

На правах рукописи



ВЕРНИГОРА АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**АНИЛЫ МОНОТЕРПЕНОИДНЫХ КЕТОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ:
ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА И ПРИМЕНЕНИЕ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Волгоград – 2025

Работа выполнена на кафедре «Органическая химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный технический университет».

Научный руководитель доктор химических наук, доцент
Бурмистров Владимир Владимирович.

Официальные оппоненты: **Федоров Алексей Юрьевич,**
член-корреспондент РАН, доктор химических наук, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», кафедра органической химии, заведующий;

Аксенова Инна Валерьевна,
доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», кафедра физической химии химического факультета, заведующая.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва.

Защита диссертации состоится «17» декабря 2025 г. в 13:00 час. на заседании диссертационного совета 24.2.282.01, созданного на базе Волгоградского государственного технического университета по адресу: 400005, г. Волгоград, пр. им. Ленина, 28, ауд. 209.

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-библиотечном центре Волгоградского государственного технического университета и на официальном сайте www.vstu.ru по ссылке <https://www.vstu.ru/upload/iblock/b8f/b8f866d5fb2b7ab4a1ea27d4696594a6.pdf>.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н., доцент



Дрябина Светлана Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Функциональные производные природных соединений являются перспективными продуктами для нужд промышленности и медицины. Благодаря доступности, особенностям строения, наличию хиральных центров, а также нативной фармакологической активности, монотерпены и монотерпеноиды представляют собой перспективные исходные соединения для дальнейших химических модификаций, которые могут быть получены из возобновляемого сырья. В контексте настоящей работы в качестве исходных соединений были выбраны оптически активные бициклические кетоны каркасного строения – камфора и фенхон.

Подкласс оснований Шиффа, синтезируемых из анилина и его производных и карбонильных соединений, называют анилами. Анилы камфоры и фенхона обладают рядом ценных свойств, обуславливающих возможность их использования в разнообразных отраслях промышленности и медицины. Некоторые из них были запатентованы в качестве функциональных добавок к эластомерам¹, другие – проявили спектр ценных видов биологической активности с доминирующими противовирусными свойствами². В то же время анилы монотерпеноидных кетонов являются ключевыми промежуточными продуктами для синтеза *N*-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов, которые практически невозможно получить из соответствующих кетонов с использованием одностадийного восстановительного аминирования.

Ариламино-производные бициклических монотерпенов представляют значительный интерес для нужд медицины по двум причинам. Во-первых, в отличие от исходных анилов, они менее предрасположены к гидролитическому распаду с образованием исходных кетонов и токсичных производных анилина. Это наиболее важно при рассмотрении этих веществ в качестве фармакологически активных соединений. Во-вторых, *N*-арилзамещенные камфан- и фенхан-2-амины представляют собой биоизостерические структурные аналоги хорошо известного отечественного актопротектора «Бромантана», но по причине замены фрагмента адамантана на бициклический терпеновый фрагмент, потенциально, будут обладать сниженной способностью вызывать лекарственную болезнь печени по аналогии перехода от «Римантадина» к «Дейтифору»³.

Степень разработанности исследования. Современное состояние исследований анилов монотерпеноидных кетонов условно можно разделить на несколько направлений. Во-первых, это методы и подходы, пригодные для получения анилов камфоры и фенхона. Основная часть описанных в литературе анилов монотерпеноидных кетонов представлена производными камфана, однако известные методы их синтеза обладают различными недостатками. В отличие от производных камфана, данные по синтезу

¹ Пат. US 2211629, МПК C08K5/29; 1936.

² Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Shernyukov A.V., et. al. // Europ. J. Med. Chem. 2015. Vol. 105. P. 263-273.

³ Тандура С.Н., Зарубаев В.В., Анфимов П.М., et. al. // Антибиот. и химиотерап. 2013. Т. 58. № 1–2. С. 36-48.

