

Э. Г. Мамедбейли (д.х.н., проф.), Г. Э. Гаджиева (к.х.н., доц.),
И. Г. Аюбов (д.х.н., доц.), С. В. Исмаилова (докторант)

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОТЕРПЕНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Институт нефтехимических процессов им. акад. Ю.Г. Мамедалиева
Министерства науки и образования Азербайджана,
лаборатория «Исследование антимикробных свойств и биоповреждений»
Республика Азербайджан, AZ 1025, г. Баку, пр. Ходжалы, 30; e-mail: gulsum.mete@mail.ru

E. H. Mammadbayli, G. A. Hajiyeva, I. H. Ayyubov, S. V. Ismayilova

SYNTHESIS, PROPERTIES AND APPLICATION FIELDS OF HINDERED MONOTERPENES AND ITS DERIVATIVES

Y. H. Mamedaliyev's Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education
30, Khojaly ave. 30, AZ1025, Baku, Republic of Azerbaijan; e-mail: gulsum.mete@mail.ru

Монотерпены являются весьма интересным и важным классом органических соединений, находящихся широкого практического применения. В обзоре представлены наиболее основные представители монотерпенов, показаны основные методы получения этих соединений, описаны их физико-химические свойства, а также отмечены основные направления применения монотерпенов и их производных. Рассмотрены основные представители монотерпеноидов, а также показаны результаты собственных исследований авторов статьи, осуществленные в этой области на примере ментола и его функционально-замещенных производных.

Ключевые слова: биологические активные соединения; камфора; карен; карвон; лимонен; ментол; мирцен; монотерпеноиды; монотерпены; сабинен.

Monoterpenes are a very interesting and important class of organic compounds that find wide practical application. In the presented work, we consider the most basic representatives of monoterpenes, show the main methods for obtaining these compounds, describe their physicochemical properties, and also note the main areas of application of monoterpenes and their derivatives. In addition, the main representatives of monoterpenoids are considered, and the results of the authors' own research carried out in this area using menthol and its functionally substituted derivatives as an example are shown.

Key words: biologically active compounds; camphor; carvone; limonene; menthol; monoterpenes; monoterpenoids; myrcene; karen; sabinen.

Терпены представляют собой класс углеводородов общей формулы $(C_5H_8)_n$ и являются производными изопрена $CH_2=C(CH_3)-CH=CH_2$. В больших количествах терпены содержатся в хвойных растениях и являются основным компонентом смол. Терпены классифицируют по числу изопреновых звеньев, образующих углеродный скелет молекулы: гемитерпены C_5H_8 , монотерпены (терпены) $C_{10}H_{16}$, сесквитерпены (полутерпены) $C_{15}H_{24}$, дитерпены $C_{20}H_{32}$.

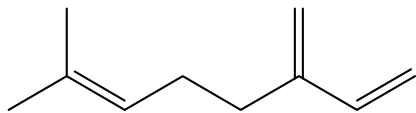
Терпены с большим количеством конденсированных молекул (изопреновых звеньев) образуют каучук и смолы: тритерпены $C_{30}H_{48}$, тетратерпены $C_{40}H_{64}$, политерпены $(C_5H_8)_n$ при $n > 8$.

В настоящей работе представлены результаты исследований в области синтеза, изучения свойств и областей применения монотерпенов, которых часто называют просто терпенами.

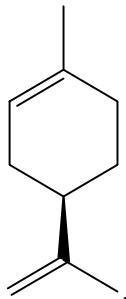
Монотерпены состоят из двух изопреновых единиц и имеют молекулярную формулу $C_{10}H_{16}$. Они могут быть линейными (ациклическими) или содержать кольца (моно- и бициклические). Модифицированные монотерпены, содержащие кислородную функциональность или лишённые метильной группы, называются монотерпеноидами. Они весьма разнообразны и находят широкое применение в фармацевтической, косметической, сельскохозяйственной и пищевой отраслях промышленности.

Дата поступления 28.12.24

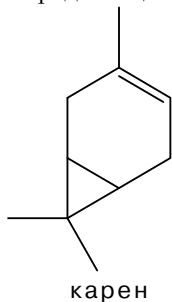
Примером ациклических монотерпенов может служить мирцен:



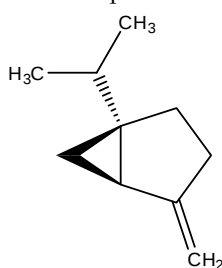
Среди моноциклических терпенов особо следует выделить лимонен



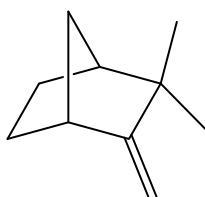
а среди бициклических монотерпенов:



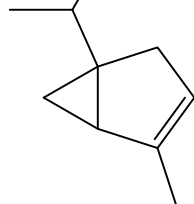
карен



сабинен

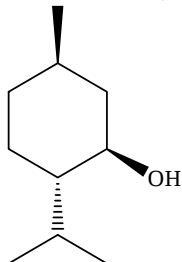


камфен

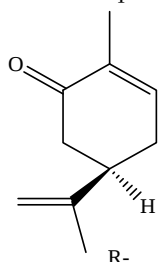


туйен

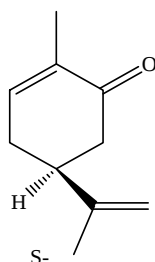
К моноциклическим терпеноидам относятся:



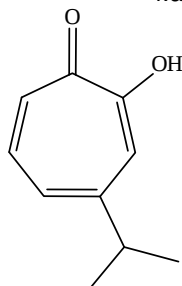
ментол



карвон R-

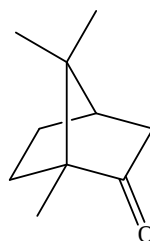


S-

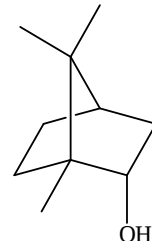


хинокитиол

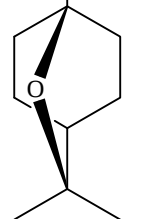
Представителями бициклических монотерпеноидов являются:



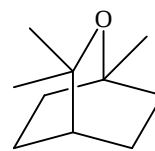
камфора



борнеол



эвкалиптол



аскаридол

Монотерпены содержатся в эфирных маслах, извлеченных из растений, включая фрукты, овощи, специи и травы^{1,2}. Эти соединения вносят вклад во вкус и аромат растения, из которого они извлечены. Монотерпены синтезируются монотерпенсазами с использованием геранилпирофосфата (GPP) в качестве субстрата. GPP также является предшественником в синтезе фарнезилпирофосфата (FPP) и геранилгеранилпирофосфата (GGPP) – двух важных соединений в клеточном метаболизме животных, растений и дрожжей. Монотерпениклязы производят циклические монотерпены по многоступенчатому механизму, включающему универсальный промежуточный продукт (терпинильный катион), который может быть преобразован в несколько соединений. Экспериментальные исследования с использованием моделей рака у животных продемонстрировали, что некоторые монотерпены обладают антиканцерогенными свойствами на клеточном и молекулярном уровне. Таким образом, монотерпены можно рассматривать как эффективные и нетоксичные противоопухолевые средства, которые могут стать новым классом противораковых препаратов.

