Нго Бакопки Бернадетт. Химическая модификация терпенов и терпеноидов растений семейства Asteraceae - путь к созданию новых лекарственных субстанций : диссертация ... кандидата химических наук : 02.00.03.- Казань, 2001.- 125 с.: ил. РГБ ОД, 61 01-2/570-0

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

C:\Users\Pavel\AppData\Local\AppData\Local\Temp\FineReader11.00\media\image1.png

На правах рукописи

НГО БАКОПКИ БЕРНАДЕТТ

Химическая модификация терпенов и терпеноидов растений семейства *Asteraceae* - путь к созданию новых лекарственных субстанций

Специальность 02.00.03 - органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук

Казань - 2001

Научные руководители: Доктор химических наук Профессор В.В.Племенков Кандидат химических наук Р.В .Палей

ВВЕДЕНИЕ

Глава 1

**Химическая и функциональная характеристика терпенов и терпеноидов**

**растений семейства Asteraceae**

1Л. Биосинтетические пути образования гвайянолидов,

[моно- и сесквитерпеноидов 8](#bookmark1)

1. [Распространение и полезные свойства природных азуленов 17](#bookmark4)
2. [Специфические химические свойства азуленовых систем 29](#bookmark6)
3. Методы выделения и идентификации гвайянолидов

и природных азуленов некоторых растений семейства Asteraceae 35

Глава 2

**Функционализация терпеноидов растений семейства Asteraceae - путь к созданию новых биологически активных субстанций**

2Л. Синтетические возможности хамазулена в реакциях

[замещения с серосодержащими реагентами 39](#bookmark11)

1. Присоединений различных функциональных тиолов

к а,(3-ненасыгценной кето-системе природных терпеноидов

на примере (-)-карвона 58

1. [Тиофункционализация а,(3-ненасыщенной кето-системы левоглюкозенона 69](#bookmark18)
2. Окислительно-восстановительные свойства некоторых синтезированных сульфидов гвайянового ряда 81

Г лава З **Экспериментальная часть**

з

[Сбор сырья 93](#bookmark26)

Получение эфирного масла 93

[Хроматография 93](#bookmark28)

[Спектроскопия LH ЯМР, ИК, масс-спектрометрия 94](#bookmark29)

[Получение 1,4-диметил-7-этил-азулена - хамазулена (21) 94](#bookmark30)

Получение дисульфенилхлоридов этилмеркаптана и

метилового эфира тиогликолевой кислоты 95

Получение дисульфидов 1,4-диметил-7-этил азулена (21)

(хамазулена) 95

Получение (алкил-, арил-, гетерил-тио)-3-(1,4-диметил-

7-этил-азуленил-3)-метанов (76-81) 96

Получение 1-(алкил-, арил-, гетерил-тио)-1-

(1,4-диметил-7-этил-азуленил-3)-этанов (83-84) 96

Электрохимическое окисление и восстановление хамазулена (21)

и его сульфидов (69-73,109) 97

Получение *(S)-2-Mermn-(S*)-5 -изопропенил-3 -(Ал килтио)-

циклогексанонов (86-97) 98

[Получение сульфидов (-)-карвона (98 - 100) 98](#bookmark37)

Получение сульфидов (-)-карвона (101-102) 99

[Получение сульфидов левоглюкозенона (109-114) 99](#bookmark38)

Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединений (80) и (105) 100

ТАБЛИЦЫ 102

ВЫВОДЫ 115

ЛИТЕРАТУРА 116

Актуальность темы. В последнее десятилетие химия растительных объектов испытывает стремительный подъем. Использование выделенных из растений и синтезированных аналогов уже достигло трехтысячной отметки.

Всевозрастающее использование в медицине синтетических лекарственных препаратов ставит перед исследователями, работающими в области поиска и создания таких веществ, задачу чрезвычайной важности: эти соединения должны быть безвредны для человека и среды его обитания. Наиболее перспективный путь поиска экологически безопасных физиологически активных соединений - это выделение их из растительного сырья, а также химический синтез аналогов и производных природных соединений. Растительный мир является неиссякаемым источником высокоэффективных биологически активных веществ, прекрасным сырьем для фармацевтической промышленности. В связи с этим в последние годы интерес к растительным препаратам возрос во всем мире. Достаточно отметить, что из всех лекарственных средств, применяемых в медицинской практике, около 35% составляют лечебные субстанции и сырьё на базе высших растений [1]. Так, многие алкалоиды, гликозиды, кумарины, флавоноиды, стерины обладают противовоспалительным, антибактериальным, кардиотоническим,