анилов фенхона крайне ограничены: в открытой печати описаны лишь единичные примеры таких соединений. В первую очередь это связано с их ограниченной синтетической доступностью ввиду выраженного экранирования карбонильной группы.

Подходов к восстановлению анилов монотерпеноидных кетонов описано немного. Обычно для этих целей используется метод, основанный на применении NaBH_4 в сочетании с $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ или $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в MeOH , который имеет ряд существенных недостатков (особенно, с позиции масштабирования). Кроме этого, неизвестна хемоселективность данного подхода в случае галогенированных производных анилина, равно как и вызывает известные сомнения диастереоселективность восстановления связи $\text{C}=\text{N}$.

Также стоит отметить, что данные о биологических свойствах *N*-(камфан-2-ил)- и *N*-(фенхан-2-ил)анилинов, являющихся продуктами восстановления соответствующих анилов, в открытой печати практически отсутствуют.

Цель работы заключается в разработке эффективного общего подхода к получению анилов пространственно-затрудненных кетонов и продуктов их восстановления, обладающих совокупностью ценных практических свойств.

Для достижения этой цели были поставлены следующие **задачи**:

- 1) исследование особенностей взаимодействия бициклических монотерпеноидных кетонов с первичными (гет)ариламинами;
- 2) сравнительная оценка эффективности восстановления анилов камфоры и фенхона с использованием нуклеофильных и электрофильных реагентов, а также водородом «в момент выделения» в присутствии катализатора (реакция Швенка-Папа);
- 3) обоснование практической полезности целевых веществ, на основании углубленного исследования их физико-химических и биологических свойств.

Научная новизна работы. Впервые для получения анилов монотерпеноидных кетонов предложен общий способ, основанный на использовании катализатора $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$, полученного *in situ* из $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ и TfOH , что позволило получить целевые продукты с воспроизводимыми высоким выходом и чистотой. Проведено систематическое исследование реакций восстановления *N*-(камфан-2-илиден)- и *N*-(фенхан-2-илиден)анилинов.

Доказан общий характер подхода диастереоселективного восстановления с использованием системы « $\text{NaBH}_4 - \text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ » для анилов камфоры и фенхона. Метод позволяет получать диастереомерно обогащённые продукты восстановления кратной связи $\text{C}=\text{N}$ в мягких условиях с хорошим выходом.

Полученные анилы и продукты их восстановления – *N*-(камфан-2-ил)- и *N*-(фенхан-2-ил)анилины были впервые подвергнуты комплексным исследованиям биологической активности и прикладных свойств, обосновывающих их практическую ценность.

Теоретическая и практическая значимость. Впервые предложен эффективный общий способ получения анилов камфоры и фенхона, с выходом до 88%, заключающийся в конденсации соответствующих бициклических монотерпеноидных кетонов с (гет)ариламинами катализируемый комплексом $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$, полученным *in situ* из $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ и TfOH . В этой реакции $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ сочетает функции растворителя и ковалентного дегидратирующего агента.

Проведено систематическое исследование реакции восстановления *N*-(камфан-2-илиден)- и *N*-(фенхан-2-илиден)анилинов. Наилучшие результаты достигаются при использовании системы « $\text{NaBH}_4 - \text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ » в 95% EtOH . Исключение составляют галогенированные производные анилина, где наряду с восстановлением связи $\text{C}=\text{N}$ происходит гидрогенолиз связи $\text{C}-\text{Hal}$. *N*-(камфан-2-илиден)анилины остаются стабильными к действию AlH_3 , LiAlH_4 и в условиях реакции Швенка-Папа. Восстановление порошкообразным Zn в AcOH сопровождается разложением исходного анила. Взаимодействие анилов камфоры с BH_3 , полученным *in situ* из NaBH_4 и I_2 в виде комплекса с TGF^4 , с последующей кислотной обработкой, приводит к образованию смеси экзо- и эндо-изомеров целевых аминов.