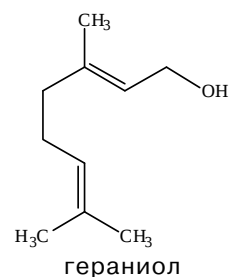
Монотерпены являются крупнейшим классом вторичных метаболитов растений³ и являются ключевыми ингредиентами в разработке и производстве новых биологически активных соединений. Алифатические, моноциклические и бициклические монотерпены, такие как гераниол, тимол, мирталь, пинен, камфора, борнеол и их модифицированные структуры обладают противовоспалительной, противомикробной, противосудорожной, анальгезирующей, противовирусной, противораковой, противотуберкулезной и антиоксидантной активностью³.

В работе ⁴ рассмотрено применение подходов синтетической биологии к проектированию производства монотерпенов/монотерпеноидов и возможности открытия новых каталитических строительных блоков, их ускоренной сборки в функциональные пути, общие стратегии диверсификации продукции и новые методы оптимизации производительности до экономически жизнеспособных уровней. Вместе эти новые инструменты позволяют быстро создавать микробные производственные системы для широкого спектра монотерпенов и их производных для разнообразных промышленных применений.

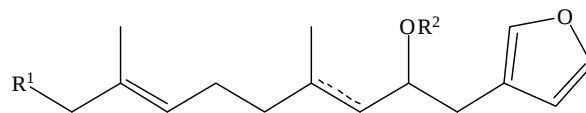
Показано ⁵, что монотерпены и их производные играют важную роль в создании новых биологически активных соединений, в том числе лекарственных препаратов. Представлены данные о различных видах биологической активности монотерпенов и их производных, включая анальгезирующее, противовоспалительное, противосудорожное, антидепрессивное, противоальцгеймеровское, противопаркинсоническое, противовирусное и антибактериальное действие. Поиск новых потенциальных лекарственных средств среди производных монотерпенов открывает большие перспективы для лечения различных патологий. Особое внимание уделено влиянию абсолютной конфигурации монотерпенов и монотерпеноидов на их активность.

Монотерпены сохраняют идеальное сочетание структурного разнообразия, хиральности и огромного природного изобилия ⁶. Используемые в течение многих лет в общем синтезе природных соединений и других целевых молекул, они заняли прочное положение в современном органическом синтезе. В работе ⁶ проанализированы легкодоступные хиральные строительные блоки, полученные из монотерпенов, которые успешно использовались для введения стереогенных центров в сложные органические молекулы.

Гераниол и фуран являются структурными фрагментами, которые проявляют противообращающую активность. Авторами работы ⁷ были разработаны и синтезированы гибридные молекулы монотерпена и фурана с потенциально повышенной противообращающей активностью. Показано, что синтетические гибриды проявили противообращающую активность против циприсовых личинок усонного рачка *Balanus (Amphibalanus) amphitrite* со значениями EC₅₀ 1.65–4.70 мкг/мл. Эта активность выше, чем у гераниола и эталонного фуранового соединения. Этот подход гибридизации для повышения противообращающей активности полезен и может быть также распространен на другие активные структурные единицы.



гераниол



гибридные молекулы монотерпена и фурана

В работе ⁸ изопрен использовался для создания различных монотерпеноидов посредством нуклеофильной ароматизации монотерпенов при каскадном катализе никелем и иодом. Показано, что масла хвойных и лимонных деревьев могут быть конвергентно преобразованы в желаемые монотерпеноиды. Проведены предварительные механистические исследования для получения информации о пути реакции. Два типа циклических монотерпенов могут быть соответственно введены в два аналогичных гетероцикла посредством ортогональной функционализации C–H, и различные гибридные терпенилиндолы программно собираются из обильных блоков C₅ или C₁₀. Это не только способствует высокой хемо-, регио- и окислительно-восстановительной селективности преобразования изопрена, но и обеспечивает дополнительный подход к созданию неприродных монотерпеноидов.

Монотерпены привлекают все большее внимание как перспективные исходные материалы для синтеза мономеров (мет)акрилата. В обзоре ⁹ рассматриваются синтез, полимеризация и различные применения монотерпеновых (мет)акрилатов и дается всесторонний обзор прогресса в этой области за последние десятилетия. Обсуждаются различные синтетические пути и методы, подчеркивается адаптивность монотерпенов в качестве исходных материалов. Различные свойства материалов, обусловленные различными химическими структурами, рассматриваются в контексте различных методов полимеризации. Демонстрируется потенциал адаптации свойств полимеров путем выбора соответствующих мономеров и методов полимеризации. Выделен широкий спектр применений таких полимеров, включая их использование в клеях, покрытиях, биомедицинских материалах и т.д. Представлены инновационные приложения, чтобы подчеркнуть практическую значимость этих материалов в различных отраслях промышленности, открываются перспек-

тивные возможности разработки экологически чистых и высокопроизводительных полимерных материалов.

Монотерпеновые тиолы являются одним из классов натуральных ароматизаторов, которые придают запах цитрусовым, винограду, суслу и вину, черной смородине и гуаве и используются в качестве ароматизаторов в пищевой и парфюмерной промышленности ¹⁰. Синтетические монотерпеновые тиолы нашли применение в асимметрическом синтезе в качестве хиральных вспомогательных веществ, дериватирующих агентов и лигандов для металлокомплексного катализа и органокатализаторов. Поскольку монотерпены и монотерпеноиды являются возобновляемым источником, появляются тенденции к использованию монотерпеновых тиолов в качестве мономеров для получения новых типов зеленых полимеров. Известно также, что монотерпеновые тиопроизводные обладают антиоксидантной, антикоагулянтной, противогрибковой и антибактериальной активностью.

Сообщается ¹¹, что полиолы и полиакрилаты имеют широкий спектр применения в синтезе полимеров в качестве мономеров, инициаторов или строительных блоков в различных типах реакций полимеризации. С постоянно растущей потребностью в снижении глобальной зависимости от ископаемого топлива поиск биооснованных/возобновляемых источников для этих соединений в настоящее время имеет решающее значение. В этой работе алкеновые фрагменты обычных, распространенных терпенов функционализируются посредством окисления для расширения «инструментария» биооснованных диолов и триолов. Эти полиольные соединения легко преобразуются в соответствующие диакрилаты, полученные из терпенов, с использованием мягких условий. В качестве доказательства концепции продемонстрировано, что эти момеры могут использоваться в аза-полимеризациях Михаэля, образуя новые (био)разлагаемые поли- β -аминоэфиры.

