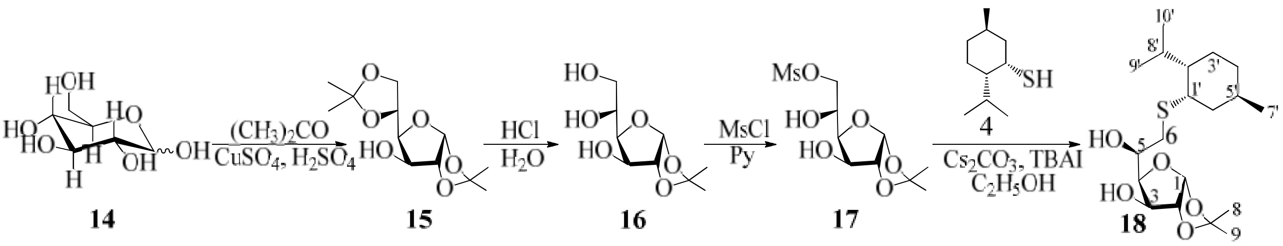
Снятием изопропилиденовой защиты с сульфида **12** с помощью CF_3COOH в $CHCl_3$ удалось синтезировать 1-дезокси-1-[(1*S*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-

5-метилциклогексилсульфанил]-β-*D*-фруктопиранозу **13** с выходом 62%. В спектре ЯМР ^{1}H сульфида **13** присутствуют сигналы неоментанового фрагмента и исчезают сигналы изопропилиденовых групп. Набор сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C доказывает образование сульфида **13** в более устойчивой β-форме, что подтверждается наличием NOE-взаимодействия между протонами H^{1} и H^{3} в NOESY-спектре. В ИК-спектре сульфида **13** появляются интенсивные полосы поглощения валентных колебаний групп OH при 3385 см$^{-1}$.

1.3 Синтез сульфидов на основе глюкофуранозы

Вследствие термодинамических особенностей образование диацетонида глюкозы **15** из глюкозы **14**, в отличие от фруктозы **9** и галактозы **1**, сопровождается трансформацией исходного пиранозного цикла моносахарида в фуранозный (схема 4). В образующемся диацетониде одна изопропилиденовая группа связывает α-аномерный гидроксил и OH-группу при C^{2}. Второй 1,3-диоксолановый цикл, образован гидроксильными группами при C^{5} и C^{6}. При таком расположении изопропилиденовых групп и сохранении фрагмента глюкозы в фуранозной форме, один гидроксил при C^{3} остается свободным, однако в связи со стерическими препятствиями со стороны двух оксолановых циклов, расположенных по разные стороны тетрагидрофуранового цикла, теряет реакционную способность в реакциях S_{N}. В связи с этим полученная нами с выходом 77% диизопропилиденглюкоза **15** не пригодна для селективного получения сульфидов.

Схема 4



Ms - метансульфонат; TBAI - *трет*-бутиламмония иодид; Py - пиридин.

В отличие от диацетонида **15** 1,2-*O*-изопропилиен-α-*D*-глюкофураноза **16,** полученная с выходом 95% действием эквимолярным количеством HCl в воде на соединение **15**, селективно образует 6-метансульфонат **17** (выход 53%) с хорошей нуклеофугностью мезилатной группы. Мезилат **17** легко вступает в реакции с тиолами. Так, на его основе синтезирован новый сульфид 6-дезокси-6-[(1*S*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилсульфанил]-1,2-*O*-изопропилиден-α-*D*-глюкофураноза **18** (схема 4). Препаративный выход сульфида **18** с учетом потерь на всех стадиях его получения составил 65 % соответственно.

В спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C сульфида **18** присутствуют сигналы как неоментанового, так и моноизопропилиденглюкофуранозного фрагмента. В спектре ЯМР ^{1}H имеются два характерных сигнала в виде дублетов при 4.57 и 6.00 м.д. (*J* 3.6 Гц), принадлежащих протонам H^{1} и H^{2} соответственно. По сравнению с моноацетонидом глюкозы **16** в спектре сульфида **18** присутствуют лишь два сигнала групп OH при 3.17 и 3.37 м.д. Все сигналы протонов H^{1}–H^{5} в спектрах ЯМР ^{1}H представлены в виде сильно суженных дублетов или вырожденных мультиплетов (псевдосинглетов), что говорит о сохранении фуранозного цикла в сульфиде и об отсутствии аксиально-экваториального расположения протонов, что характерно для пиранозной формы глюкозы.

Структура сульфида **18** подтверждается характерными NOE-взаимодействиями. В спектре NOESY присутствуют кросс-пики между протонами H^{1} и H^{2}, доказывающие α-конфигурацию аномерного центра C^{1}. В спектре ИК присутствуют полосы поглощения, характерные для валентных колебаний группы O–C–O в области 1166 $см^{-1}$ и группы OH при 3439 $см^{-1}$.

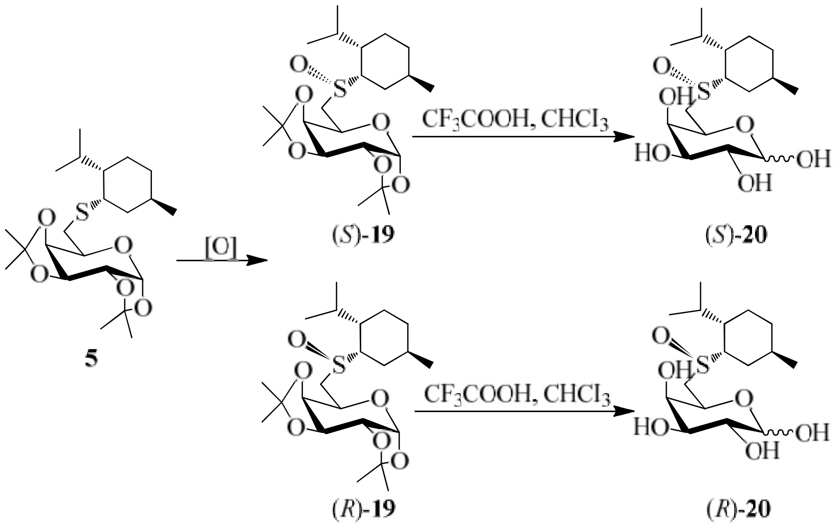
Снятие изопропилиденовой защиты с OH-групп сульфида **18** при помощи CF_3COOH при комнатной температуре не происходит, нагревание реакционной смеси до 50°C протекает с полным осмолением.