противоопухолевым, фунгицидным действиями [2,3,4]- Однако, исследования последних лет свидетельствуют о том, что на одно из первых мест в этом отношении выдвигаются природные сесквитерпеноиды. Поскольку полный синтез фармакологически активных соединений этого ряда весьма трудоемок и сложен, поиск и изучение богатых ими растительных объектов остается актуальной задачей. Наиболее перспективны растения семейства Астровые - Asteraceae, которые эволюционно более развиты среди других растительных групп.

Важно отметить необходимость использования экологически чистых методов исследований и создания новых лекарственных веществ. В связи с этим методы ферментативных превращений, как высокоэффективные и экономичные, также становятся привлекательными.

Цель и задачи исследования. По литературным данным, природные терпеноиды являются носителями противовоспалительной, жаропонижающей и антиаллергической активности [5,6]. Эти соединения обнаружены в эфирных маслах некоторых растений семейства Астровые - Asteraceae, таких как Полыни, Ромашки и Тысячелистники. Высокое содержание перспективных терпеноидов отмечено в эфирном масле тысячелистника обыкновенного, произрастающего в Волжско-Камском регионе, что позволяет получать их в количествах, достаточных для предполагаемых химических исследований [7].

Хотя терпеноиды, в частности хамазулен, и обладают значительной фармакологической активностью, исследованиями некоторых авторов показаны:

1. большая противовоспалительная активность их предшественников, имеющего схожий углеродный скелет [8] ;
2. высокая противоязвенная активность ациламино- и сульфонатных производных гвайазулена (гомолога хамазулена) [9];
3. значительная пестицидная активность серопроизводных карена [2];

Это навело на мысль о необходимости химической модификации хамазулена (1,4-диметил-7-эгилазулена) и других терпеноидов с целью получения новых потенциальных биологически активных и лекарственных субстанций [5,10].

Важно отметить, что химические исследования азуленовых систем чаще проводят либо собственно на азулене, либо на гвайазулене (1,4-диметил-7- изопропилазулене) как более дешевом и доступном, но биологически значительно менее активном. Синтез же производных хамазулена практически неописан, за исключением высокоэффективного синтеза его сульфидов. Недавние исследования, проведенные на нашей кафедре, показали, что сульфидные производные хамазулена имеют более низкие значения потенциалов окисления, чем чистый хамазулен. Эти данные говорят о потенциальных био-антиоксидантных свойствах этих производных, а также являются аргументом в пользу необходимости химической модификации.

Кроме того, производные ментановых и других терпеноидов уже известны в качестве широко используемых репеллентов и веществ с пестицидной активностью [2].

Цель исследования. На основании вышесказанного нами было решено предпринять синтез различных производных терпеноидов реакциями электрофильного и нуклеофильного замещения. Кроме того, исследовать растения родов Тысячелистник, Полыни, Ромашки, семейства Asteraceae для нахождения новых терпеноидов и видов, богатых целевыми соединениями - хамазуленом, карвон, сесквитерпеновыми лактонами гвайянового ряда.

Задача. Изучение химических возможностей соединений указанной группы в различных реакциях электрофильного и нуклеофильного замещения, молекулярной конденсации.

Изучаемые явления. Химические превращения природных терпеноидов. Предполагается исследовать поведение данной группы веществ в реакциях электрофильного замещения и нуклеофильного присоединения.

Объект исследования. Терпены и терпеноиды выделеные из растения родов Тысячелистник, Ромашка, Полыни, произрастающие в Волжско-камском регионе России. Природные терпеноиды, которые предполагается получать из природных источников, например, из эфирных масел этих растений.

Методы исследования. Современные методы тонкого органического синтеза. Строение выделенных и синтезированных соединений устанавливаеться с помощью различных физико-химических методов исследования: колебательная спектроскопия в инфракрасной области,

электронная спектроскопия в видимой области света, ядерно-магнитного резонанса высокого разрешения на ядрах протонов и ядрах углерода L, методов рентгеноструктурного анализа и элементного анализа, хромато-масс- спектрометрии.

В первой главе настоящей работы рассмотрен литературный материал по биосинтезу, полезным свойствам и специфическим химическим свойствам азуленовых систем, моно- и сесквитерпенов некоторых растений семейства Asteraceae.