Монотерпены, полученные из различной биомассы, представляют собой важную платформу для синтеза ароматизаторов, промежуточных продуктов и фармацевтических препаратов. В работе ¹² обсуждаются преобразования терпенов с основным акцентом на гетерогенном катализе, подчеркивающим аспекты зеленой химии и зеленой химической инженерии. Выделены наиболее важные реакции, включая окисление, эпоксицирование, гидроформилирование, циклоприсоединение CO_2 , изомеризацию, конденсацию и однореакторный синтез (например, tandemные и телескопические реакции), с использованием гетерогенных каталитических путей.

Аддукт реакции мирцена с бензолсульфинилхлоридом был преобразован в 1,2-эпоксимирицен; его катионная 5-экзоциклизация дала ($\pm$)-хмелевой эфир, имеющий скелет типа иридана. Эффективные синтезы фуранотерпенового периллена и некоторых функционализированных циклопентаноидных монотерпенов, региоизомерных иридоидов, были разработаны с использованием серосодержащих производных гераниола, легко доступных из того же аддукта в синтетической последовательности, включая реакцию Пуммерера и анионную циклизацию ¹³.

В статье ¹⁴ показано, что монотерпены могут найти применение в качестве передового биотоплива. Авторы намеревались создать платформу производства монотерпенов, специфичную для *Saccharomyces cerevisiae*, и определили, что последовательный механизм реакции дрожжевой фарнезилдифосфатсинтазы Erg20p является важным фактором, ограничивающим выход монотерпенов. Чтобы преодолеть это препятствие, авторы сконструировали Erg20p в геранилдифосфатсинтазу и добились значительного увеличения титров монотерпенов. Для дальнейшего улучшения производства авторы преобразовали сконструированную геранилдифосфатсинтазу в доминантную отрицательную форму, чтобы снизить способность эндогенного Erg20p функционировать как фарнезилдифосфатсинтаза, не отменяя полностью биосинтез стероидов. Слияние синтетического доминантно-негативного варианта Erg20p с терпенсинтазой в сочетании с инженерией штамма дрожжей еще больше улучшило выход монотерпена и достигло общего 340-кратного увеличения выхода сабинена по сравнению с исходным штаммом. Описанная в работе конструкция может быть легко включена в любой специализированный штамм дрожжей, в то время как разработанные плазмидные векторы и гетерозиготный штамм дрожжей с делецией ERG20 также могут использоваться в качестве системы *plug-and-play* для характеристики фермента и выяснения пути монотерпена.

Растительные монотерпеноиды со структурным разнообразием широко применяются в пищевой промышленности, косметике, фармацевтике и биотопливе ¹⁵. Из-за сильной зависимости от географического положения и сезонного годового роста растений сельскохозяйственное производство монотерпеноидов менее эффективно. Химический синтез также неэкономичен из-за его высокой стоимости и загрязнения. В последнее время развивающаяся синтетическая биология позволяет инженерным микробам обладать большим потенциалом для производства растительных монотерпеноидов. Как ациклические, так и циклические

монотерпеноиды были синтезированы из ферментативных сахаров путем гетерологической реконструкции путей биосинтеза монотерпеноидов у микробов. Действуя как каталитические шаблоны, растительные монотерпеновые синтазы (MTPS) осуществляют сложный контроль над производством монотерпеноидов. Большинство растительных MTPS обладают широкими свойствами субстрата или продукта и демонстрируют функциональную пластичность. Таким образом, селективность субстрата, результаты продуктов или ферментативная активность могут быть достигнуты путем мутаций активного сайта и замены доменов растительных MTPS. Это делает пластичную инженерию перспективным способом создания MTPS для эффективного производства природных и неприродных монотерпеноидов на фабриках микробных клеток.

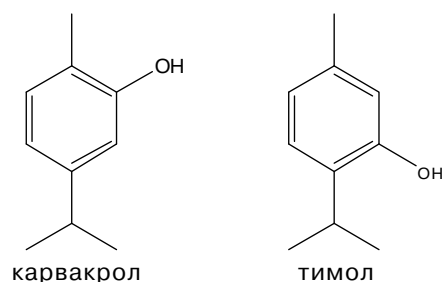
В работе¹⁶ сообщается о производстве монотерпенов, которые являются компонентом цветочного аромата в вине, штаммами дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Терпены, которые являются типичными компонентами эфирных масел цветов и фруктов, также присутствуют в виде свободных и гликозилированных конъюгатов среди вторичных метаболитов некоторых сортов винограда *Vitis vinifera*. Следовательно, когда эти соединения присутствуют в вине, они считаются происходящими из винограда, а не из ферментации. Показано, что биосинтез монотерпенов *S. cerevisiae* в отсутствие предшественников, полученных из винограда, имеет *de novo* происхождение в штаммах винных дрожжей. Более высокая концентрация усваиваемого азота увеличила накопление линалоола и цитронеллола. Микроаэробные условия по сравнению с анаэробными благоприятствовали накоплению терпенов в ферменте. Количество линалоола, вырабатываемого некоторыми штаммами *S. cerevisiae*, может иметь сенсорное значение в производстве вина. Эти неожиданные результаты обсуждаются в связи с известным путем биосинтеза стеролов и альтернативным путем биосинтеза терпенов, ранее не описанным у дрожжей.

Патенты^{17, 18} описывают процесс получения монотерпена и/или его производных, включающий следующие этапы: а) предоставление микроорганизма-хозяина, генетически сконструированного для экспрессии бактериальной монотерпенсидазы (mTS); б) контакт геранилпирофосфата (GPP) с указанным бактериальным mTS для получения указанного монотерпена и/или его производных. Изобретение также относится к микроорганизму для использования при получении монотерпена и/или его производных и рекомбинантному микроорганизму, адаптированному для проведения этапа преобразования геранилпиро-

фосфата (GPP) в монотерпен и/или его производные путем экспрессии бактериальной mTS. Было показано, что он производит 1,8-цинеол (эвкалиптол) с использованием 1,8-цинеолсинтазы и производит линалоол с использованием линалоолсинтазы, оба из *Streptomyces clavuligerus*.

Бесклеточные системы, предназначенные для выполнения сложных химических преобразований биомассы в биотопливо или товарные химикаты, становятся многообещающими альтернативами метаболической инженерии живых клеток. В работе¹⁹ авторы проектируют систему, состоящую из 27 ферментов для преобразования глюкозы в монотерпены, которая генерирует как НАД(Ф)Н, так и АТФ в модифицированном модуле распада глюкозы и использует оба кофактора для создания терпенов. Различные монотерпены производятся путем изменения фермента терпенсидазы. Система стабильна для производства лимонена, пинена и сабинена и может работать непрерывно в течение как минимум 5 дней после однократного добавления глюкозы. Авторы получают выходы конверсии >95% и титры >15 г/л. Титры на порядок превышают пределы клеточной токсичности и, таким образом, их трудно достичь с помощью систем на основе клеток. В целом эти результаты подчеркивают потенциал подходов синтетической биохимии для производства биохимических веществ.

