

4. ХИМИЧЕСКАЯ ПЕРЕРАБОТКА ДРЕВЕСИНЫ. БИОТЕХНОЛОГИЯ

УДК 54.057

Д.Н. Ведерников, Е.А. Рысева

СИНТЕЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ СПИРТОВ ПОЧЕК БЕРЕЗЫ И КУМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

Введение. Сложные эфиры кумаровой кислоты почек березы содержат фрагменты следующих спиртов: 6-гидрокси-β-кариофиллена, 6-гидроксиизокариофиллена 14-гидроксигумулена, 14-гидрокси-β-кариофиллена, 14-гидроксиизокариофиллена, 14-гидрокси-4,5-дигидрокариофиллена и τ-бетуленола ((1*S*,4*R*,8*R*)-9,9-диметил-2,5-диметиленбицикло[6.2.0]декан-4-ила)метанола). Природные кумараты почек березы не проявили антимикробной активности по отношению к *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, но показали активность по отношению к *Staphylococcus epidermidis* с минимальной ингибирующей концентрацией (MIC) 50 мкг/мл [Vedernikov, Irapova, 2020]. *Staphylococcus epidermidis* – условно-патогенный микроорганизм, обитающий преимущественно на коже человека и являющийся частью её микрофлоры и редко поддающийся воздействию антибиотиков. Выход кумаратов из почек березы не превышает 0.4% от абсолютно сухих почек, в то время как содержание сесквитерпеновых спиртов почек березы составляет 8% от абсолютно сухого сырья.

Цель данного исследования – синтез кумаратов сесквитерпеновых спиртов почек березы и проверка их антимикробной активности.

Методика исследования.

1. Получение фракции сесквитерпеновых спиртов

Для получения сесквитерпеновых спиртов вегетативные почки березы пушистой *Betula pubescens* ЕнРН. в количестве 200 г (влажность – 35%) экстрагировали петролейным эфиром. Выход экстракта – 25% от а.с.с. Полученный экстракт (33 г), в составе которого содержались ацетаты сесквитерпеновых спиртов и сесквитерпеновые спирты, гидролизovali спирто-

вым раствором КОН (10 г в 100 мл этанола) при кипячении в течение 30 мин. На ротормном испарителе выпарили органический растворитель. Из остатка после разбавления водой выделили неомыляемые соединения экстракцией метил-*трет*-бутиловым эфиром (МТБЭ). После упаривания МТБЭ остаток подвергли вакуумной разгонке при температуре 120–140 °С и давлении менее 1 мм. рт. ст. Получили две фракции: 1) $t_{\text{кип}} < 90\text{--}100$ °С, масса 0,5 г; 2) $t_{\text{кип}} = 100\text{--}120$ °С, масса 10 г. Состав фракций анализировали методом газо-жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ГЖХ-МС). Масс-спектры и времена удерживания сравнивали с показателями соединений, ранее выделенных из почек березы. Фракция 1 содержала, в основном, биркеналь и оксид кариофиллена [Vedernikov, Roshchin, 2010]. Фракция 2 содержала сесквитерпеновые спирты [Ведерников, Рошин, 2010]. Масс-спектр основного соединения фракции 2 (ЭУ, 70ЭВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 220 [M]⁺ (<1), 205 (M^+ -CH₃, 9), 187 (M^+ -CH₃, -H₂O, 17), 164 (M^+ -C₄H₈, 14), 159(19), 145(20), 137(9), 131(46), 123(15), 117 (33), 105(64), 91 (100), 79 (74), 69 (54), 55(35), 53(24) соответствовал 14-гидрокси-β-кариофиллену. На хроматограмме отсутствовал пик τ-бетуленола (1*S*,4*R*,8*R*)-9,9-диметил-2,5-диметилтен-бицикло-[6.2.0]декан-4-ил) метанола [Ведерников, Галашкина, Рошин, 2007].

2. Синтез исходных субстратов

2.1. Синтез хлорангидрида ацетата кумаровой кислоты (*транс*-4-ацетоксициннамоил хлорида) (2).

2.1.1. Синтез *транс*-4-ацетоксикоричной кислоты (1) проводили без применения диметиламинопиридина [Sefkow, 2001].