Вторая глава посвящена химической модификации терпеноидов с целью получения полифункциональных серосодержащих соединений обладающих потенциальной биологической активностью.

Экспериментальная часть представлена в третьей главе.

Работа выполнена на кафедре общей и органической химии Казанского государственного медицинского университета по руководством доктора химических наук, профессора В.В.Племенкова и кандидата химических наук Р.В .Палея, была поддержана международной программой INCO-Copemicus грант № 98-0150 и входит в научную тематику кафедры.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что выделенный из природных источников 1,4-диметил-7- этилазулен (хамазулен) является прекрасным синтоном на пути синтеза серосодержащих производных азуленового ряда. Реакциями электрофильного замещения хамазулена с дисульфенилхлоридами, а также с формальдегидом и тиолами, впервые получены дисульфиды и метиленсульфиды хамазулена.
2. Реакциями (-)-Я-карвона с алифатическими, ароматическими, гетероциклическими и функциональными тиолами в условиях катализа карбонатом калия с высокими выходами получены соответствующие производные. Присоединение тиолов при этом проходило по эндоциклической двойной связи (-)-карвона с предпочтительным образованием изомеров с (З)-конфигурацией при С3-атоме, в случае с изопропилмеркаптаном, 2-меркаптоэтанолом, фурфурилмеркаптаном, N- ацетилцистеином, и (^-конфигурацией в случае с гексадецилмеркаптаном и 1,2-этандитиолом.
3. Изучены реакции присоединения различных тиолов к сопряженной системе левоглюкозенона в отсутствии какого-либо катализа. Показано, что присоединение различных тиолов ведет исключительно к продуктам с (R)- конфигурацией.
4. 1,4-диметил-7-этилазулен (хамазулен) и его сульфиды имеют сопоставимые потенциалы окисления с известными природными и синтетическими антиоксидантами, что позволяет рассматривать их как биоантиоксиданты нового типа с очень низкой токсичностью.

Список литературы

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 1993.Т. 1 и 2
2. Героут В. Изопреноиды как природные вещества с многообразными

функциями //Успехи химии.1989. Т. 58. Вып. 10. С. 1763-1774.

1. Вичканова С.А., Адгина В.В., Изосимова С.Б. Антибактериальные и

антифунгинальные свойства природных лактонов //Раст. Ресурсы. 1977. Т. 13. Вып. 3. С.428-435.

1. Kedzia В. Antimicroorganisms activity of ol. Chamomillae and its components

//Herba .pol. 1991.Vol. 37. N 1. P.29-38.

1. Коновалов Д.А.,Коновалова O.A., Челомбитько В.А. Биологически активные

вещества Achillea millefolium L.s.l. //Раст, ресурсы. 1990. Т. 26. Вып. 4. С.598-607.

1. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения ,их химический состав,

использование .Семейство Asteraceae. - JI: Наука. 1993. 425 с.

1. Палей Р.В., Племенков В.В., Артемова Н.П. и др. Химический состав

эфирного масла Achillea millefolium L., полученного методом гидродистилляции//Раст, ресурсы. 1996. Т.32. Вып. 4. С.37-44.

1. Яцюк В.Я. Фармакогностическое исследование растений родов горицвет и

тысячелистник - как источников биологически активных веществ //Автореф. дисс. докт. фарм. наук. М. 1996. 39с.

1. Yanagisawa Т., Wakabayashi S., Tomiyama Т., Yasunami М., Takase К.

Synthesis and Antiulcer Activities of Sodium Azulene Sulfonates //Chem.Pharm.Bull. 1988. Vol. 36. N 6. P. 641-647.

1. Коновалов Д.А. Природные азулены //Раст. Ресурсы. 1995. Т. 31. Вып. 1. С.

101-132.

1. Кагарлицкий А.Д., Адекенов С.М., Куприянов А.Н. Сесквитерпеновые

лактоны растений Центрального Казахстана. Алма-Ата: Наука, КазССР, 1987. 238с.

1. Адекенов С.М., Кагарлицкий А.Д. Химия сесквитерпеновых лактонов.

Алма-Ата: «Гылым». 1990. 212с.

1. Goodwin T.W, Mercer E.I. Introduction to plant biochemistry. 1983. T. 2. P. 42-

105.