В работе²⁰ был разработан новый привитой хитозановый наногель с 3,4-метилendioксикоричной кислотой с целью инкапсуляции монотерпенов карвакрола и тимола с целью разработки материала, который можно использовать для борьбы с грибом *Microsporum canis*. Эффективность инкапсуляции наногеля показала инкапсулирующую способность 12.9% карвакрола и 13.3% тимола. В водной среде наногель с соответствующими инкапсулированными монотерпеновыми маслами был способен образовывать стабильные наночастицы. Наногели хитозан-g-3,4-метилendioксикоричная кислота-карвакрол и хитозан-g-3,4-метилendioксикоричная кислота-тимол продемонстрировали противогрибковый потенциал против грибка *Microsporum canis*, будучи способными ингибировать рост мицелия на 100.0 и 93.13% соответственно.



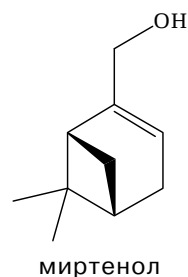
Разработан оригинальный синтез структуры дигидророзефурана, соединения, предположительно идентифицированного в *Artemisia pallens* и *Tagetes mendocina* ²¹. Ключевыми этапами в пяти-этапном синтезе с общим выходом 36% являются аллилирование линейного альдегида по типу Барбье, опосредованное CrTi(III)Cl_2 , и образование 2,5-дигидрофуранового каркаса через циклизацию, опосредованную Ag(I) . Ни один из представленных спектральных данных для дигидророзефурана не соответствует данным синтетического продукта, что позволяет предположить, что выделенное соединение из *Tagetes mendocina* на самом деле является природным продуктом розиридолом, в то время как реальная структура продукта из *Artemisia pallens* остается неизвестной.

Авторы работы ²² отмечают, что гетерогенные золотые катализаторы проявляют активность в превращениях монотерпенов и монотерпеноидов, природных органических соединений, извлеченных из растений, чьи превращения производят вещества, имеющие применение в тонком органическом синтезе, фармацевтике, косметике, сельском хозяйстве, полимерной и пищевой промышленности. Описываются превращения монотерпенов (α -пинена и лимонена) и монотерпеноидов (эпоксида α -пинена, эпоксида вербенола, миртенола, нопола, периллилового спирта, гераниола, нерола, карвеола, цитронеллола, изоборнеола, борнеола, ментола, изопулегола, цитронеллала, оксима карвона и 2-адамantanола), посредством окисления, гидрирования, изомеризации и аминирования на гетерогенных катализаторах на основе золота.

Эпоксидирование монотерпенов, α -пинена, β -пинена, лимонена, α -терпинена и (*R*)-карвона проводилось путем *in situ* производства пероксикислоты, а не прямого добавления такого дорогого и сложного в обращении химиката ²³. Предыдущие отчеты показали использование металлических катализаторов с высокими выходами, в то время как методологии без катализаторов при высокой температуре показали выходы ниже 30%. Авторы сообщают о методологии, которая производит пероксиуксусную кислоту *in situ*, давая до 75% чистого эпоксида при комнатной температуре без использования катализаторов. Продукты были проанализированы с помощью газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС), а структуры были охарактеризованы с помощью ЯМР ^1H и ^{13}C .

В работе ²⁴ авторы сообщают о хемоселективном синтезе нескольких важных, климатически значимых нитратов изопрена с использованием нитрата серебра для опосредования замены «галогенида на нитрат». Используя легкодоступные ис-

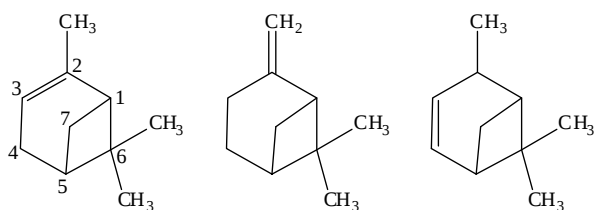
ходные материалы, реагенты и химию Хорнера-Уодсворта-Эммонса, был осуществлен синтез легко разделяемых, синтетически универсальных «ключевых строительных блоков» (*E*)- и (*Z*)-3-метил-4-хлорбут-2-ен-1-ола, а также (*E*)- и (*Z*)-1-((2-метил-4-бромбут-2-енилокси)метил)-4-метоксибензола с использованием доступных «готовых» материалов. Используя их реакционную способность, авторы изучили их способность подвергаться реакции замещения «аллильный галогенид на аллильный нитрат», которая, как продемонстрировали авторы работы, генерирует (*E*)- и (*Z*)-3-метил-4-гидроксипут-2-енилнитрат, а также (*E*)- и (*Z*)-2-метил-4-гидроксипут-2-енилнитраты («изопреннитраты») с общим выходом 66–80 %. С помощью экспериментов NOESY было установлено выяснение конфигурации двойной связи углерод-углерод в очищенных изопреннитратах. Далее, иллюстрируя химию замещения «галогенид на нитрат», авторы описывают прямое превращение (1*R*,2*S*)-(-)-миртенолбромид в ранее неизвестный монотерпennenитрат (1*R*,2*S*)-(-)-миртенолнитрат.



Синтез и изучение новых областей применения монотерпенов также рассматривались в работах ^{25, 26}.

Эфирные масла, полученные путем гидроdistилляции из образцов прополиса, произведенного в трех регионах штата Риу-Гранди-ду-Сул в Бразилии, были проанализированы с помощью CG, CG-MS и хиральной фазовой газовой хроматографии (CPGC) ²⁷. Эти анализы показывают наличие образцов с повышенным содержанием эфирного масла по сравнению с растениями. Полученные выходы составили до 3.8%. Образцы показали схожий состав с преобладанием монотерпенов α -пинена (57–63 %), β -пинена (12.5–30.8 %) и лимонена (1.5–11.2 %). При хиральном анализе этих компонентов наблюдались изменения в энантиомерном избытке изомеров α -пинена и лимонена в зависимости от исходного местоположения образца, уже при хиральном анализе β -пинена были обнаружены только повышенные избытки энантиомера с (-) конфигурацией. Антимикробная активность сырого эфирного масла была проанализирована против пяти бактерий. Наилуч-

ший результат был получен против золотистого стафилококка.



изомеры пинена

Описано первое применение тиол-кислородного соокисления 1,5-диенов для получения 6-членных кольцевых эндопероксидов²⁸. Обработка *S*-(-)-лимонена и родственных монотерпенов PhSH, дикислородом и радикальным инициатором с последующим селективным восстановлением промежуточных гидропероксид-эндо-пероксидов дала 4,8-диметил-4-фенилтиометил-2,3-диоксацикло[3.3.1]нонан-8-олы.