2. Окисление сульфидов с неоментановым и изопропилидензащищенными моносахаридными фрагментами.

2.1 Синтез сульфоксидов с неоментановым и диизопропилиденгалактопиранозным фрагментом и их депротекция

Окисление сульфида **5** осуществляли *мета*-хлорпероксибензойной кислотой (*м*-CPBA), системой *трет*-бутилгидропероксид (TBHP)–ацетилацетонат ванадила [$VO(acac)_2$], кумилгидропероксид (CHP)–$VO(acac)_2$, а также хиральной каталитической системой Больма [с лигандами (*S*,*S*)-(+)-*N*,*N*’-бис(3,5-ди-*трет*-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиамином (L_1) и (1*S*,2*R*)-[(3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксибензилиден)амино]-2-инданолом (L_2)] до сульфоксидов (*S*)-**19** и (*R*)-**19** (схема 5, таблица 1).

Схема 5



С наибольшим выходом сульфоксиды образуются при окислении сульфида **5** с использованием системы TBHP–VO(acac)$_2$. Однако большей диастереоселективности удалось добиться, используя систему Больма с лигандом L$_2$. Хотя в этом случае сульфоксиды образуются с низкими выходами. Это может быть связано с тем, что атом серы сульфида окружен его собственными объемными заместителями, и подход большого хирального комплекса стерически затруднен. При окислении сульфида **5** системами TBHP–VO(acac)$_2$ и CHP–VO(acac)$_2$ в диастереомерной смеси преобладает изомер (*S*)-**19**. В остальных случаях в бóльших количествах образуется изомер (*R*)-**19**. Возможно, это связано с различным способом координации окислителя на субстрате (таблица 1).

Таблица 1

Окислитель	**Выход*, %**	***de**, %**	***dr*, (*S*)-19:(*R*)- 19**
m-CPBA	72	37	32:68
TBHP/VO(acac)$_2$	84	28	64:36
CHP/VO(acac)$_2$	51	16	58:42
H_2O_2, L$_1$, VO(acac)$_2$	20	1,5	49:51
H_2O_2, L$_2$, VO(acac)$_2$	34	52	24:76

L$_1$ – (*S*,*S*)-(+)-*N*,*N'*-бис(3,5-ди-*трет*-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиамин.

L$_2$ – (1*S*,2*R*)-1[(3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксибензилиден)амино]-2-инданол.

* - Выход и величина *de* рассчитаны после колоночной хроматографии.

Сульфоксиды (*S*)-**19** и (*R*)-**19** были разделены методом колоночной хроматографии на силикагеле и охарактеризованы методами ЯМР-, ИК-спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа. В спектрах ИК сульфоксидов (*S*)-**19** и (*R*)-**19** появляются характерные полосы поглощения группы S=O в области 1036–1042 см$^{-1}$. В спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C присутствуют сигналы как неоментанового, так и защищенного галактопиранозного фрагментов. В спектрах ЯМР ^{1}H сульфоксидов **19** по сравнению со спектром сульфида **5** сигналы диастереотопных протонов при C^{6} претерпевают значительное расщепление в уширенный мультиплет благодаря появлению вблизи нового *S*-хирального центра, а в спектрах ЯМР ^{13}C сигналы атомов C^{6} и C$^{1'}$ сдвигаются в область слабого поля от 31.89 м.д. и 47.95 м.д. до 52.14 м.д. ((*S*)-**19**), 53.02 м.д. ((*R*)-**19**) и 57.01м.д. ((*S*)-**19)**, 62.23 м.д. ((*R*)-**19**) соответственно.

Абсолютную конфигурацию атома серы в сульфоксидах **19** однозначно установить не удалось. Однако при исследовании неоментансульфинилимидазолов[1] было обнаружено, что конфигурация *S*-хирального центра сульфинильной группы, связанной с неоментановым фрагментом, влияет на химический сдвиг атома C$^{6'}$ неоментанового фрагмента в спектрах ЯМР ^{13}C. Так, у (*R*)-диастереомеров, у которых атом кислорода группы S=O направлен в противоположную сторону от изопропильной группы, сигнал атома C$^{6'}$ находится в области 35.80 м.д., тогда как у (*S*)-диастереомеров, у которых атом кислорода группы S=O направлен в сторону изопропильной группы, – в области 37.70 м.д. Следовательно, сульфоксид (*S*)-**19**, у которого сигнал атома C$^{6'}$ расположен в области 34.36 м.д., имеет, вероятно, (*S*)-конфигурацию *S*-хирального центра (старшинство заместителей противоположное), а сульфоксид (*R*)-**19**, у которого сигнал атома C$^{6'}$ расположен в области 37.48 м.д., имеет (*R*)-конфигурацию. Кроме того, обнаружено значительное сходство остальных химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия неоментанового фрагмента в спектрах ЯМР ^{1}H у (*S*)-неоментансульфинилимидазолов и сульфоксида (*S*)-**19**, а также у (*R*)-неоментансульфинилимидазолов и сульфоксида (*R*)-**19**.

