

4. Longe W., Weisamann G. Silvical chemical from conifers. Part 4. Applisability of limonene as row material for Diels-Alder synthesis // Sciten Oile Fette Wacher.-1973.-V.104.-P.517-521.

5. Патент 4055576 США, МКИ С 07 D 307/89. Process for the preparation of terpene-maleic anhydrides containing less then 15% di-adduct / R.W. Schiuenz, C.B. Davis.- № 678,083; Заявлено 19.04.76; Оpubл.25.10.77.

6. Рудаков Г.А. Химия и технология камфоры.- М.: Лесная промышленность, 1976.

7. Ламоткин А.И., Проневич А.Н. Исследование состава моноаддукта методом газожидкостной хроматографии // Труды БГТУ. Сер.химии и технологии органических веществ.-1993.-Вып.І.-С.43-46.

УДК547.914.3

Н.В. Кузина, аспирант; А.И. Ламоткин, доцент

ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ТЕРПЕНОИДОВ

The article is examines terpenes which possess biological activity and sphere of their employment.

Экстрактивные вещества, продуцируемые хвойными породами деревьев и эфирно-масличными растениями, являются уникальным источником получения терпеновых соединений. Естественная возобновляемость делает их неисчерпаемым сырьем для производства биологически активных веществ. Предпосылкой для этого служат имеющиеся в литературе сведения об их биологической активности.

Так, давно известно об инсектицидных свойствах терпеновых смол. Их токсичность определяется содержанием нейтральных веществ и концентрацией отдельных терпенов, обладающих сильным отравляющим действием по отношению к насекомым-вредителям. По результатам исследований Сибирского института физиологии и биохимии растений АН СССР наибольшей эффективностью в плане аттрактантного и репеллентного действия по отношению к двукрылым насекомым и ксилофагам обладают α - и β -пинены, Δ^3 -карен и борнилацетат [1].

Ю.А. Акимовым была изучена противомикробная активность индивидуальных монотерпеновых углеводородов и их бинарных смесей [2]. Результаты опытов подтверждают видоспецифичность проявления микробной активности и, следовательно, возможность создания смесей с направленным воздействием на конкретный вид микроорганизмов. В зарубежной литературе имеются данные об антимикробной активности дитерпенов диктиола F и эпидиктиола F, выделенных из бурых водорослей *Dictyota dichotoma* [3].

М.А. Комаровой высказывается соображение об использовании фитонцидов на основе терпенов для повышения врожденного иммунитета сельскохозяйственных животных [4]. В ряде работ приведены данные о результатах исследования защитного действия фитонцидов против фитопатогенных грибов. Например, мука из хвои сосны, пихты и коры лиственницы повышает полевую всхожесть семян зерновых культур, снижает заболеваемость растений пыльной головней и корневыми гнилями.

Физиологически важными веществами, содержащимися в растениях в очень небольших количествах, являются гиббереллины. Терпеноиды этой группы регулируют

ростовые процессы. Хорошие результаты были получены, в частности, при испытании в качестве стимулятора роста ячменя терпинеола [5].

Тритерпеновый алкалоид азадирахтин обладает антифидантными свойствами, его широко применяют в странах Азии и Африки [6]. Активны также дитерпеноиды растений рода *Isodon* -изодонал, энемин; сесквитерпеноиды, получаемые из коры африканских растений *Warburgia ugandensis* и *W. stuhlmanni*, а также алифатические спирты этого ряда – неролидол, фарнезол и особенно гераниол.

Многие биологически активные вещества содержат в своей основе терпеновые фрагменты. Вследствие этого терпеноиды являются перспективным сырьем для синтеза соединений, обладающих биологической активностью. Так, из α -пинена синтезируют камфару, которая издавна используется в медицине для инъекций при упадке сердечной деятельности, в качестве мазей и спиртовых растворов для натираний при простудных заболеваниях. Производные α -пинена входят в состав препаратов, применяемых при лечении мигрени, глаукомы и диареи [7].

6,6-диметил-4-оксо-2-формил-[3.1.1]-бициклопентен-2, являющийся производным α -пинена, применяют в качестве активного ингредиента лекарственного препарата, используемого при клеточной дыхательной недостаточности [8].