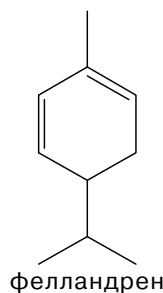
Камфора и карвон проявляют широкий спектр биологической активности, что определяет перспективность их использования в качестве платформы для функционализации с целью получения аналогов как потенциальных лекарственных средств. Функционализация камфоры и карвона часто связана с изменением скелета молекул или их фрагментацией. Поэтому в современной медицинской химии востребованы исследования, направленные на разработку эффективных подходов к синтезу полусинтетических производных камфоры и карвона с сохранением нативного каркаса, демонстрирующих высокую биологическую активность. Целью работы²⁹ стал синтез новых пропилильных аналогов камфоры и карвона, а также их конъюгатов с моно- и дисахаридами с помощью Cu-катализируемого циклоприсоединения ацетиленов и азидов (Cu-AAC). Алкилирование камфоры и карвона пропаргилбромидом в присутствии основания $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2\text{-Et}_3\text{B}$ в 1,2-диметоксиэтаноле (ДМЭ) при комнатной температуре обеспечивает получение целевых продуктов с выходами 69 и 47 % соответственно. Гликозилазиды получены реакцией перацетилированных сахаров с триметилсилилазидом в присутствии SnCl_4 . Синтез 1,2,3-триазилилгликоконъюгатов камфоры и карвона с моно- и дисахаридами осуществлялся через катализируемое Cu(I) 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к ацетиленам (CuAAC) в присутствии Cu и $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Структуры синтезированных соединений определены методом ЯМР. Новые пропилилзамещенные камфора и карвон, а также их 1,2,3-триазилилгликоконъюгаты могут быть использованы в качестве перспективных строительных блоков для медицинской химии.

Показано³⁰, что полиолы и полиакрилаты имеют широкий спектр применения в синтезе полимеров в качестве мономеров, инициаторов или строительных блоков в различных типах реакций полимеризации. С постоянно растущей потребностью в снижении глобальной зависимости от ископаемого топлива поиск биооснованных/возобновляемых источников для этих соединений в настоящее время имеет решающее значение. В этой работе алкеновые фрагменты обычных, распространенных терпенов функционализируются посредством окисления для расширения «инструментария» биооснованных диолов и триолов. Эти полиольные соединения легко преобразуются в соответствующие диакрилаты, полученные из терпенов, с использованием мягких условий. В качестве доказательства концепции продемонстрировано, что эти мономеры могут использоваться в аза-полимеризациях Михаэля, образуя новые (био)разлагаемые поли-β-аминоэфиры.

Довсходовый гербицид цинметилин является производным бензильного эфира монотерпена 1,4-цинеола. Ранее было обнаружено, что другие кислородсодержащие монотерпены (карвон, цитронеллол, фенхон, гераниол и пулегон) подавляют прорастание и рост нескольких видов сорняков, проявляя при этом низкую фитотоксичность по отношению к сое³¹. Производные бензильного эфира этих кислородсодержащих монотерпенов были синтезированы и исследованы на предмет довосходовой и послевсходовой активности по отношению к кукурузе, сое, пшенице и бархатцам. Бензильный пулегиловый эфир проявил наибольшую довосходовую активность при внесении непосредственно в почву, полностью подавляя всходы пшеницы и бархатцев при норме 1.0 кг/га, одновременно снижая всхожесть сои на 80%. Несколько бензильных эфиров были более ингибирующими удлинением корешков бархатных листьев по сравнению с цинметилином, но менее ингибирующими удлинением корешков кукурузы и пшеницы в биопробах в чашках Петри. Несколько бензильных эфиров проявили ограниченную послевсходовую активность при применении в дозе 1.0 кг/га к сеянцам тестовых видов через 10 дней после появления всходов. Производные бензильного эфира продемонстрировали измененную селективность и чувствительность по сравнению с исходными соединениями и цинметилином.

Авторы работы³² идентифицировали ген *cis*-пренилтрансферазы, нерилдифосфатсинтазы 1 (NDPS1), который экспрессируется в железистых трихомах культивируемого томата (*Solanum lycopersicum*) сорта M82 типа VI и кодирует фермент, который катализирует образование нерилдифосфата из изопентенилдифосфата и димети-

лаллидифосфата. МРНК для гена терпенсинтазы, фелландренсинтазы 1 (PHS1), также была идентифицирована в этих железах. Он кодирует фермент, который использует нерилдифосфат для производства β -фелландрена в качестве основного продукта, а также ряда других монотерпенов. Профиль монотерпенов, продуцируемых PHS1, идентичен монотерпенам, обнаруженным в железах типа VI. PHS1 и NDPS1 картируются на хромосоме 8, а присутствие сегмента хромосомы 8, полученного из *Solanum pennellii* LA0716, вызывает преобразование из монотерпенового паттерна железы M82 в паттерн, характерный для растений LA0716. Данные показывают, что в железах томата нерилдифосфат служит предшественником синтеза монотерпенов.

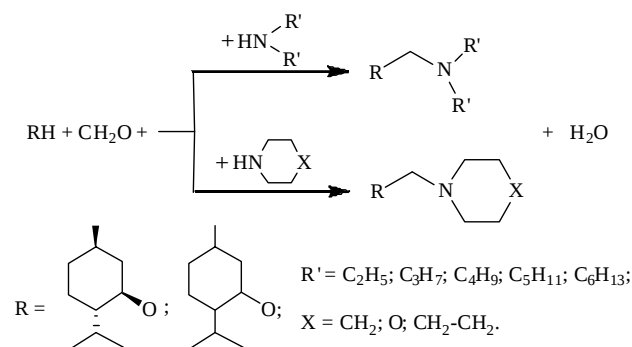


Эффективный и свободный от кислоты Бренстеда путь синтеза монотерпеновых эфиров был разработан с использованием SnBr_2 в качестве недорогого и коммерчески доступного катализатора³³. Этот процесс состоит из синтеза α -терпинилалкиловых эфиров в катализируемых SnBr_2 реакциях α -пинена с алкиловыми спиртами. Каталитическая активность различных солей олова(II) была оценена и сравнена с активностью других гомогенных кислот Льюиса и Бренстеда в реакциях этерификации α -пинена с метиловым спиртом. SnBr_2 был наиболее активным и селективным катализатором по отношению к α -терпинилметиловому эфиру. Бромид олова(II) является водостойкой кислотой Льюиса, которая высту-

пает в качестве эффективного, простого и дешевого катализатора. Было исследовано влияние основных параметров реакции, включая концентрацию SnBr_2 , температуру и время реакции. Также были изучены различные спирты и монотерпены. Было оценено влияние природы субстрата на селективность реакции.