При снятии изопропилиденовой защиты с групп OH сульфоксидов (*S*)-**19** и (*R*)-**19** при помощи CF_3COOH в $CHCl_3$ образуются 6-дезокси-6-{[(S_S)-(1*S*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил]сульфинил}-α,β-*D*-галактопираноза (*S*)-**20** и 6-дезокси-6-{[(R_S)-(1*S*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил]сульфинил}-α,β-*D*-галактопираноза (*R*)-**20** с выходами 91 и 99% соответственно. В ИК-спектрах сульфоксидов (*S*)-**20** и (*R*)-**20** по

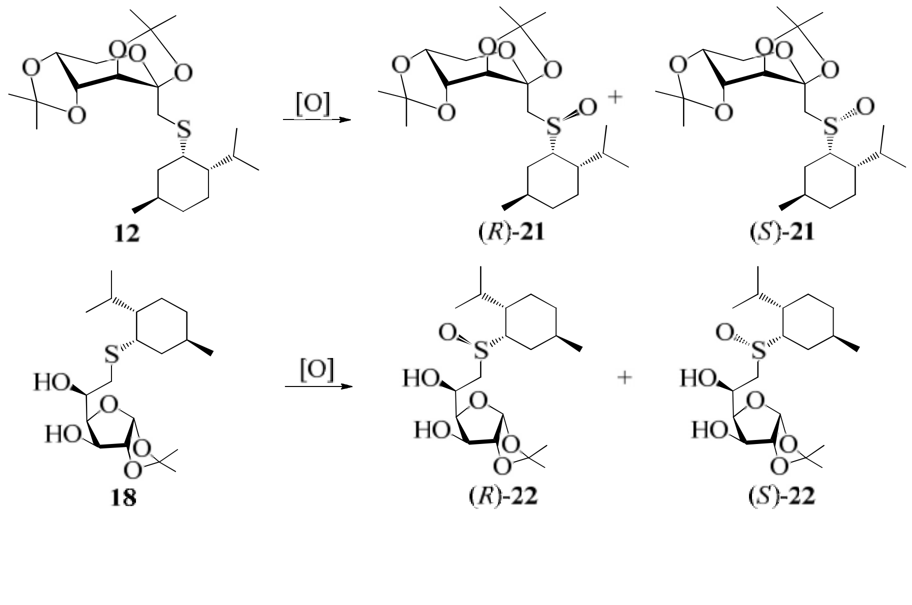
[1] Демакова М.Я., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Слепухин П.А., Кучин А.В. // *ЖОрХ*. 2012. – Т. - 48. – С. 118.

сравнению со спектрами сульфоксидов (*S*)-**19** и (*R*)-**19** сохраняются характерные полосы поглощения группы S=O в области 1030–1034 см$^{-1}$, и появляются полосы поглощения групп OH в области 3200–3400 см$^{-1}$. В спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C присутствуют сигналы как неоментанового, так и галактопиранозного фрагмента, и исчезают сигналы метильных группы изопропилиденовой защиты в области 1.35–1.55 м.д. и 25.85–26.25 м.д. соответственно. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C сульфоксидов (*S*)-**20** и (*R*)-**20** представляют собой суперпозицию сигналов α- и β-аномеров в соотношении 1:1. Структура и конфигурация терпенового фрагмента, сульфинильной группы и атомов C^{2}–C^{5} галактопиранозного фрагмента сохраняются, что подтверждается данными ЯМР ^{1}H и ^{13}C и двумерного ЯМР эксперимента NOESY. Как и сульфоксид (*S*)-**19**, сульфоксид (*S*)-**20**, сигнал атома $C^{6'}$ которого находится в области 33.50 м.д., предположительно, имеет (*S*)-конфигурацию. Соответственно, сульфоксид (*R*)-**20**, у которого сигнал ЯМР ^{13}C атома $C^{6'}$ находится в области 36.51 м.д., – (*R*)-конфигурацию сульфинильной группы.

2.2 Окисление сульфидов с неоментановым и диизопропилиденфруктопиранозным, моноизопропилиденглюкофуранозными фрагментами

Сульфиды **12** и **18** окисляли до сульфоксидов **21**, **22** *m*-CPBA, а также системами TBHP–VO(acac)$_2$ и CHP–VO(acac)$_2$ (схема 6). Окисление хиральной каталитической системой Больма в данном случае не проводили, так как предыдущий опыт окисления сульфида **5** показал, что выходы целевых сульфоксидов были незначительными.

Схема 6



Окисление сульфидов **12** и **18** протекает с умеренными выходами сульфоксидов от 40 до 53%. При окислении использовали эквивалентное количество окислителя, которое не приводит к полной конверсии сульфида. Использование избытка окислителя ведет к значительному осмолению реакционной смеси и сопровождается уменьшением выхода сульфидов до 20%. Смена окислителя мало влияет на повышение диастереоселективности окисления. Например, при окислении сульфида **18** величина *de* образующихся сульфоксидов находится в пределах 13–20%. Наибольшей диастереоселективности удалось добиться при окислении сульфида **12** *m*-CPBA (*de* 36%). В большинстве случаев преобладающий сульфоксид имеет (*R*)-конфигурацию сульфинильной группы (таблица 2).

Таблица 2

Окислитель	**Окисление сульфида 12**			**Окисление сульфида 18**		
	Выход, %	***de*, %**	**Преоблад. сульфоксид**	**Выход, %**	***de*, %**	**Преоблад. сульфоксид**
m-CPBA	45	36	(*R*)-**21**	53	20	(*R*)-**22**
TBHP/VO(acac)$_2$	41	12	(*S*)-**21**	44	19	(*R*)-**22**
CHP/VO(acac)$_2$	50	0	–	40	13	(*S*)-**22**

Сульфоксиды **21** и **22** были разделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и охарактеризованы методами ЯМР-, ИК-спектроскопии, данными элементного анализа. В ИК-спектрах сульфоксидов **21** и **22** появляются характерные полосы поглощения группы S=O в области 1056–1076 см$^{-1}$. В сульфоксидах (*S*)-**21** и (*R*)-**21** так же, как в исходном сульфиде **12**, сохраняются торсионные углы между протонами и константы спин-спинового взаимодействия (*J* 13.5 Гц). В спектрах ЯМР ^{1}H соединений (*S*)-**22** и (*R*)-**22** сохраняются сигналы протонов H^{1} и H^{2} в виде дублетов, *J* 3.6 Гц, следовательно, углеводный фрагмент сохраняется в фуранозной форме.