Для ацетилирования смешивали 2.0 г *n*-кумаровой кислоты (*транс*-4-гидроксикоричная кислота) (CAS №501-98-46 «Вектон») 20 г пиридина, 20 г уксусного ангидрида. Реакцию проводили при комнатной температуре. Через 6 ч уксусную кислоту, пиридин и остатки уксусного ангидрида удалили из реакционной смеси на ротормном испарителе при температуре 90 °С и 20 мм рт. ст. Остаток выливали в воду, полученные кристаллы промывали на фильтре горячей водой и сушили в вакуумном шкафу. Выход *транс*-4-ацетоксикоричной кислоты (1) составил 2.4 г, чистота – 96%. Белые кристаллы, $t_{\text{пл}} = 204\text{--}207$ °С. Чистота соединения оценивалась после метилирования диазометаном [Шулишов, Клименко, Томалин, 2008] методом внутренней нормализации по хроматограмме, полученной методом ГЖХ-МС. Масс-спектр (время удерживания – 15–40 мин): (ЭУ, 70ЭВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 220 [M]⁺ (7), 207 (<1), 189 (5), 178 (MH^+ – CH₃CO, 100), 160 (1), 147 (MH^+ –CH₃CO, –CH₃O 99), 137 (1), 133(2), 119 (MH^+ – CH₃CO, –CH₃O,

-CO 17), 107 (1), 102 (1), 94 (1), 89 (14), 85 (<1), 77(3), 68 (<1), 63 (8), 51 (2). Ион со значением m/z 220 соответствовал соединению с брутто-формулой $C_{12}O_4H_{12}$, как у метилового эфира 4-ацетоксикоричной кислоты.

2.1.2. Оксалилхлорид получали путем взаимодействия щавелевой кислоты (высушенной при 120 °С в течение 8 ч) с эквимольным количеством PCl_5 при 90 °С и последующей отгонкой фракции, кипящей до 70 °С [Vogel et al., 1980]. Температура кипения оксалилхлорида – 63–64 °С.

2.1.3. Синтез хлорангидрида 4-ацетоксикоричной кислоты (2) проводили по методике [Sefkow, 2001]. Для этого в реакционную колбу с 4-ацетоксикоричной кислотой ($m = 1.86$ г) добавляли 1.5 мл свежеполученного оксалилхлорида, 42 мл толуола и 1 каплю диметилформамида. Реакцию проводили при настаивании в течение суток, после чего органические растворители удаляли при пониженном давлении.

Выход продукта (2) составил 2.02 г. Чистоту оценивали методом внутренней нормализации по хроматограмме (ГЖХ-МС). Относительное содержание компонента (2) – 79% (время удерживания – 26–40 мин). Масс-спектр (ЭУ, 70эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 224 $[M]^+$ (5), 190 ($MH^+ - Cl$ 10), 182 ($MH^+ - CH_3CO$ 30), 164 (<1), 147 (100), 130 (<1), 125 (1), 102 (1), 101 (1), 97 (<1), 91 (10), 63 (7). Ион со значением m/z 224 соответствовал расчетной массе для хлорангидрида 4-ацетоксикоричной кислоты $C_{11}H_9O_3Cl$.

2.2. Синтез кумаратов сесквитерпеновых спиртов

2.2.1. Синтез сложного эфира ацетата кумаровой кислоты (3)

Реакцию этерификации проводили по известной методике [Sefkow et al., 2001]. Для этого в реакционной колбе смешивали 1.20 г сесквитерпеновых спиртов и 1.30 г хлорангидрида 4-ацетоксикоричной кислоты, 1 мл пиридина, 0.1902 мл 4-диметиламинопиридина и 40 мл дихлорметана. Реакцию проводили при комнатной температуре при перемешивании на магнитной мешалке в течение 4 ч. Реакцию прекратили медленным добавлением 3М раствора HCl . Полученные сложные эфиры 4-ацетоксикоричной кислоты и сесквитерпеновых спиртов (3) экстрагировали из водного раствора хлористым метиленом (2×20 мл). Органический слой высушивали Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении. На хроматограмме остатка обнаружили несколько пиков соединений с временами удерживания в пределах 35–40 мин, на масс-спектрах которых присутствовали молекулярные ионы с m/z 408. Масс-спектр основного соединения (ЭУ, 70эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 408(1), 325 (1), 260(1), 202 (4), 189 ($MH^+ - C_{15}H_{24}O$ 63), 164 (30), 147 (100), 133 (8), 119 (19), 91 (28), 77(14), 69 (5), 53.(6)). Массы 408 соответствовали расчетной массе сложных эфиров 4-ацетоксикоричной кислоты и сесквитерпеновых спиртов с брутто-формулой – $C_{26}H_{32}O_4$. Кроме целевых про-