1. Dewick P.M . The biosynthesis of C5 -C20 terpenoid compounds //Natural

product reports. 1995. P. 507-534.

1. Ружика JI. Значение теоретической органической химии терпеновых

соединений //Перспективы развития органической химии / Под ред. А.Тодда. М.: Наука. 1959. С.187-222.

1. П . Де Майо. Терпеноиды. М.: Наука, 1963. С. 494.
2. Shalabi A., Verzar-Petri G. Cytological conditions and composition of essential

oil of the Hungarian millefolium herbs //Planta med. 1979. Vol. 36. N 3. P. 291.

1. Verzar-Petri G, Shalabi A.S. Incorporation of radiactivity from sodium acetate -

2- С14 into the volatile oil of Achillea millefolium L. The biosynthesis of certain terpene components //Acta Pharm. Hung. 1977. Vol. 47. P.167-173.

1. Qi Song, Marco L.Gomez-Barrios, Hopper L.E, Martin A.Hjortso, Nikolaus H.

Fisher. Biosynthetic studies of lacturin derivatives in hairy root Cultures of Lactuca florinada//Phytochemistry. 1995. Vol. 40. P. 1659-1665.

1. Wolfgang Eisenreich, Matthias Schwarz, Alain Cartayrade, Duilio Arigoni,

Meinhart H Zenk, Adalbert Bacher. The deoxyxylose phosphate pathbay of terpenoid biosynthesis sn plants and microorganisms //Chemistry & Biology. 1998. Vol. 5. N 9. P 221-233.

1. Nistor C., Popescu H., Cacoveanu A. et al. Contribution to high leve evaluation of

azulenic oils.I. Preparations of ointements useful in the treatment of bums // Stud Univ. Babes-Bolyai. Biol. 1986. Vol. 31. P. 46-51.

1. Verzar -Petri G., Tanias J., Radies L., Ujszaszi K. Separation and identification

of prochamazulenes of Achillea millefolium L.ssp. collina Becker //Herba Hung. 1980. Vol. 19. N 1. P. 105-112.

1. Verzar-Petri G., Cuong B.N. On the quantitative determination of chamazulene and prochamazulenes in essential oils and crude drugs from yarrow (Achillea

sp-Compositae) I. A new colorimetric method for quantitative determination of chamazulene in essential oils //Sci .pharm. 1977. Vol. 45. N 2. P. 25-39.

1. Bergendorff O., Sterner O. The sesquiterpenes of Lactarius delioiosus and

Lactarius deterrimus //Phytochemistry. 1988. Vol. 27. N 1. P.97-100.

1. Гордон М. Азулены //Успехи химии. 1953.Т.22. Вып. 8. С. 948-1001
2. Гордон А. Дж., Форд Р.А. Спутник химика. М.: Мир. 1976. 541 с.
3. Li Michael K.W.,Scheuer P.J. Halogenated blue pigments of deep sea

gorgonarian//Tetrahedron Lett. 1984.Vol. 25. N 6. P. 587-590.

1. Shalabi A, Verzar-Petri G. Cytological conditions and composition of essential

oil of the Hungarian millefolium herbs //Planta med. 1979. Vol. 36. N 3. P.291.

1. Herout V. Uber die prochamazulene //Parfum und kosmetik. 1959. Jg.40. Hf.l.

S.12-14

1. Lemberkovics E.,Verzar-Petri G., Szabo G., Bihari M. Az Artemisia absinthum

L. illolajanak nehany fitokemial sajatsaga//Herba Hungaria. 1982. T.21. N 23. C. 197-215.

1. Bertelli D.J.,Grabtree J.H. Naturally occuring fulvene hydrocarbons //Tetrahedron. 1968. Vol. 24. N 5. P.2079-2089.
2. Горяев М.И., Базалицкая B.C., Поляков П.П. Химический состав полыней.

Алма-Ата, 1962.

1. Рыбалко К.С. О возможности получения гвайазулена из эфирного масла

цитварной полыни //Мед. пром. СССР. 1958. №1. С.26-38.

1. Дембицкий А.Д., Юрина Р.А., Кротова Г.И. Особенности терпеноидного

состава эфирных масел некоторых видов тысячелистника Казахстана и Средней Азии //Основные направления научных исследований по интенсификации эфирномасличного производства // Всесоюз. науч.-техн. совещ.: Тез. докл. и сообщ. 4-го симпоз. По эфирномасличным растениям и маслам (Симферополь, 1-4 октября 1985 г.). Симферополь, 1985. Ч. 2. С.62.