Установить однозначно абсолютную конфигурацию атома серы группы S=O также не удалось. В ходе исследования сульфоксидов (*S*)-**19** и (*R*)-**19** с галактопиранозными фрагментами было обнаружено, что изменение конфигурации *S*-хирального центра сульфинильной группы, связанной с неоментильным фрагментом, приводит к существенным изменениям химических сдвигов атома C$^{6'}$ в спектрах ЯМР ^{13}C, которые позволяют предсказать конфигурацию группы S=O с большой вероятностью. Сульфоксиды (*S*)-**21** и (*S*)-**22**, у которых сигналы атома C$^{6'}$ расположены в более сильном поле (34.12 и 34.60 м.д.) по сравнению с сигналами атомов $C^{4'}$ (34.95 и 35.35 м.д.), вероятно, имеют (*S*)-конфигурацию сульфинильной группы, а сульфоксиды (*R*)-**21** и (*R*)-**22**, у которых сигналы атомов $C^{6'}$ расположены в более слабом поле (38.75 и 36.99 м.д.) по сравнению с сигналами $C^{4'}$ (35.42 и 35.59 м.д.), имеют (*R*)-конфигурацию.

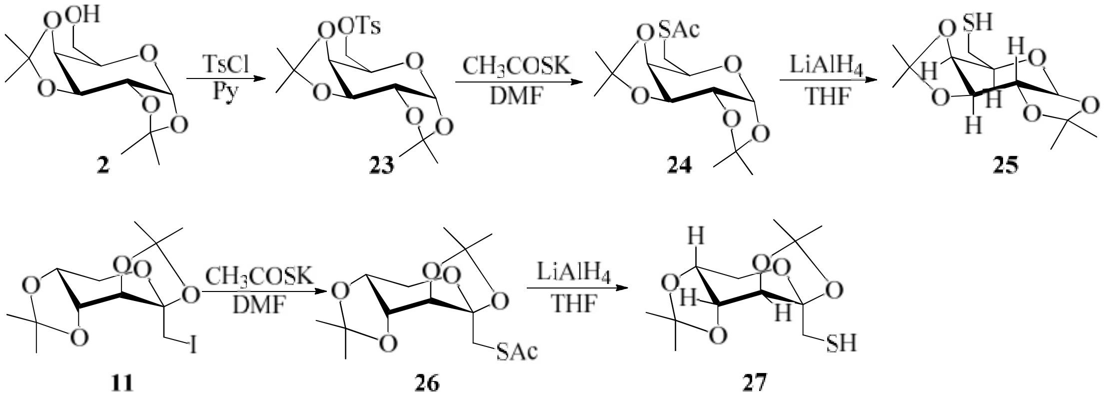
Снятие изопропилиденовой защиты в полученных сульфоксидах провести не удалось. Обработка трифторуксусной кислотой в $CHCl_3$ привела к полному осмолению реакционной смеси.

3 Синтез дисульфидов с терпеновыми и углеводными заместителями

Синтез несимметричных дисульфидов, содержащих с одной стороны терпеновый, а с другой – моносахаридный фрагмент проводили путем окислительного сочетания терпенового и моносахаридного тиола. Поэтому на данном этапе необходимо было провести синтез моносахаридных тиолов на основе диизопропилидензащищенных галакто- и фруктопиранозы и терпеновых тиолов.

Моносахаридные тиолы 6-дезокси-6-тио-1,2:3,4-ди-*O*-изопропилиден-α-*D*-галактопираноза **25** и 1-дезокси-1-тио-2,3:4,5-ди-*O*-изопропилиден-β-*D*-фруктопираноза **27** синтезированы путем восстановления тиоацетатов **24** и **26** с выходами 91 и 94% соответственно. Сами же тиоацетаты **24** и **26** были получены из тозилата **23** и иодида **11** по реакции с CH_3COSK, так как их выходы с использованием именно этих субстратов были максимальны (77 и 72%) (схема 7).