дуктов на хроматограмме присутствовали пики биркеналя и оксида карофиллена. Относительная сумма площадей пиков, соответствующих сложным эфирам 4-ацетоксикоричной кислоты и сесквитерпеновых спиртов, оценена методом внутренней нормализации по хроматограмме – 73%.

2.2.2. Гидролиз сложного эфира 4-ацетоксикоричной кислоты и сесквитерпеновых спиртов.

Гидролиз ацетильных групп с получением кумаратов сесквитерпеновых спиртов выполняли по известному методу [Sefkow et al., 2001]. Для этого при комнатной температуре растворяли 2 г соединения (3) в смеси водного раствора HCl (1M, 120 мл) и тетрагидрофурана (40 мл). Гидролиз проводили в течение 5 сут. (контроль ГЖХ-МС). Дальнейшее увеличение времени реакции приводит к гидролизу кумаратов сесквитерпеновых спиртов (4). Полученные продукты выделяли из реакционной смеси экстракцией хлористым метилом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, растворитель упаривали при пониженном давлении.

2.2.3. Очистка продуктов.

Продукты гидролиза были очищены с помощью препаративной хроматографии на силикагеле с применением градиентного элюирования. Элюент – петролейный эфир (ПЭ) с добавкой метил-*трет*-бутилового эфира. Кумараты элюировались с добавлением 11-12% МТБЭ к ПЭ, как и при выделении природных кумаратов. Масса выделенных кумаратов – 1.39 г. Примеси элюировались при добавлении 5% МТБЭ к ПЭ. Контроль за разделением осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Silufol» при сравнении со стандартом – природными кумаратами, элюент – ПЭ + МТБЭ (5:1), проявитель – 10%-й раствор H₂SO₄ в этаноле с последующим нагреванием до 120 °С.

Анализ выделенных препаративной хроматографией продуктов методом ГЖХ-МС показал присутствие соединений с временами удерживания и масс-спектрами, соответствующими природным кумаратам сесквитерпеновых спиртов. На хроматограмме отсутствовал пик основного природного кумарата τ -бетуленола. Масс-спектр основного синтетического кумарата с временем удерживания 37.5 мин (ЭУ, 70эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 366 (4), 260 (11), 215(3), 202(5), 189 (MН⁺ – C₁₅H₂₄O 39), 174 (5), 164 (26), 147 (100), 131 (16), 119 (21), 107 (43), 91 (30), 77 (13), 69 (13), 55 (5). Ионы m/z 366 соответствовали молекулярной массе кумаратов сесквитерпеновых спиртов [Ведерников, Галашкина, Рошин, 2007]. Выход кумаратов в пересчете на сесквитерпеновые спирты составил 70%. Спектр ЯМР ¹H полученных продуктов имел сигналы протонов остатков 4-гидроксикоричной кислоты и сесквитерпеновых спиртов, зафиксированные ранее для природных кумаратов [Vedernikov, Ivanova, 2020].

3. Условия анализа продуктов методом ГЖХ-МС

Хроматографический анализ проводили, используя *Agilent G2629A 6850A GC/MSD* систему (*Agilent Technologies, Inc.*) с селективным масс-спектрометрическим детектором 5973N. Энергия ионизации – 70 эВ. Температура сепаратора и ионного источника – 280 и 230 °С соответственно. Для хроматографии использовалась колонка *Rxi®-5 Sil MS (30000 × 0.18 мм ID)* с кросс-сшитой малополярной силанизированной фазой, подобной 5% фенил 95% диметилполисилоксану с толщиной 0.10 мкм. Термостатирование температуры осуществлялось в режиме программирования от 100 до 250 °С при скорости 5 °С в минуту. Температура испарителя – 270 °С. Скорость газаносителя (гелия) 1 см³ в минуту. Дозированный объем пробы – 0.1 мкл.