1. Bowden B.F., Coll J.C., Tapiolas D.M. Studies of Australian soft corals. A novel

trisnorsesquiterpene from a cespitularia species and the isolation of guaiazulene from a small blue alcyonium species //Austral. J.Chem. 1983.Vol. 36. N 1. P.221-214.

1. Fraga B.M. Natural sesquiterpenoids //Natural product reports. 1988. P.497-521.
2. Meuche D., Huneck S. Inhaltsstoffe der Moose. II. Azulen aus Calypogeia

trichomanis (L) Corda//Chem.Ber.1966. Jg. 99. Hf. 8. S.2669-2674

1. S.Imre, R.H.Thomson and B. Yalhi. Linderazulene, a new naturally occuring pigment from gorgonian paramuricea chamaeleon //Experientia (Schweiz). 1981. N37. P.442-443.
2. Takeda K., Minato H., Namomoto K. et al. Isolation and synthesis of unjacazulene //J.Chem .Soc. Jap. 1974. P. 3577.
3. Barrero A.G., Sanchez J.F., Molina J. Et al. Guaianolides from Tanacetum

annuum//Phytochemistry. 1990.Vol. 29. N 11. P.3575-3580.

1. Harmon A.D, Weisgraber K.H, Weiss U. Perfomed azulene pigments of Lactarius

indigo fries (Russulaceae, Basidiomycetes) //Experimenta Birkhauser Verlag, Basel (Schweiz). 1980 .Vol. 36.

1. Youngwan Seo, Jung-Rae Rho, Neri Geum, Jong В .Yoon,Jogheo Shin. Isolation

of guaianoid pigments from the Gorgonian Calicogorgia granulosa.//J. Nat. Prod. 1996. Vol. 59. P. 985-986.

1. Masamitsu Ochi, Kumi Kataoka, Akira Tatsukawa, Hiyoshizo Kotsuki, Kozo

Shibata. Gorgiabisazulene and gorgiagallylazulene ,two new guaiazulenoid pigments from a gorgonian Acalycigorgia //Chemistry Letters .1993. PP 2003- 2006.

1. Salvatore de Rosa , Salvatore de Stefano . Guaiane sesquiterpene from Lactarius

sanguifluus.// Phytochemistry ,1987. Vol.26 .N 7. PP 2007-2009.

1. Лекарственные препараты в России. Справочник Видаль. М. 1995.1168с.
2. Попов А.П. Лесные целебные растения. М.: «Экология». 1992. С. 141-143
3. Safayhi Н., Sabieraj J., Sailer E.R., Ammon.H.P.T.Chamazulene: An antioxidant-

type inhibitor of leukotriene B4 formation //Planta Med. 1994.Vol. 60. N 5. P. 410-413.

1. Rekka E A, Kourounakis A P, Kourounakis P N .Investigation of thr effect of

chamazulene on lipid peroxidation and free radical processes //Commun Mol Pathol Pharmacol 1996 .Vol 92.N 3. P 361-364.

1. Kedzia B., Krzyzaniak М., Holdema E. Effect of yarrow essential oil and its

components on pathogenic microorganisms //Herba pol. 1990. Vol. 36. N 3. P. 117-125.

1. Таран Д.Д. Противовоспалительное и анальгетическое действе эфирных

масел некоторых виды полыней, тысячелистника и хамазулена. Проблемы освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока: Тез. Докл. Всесоюз.конф.-Новосибирск. 1983. С.222-223

1. Завражнов В.И., Китаева Р.И., Хмелев К.Ф. Лекарственные растения

Центрального Черноземья. Воронеж. 1977.

1. Горяев М.И., Шарипова Ф.С., Растения, обладающие противоопухолевой

активностью. Алма-Ата, 1983. 174с.

1. Рябчиков О.П., Яцюк В.Я. Действие экстрактов из различных видов рода

Тысячелистник на жизнедеятельность нормальных лимфоцитов и злокачественных клеток человека линий К-502 и МОЛТ-4 //Актуальные проблемы общей и частной патологии. М. 1993. С. 156-158.

1. Назаров-Нагдылов В.Э., Баторова С.М., Лоншакова К.С. Раны и их лечение

в тибетской медицине. Новосибирск: Наука. Сиб.отд-ние, 1990. 192с.

1. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. М.

1989. 151 с.

1. Яцюк В.Я., Губарев Е.Ф., Жигулин В.Ф., Воронова Л.Я. Препарат

тысячелисника обыкновенного для профилактики и лечения дерматозов //Современные вопросы дерматовенерологии. Курск. 1995. С. 160-162.

1. Скоробаготько Т.П. Изучение антимикробных свойств тысячелистника

обыкновенного //Фитонциды, их биологическая роль и значение для медицины и народного хозяйства .- Киев.-1967.-С. 168-170.

1. Takashi Yanagisawa, Kazuhiro Kosakai, Tsuyoshi Tomiyama, Masafumi

Yasunami, Kahei Takase. Studies on anti-ulcer agents. 2. Synthesis and anti­ulcer activities of 6-isopropylazulene-l-sodium sulfonate derivatives *I I* Chem. Pharm. Bull. 1990.Vol.38. N12 . P. 3355-3358.

1. Liang R., Schnepp O. Resonance Raman excitation profiles for azulene //Proc.

5th int. Conf. Raman spectrosc. Freiburg-Breisgau. 1976. S.334-335.

1. Поршнев Ю.Н., Мочалин В.Б., Черкашин М.И. Полициклические

азуленоидные системы//Успехи химии. 1982. Т.51. №11. С. 1897-1934.

1. Поршев Ю.Н.,Чуркина В.А.,Черкашин М.И. Пседоазулены как *к-*

изоэлектронные аналоги азулена //Успехи химии. 1987. Т.56. №1. С.95- 127.

1. К. Hafner, A. Stephan ,C.Bemhard .1961. А. 650 .42.
2. Methoden der organischen chemie. Georg Verlog. Stuttgarthe. Bd5/2c. 1985.

P. 127-418.

1. W. Treibs ,K.Jost.Kurpjun, Grundke. Schroth,1961. B.N94. P.1728.
2. A.G.Anderson, E.J.Cowles, JJ.Tazuma, J.A.Nelson. //J. Am. Chem. Soc.

1955.Vol.77. P. 6321.

1. L.L.Rephlogle, R.M Arluck , K.R.Maynard //J.Org. Chem. 1965. Vol. 30. P.

2715.

1. Палей P.B., Племенков B.B., Лодочникова О.А., Катаева О.Н., Литвинов

И.А. Синтез сульфидов азуленового ряда реакциями хамазулена с сульфенилхлоридами.//ЖОрХ. 2000. Т.36. Вып.12. С.1772-1775.

1. Государственная Фармакопея СССР XI изд. Т. 2. Статья 53. С.325-327.
2. Habil Ch.F., Issac О., Degussa A.G. Preparation of chamomille extracts and

ethereal oils: Пат.Великобритании N 8431046 MKU A 61 K35/78, MK4 A 5 В E ; РЖХ. 1987.7P 614П.

1. Евтушенко А.Д., Смагина T.A., Бекетов Б.Н. Об антимикробной активности

препарата полыни горькой //Реализ.науч.достиж.в практ. Фармации: Тез. Докл. Респ.наук.конф.,16-18 окт.1991. Харьков, 1991.С.225-226.

1. Шафтан Э.А., Михайлова Н.С.Дюбанькова Н.Ф и др. О получении

биологически активных экстратов из Achillea millefolium Е.сжиженными газами // Раст.ресурсы.1981.Т.17, №1. С.105-109.

1. Палей .Р.В. Химический состав эфирного масла Achillea millefolium L. и его

модификация //Автореф.дисс. канд.хим.наук.Казань. 1998.18с.

1. Bachi M.D., Bilokin Y.V., Melman A. //Tetrahedron Letters. 1998. Vol. 39. P.

3035-3038.

1. Shing T.K.M., Lo H.Y., Mak T.C.W. //Tetrahedron. 1999. Vol. 55. P. 4643-4648.
2. Carter R., Hodgetts K., McKenna J., Magnus P., Wren S. //Tetrahedron. 2000.

Vol. 56. N 26. P. 4367-4382.

1. Wattenberg I.W., Sparnins V.L., Barany G. //Cancer Research. 1989. Vol. 49. N
2. P. 2689-2692.
3. Hargreaves M.K., Rabari L.F. //Monatshefte fiir Chemie. 1983. Vol. 114. 195-

209.