Схема 7

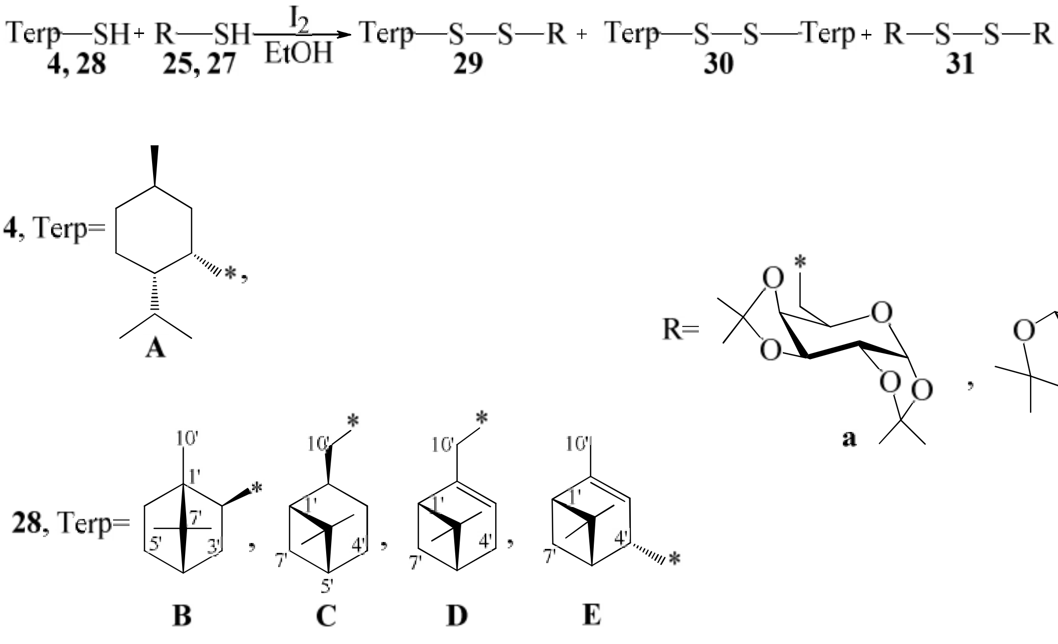


Ts - *n*-толуолсульфонат; Py - пиридин

В качестве терпеновых тиолов использованы моно- и бициклические изопреноиды **4**, **28**, для получения которых применены известные методики, основанные на замещении *пара*-толуолсульфонильной группы соответствующих тозилатов на остаток тиоуксусной кислоты – тиолы **4** и **28B** (схема 8), присоединении тиоуксусной кислоты по двойной связи монотерпенов (тиол **28C)**, взаимодействии *N*-сульфинилбензолсульфонамида с монотерпенами (тиол **28D)** с последующим восстановлением образующихся тиоацетатов и сульфинилсульфонамидов. *Транс*-вербентиол **28E** получен восстановлением соответствующего тиоацетата, синтезированного по реакции тиоуксусной кислоты и *транс*-вербенола в присутствии катализатора $ZnCl_2$.

Синтез дисульфидов на основе тиолов **25** и **27**, неоментантиола **4**, изоборнантиола **28B**, *цис*-миртантиола **28C**, миртентиола **28D** и *транс*-вербентиола **28E** проводили методом окисления их смесей иодом. Окисление, как и ожидалось, протекает неселективно с образованием несимметричных дисульфидов **29** с терпеновыми и углеводными фрагментами и симметричных **30**, **31**, содержащих одновременно как терпеновый, так и углеводный фрагменты. Однако скорость их образования не одинакова и определяется пространственными эффектами благоприятствующими или, напротив, препятствующими соединению двух сульфанильных фрагментов (схема 8).

Схема 8



Окисление смесей тиолов проведено при комнатной температуре и протекало с полной конверсией. Наибольшее количество несимметричных дисульфидов **29** образуется при окислении смеси тиола **27** и изоборнантиола **28B** – до 90% от общего количества продуктов, наименьшее в случае тиола **27** и неомантантиола **28A** – 51%. Симметричные дисульфиды на основе терпеновых тиолов **30** синтезируются в меньших количествах от 7 до 41% от общей массы продуктов реакции. Образование симметричных дисульфидов с моносахаридными фрагментами **31** во всех случаях не превышало 13% (таблица 3).

Таблица 3

Тиолы	**Продукты**	**Содержание дисульфидов*, %**	**Тиолы**	**Продукты**	**Содержание дисульфидов*, %**
25 + 4	29Aa	53	27 + 4	29Ab	51
	30AA	34		30AA	41
	31aa	13		31bb	8
25 + 28B	29Ba	75	27 + 28B	29Bb	90
	30BB	19		30BB	7
	31aa	6		31bb	3
25 + 28C	29Ca	71	27 + 28C	29Cb	72
	30CC	24		30CC	20
	31aa	5		31bb	8
25 + 28D	29Da	64	27 + 28D	29Db	62
	30DD	29		30DD	30
	31aa	7		31bb	8
25 + 28E	29Ea	78	27 + 28E	29Eb	83
	30EE	18		30EE	10
	31aa	4		31bb	7

* – Расчет проводили по соотношению интегральной интенсивности неперекрывающихся сигналов протонов в ЯМР-спектрах реакционной смеси

Во всех случаях в спектрах ЯМР наличие двух атомов серы в структуре дисульфидов приводит к смещению сигналов близлежащих атомов водорода терпенового и углеводного фрагментов в сторону более слабого поля. Так, например, в спектрах ^{1}H ЯМР дисульфида **29Aa** по сравнению с соответствующим ему сульфидом **5**, имеющим аналогичные терпеновый и углеводный фрагменты, сигналы протонов при $C^{1'}$ и C^{6} (2.24 и 2.76 м.д. соответственно) смещаются в сторону более слабого поля (3.40 и 2.89–2.91 м.д.), а в спектрах ЯМР ^{13}C сигналы атомов $C^{1'}$ и C^{6} сдвигаются в область слабого поля на ~ 5.8 и 6.4 м.д. соответственно.

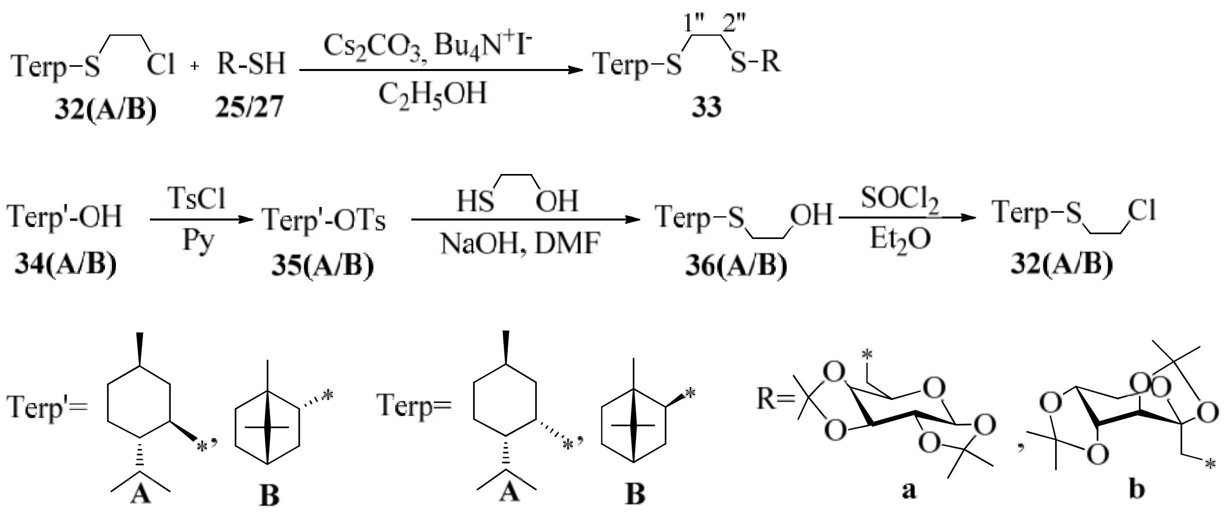
4 Синтез бис-сульфидов с терпеновым и моносахаридным фрагментами