Одним из наиболее известных продуктов переработки скипидара является терпингидрат, который используется в медицине для лечения заболеваний дыхательных путей [9].

Кислородсодержащие соединения ряда пинана – вербенон, миртеналь, пинокарвеол – входят в состав фармацевтических препаратов [10,11]. На основе вербенона разработан метод синтеза ментола – известного препарата с широким спектром биологического действия [12]. Цитраль широко используется в лечебной практике в качестве обезболивающего и противовоспалительного средства.

Английскими учеными разработан препарат, применяемый для лечения последствий γ -облучения после химиотерапии, заболеваний печени и желчного пузыря, в состав которого входят лимонен, лимонил, пинен, рубин и другие биологически активные вещества [13].

Дитерпеновые триэпоксиды триптолид и триптенид, выделяемые из природного сырья, применяются при производстве фармакологических средств для лечения лейкемии [14]. Болгарские ученые предлагают противоопухолевое средство на основе дитерпеновых лактонов теукринов [15].

Водная эмульсия алифатического терпена аллооцемена является болеутоляющим средством при глазных операциях и болезнях [16].

Структура некоторых тритерпенов, например ланостерина, а также смоляных кислот сходна со структурой стероидных гормонов, что делает возможным их использование в качестве исходных веществ для синтеза данного класса соединений.

Производство некоторых витаминов, например А и Е, может базироваться на использовании α - и β -пиненов. Так, разработана технология получения линалоола – и сходного сырья для производства витамина Е из α -пинена через гидропироксид пинана [17]. Из цитраля и иононов также синтезируются многочисленные группы витаминных препаратов [18].

В последнее время возросла тенденция к использованию терпеноидов живицы в качестве биологически активных добавок в косметических изделиях. В настоящее время выпускаются: смола нейтральная листовничная, смола нейтральная пихтовая, бальзам пихтовый и бальзам кедровый косметический. Их добавляют в состав детских и

фотозащитных кремов, средств ухода за губами [19]. Смола нейтральная пихтовая, например, придает им противовоспалительные, ранозаживляющие и пленкообразующие свойства.

Большое значение имеют антибиотики из терпеноидов хвойных для ветеринарии. А.Ф. Ткаченко и Ш.И. Павлоцкий исследовали фитонцидный препарат из пихты сибирской, которым с благоприятным исходом лечили лошадей и крупный рогатый скот с гнойно-воспалительными процессами кожи и подкожной клетчатки [20].

Для получения инсектицидов с применением терпеновых углеводов сначала использовали эмульсию скипидара в воде, смеси скипидаров и его производных с различными маслами и нафталином, а затем стали использовать хлорированные терпены. Токсичность хлорпроизводных терпеновых углеводов зависит от глубины их хлорирования и структуры конечного продукта. И.И. Бардышевым установлено, что максимальной токсичностью обладают продукты хлорирования камфена и α -пинена, содержащие 7-8 атомов хлора [21]. Разработана технология производства полихлорпинена, полихлоркамфена и хлорпинена.

Для синтеза биологически активных соединений используется также Δ^3 -карен. Разработана технология получения на его основе ментола, d-карвона и хризантемовой кислоты [22], которая используется для синтеза пиретроидов – высокоэффективных инсектицидов, обладающих низкой токсичностью для теплокровных животных. Окислением Δ^3 -карена перекисью водорода в присутствии воды и молибден- или оловосодержащего катализатора получают инсектициды – 3,4-дигидрокси-3,7,7-триметилбицикло-[4.1.0]гептан и 2,2-диметил-3-(2-оксипропил)цикло-пропилэтанал [23].

В качестве инсектицидов для защиты сельскохозяйственных культур, консервов и поголовья скота используют терпенариловые эфиры [24].

1-(7-метокси-3,7-диметил-2-октенил)-2-метилбенз-имидазол – терпеновый имидазол, обладающий высокой инсектицидной активностью против комнатной мухи [25].

Камфен и изоборнеол используются в качестве антимолиных средств.

В США, Швейцарии и Чехии выпускают метопрен – аналог ювенильного гормона, обладающего инсектицидным действием [26]. На основе мирцена получают аналог ювенильного гормона – 1-(4-метил-пент-3-енил-4-ацетил)циклогекс-1-ен, который используют для борьбы против индийского хлопкового жучка [27].