1. Моргунова B.A., Никитина JI.E., Племенков B.B., Чугунов Ю.В., Фазлыева

М.Г. //ЖОрХ. 2000. Т 36. Вып. 4. С. 512-514.

1. Koji Okano.,Takashi Ebata.,Koshi Koseki.,Hiroshi Kawakami., Katsuya Matsumoto and Hajime Matsushita. Formal synthesis of (+)- grandisol from levoglucosenone //Chem. Pharm. Bull. 1993 . Vol 41. № 5. P. 861-865.
2. Yvonne Gelas-Mialhe, Jacques Gelas, Danielle Avenel, Rachid Brahmi, Helene

Gillier-Pandraud. Novel routes to branched-chain and amino-sugars from levoglucosenone, a chiral synthon available from cellulose. Structural determination at quaternary carbon atom by x-ray diffraction //Heterocycles. 1986. Vol.24. № 4. P. 931-934.

1. Zbigniew J Witczak., Renu Chhabra., Joanna Chojnacki.C-disaccharides I. Stereoselective approach to (3-(l-4)-3-deoxy-C-disaccharides from levoglucosenone //Tetrahedron Letters. 1997. Vol.38. № 13. P. 2215-2218.
2. Katsuya Matsumoto.,Takashi Ebata.,Koshi Koseki.,Hiroshi Kawakami., Hajime

Matsushita. Synthesis of D-allosan from levoglucosenone //Heterocycles. 1991.Vol.32. № 11. P. 2225-2229.

1. Maria G. Essig. Michael additions of thiols to levoglucosenone //Carbohydrate

research. 1986.-Vol .156. P. 225-231.

1. Alexander J. Blake., Robert O. Gould., Michael Paton., Philip G. Taylor. Stereoselectivity of Grignard reaction involving Levoglucosenone //J. Chem. Res. Miniprint. 1993. Vol.8. P. 1960-1970.
2. Altomare A., Cascarano G., Giacovazzo C. and Viterbo D. //Acta Crystallogr. A., 1991. Vol. 47. № 3. P. 744.
3. Hamilton W. C. //Acta crystallogr. 1965. Vol. 18. № 2. P. 502.
4. Michael H. Gordon. Dietary antioxidants in disease prevention //Natural products

reports . 1996. P.265-273.

1. Вовне В.И. Электронная структура органических соединений по данным фотоэлектронной спектроскопии. М.: Наука, 1991. С 247.
2. Michaelis L. //Cold Spring Harbor.Quant. Biol. 1939.-Vol.7. № 1. Pp. 33-41.
3. Манн Ч., Барнес К. Электрохимические реакции в неводных системах. М.: Химия, 1974. С 351.
4. Given Р.Н., Peover M.N. //Сoil. Czech. Chem.Commun. 1990. Vol. 25. № 12. P.3195-3201.
5. Свободные радикалы в биологии./ Под ред. У. Прайор. М.: Мир, 1979. С 318.
6. Fried J. //Chemical carcinogenesis. New York: Dekker, 1974. P. 197.
7. Правилами сбора и сушки лекарственный растений. - М, 1985.
8. Янилкин В.В., Максимюк Н. И., Струнская Е.И. //Электрохимия. 1996. Т.32. № 1.С. 130-137.
9. Straver L. Н. and Schierbeek A. J. //MolEN. Structure Determination System.Nonius B.V.. 1994 № 1, 2.
10. Spek, A.L.//Acta Crystallogr. (A). 1990, 46, 34-40.
11. Teruo kurihara, Takanori Suzuki, Yuji Shimada, Hiroshi Chiba, Masafumi Yasunami and Al. Electronic structrures and oxidation potentials of some azulene derivatives //Bull.Chem .Soc .Jpn. 1996.Vol.69. P .2003-2008
12. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР. М. 1980.340 с.
13. Поляков П.П. Род тысячелистник - Achillea L. //Флора СССР. М. 1961. Т.
14. С. 78-80.
15. Hochmanova J., Herout V., Sorm F. Isolation and structure of sesquiterpenic lactones from common yarrow (Achillea millefolium L.) //Coll. Chechosl. Chem. Commun. 1961. Vol. 26. N 7. P. 1826-1831.
16. Подымов Ф.И., Суслов Ю.Д. Лекарственные растения Марийской АССР.

Йошкар-Ола. 1990.188с.