4. Оценка противомикробной активности

Оценка проводилась в институте «Адаптоген». Определения антимикробной активности проводили в соответствии с ГОСТ Р ИСО 20776-1–2010.

В данном эксперименте тестировали объекты в концентрациях: 1000, 500, 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1 мкг/мл.

В качестве тест-системы использовали штаммы из музея лаборатории микробиологии – клинический изолят *Staphylococcus epidermidis CNS 203*; *Staphylococcus aureus ATCC 6538-P*. Использовали питательные среды – Мюллера–Хинтона бульон (НИЦФ, Россия), ГМФ-агар (НИЦФ, Россия), ГМФ-бульон (НИЦФ, Россия), *Baird-Parker agar (Merck KGaA, Германия)*, приготовленные из сухих сред промышленного производства в соответствии с инструкцией изготовителя.

Результаты исследования. Схема синтеза представлена на рисунке. На схеме приведена для примера формула одного из основных сесквитерпеновых спиртов почек березы – 14-гидроксикариофиллена, который входит в состав фракции спиртов и в виде спиртового остатка сложного эфира с уксусной кислотой. В составе почек присутствуют и другие сесквитерпеновые первичные и вторичные спирты кариофилланового и гумаланового типов [Vedernikov, Roshchin, 2010].

Выход кумаратов сесквитерпеновых спиртов в пересчете на сесквитерпеновые спирты составил 70%. Основные потери возникают, по-видимому, на стадии гидролиза ацетильных групп, так как гидролизу в меньшей степени подвержена и другая сложноэфирная связь. Кроме того, для выделения чистых кумаратов и дальнейших микробиологических исследований потребовалась препаративная хроматография на силикагеле, которая также могла привести к потерям. Масс-спектры и времена удерживания трех основных кумаратов (14-гидроксикариофиллена, 6-гидроксикариофиллена,

14-гидроксигумулена) совпали с характеристиками природных кумаратов [Ведерников, Галашкина, Рошин, 2007; Vedernikov, Iranova, 2020]. На хроматограмме полученных продуктов содержалось больше пиков, чем на хроматограмме природных кумаратов, из-за большего разнообразия сесквитерпеновых спиртов и их ацетатов в почках березы, и отсутствовал пик кумарата τ -бетуленола. В составе почек березы, кроме 6 спиртовых составляющих кумаратов: τ -бетуленола, 14-гидроксикариофиллена, 6-гидрокси-кариофиллена, 14-гидроксигумулена, 14-гидроксигидрокардиофиллена, 6-гидроксиизокариофиллена [Ведерников, Галашкина, Рошин, 2007; Vedernikov, Iranova, 2020], содержится свободные спирты, например: α -бетуленол, 6-гидрокси-гумулен [Ведерников, Рошин, 2010].

Оценка противомикробной активности показала, что синтетические кумараты (4), так же как и природные кумараты, не активны в отношении *Staphylococcus aureus*, но действуют на *Staphylococcus epidermidis* CNS 20 в концентрации: МПК = 1000 мкг/мл (см. таблицу).