Применение монотерпенов в различных областях и сферах производственной деятельности также было исследовано в работах^{34, 35}.

В наших работах были исследованы реакции Дильса-Альдера, приводящие к синтезу терпенов и их производных³⁶. Среди основных представителей монотерпенов и их производных – монотерпеноидов наши исследования были непосредственно связаны с ментолом. Ментол имеет 8 структурных изомеров, среди которых наиболее практически важными являются *d*-, *l*- и *dl*-изомеры. В работах^{37–39} указанные соединения были использованы в качестве исходных реагентов в трехкомпонентной реакции Манниха с целью получения рацемических и оптически активных аминотоксипроизводных, содержащих ментольный фрагмент.



Показано сравнение биологически активных свойств синтезированных оснований Манниха в зависимости от формы использованного изомера ментола. Определены основные направления полученных соединений и показана возможность их применения в качестве антимикробных препаратов.

Литература

1. Loza-Tavera H. Monoterpenes in Essential Oils / In book: Chemicals via Higher Plant Bioengineering. – 2000. – Pp.214-217.
2. Loza-Tavera H. Monoterpenes in Essential Oils. Biosynthesis and Properties // Adv. Exp. Med. Biol. – 1999. – V.464. – Pp.49-62.
3. Zielinska-Blajet M., Feder-Kubis J. Monoterpenes and Their Derivatives-Recent Development in Biological and Medical Applications // Inter. J. Mol. Sci. – 2020. – V.21, №19. – Pp.7078-7089.
4. Zebec Z., Wilkes J., Jervis A., Scrutton N. Towards synthesis of monoterpenes and derivatives using synthetic biology // Current Opinion in Chemical Biology. – 2016. – V.34. – Pp.37-43.

References

1. Loza-Tavera H. [Monoterpenes in Essential Oils]. In book «Chemicals via Higher Plant Bioengineering», 2000, pp.214-217.
2. Loza-Tavera H. [Monoterpenes in Essential Oils. Biosynthesis and Properties]. Adv. Exp. Med. Biol., 1999, vol.464, pp.49-62.
3. Zielinska-Blajet M., Feder-Kubis J. [Monoterpenes and Their Derivatives-Recent Development in Biological and Medical Applications]. Inter. J. Mol. Sci., 2020, vol.21, no.19, pp.7078-7089.
4. Zebec Z., Wilkes J., Jervis A., Scrutton N. [Towards synthesis of monoterpenes and derivatives using synthetic biology]. Current Opinion in Chemical Biology, 2016, vol.34, pp.37-43.

5. Salakhutdinov N.F., Volcho K.P., Yarovaya O.I. Monoterpenes as a renewable source of biologically active compounds // *Pure and Applied Chemistry*. – 2017. – V.1, №9. – Pp.109-116.
6. Pacula-Miszewska A., Obieziurska-Fabisiak M., Scianowski J. Monoterpenes as Chiral Building Blocks / In book: *Chiral building blocks in asymmetric synthesis - synthesis and applications*. – 2022. – 204 p.
7. Takamura H., Kinoshita Y., Yorisue T., Kadota I. Chemical synthesis and antifouling activity of monoterpene-furan hybrid molecules // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2023. – V.21, №3. – Pp.632-638.
8. Zhang W-S., Ding W., Yang Y., Song T. Nucleophilic aromatization of monoterpenes from isoprene under nickel/iodine cascade catalysis // *Nature Communications*. – 2023. – V.14. – Pp.7087-7093.
9. Obermeier F., Hense D., Stockmann P., Strube O. Syntheses and polymerization of monoterpene-based (meth)acrylates: IBO(M)A as a relevant monomer for industrial applications // *Green Chemistry*. – 2024. – V.26, №8. – Pp.4387-4416.
10. Sudarikov D.V., Nikitina L.E., Rollin P., Izmaytyev E.S. Monoterpene Thiols: Synthesis and Modifications for Obtaining Biologically Active Substances // *Inter. J. Mol. Sci.* – 2023. – V.4, №21. – Pp.15884-15899.
11. Fowier H., O'Brien D., Keddie D., Alexander C. Oxidation of Monoterpenes to Form Diols and Triols: A Versatile Toolbox for Polymer Synthesis // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – 2023. – V.224, №8. – Pp.2200446-2200457.
12. Sanchez-Velandia J.E., Gallejo-Villada L.A., Maki-Arvela P. Upgrading biomass to high-added value chemicals: synthesis of monoterpenes-based compounds using catalytic green chemical pathways // *Catalysis Reviews*. – 2023. – №3. – Pp.210-226.
13. Veselovsky V.V., Moiseyenko A.M. A short synthesis of some monoterpenoids from the adduct of myrcene with benzenedulfinyl chloride // *Russian Chemical Bulletin*. – 1993. – V.42. – Pp.102-106.
14. Iqnea C., Pontini M., Maffei M., Makris A. Engineering Monoterpene Production in Yeast Using a Synthetic Dominant Negative Geranyl Diphosphate Synthase // *ACS Synth. Biol.* – 2014. – V.3, №5. – Pp.298-306.
15. Dengwei L., Zetian Q., Qiao J., Zhao G-R. Plasticity engineering of plant monoterpene synthases and application for microbial production of monoterpenoids // *Biotechnology for Biofuels*. – 2021. – V.14. – Pp.147-156.
16. Carrau F., Medina K., Boido E., Farina L. De novo synthesis of monoterpenes by *Saccharomyces cerevisiae* wine yeasts // *FEMS Microbiology Letters*. – 2005. – V.243, №1. – Pp.107-115.
17. Patent №2018142109A1 WO. Process of producing monoterpenes / Karrupiah V., Leferink N., Scrutton N. // Опу́бл. 26.01.2018.
18. Patent №20210238640A1 US. Process of producing monoterpenes / Karrupiah V., Leferink N., Scrutton N. // Опу́бл. 23.04.2021.
19. Korman I.P., Opgenorth P., Bowie J. A synthetic biochemistry platform for cell free production of monoterpenes from glucose // *Nature Communications*. – 2017. – V.8. – Pp.15526-15529.
20. Ladeira G., Barbosa S., Pinto Rocha N., Soares I. Grafted chitosan nanogel with 3,4-methylenedioxy-cinnamic acid: synthesis, characterization and application in the encapsulation of monoterpenes with
5. Salakhutdinov N.F., Volcho K.P., Yarovaya O.I. [Monoterpenes as a renewable source of biologically active compounds]. *Pure and Applied Chemistry*, 2017, vol.1, no.9, pp.109-116.
6. Pacula-Miszewska A., Obieziurska-Fabisiak M., Scianowski J. [Monoterpenes as Chiral Building Blocks]. In book «*Chiral building blocks in asymmetric synthesis – synthesis and applications*», 2022, 204 p.
7. Takamura H., Kinoshita Y., Yorisue T., Kadota I. [Chemical synthesis and antifouling activity of monoterpene-furan hybrid molecules]. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2023, vol.21, no.3, pp.632-638.
8. Zhang W-S., Ding W., Yang Y., Song T. [Nucleophilic aromatization of monoterpenes from isoprene under nickel/iodine cascade catalysis]. *Nature Communications*, 2023, vol.14, pp.7087-7093.
9. Obermeier F., Hense D., Stockmann P., Strube O. [Syntheses and polymerization of monoterpene-based (meth)acrylates: IBO(M)A as a relevant monomer for industrial applications]. *Green Chemistry*, 2024, vol.26, no.8, pp.4387-4416.
10. Sudarikov D.V., Nikitina L.E., Rollin P., Izmaytyev E.S. [Monoterpene Thiols: Synthesis and Modifications for Obtaining Biologically Active Substances]. *Inter. J. Mol. Sci.*, 2023, vol.24, no.21, pp.15884-15899.
11. Fowier H., O'Brien D., Keddie D., Alexander C. [Oxidation of Monoterpenes to Form Diols and Triols: A Versatile Toolbox for Polymer Synthesis]. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2023, vol.224, no.8, pp.2200446-2200457.
12. Sanchez-Velandia J.E., Gallejo-Villada L.A., Maki-Arvela P. [Upgrading biomass to high-added value chemicals: synthesis of monoterpenes-based compounds using catalytic green chemical pathways]. *Catalysis Reviews*, 2023, no.3, pp.210-226.
13. Veselovsky V.V., Moiseyenko A.M. [A short synthesis of some monoterpenoids from the adduct of myrcene with benzenedulfinyl chloride]. *Russian Chemical Bulletin*, 1993, vol.42, pp.102-106.
14. Iqnea C., Pontini M., Maffei M., Makris A. [Engineering Monoterpene Production in Yeast Using a Synthetic Dominant Negative Geranyl Diphosphate Synthase]. *ACS Synth. Biol.*, 2014, vol.3, no.5, pp.298-306.
15. Dengwei L., Zetian Q., Qiao J., Zhao G-R. [Plasticity engineering of plant monoterpene synthases and application for microbial production of monoterpenoids]. *Biotechnology for Biofuels*, 2021, vol.14, pp.147-156.
16. Carrau F., Medina K., Boido E., Farina L. [De novo synthesis of monoterpenes by *Saccharomyces cerevisiae* wine yeasts]. *FEMS Microbiology Letters*, 2005, vol.243, no.1, pp.107-115.
17. Karrupiah V., Leferink N., Scrutton N. [Process of producing monoterpenes]. Patent WO no.2018142109A1, 2018.
18. Karrupiah V., Leferink N., Scrutton N. [Process of producing monoterpenes]. Patent US no.20210238640A1, 2021.
19. Korman I.P., Opgenorth P., Bowie J. [A synthetic biochemistry platform for cell free production of monoterpenes from glucose]. *Nature Communications*, 2017, vol.8, pp.15526-15529.
20. Ladeira G., Barbosa S., Pinto Rocha N., Soares I. [Grafted chitosan nanogel with 3,4-methylenedioxy-cinnamic acid: synthesis, characterization and application in the encapsulation of monoterpenes with