В дисульфидах два атома серы связаны непосредственно друг с другом, а в случае их разделения каким-либо спейсером образуется новый вид дисеросодержащих соединений, так называемые бис-сульфиды. Наиболее удобным спейсером является бисметиленовый (этановый) мостик.

Молекулярную сборку бис-сульфидов **33** с этановым спейсером, содержащих с одной стороны терпеновый (неоментановый или изоборнановый) фрагмент, а с другой стороны моносахаридный (диацетонгалакто- и диацетонфруктопиранозный), проводили реакцией терпеновых сульфанилэтилхлоридов **32A** и **32B** с моносахаридными тиолами **25** и **27** в разных комбинациях с использованием каталитической системы Cs_2CO_3 /$Bu_4N^+I^-$ в кипящем этаноле (схема 9). Независимо от моносахаридной составляющей выходы бис-сульфидов были максимальными с неоментановым фрагментом – 98% и минимальными с изоборнановым и диацетонфруктопиранозным фрагментом – 63%.

Терпенилсульфанилэтилхлориды **32** получены из *L*-ментола **34A** и (–)-борнеола **34B** через тозилаты **35(A/B)** и спирты **36(A/B)** (схема 9). В спектрах ЯМР ^{13}C хлоридов **32** наблюдаются сдвиг сигнала углерода метиленовой группы, связанной непосредственно с атомом хлора, в сторону сильного поля на ~ 17 м.д. по сравнению с сигналами аналогичных атомов в спиртах **36(A/B)**. Причем сигналы протонов при $C^{2''}$ спиртов **36** и хлоридов **32** практически не изменяют значения химических сдвигов.

Схема 9



В спектрах ^{1}H ЯМР бис-сульфидов **33** по сравнению с соответствующими им хлоридами **32(A/B)** сигналы протонов при $C^{2''}$ (3.60–3.69 м.д.) смещаются в сторону сильного поля (2.60–2.94 м.д.), а в спектрах ^{13}C ЯМР сигнал атома $C^{2''}$

сдвигается в область сильного поля на ~ 10 м.д. В NOESY-спектрах сохраняются кросс-пики, характерные как для терпеновых, так и для защищенных моносахаридных фрагментов.

5 Мембранопротекторные и антиоксидантные свойства серосодержащих монотерпеноидов с моносахаридными фрагментами

Наличие в структуре полученных соединений одного или двух атомов серы, способных вступать в реакции окисления, может придавать соединению антиоксидантные свойства, обусловленные антипероксидной активностью серосодержащих групп. Поэтому, в данной работе было проведено исследование токсичности, мембранопротекторных и антиоксидантных свойств полученных сероорганических соединений различной структуры в концентрации 100 мкМ для сульфидов/сульфоксидов и 10 мкМ для дисульфидов и бис-сульфидов в системе *in vitro* на модели H_2O_2–индуцированного гемолиза эритроцитов крови лабораторных мышей[2].

Поскольку токсичность соединений способна существенно ограничить их дальнейшее использование, предварительно оценивали их гемолитическую активность. Она была выявлена для трех сульфидов – **5**, **8** и **12,** которые оказались высокотоксичными по отношению к эритроцитам крови млекопитающих в концентрации 100 мкМ. Среди исследованных дисульфидов в концентрации 10 мкМ гемолитическая активность была выявлена лишь для несимметричных дисульфидов, содержащих неоментильный **29Aa**, **29Ab** и изоборнильный **29Bb** фрагменты.

Затем была проведена оценка мембранопротекторной и антиоксидантной активности группы соединений – сульфидов и сульфоксидов в концентрации 100 мкМ. Наиболее высокие мембранопротекторная и антиоксидантная активности в исследуемой группе сульфидов и сульфоксидов отмечены для соединений на основе галакто- и фруктопиранозы – **13**, (*R*)-**19**, (*S*)-**20**, (*R*)-**20**, (*S*)-**21**. У соединений **18,** (*R*)-**22** и (*S*)-**22** статистически значимая мембранопротекторная активность в условиях H_2O_2-индуцированного гемолиза эритроцитов в концентрации 100 мкМ не была выявлена. Таким образом, способность данных соединений защищать клетки в условиях острого окислительного стресса зависела от строения углеводного фрагмента: сульфиды и сульфоксиды с галакто- и фруктопиранозным фрагментами

[2] Исследования проводились в ФГБУН Институте биологии Коми НЦ УрО РАН в ЦКП «Молекулярная биология», к.б.н., с.н.с. Шевченко Оксаной Георгиевной.

оказались более активными по сравнению с соединениями с глюкопиранозным фрагментом.

Далее, как и в случае моносеросодержащих соединений, был проведен скрининг биологической активности (мембранопротекторной, антиоксидантной) полученных дисульфидов в концентрации 10 мкМ. Концентрация была уменьшена в 10 раз по сравнению с предыдущим экспериментом, для того чтобы снизить гемолитическую активность конъюгатов. С использованием данной модельной системы показано, что мембранопротекторная активность полученных дисульфидов зависит от структуры обоих заместителей, как терпенового, так и моносахаридного. Наибольшую активность показали дисульфиды, имеющие в составе *цис*-миртанильный (**C**)[3], миртенильный (**D**) и неоментильный (**A**) фрагменты, при этом активность соединений с галактопиранозным несколько выше, чем у аналогичных структур с фруктопиранозным фрагментом. Для симметричных дисульфидов, не имеющих моносахаридные фрагменты, наибольшая активность выявлена у соединений, содержащих *цис*-миртанильный, миртенильный и изоборнильный (**B**) фрагменты. Низкая активность в данной модельной системе отмечена у дисульфидов различной структуры, содержащих *транс*-вербенильный (**E**) фрагмент.