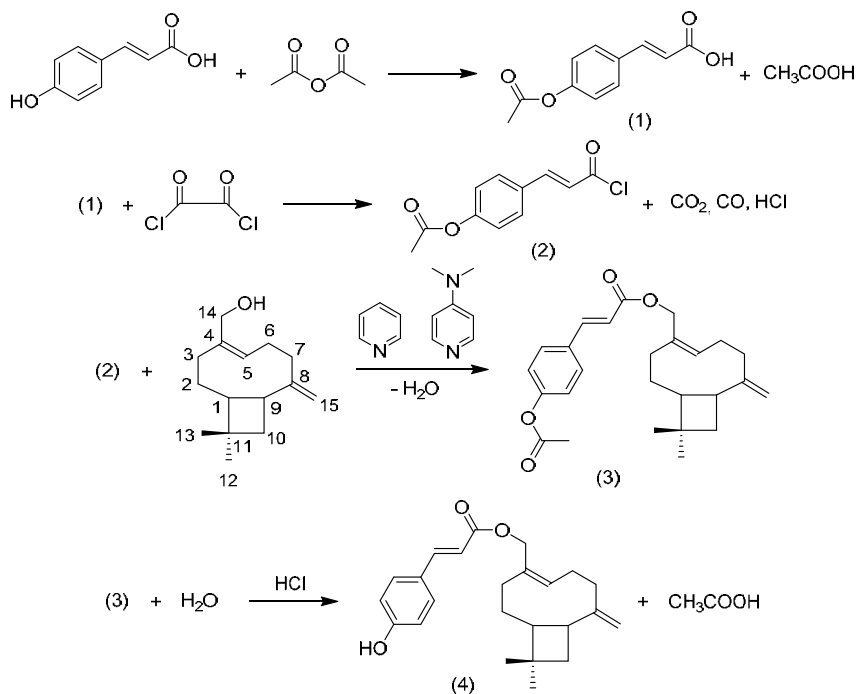


Схема синтеза сложных эфиров кумаровой кислоты
Scheme of synthesis of esters of coumaric acid

Результаты оценки антимикробной активности тестируемого объекта
The results of the assessment of the antimicrobial activity of the test object

Тест микроорганизм – <i>Staphylococcus epidermidis</i> CNS 203								
Тестируемый объект	Концентрация, мкг/мл							
	1000	500	100	50	10	1	0,5	0,1
1. Синтезированные кумараты	–	–	–	–	–	–	–	–
2. Природные кумараты	–	–	–	–	–	–	–	–
Тест микроорганизм – <i>Staphylococcus epidermidis</i> CNS 203								
Тестируемый объект	Концентрация, мкг/мл							
	1000	500	100	50	10	1	0,5	0,1
1. Синтезированные кумараты	+	–	–	–	–	–	–	–
2. Природные кумараты	+	+	+	+	–	–	–	–

Примечание. «–» – рост микроорганизмов есть, «+» – роста микроорганизмов нет.

Таким образом, синтезированные кумараты сесквитерпеновых спиртов проявляют активность в отношении *Staphylococcus epidermidis* в концентрации в 20 раз большей, чем природные кумараты (см. таблицу). Различия, возможно, связаны с отсутствием в числе синтезированных соединений кумарата τ -бетуленола, так как этот спирт и его ацетат отсутствуют в экстракте почек.

Выводы. Используя известные методы синтеза сложных эфиров коричневых кислот, синтезированы кумараты сесквитерпеновых спиртов почек березы. Выход кумаратов после двух стадий синтеза и очистки в пересчете на сесквитерпеновые спирты составил 70%. Кумараты сесквитерпеновых спиртов идентифицировали с использованием методов ЯМР ^1H спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии в сравнении с природными кумаратами. Синтезированные кумараты не содержали основного природного кумарата τ -бетуленола. Синтезированные кумараты показали противомикробную активность в отношении *Staphylococcus epidermidis* при использовании большей, по сравнению с природными соединениями, концентрации.

Библиографический список

Ведерников Д.Н., Галашкина Н.Г., Роцин В.И. Сложные эфиры почек *Betula pendula* (Betulaceae) // Растительные ресурсы. 2007. № 3. С. 84–92.

Ведерников Д.Н., Роцин В.И. Экстрактивные вещества почек березы повислой *Betula pendula* Roth (Betulaceae). 3. Состав тритерпеновых кислот, флавоноидов, спиртов и эфиров // Химия растительного сырья. 2010. № 4. С. 67–75.

Шулишов Е.В., Клименко И.П., Томалин Ю.В. Синтез нитрозометил мочевины и ее использование для приготовления раствора diaзометана – в синтезе органических соединений. Коллекция 3. М.: МАКСпресс, 2008. С. 266–269.

Process for the preparation of oxalyl chloride: DE patent 2840435. Issued 1980-03-27 / Vogel A., Steffan G., Mannes K., Trescher V.

Sefkow M. First Efficient Synthesis of Chlorogenic Acid // *Eur. J. Org. Chem.* 2001. P. 1137–1141.