1. А. Жунке. Ядерный магнитный резонанс в органической химии. М. Мир. 1974
2. Касымов Ш.З., Сидякин Г.П. Лактоны Achillea millefolium //Хим. природи.

соед. 1977. №6. С.800-802.

1. Falk A.J., Bauer L., Bell C.L. The constituents of the essential oil from Achillea

millefolium L. //Lloydia. 1974. Vol. 37, N 4. P. 598-602.

1. Haggag M.Y., Shalaby A.S., Verzar-petri G. Thin layer and gas- chromatographic studies on the essential oil from Achillea millefolium L. //Planta med. 1975. Bd 27, H. 4. S. 361-366.
2. Казанская Г.Б. Действие настоя тысячелистника на сердечно-сосудистую,

дыхательную и свертывающую системы крови собак //Сб. науч. тр. Андижан, мед. инст-та. 1971. Т. 5. С. 208-211.

1. Tomiyama Т., Yokota М., Wakabayashi S., kosakai К., Yanagisawa Т. Design,

Synthesis, and Pharmacology of З-Substituted Sodium Azulene-1-sulfonates and Related Compounds: Non-Prostanoid Thromboxane Аг Receptor Antagonists //J. Med.Chem. 1993. Vol. 36. N 7. P. 791-80058.

1. Серкеров C.B. Исследование сесквитерпеновых лактонов методом

**13 13**

спектроскопии ЯМР С .Спектры ЯМР С алханина, ацетилартемизина и тауремизина. // Хим.прир. соед. 1982.N 4. С.455-457.

1. Tozyo Takehiko, Yoshimura Yohko,Sakurai Kensuke et. al. Novel antitumor

sesquiterpenoids in Achillea millefolium L. //Chem. and Pharm. Bull. 1994. Vol. 42. N5. P. 1096-1100.

1. Bowden B.F, Coll J.C,Mitchell SJ, Stokie G.J, Blount J.F. New antimalarian

agent from Artemisia annua //Aust.J.Chem. 1978. Vol. 31. P 2039.

1. Della Loggia R, Carle R, Sosa S, Tubaro A. Evaluation of the anti-inflammatory

activity of chamomile preparations : Int . Symp. “Biology and Chemistry of active natural substances”. 1990. Bonn. July 17-22. P.43.

1. Киселева Е.Я., Рыбалко K.C, Лошкарев П.М., Глазова М. В. Изменение

содержание эфирного масла и хамазулена в ромашке аптечной Matricaria chamomilla L. в течение вегетативного периода //Фармация. 1969. № 4. С. 34-39.

1. Атлас ИК-спектров органических соединений, /под ред. Коптюга.- Новосибирск, 1986. - Вып. 35. Будзикевич Г, Джерасси К, Уильямс Д. Интерпретация масс-спетров органических соединений. М : Мир. 1966. 324 с.
2. Джонстон Р. Руководство по масс-спектроскопии для химиков-органиков.

М.: Мир. 1975.237с.

1. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. М: Химия. 1991. 448с.
2. Устюжанини А.А., Коновалов Д. А., Шретер А.И., и др. Содержание хамазуленов в Achillea millefolium L.s.l в европейской части СССР// Раст. Ресурсы. 1987. Т.23. Вып. 3. С. 424-429.
3. Kourounakis А Р, Rekka ЕА ,Kourounakis PN. Effect of guaiazulene on some

cytochrome P 45о activities .Implication in the metabolic activation and hepatotoxicity of paracetamol.// Arch .Pharm .1997.Vol. 330. N 1. P. 7-11.

1. Neubauer O, Fromherz K. //Z. Physiol. Chem. 1910. Vol.70. P. 326.
2. Simon H, Bader J, Gunter H, Neumann S, Thanos J. //Angew. Chem Int. Ed.

Engl. 1985. Vol. 24. P. 539.

1. Deol B.S, Ridley D.D, Simpson G.W. //Aus. J. Chem. 1976. Vol. 29. P. 2459.
2. Meyers A, Amos A. //J. Chem. Soc. 1980. Vol. 102. P. 870.
3. Mori K, Otsuka T . //Tetrahedron . 1985. Vol. 45. P. 547.
4. Manzocchi A, Fiecchi A, Santaniello E. //Synthesis. 1987. P.1007.
5. Manzocchi A, Fiecchi A, Santaniello E.// J. Org. Chem. 1988. Vol. 53. P. 4405.