При исследовании бис-сульфидов **33** в качестве соединений сравнения были взяты ранее полученные сульфид **5** и дисульфид **29Aa** с неоментановым и диацетонгалактопиранозным фрагментами. Данное сравнение было сделано с целью выявления зависимости мембранопротекторной и антиоксидантной активности от количества и расположения атомов серы в молекуле.

Анализ данных выявил, что введение мостика -CH_2-CH_2- между атомами серы приводит к снижению токсичности бис-сульфидов по сравнению с дисульфидами, не содержащими подобный фрагмент. В условиях окислительного стресса, индуцированного гидроксильным радикалом, бис-сульфиды с галактозным фрагментом (**a**) отличаются более выраженной мембранопротекторной активностью относительно соответствующих по структуре соединений, содержащих фруктозный фрагмент (**b**). Соответствующая закономерность была выявлена нами и при анализе мембранопротекторной активности дисульфидов, синтезированных ранее, и не содержащих спейсера между атомами серы.

---

[3] см. схему 8

Для соединений, содержащих неоментановый и галактозный фрагменты, показано, что на мембранопротекторную и антиоксидантную активности при прочих равных условиях оказывает влияние также число атомов серы в молекуле и наличие спейсера между ними. Наиболее активным оказался бис-сульфид **33Aa**, содержащий два атома серы, разделенные спейсером -CH_2-CH_2-, что справедливо для данной клеточной модельной системы при индукции острого окислительного стресса как гидроксильным, так и пероксильным радикалами.

Соединения, проявившие наибольшую мембранопротекторную активность, не только защищали клетки от гемолиза, но и статистически значимо ингибировали накопление вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ТБК-АП)[4] в суспензии эритроцитов, что подтверждает наличие у исследуемых соединений антиоксидантной активности в данной модельной системе.

Выводы

1. Впервые осуществлен синтез сульфанильных производных на основе неоментантиола и *D*-галактозы, *D*-глюкозы и *D*-фруктозы с изопропилидензащищенными ОН-группами. Проведено снятие изопропилиденовой защиты ОН-групп с сульфидов с галакто- и фруктопиранозным фрагментами с образованием новых водорастворимых производных фруктопиранозы и галактопиранозы с неоментансульфанильным фрагментом в 1 и 6 положениях соответственно.

2. Проведено окисление сульфидов, содержащих неоментановый и моносахаридный (галакто- и фруктопиранозный, глюкофуранозный) фрагменты, различными окислителями до сульфоксидов. Установлено, что использование ахиральных окислителей (*m*-CPBA, TBHP, CHP) приводит к образованию смеси сульфоксидов с более высокими выходами (40–84%), чем использование хиральной каталитической системы Больма.

3. Выявлено влияние структуры сульфида и окислителя на конфигурацию образующихся сульфоксидов. Так, окисление сульфидов *мета*-хлорпероксибензойной кислотой в качестве преобладающего диастереомера дает сульфоксиды с (*R*)-конфигурацией атома серы, так же как окисление сульфида с глюкофуранозным фрагментом *трет*-бутилгидропероксидом. В

[4] Активные продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой

случае окисления сульфидов кумилгидропероксидом и сульфидов с галакто- и фруктопиранозным фрагментами *трет*-бутилгидропероксидом преобладающие сульфоксиды имеют (*S*)-конфигурацию.

4. Показано, что окисление смеси различных терпеновых и ацетонзащищенных моносахаридных тиолов иодом приводит к преимущественному образованию несимметричных дисульфидов (51–90%).

5. Установлено, что в условиях окислительного стресса, индуцированного гидроксильным радикалом, соединения с галактозным фрагментом отличаются более выраженной мембранопротекторной активностью относительно соответствующих по структуре соединений, содержащих фруктозный и глюкозный фрагменты.

6. Разработана схема получения бис-сульфидов, содержащих неоментановый или изоборнановый фрагменты, с одной стороны, и глюко-, фруктопиранозный, с другой. Выявлено влияние количества атомов серы и их взаимного расположения в соединении на мембранопротекторную и антиоксидантную активности. Так, бис-сульфид, обладающий этановым мостиком между атомами серы, показал б*о*льшую активность по сравнению с соответствующими сульфидом и дисульфидом.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК

1. Пестова С.В., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез и асимметрическое окисление тиогликозидов на основе неоментантиола и *α*-*D*-галактозы // *ЖОрХ*. 2013. – Т. 49. – Вып. 3. – С. 379-386.
2. Пестова С.В., Изместьев Е.С., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез и окисление тиогликозидов на основе неоментантиола, *D*-глюкозы и *D*-фруктозы. // *ЖОрХ*. 2014. – Т. 50. – Вып. 5. – С. 684-690.
3. Пестова С.В., Изместьев Е.С., Шевченко О.Г., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез и мембранопротекторные свойства новых дисульфидов с монотерпеновыми и углеводными фрагментами. // *Известия РАН. Серия химическая*. 2015. – № 3. – С. 723-731.
4. Пестова С.В., Изместьев Е.С., Шевченко О.Г., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез и мембранопротекторные свойства серосодержащих монотерпеноидов с моносахаридными фрагментами. // *Вестник РФФИ*. 2016. – № 1 (89). – С. 13-17.

Другие публикации

5. Пестова С.В., Изместьев Е.С., Шевченко О.Г., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез и мембранопротекторные свойства новых серосодержащих монотерпеноидов с

моносахаридными фрагментами. // Ежегодник Института химии Коми НЦ УрО РАН 2015. – 2016. – С. 49-51.