Перспективным направлением использования терпеноидов является производство феромонов. Их использование в интегрированных системах защиты растений позволяет сократить расход инсектицидов на 50-70% и уменьшить степень загрязнения ими окружающей среды.

Из α -пинена синтезируют ипсидиенол и цис-вербенол – основные компоненты агрегационно-половых феромонов жуков рода *Ips* [28]. Для синтеза феромона мучнистого виноградного червеца может быть использован вербанон. Он может быть получен также озонированием α -пинена [29].

Насыщенные спирты и кетоны ряда пинана используются для синтеза аттрактантов и феромонов американского таракана. Так, из транс-вербанона путем многостадийного синтеза получен 4-ацетоксиметилпинан, являющийся феромоном американского таракана.

Для защиты сельскохозяйственных животных от кровососущих насекомых в пастбищный период предназначен репеллент терпеноидный, действующим веществом которого является сесквитерпеновые углеводороды [30]. Японские ученые для отпуги-

вания древесных точильщиков предлагают препарат, содержащий в качестве активного вещества 1,8-цинеол – один из компонентов эфирного масла камфарных деревьев.

На основе дегидроабиединовой кислоты получен ряд оловосодержащих препаратов, которые проявляют фунгицидную активность и нетоксичны для теплокровных.

Синтезированы хлорацетаты некоторых дитерпеновых спиртов, которые обладают антифидантной, фунгицидной, инсектоакарицидной и росторегулирующей активностью [31].

Авторами [32] установлено, что гераниол и мятное масло полностью ингибируют рост голубой плесени *Penicillium italicum*, поражающей апельсины.

Бальзам лесной марки А и природный α -терпинеол обладают выраженным фунгистатическим действием в отношении некоторых культур дерматофитов [33].

В последние годы значительный интерес приобретают работы по синтезу аминоксодержащих терпеноидов [34]. На основе терпеновых спиртов и кетонов по реакции восстановительного гидроаминирования получен ряд аминотерпеноидов, которые проявили инсектоакарицидную, фунгицидную и росторегулирующую активность. Некоторые аминоксифиры терпеновых спиртов проявили антивирусную активность.

Камфиламины проявляют выраженную противоопухолевую активность в отношении вируса А₂ – Азия [35]. N,N-(2-гидроксиэтил)-камфиламин обладает противоопухолевой активностью [36], N-(2-диметиламиноэтоксифенил)-N-диметиламинокарбонилкамфиламин – антиаритмической активностью. Бактериостатической, бактерицидной, сосудорасширяющей и сердечно-сосудистой активностью обладают терпенофеноксиалкиламины.

Согласно данным [37], аминоксифиры ментола проявляют спазмолитическую, антигистаминную и тромболитическую активность. Кроме того, известно, что мент-3-оксипропиламин обладает гипотензивной активностью, а его N-алкилзамещенные производные – антибактериальной активностью мышечных релаксантов [38].

На основе обыкновенной и модифицированной канифоли, а также чистых смоляных кислот в США налажено производство аминов канифоли. При действии на них полихлорфенола получают аминоксифенаты канифоли, являющиеся сильнодействующими фунгицидами (тетрахлорфенат дегидроабиедина и пентахлорфенат гидрированной аминоксифенилоли).

На базе N-замещенных иминов малеопимаровой кислоты латвийскими учеными получен ряд препаратов, обладающих фунгицидной и бактерицидной активностью [39]. Предлагается также способ получения фунгицида на основе кватернизированных сложных эфиров карбоновых кислот и аминоксифилов [40].

В настоящее время продолжаются работы по поиску биологически активных веществ на основе терпеноидов. Нами получены аддукты скипидара и его компонентов с малеиновым ангидридом, выделен чистый аддукт α -терпинена, получен его N-оксиэтилимиид.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хан В.А. Моно- и сесквитерпеноиды живиц некоторых видов хвойных семейства Pinaceae Сибири и Дальнего Востока. Автореф. канд. дис. -Новосибирск, 1981.
2. Акимов Ю.А. Особенности проявления антимикробной активности в смесях терпеновых соединений//Труды Никитского ботанического сада.-1981.-Т.85.-С.23-32.
3. Enoki N. New antimicrobial diterpenes dictyol F and epidictyol F from the brown alga *Dictyota dichotoma* // Chem. Lett.-1983.-№ 10.-P.1627-1630.