- antifungal properties // *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*.– 2024.– V.73, №6.– Pp.405-416.
21. Torres-Garcia I., Lopez-Martinez J., Lopez-Domene R., Munoz-Dorado M. Enantioselective total synthesis of putative dihydrorosefuran, a monoterpene with an unique 2,5-dihydrofuran structure // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*.– 2022.– V.18.– Pp.1264-1269.
 22. Becerra J-A., Perez O., Villa A.L. Transformation of monoterpenes and monoterpenoids using gold-based heterogeneous catalysts // *Brazilian Journal of Chemical Engineering*.– 2020.– V.37, №1.– Pp.1-27.
 23. Bermudez J., Rojas G., Benitez R., Franco J. Easy Epoxidation of Monoterpenes from Common Starting Materials // *J. Braz. Chem. Soc.*– 2020.– V.31, №5.– Pp.14-28.
 24. Bew S., Hiatt-Gipson G., Mills G., Reeves C. Efficient syntheses of climate relevant isoprene nitrates and (1R,5S)-(-)-myrtenol nitrate // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*.– 2016.– V.12.– Pp.1081-1095.
 25. Geron Ch., Rasmussen R., Amts R., Guenther A. A review and synthesis of monoterpene speciation from forests in the United States // *Atmospheric Environment*.– 2000.– V.34.– Pp.1761-1781.
 26. Thomas A.F. The use of monoterpenes to synthesize complex cyclic structures // *Pure and Applied Chemistry*.– 1990.– V.62, №7.– Pp.1369-1372.
 27. Simionatto E., Facco J., Morel A., Giacomelli S. Chiral analysis of monoterpenes in volatile oils from propolis // *J. Chil. Chem. Soc.*– 2012.– V.57, №3.– Pp.1240-1243.
 28. Bachi M., Korshin E. Thiol-oxygen cooxidation of monoterpenes. Synthesis of endoperoxides structurally related to antimalarial yingzhaosu A // *Synlett*.– 1998.– №2.– Pp.122-124.
 29. Gubaidullin R.R., Perfilova Y.A., Parfenova L.V. Synthesis of Novel Propynyl Monoterpene Analogues and their Conjugates with β -D-Glucopyranosides // *Current Organic Chemistry*.– 2024.– V.28, №4.– Pp.298-304.
 30. Fowler H.R., O'Brien D.M., Keddie D.J., Alexander, C., Irvine D. J. Oxidation of Monoterpenes to Form Diols and Triols: A Versatile Toolbox for Polymer Synthesis // *Macromolecular Chemistry and Physics*.– 2023.– V.224, №8.– Pp.446-452.
 31. Vaughin S., Spencer G. Synthesis and Herbicidal Activity of Modified Monoterpenes Structurally Similar to Cinmethylin // *Weed Science*.– 1996.– V.44, №1.– Pp.7-11.
 32. Schillmiller A., Schauvinhold I., Larson M., Pichersky E. Monoterpenes in the glandular trichomes of tomato are synthesized from a neryl diphosphate precursor rather than geranyl diphosphate // *Proceedings of the National Academy of Science of USA*.– 2009.– V.106, №26.– Pp.10865-10870.
 33. da Silva M., Viana L., Teixeira M. SnBr_2 -catalyzed highly selective synthesis of alkyl ethers from monoterpenes // *Compte Rendus. Chimie*.– 2020.– V.23, №1.– Pp.93-103.
 34. Speziati M., Monteiro A. Synthesis of imidazole-derived ionic liquids from monoterpenes by Means of the Sonogashira reaction // *Synthesis*.– 2012.– V.44.– Pp.3505-3511.
 35. Chernyshov V.V., Popadyuk I.I., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F. [Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds Obtained from Monoterpenes or Their Derivatives: Synthesis and antifungal properties]. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 2024, vol.73, no.6, pp.405-416
 21. Torres-Garcia I., Lopez-Martinez J., Lopez-Domene R., Munoz-Dorado M. [Enantioselective total synthesis of putative dihydrorosefuran, a monoterpene with an unique 2,5-dihydrofuran structure]. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2022, vol.18, pp.1264-1269.
 22. Becerra J-A., Perez O., Villa A.L. [Transformation of monoterpenes and monoterpenoids using gold-based heterogeneous catalysts]. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 2020, vol.37, no.1, pp.1-27.
 23. Bermudez J., Rojas G., Benitez R., Franco J. [Easy Epoxidation of Monoterpenes from Common Starting Materials]. *J. Braz. Chem. Soc.*, 2020, vol.31, no.5, pp.14-28.
 24. Bew S., Hiatt-Gipson G., Mills G., Reeves C. [Efficient syntheses of climate relevant isoprene nitrates and (1R,5S)-(-)-myrtenol nitrate]. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2016, vol.12, pp.1081-1095.
 25. Geron Ch., Rasmussen R., Amts R., Guenther A. [A review and synthesis of monoterpene speciation from forests in the United States]. *Atmospheric Environment*, 2000, vol.34, pp.1761-1781
 26. Thomas A.F. [The use of monoterpenes to synthesize complex cyclic structures]. *Pure and Applied Chemistry*, 1990, vol.62, no.7, pp.1369-1372.
 27. Simionatto E., Facco J., Morel A., Giacomelli S. [Chiral analysis of monoterpenes in volatile oils from propolis]. *J. Chil. Chem. Soc.*, 2012, vol.57, no.3, pp.1240-1243.
 28. Bachi M., Korshin E. [Thiol-oxygen cooxidation of monoterpenes. Synthesis of endoperoxides structurally related to antimalarial yingzhaosu A]. *Synlett*, 1998, no.2, pp.122-124.
 29. Gubaidullin R.R., Perfilova Y.A., Parfenova L.V. [Synthesis of Novel Propynyl Monoterpene Analogues and their Conjugates with β -D-Glucopyranosides]. *Current Organic Chemistry*, 2024, vol.28, no.4, pp.298-304.
 30. Fowler H.R., O'Brien D.M., Keddie D.J., Alexander, C., Irvine D. J. [Oxidation of Monoterpenes to Form Diols and Triols: A Versatile Toolbox for Polymer Synthesis]. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2023, vol.224, no.8, pp.446-452.
 31. Vaughin S., Spencer G. [Synthesis and Herbicidal Activity of Modified Monoterpenes Structurally Similar to Cinmethylin]. *Weed Science*, 1996, vol.44, no.1, pp.7-11.
 32. Schillmiller A., Schauvinhold I., Larson M., Pichersky E. [Monoterpenes in the glandular trichomes of tomato are synthesized from a neryl diphosphate precursor rather than geranyl diphosphate]. *Proceedings of the National Academy of Science of USA*, 2009, vol.106, no.26, pp.10865-10870.
 33. da Silva M., Viana L., Teixeira M. [SnBr_2 -catalyzed highly selective synthesis of alkyl ethers from monoterpenes]. *Compte Rendus. Chimie*, 2020, vol.23, no.1, pp.93-103.
 34. Speziati M., Monteiro A. [Synthesis of imidazole-derived ionic liquids from monoterpenes by Means of the Sonogashira reaction]. *Synthesis*, 2012, vol.44, pp.3505-3511.
 35. Chernyshov V.V., Popadyuk I.I., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F. [Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds Obtained from Monoterpenes or Their Derivatives: Synthesis and