Sefkow M., Kelling A., Schilde U. First Efficient Syntheses of 1-, 4- and 5-Caffeoylquinic Acid // *Eur. J. Org. Chem.* 2001. P. 2735–2742.

Vedernikov D.N., Ipanova E.M. p-Coumarates of *Betula pendula* (*Betulaceae*) vegetative buds sesquiterpene alcohols // *Khimija rastitel'nogo syr'ja*. 2020. No. 2. P. 127–132. DOI: <https://doi.org/10.14258/jcprm.2020026607>.

Vedernikov D.N., Roshchin V.I. Extractive compounds of birch buds (*Betula pendula* Roth.): I. Composition of fatty acids, hydrocarbons, and esters // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2010. Vol. 36, no. 7. P. 894–898.

Vedernikov D.N., Roshchin V.I. Extractive compounds of birch buds (*Betula pendula* Roth.): II. Carbonyl compounds and oxides. Esters // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2010. Vol. 36, no. 7. P. 899–908.

References

Process for the preparation of oxalyl chloride: DE patent 2840435. Issued 1980-03-27 / Vogel A., Steffan G., Mannes K., Trescher V.

Sefkow M. First Efficient Synthesis of Chlorogenic Acid. *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, pp. 1137–1141.

Sefkow M., Kelling A., Schilde U. First Efficient Syntheses of 1-, 4- and 5-Caffeoylquinic Acid. *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, pp. 2735–2742.

Shulishov E.V., Klimenko I.P., Tomalin Yu.V. Synthesis of nitrosomethyl urea and its use for the preparation of diazomethane solution – In the synthesis of organic compounds. Collection 3. М.: МАКСпресс, 2008, pp. 266–269. (In Russ.)

Vedernikov D.N., Galashkina N.G., Roshchin V.I. Esters of buds *Betula pendula* (*Betulaceae*). *Rastitelnie Resursi*, 2007, no. 3, pp. 84–92. (In Russ.)

Vedernikov D.N., Ipanova E.M. p-Coumarates of *Betula pendula* (*Betulaceae*) vegetative buds sesquiterpene alcohols. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2020, no. 2, pp. 127–132. DOI: <https://doi.org/10.14258/jcprm.2020026607>.

Vedernikov D.N., Roshchin V.I. Extractive compounds of birch buds (*Betula pendula* Roth.): I. Composition of fatty acids, hydrocarbons, and esters. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2010, vol. 36, no. 7, pp. 894–898.

Vedernikov D.N., Roshchin V.I. Extractive compounds of birch buds (*Betula pendula* Roth.): II. Carbonyl compounds and oxides. Esters. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2010, vol. 36, no. 7, pp. 899–908.

Vedernikov D.N., Roshchin V.I. Extractive substances of the buds of silver birch *Betula pendula* Roth (Betulaceae). 3. Composition of triterpene acids, flavonoids, alcohols and esters. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2010, no. 4, pp. 67–75. (In Russ.)

Материал поступил в редакцию 02.02.2021

Ведерников Д.Н., Рысева Е.А. Синтез сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов почек берёзы и кумаровой кислоты // Известия Санкт-Петербургской лесотехнической академии. 2022. Вып. 238. С. 160–169. DOI: 10.21266/2079-4304.2022.238.160-169

Данное исследование направлено на создание лекарственных препаратов, подавляющих рост микроорганизма *Staphylococcus epidermidis*, вызывающего заболевания, сложно поддающихся лечению. В работе продемонстрирована удачная попытка синтеза природных сложных эфиров – кумаратов сесквитерпеновых спиртов из сесквитерпеновых соединений почек берёзы. Хроматографические и масс-спектрометрические характеристики полученных соединений совпали с характеристиками природных. Синтез включал: получение экстракта почек, омыление ацетатов сесквитерпеновых спиртов, вакуумную дистилляцию фракции сесквитерпеновых спиртов, получение ацетата кумаровой кислоты, оксалилхлорида, хлорангидрида ацетата кумаровой кислоты, сложных эфиров ацетата кумаровой кислоты и сесквитерпеновых спиртов, гидролиз ацетильной группы, очистку продуктов гидролиза хроматографией на силикагеле. Выход продуктов в расчете на сесквитерпеновые спирты составил 70%. Контроль за качеством и количеством промежуточных и конечных продуктов осуществляли методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Полученные синтетические соединения, как и природные, показали противомикробную активность в отношении *Staphylococcus epidermidis* с МПК = 1000 мкг/мл. Оценённая антимикробная активность была в 20 раз меньше активности природных кумаратов сесквитерпеновых спиртов. Состав полученных продуктов отличался от природных соединений отсутствием одного из главных компонентов – кумарата τ -бетуленола; τ -бетуленол обнаружен в почках берёзы только в виде спиртового остатка сложного эфира кумаровой кислоты.