4. Комарова М.А. Препарат из пихты для дезинфекции воздуха закрытых помещений // Фитонциды в народном хозяйстве.-Киев: Наукова думка, 1964.
5. А.с. 1052202 СССР, МКИ А 01 N 31/02. Стимулятор роста ячменя / В.В. Базыльчик, П.С. Смирнов, В.В. Анисимов, А.И. Седельников, П.И. Федоров, Н.Г. Савиных. – № 3373301/30-15; Заявлено 30.12.81; Оpubл.07.11.83.
6. Воздействие на насекомых вторичных ростовых веществ растений: Обзор инф., 1982.
7. Заявка 2027021 Великобритания, МКИ С 07 С 39/00 // А 61 К 31/05. Производные пинена, получение их и фармацевтических препаратов на их основе / Р. Мехулан, Н. Ландер, С. Дикстейн. – № 7925214; Заявлено 19.07.79; Оpubл. 13.02.80.
8. Пат. 2124089 Франция, МКИ А 61 К 27/00 // С 07 С 49/00. Производное α -пинена и лекарственные препараты на его основе / Р. Дулоу, П. Магнин, П. Беттель. – № 71.03753; Заявлено 15.02.79; Оpubл.4.09.80.
9. Журавлев П.И. Получение производных скипидара.-М.: Наука, 1983.
10. Заявка 24798049 Франция, МКИ С 07 С 35/28 // А 61 К 31/043. Способ получения пинокарвеола и полученное лекарственное вещество. Заявлено 6.05.81; Оpubл.9.10.81.
11. Заявка 2725247 ФРГ, МКИ С 07 С 49/54. Способ получения вербенона, миртеналя или пинокарвеола и их содержащих фармацевтических препаратов / К. Мора, Э. Пьясенза.- № Р 2725247.7; Заявлено 3.06.77;. Оpubл. 22.12.77.
12. Bohe L.R., Mancini P.M., Stiussani C.D. Mentol a partir de verbenone, verbenol et citronellol // *Essenze deriv. agrum.* – 1983. – V.53. – №4. – P.478-485.
13. Заявка 2111384 Великобритания, МКИ А 61 К 31/015. Профилактический и лечебный препарат / А. Словак. – № 8123639; Заявлено 3.08.81; Оpubл.6.06.83.
14. Пат. 1431336 Великобритания, МКИ А 61 К 31/58. Дитерпеновые триэпоксиды и способы их выделения и применения / С.М. Купхан. – № 15961/73; Заявлено 3.04.73; Оpubл.7.04.76.
15. А.с. 32874 НРБ, МКИ А 61 К 35/78. Противоопухолевое средство / Д.В. Попов, Е.Й. Найденова, И.К. Коралова-Павлова, Л.А. Дряновска-Нонинска, С.Д. Димитрова-Конаклиева. – № 51532; Заявлено 3.04.81; Оpubл.30.11.82.
16. Синтетические продукты из канифоли и скипидара. – М.: Наука, 1964.
17. Nattson R.H. Terpentine, a by-product of paper industry // *Naval stores review.*- 1984. – №4. – P.10-16.
18. Журавлев П.И. Канифоль, скипидар и продукты их переработки. – М.: Лесная промышленность, 1988.
19. Войцеховская А.Л., Зильберг Л.Л., Косульникова Н.А. Новые продукты переработки живицы пихты, лиственницы и кедра и их использование в косметической промышленности // *Гидролизная и лесохимическая промышленность.* – 1992. – №2. – С.25-26.
20. Ткаченко А.Ф., Павлоцкий Ш.И. Патогенетические основы применения препаратов пихты для лечения сельскохозяйственных животных. Фитонциды в медицине. – Киев: АН УССР, 1959.
21. Бардышев И.И. Получение инсектицидов из терпенов: Отчет ЦНИЛХИ, 1953.
22. Sukh Dev. Car-3-ene. A versatile resource for important industrial fine chemical // *Curr.Sci.(India).* – 1983. – V.52. – №23. – P.1125– 1126.