6. Пестова С.В. Синтез бис-сульфидов с монотерпеновыми и моносахаридными фрагментами. // Ежегодник Института химии Коми НЦ УрО РАН 2015. – 2016. – с. 80-82.
7. Пестова С.В., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез сульфинилсодержащих производных неоментантиола и α-*D*-галактозы // *Тезисы докладов II Всероссийской молодежной научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов»*. – Сыктывкар. – 2012. – С. 50.
8. Пестова С.В., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез серосодержащих производных неоментантиола и *α-D*-галактозы // *Тезтисы докладов XV молодежной школы-конференции по органической химии*. – Уфа. – 2012. – С. 212.
9. Пестова С. В., Судариков Д.В. Синтез сульфинилсодержащих производных неоментантиола и β-*D*-фруктозы // *Тезисы докладов XII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и нанотехнологиям «Менделеев-2013»*. – С-Петербург. – 2013. – С. 322.
10. Пестова С.В., Судариков Д.В. Синтез серосодержащих производных неоментантиола, 10-меркаптоизоборнеола и моносахаридов // *Материалы докладов II Всероссийской молодежной научной конференции «Молодежь и наука на Севере» (в 2-х томах). Том II.* – Сыктывкар. – 2013. – С. 50.
11. Пестова С.В., Изместьев Е.С., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез и окисление сульфидов на основе неоментантиола и моносахаридов. // *Тезисы докладов VIII Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ»*. – Калининград. – 2013. – С. 177.
12. Рубцова С.А., Демакова М. Я., Пестова С.В., Судариков Д.В., Изместьев Е.С., Шевченко О.Г., Кучин А.В. Синтез и ассиметрическое окисление монотерпеновых сульфидов. // *Тезисы докладов VIII Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ»*. – Калининград. – 2013. – С. 194.
13. Пестова С.В., Изместьев Е.С. Синтез дисульфидов с терпеновыми и углеводными фрагментами α-*D*-галактозы // *Тезисы докладов IV Всероссийской молодежной научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов»*. – Сыктывкар. – 2014. – С. 130.
14. Пестова С.В., Изместьев Е.С., Шевченко О.Г., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез и антиоксидантные свойства серосодержащих производных монотерпеноидов с моносахаридными фрагментами // *Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Химия и фармокология растительных веществ»*. – Сыктывкар. – 2014. – С. 159.
15. Рубцова С.А., Судариков Д.В., Изместьев Е.С., Пестова С.В., Демакова М.Я., Шевченко О.Г., Кучин А.В. S, O,N – содержащие монотерпеноиды: синтез и мембранопротекторная активность // *Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Химия и фармокология растительных веществ»*. – Сыктывкар. – 2014. – С. 172.
16. Пестова С.В., Изместьев Е.С., Шевченко О.Г., Рубцова С.А., Кучин А.В. Получение и антиоксидантные свойства серосодержащих монотерпеноидов с моносахаридными

фрагментами // *Тезисы докладов II Всероссийской конференции «Фундаментальная гликобиология»*. – Саратов. – 2014. – С. 48.

17. Пестова С.В., Изместьев Е.С., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез серосодержащих монотерпеноидов с моносахаридными фрагментами // *Тезисы докладов XVII Международной школы-конференции по органической химии. Уральский научный форум: Современные проблемы органической химии*. – Екатеринбург. – 2014. – С. 50.
18. Пестова С.В. Синтез *бис*-сульфидов с неоментильным и моносахаридными фрагментами // *Тезисы докладов V Всероссийской молодежной научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов»*. – Сыктывкар. – 2015. – С. 125-126.
19. Пестова С.В., Изместьев Е.С., Шевченко О.Г., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез и мембранопротекторные свойства серосодержащих монотерпеноидов с моносахаридными фрагментами // *Тезисы докладов IX Всероссийской научной конференции с междуранодным участием и школы молодых ученых «Химия и технология растительных веществ»*. – Москва. – 2015. – С. 140.
20. Пестова С.В., Изместьев Е.С., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез бис-сульфидов на основе монотерпеноидов и моносазаридов // *XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 5 т. Т. 4. Медицинская химия: фундаментальные и прикладные аспекты: тез. докл.* – Екатеринбург: Уральское отделение Российской академии наук. – 2016. – С. 534.
21. Рубцова С.А., Судариков Д.В., Изместьев Е.С., Лезина О.М., Гребёнкина О.Н., Гырдымова Ю.В., Пестова С.В., Кучин А.В. Сера-, Кислород- и азотсодержащие моно- и сесквитерпеноиды: ассиметрический синтез и физиологическая активность // *XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 5 т. Т. 1. Фундаментальные проблемы химической науки: тез. докл.* – Екатеринбург: Уральское отделение Российской академии наук. – 2016. – С. 305.

Выражаю благодарность своему научному руководителю д.х.н. ***Светлане Альбертовне Рубцовой*** и *член-корр. РАН* ***Александру Васильевичу Кучину*** *за руководство и постоянную поддержку в проведении данной работы, а также к.х.н.* ***Евгению Сергеевичу Изместьеву*** *за помощь в выполнении данной работы и к.б.н.* ***Оксане Георгиевне Шевченко*** *за проведение биоиспытаний. Автор приносит искреннюю благодарность сотрудникам лаборатории физико-химических методов анализа Е.Н. Зайнуллиной, И.Н. Алексееву, С.П. Кузнецову, Е.У. Ипатовой за регистрацию данных ЯМР- и ИК-спектроскопии, а также Смолевой С.Л. за получение данных элементного анализа.*

Исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии Коми НЦ УрО РАН. Работы по выявлению биологической активности проводились в Центре коллективного пользования «Молекулярная биология» Института биологии Коми НЦ УрО РАН.