Ключевые слова: кумараты сесквитерпеновых спиртов, почки берёзы, ацетилирование, этерификация, гидролиз, метод газовой хромато-масс-спектрометрии, антимикробная активность.

Vedernikov D.N., Ryseva E.A. Synthesis of esters of birch bud sesquiterpene alcohols and cinnamic acid derivatives. *Izvestia Sankt-Peterburgskoj Lesotehničeskoj Akademii*, 2022, iss. 238, pp. 160–169 (in Russian with English summary). DOI: 10.21266/2079-4304.2022.238.160-169

This research is aimed at creating drugs that inhibit the growth of the microorganism *Staphylococcus epidermidis*, which causes difficult to treat diseases. The study shows a successful attempt to synthesize natural esters – coumarates of

sesquiterpene alcohols from sesquiterpene compounds of birch buds. The chromatographic and mass spectrometric characteristics of the obtained compounds coincide with the characteristics of natural ones. Control over the quality and quantity of intermediate and final products was carried out by gas chromatography-mass spectrometry. The resulting products showed retention times and mass spectra corresponding to natural values. The synthesis included the preparation of a vegetative buds extract, saponification of sesquiterpene alcohol acetate, vacuum distillation of the sesquiterpene alcohol fraction, preparation of coumaric acid acetate, oxalyl chloride, coumaric acid acetate chloride, esters of coumaric acid acetate and sesquiterpene acetyl alcohols, hydrolysis and chromatography of products with silica gel. The product yield, calculated as sesquiterpene alcohols, was 70%. The synthesized compounds, as well as natural ones, showed antimicrobial activity against *Staphylococcus epidermidis* with a MIC = 1000 µg / ml. The estimated antimicrobial activity was 20 times less than the activity of natural coumarates of sesquiterpene alcohols. The composition of the obtained products differed from natural compounds by the absence of one of the main components – τ-betulenol coumarate. τ-Betulenol is absent in free form in birch buds.

Key words: coumarates of sesquiterpene alcohols, birch buds, acetylation, esterification, hydrolysis, gas chromatography-mass spectrometry, antimicrobial activity

ВЕДЕРНИКОВ Дмитрий Николаевич – профессор, доцент кафедры технологии лесохимических продуктов, химии древесины и биотехнологии Санкт-Петербургского государственного лесотехнического университета имени С.М. Кирова, доктор химических наук. ORCID: 0000-0001-9996-2100, Web of Science ResearcherID: O-2562-2017, Scopus AuthorID: 8.

194021, Институтский пер., д. 5; Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dimitriy-4@yandex.ru

VEDERNIKOV Dmitry N. – DSc (Chemistry), Professor, Associate Professor of the Department of Technology of Forest Chemical Products, Wood Chemistry and Biotechnology, St.Petersburg State Forestry University; ORCID: 0000-0001-9996-2100. Web of Science ResearcherID: O-2562-2017, Scopus AuthorID: 8.

194021. Institutskiy per. 5. St. Petersburg. Russia. E-mail: dimitriy-4@yandex.ru

РЫСЕВА Екатерина Алексеевна – магистр, выпускница кафедры технологии лесохимических продуктов, химии древесины и биотехнологии Санкт-Петербургского государственного лесотехнического университета имени С.М. Кирова.

194021, Институтский пер., д. 5, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ekatryseva@yandex.ru

RYSEVA Ekaterina A. – Master's degree, graduate of the Department of Technology of Wood Chemical Products, Wood Chemistry and Biotechnology of the St.Petersburg State Forestry University.

194021. Institutskiy per. 5. St. Petersburg. Russia. E-mail: ekatryseva@yandex.ru