23. Заявка 2067550 Великобритания, МКИ С 07 С 35/28. Способ окисления карена / Дж.Л.М. Суриер, Р. Ван Хелден. – № 7930593; Заявлено 2.09.79; Оpubл.30.09.81.

24. Пат. 1356560 Великобритания, МКИ С 07 С 43/22 //А 61 К 27/00. Способ получения новых тритерпеновых соединений. – № 35460/73; Заявлено 19.10.71; Оpubл.12.06.74.

25. Kuwano E. *Etom. Terpenoides-imidazoles: new anti-juvenile hormones and insecticidal compounds*, 1983.

26. Трофимов А.Н., Шавырин С.В. Лесохимия – кладовая уникальных продуктов // Гидролизная и лесохимическая промышленность. – 1992. – №2. – С.22-25.

27. Vig O.P. Insect juvenile hormone analogues. Part V. Synthesis of biologically active terpenoids with a substituted cyclopropane ring // *Indian J. Chem.* – 1980. – № 6. – P.555-557.

28. Моисенков А.М., Лебедева К.В., Чеснис Б.А. Синтез моно- и сесквитерпеновых феромонов насекомых // *Успехи химии.* – 1984. – № 10. – С.1709-1739.

29. Akmetova V.R., Kukovinetz O.S., Zainullin R.A., Odinkov V.N. The synthesis of *Platanus citri* pheromone based on the ozonolysis of (+)- α -pinene // IAPAC VI International conference on organic synthesis. Programme and abstracts of papers. – Moscow, 1986.

30. Пентегова В.А., Дубовенко Ж.В., Ралдугин В.А., Шмидт Э.Н. Терпеноиды хвойных растений. – Новосибирск: Наука, 1987.

31. Бардышев И.И., Дегтяренко А.С., Перегуда Т.С. Свойства и биологическая активность хлорацетатов дитерпеновых спиртов // *Весті АН БССР. – Сер. хім. навук.* – 1983. – №1. – С.112-114.

32. Rewa A., Pandey C. The application of essential oils and their isolates for blue mold decay control in *Citrus reticula* // *J. Food and Sci. Technol.* – 1977. – V.14. – № 1. – P.14-16.

33. Костенич Н.А., Яговдик Н.З. Изучение фунгистатического действия некоторых терпеноидов // *Терпеновые соединения. Медико-биологические аспекты изучения и перспективы использования в народном хозяйстве.* – Минск, 1979.

34. Козлов Н.Г. Успехи в области синтеза аминопроизводных терпеноидов // *Химия природных соединений.* – 1982. – №2. – С.143-145.

35. Mosiman W., Borgulya J., Bernayer K. Uber die Wirkung von rac-endo-2-bornanamin und von verwandten Verbindungen gegen Influenza_A₂ – Virus Asia // *Experientia.* – 1969. – V.25. – № 6. – P.561-584.

36. Игнатова Л.А., Горяев М.И. Противоопухолевые препараты. 3. Синтез ди-(2-хлорэтил)борниламина // *Труды института клинической и экспериментальной хирургии АН КазССР.* – 1960. – № 6. – С.207-209.

37. Minardi G., Schenone P. Aminoether derivatives of 2-methyl-cyclohexanone, menthol and borneol // *Farmaco Ed. Sci.* – 1968. – V.23. – № 12. – P.1181-1192.

38. Gibbs R.A., Krottinger D.R., Palma L.J. Synthesis of certain 1-menthol compounds // *J. Chem. and Eng. Data.* – 1976. – V.21. – № 1. – P.133-134.

39. Калниньш А.Я., Зандерсонс Я.Г., Свикле Д.Я. Синтез биологически активных веществ на базе смоляных кислот древесины // *Изв. АН Латв.ССР.* – 1979. – №3. – С.108-119.

40. А.с. 793998 СССР, МКИ С 07 С 93/16. Способ получения кватернизированных сложных эфиров карбоновых кислот и аминэфиров / Я.Г. Зандерсонс, А.Т. Тарденака, Р.М. Балоде, М.К. Бамберга, А.Я. Кулькевиц, Б.А. Андерсонс, В.К. Рощина. – 3 2669445/23-04; Заявлено 03.10.78; Оpubл.07.01.81.