35. Chernyshov V.V., Popadyuk I.I., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F. Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds Obtained from Monoterpenes or Their Derivatives: Synthesis and Properties // *Topics in Current Chemistry*. – 2022. – №5. – Pp.311-317.
36. Аюбов И.Г., Гаджиева Г.Э. Реакции Дильса-Альдера в синтезе терпенов и их производных // *Баш. хим. ж.* – 2022. – Т.29, №3. – С.5-10.
37. Мамедбейли Э.Г., Исмайлова С.В., Кочетков К.А., Гаджиева Г.Э., Ибрагимли С.И. Синтез и исследование антимикробных свойств хиральных аминометоксипроизводных *l*-(–)-ментола на основе вторичных аминов // *ЖОрХ.* – 2019. – Т.55, №11. – С.1695-1702.
38. Исмайлова С.В. Синтез и сравнительное изучение биологической активности аминометоксипроизводных *dl*- и *l*-ментола // *Нефтепереработка и нефтехимия.* – 2019. – №11. – С.24-30.
39. Мамедбейли Э.Г., Исмаилова С.В., Гаджиева Г.Э., Ибрагимли С.И., Назаров И.Г. Синтез аминометоксипроизводных *l*-(–)-ментола // *Chemical Problems.* – 2017. – V.15, №3. – Pp.271-275.
- Properties]. *Topics in Current Chemistry*, 2022, no.5, pp.311-317.
36. Ayubov I.G., Gadzhieva G.E. *Reaktsii Dil'sa-Al'dera v sinteze terpenov i ikh proizvodnykh* [Diels-Alder reactions in the synthesis of terpenes and their derivatives]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal] 2022, vol.29, no.3, pp.5-10.
37. Mamedbeyli E.G., Ismaylova S.V., Kochetkov K.A., Gadzhieva G.E., Ibragimli S.I. *Sintez i issledovaniye antimikrobnnykh svoystv khiral'nykh aminometoksiproizvodnykh l-(–)-mentola na osnove vtorichnykh aminov* [Synthesis and study of antimicrobial properties of chiral aminomethoxy derivatives of *l*-(–)-menthol based on secondary amines]. *Zhurnal organicheskoy khimii* [Journal of Organic Chemistry], 2019, vol.55, no.11, pp.1695-1702.
38. Ismaylova S.V. *Sintez i sravnitel'noye izucheniye biologicheskoy aktivnosti aminometoksiproizvodnykh dl-i l-mentola* [Synthesis and comparative study of the biological activity of *dl*- and *l*-menthol aminomethoxy derivatives]. *Neftepererabotka i neftekhimiya* [Oil refining and petrochemistry], 2019, no.11, pp.24-30.
39. Mamedbeyli E.G., Ismailova S.V., Gadzhieva G.E., Ibragimli S.I., Nazarov I.G. *Sintez aminometoksiproizvodnykh l-(–)-mentola* [Synthesis of aminomethoxy derivatives of *l*-(–)-menthol]. *Chemical Problems*, 2017, vol.15, no.3, pp.271-275.