Было выявлено, что *N*-арилзамещенные камфан- и фенхан-2-амины обладают умеренной противовирусной активностью (показатели индекса селективности (SI) для 4 соединений составляют и выше 10); 2-[[$(1R,2R,4R)$ -камфан-2-ил]амино} пиридин активно подавлял рост *Halobacterium salinarum*, что является косвенным маркером его вероятной онколитической активности. В исследованиях нейротропной активности целевых соединений установлено, что *N*-[[$(1R,2R,4R)$ -Камфан-2-ил]-4-этиланилин оказывает умеренное анксиолитическое действие, без миорелаксирующего и амнезирующего эффектов.

Разработанные анилы монотерпеноидных кетонов перспективны как УФ-абсорберы при получении изделий методом 3D-печати по технологии DLP. Кроме этого, некоторые продукты из ряда *N*-арилзамещенных камфан-2-аминов представляют собой альтернативу существующим компонентам резиновых смесей, повышающих их термоокислительную стабильность.

Методология и методы исследования. Методология работы заключается в разработке оригинальных и эффективных методов получения целевых соединений, позволяющих получать их с хорошим выходом и чистотой. Выделение и очистка продуктов осуществлялись методами экстракции, вакуумной перегонки, колоночной хроматографии. Для подтверждения химической структуры и чистоты полученных соединений в работе использовались современные физико-химические методы анализа: спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , в том числе гетероядерные ^1H - ^{13}C и гомоядерные ^1H - ^1H корреляционные методики, масс-спектрометрия, включая масс-спектрометрию высокого разрешения, УФ-спектроскопия.

⁴ Prasad A. S. B., Kanth J. V. B., Periasamy M. // Tetrahedron. 1992. Vol. 48. P. 4623–4628.

Положения, выносимы на защиту:

1. Синтез *N*-(камфан-2-илиден)- и *N*-(фенхан-2-илиден)анилинов в условиях гомогенного катализа $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$, полученного *in situ* из $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ и TfOH .
2. Результаты исследования методов восстановления анилов монотерпеноидных кетонов с помощью LiAlH_4 , AlH_3 , « $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$ », « $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ » в спиртовой среде, порошком Zn в AcOH , реакции Швенка-Папа.
3. Результаты комплексных исследований биологических и прикладных свойств полученных *N*-(гет)арилзамещенных камфан-2- и фенхан-2-аминов и установление зависимости изученных свойств от химической структуры названных соединений.

Достоверность полученных результатов. Строение и чистота соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены использованием современных физико-химических методов анализа, а также независимой экспертной оценкой их биологической активности, широкой апробацией результатов.

Апробация работы. Основные полученные результаты представлялись на российских конференциях с международным участием: 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2021); 82-я Международная научно-практическая конференция молодых учёных и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2024); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024» (Москва, 2024); VI Всероссийская конференция по органической химии (Москва, 2024).

Публикация результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 8 статей в научных журналах, входящих в список изданий рекомендованных ВАК РФ, 7 из которых относятся к индексируемым в международных базах данных, получены 6 патентов РФ, 4 тезиса докладов.

Личный вклад соискателя заключается в осуществлении литературного поиска, критического анализа и обобщения научной информации по тематике работы, планировании и проведении всех химических экспериментов, выделении и очистке новых соединений и полупродуктов их получения, а также подтверждении химического строения продуктов с использованием результатов современных физико-химических методов анализа. Соискатель осуществлял работу по подготовке всех публикаций к печати, а также докладывал о результатах исследований на конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 184 страницах, содержит 22 рисунка, 11 таблиц, 43 схемы, включает введение, 3 главы, заключение, список литературы из 120 источников, 6 приложений.

Благодарности. Автор выражает благодарность за поддержку и обсуждение результатов: академику РАН, д.х.н. Новакову И.А. (ВолГТУ) и д.х.н., к.фарм.н., профессору Навроцкому М.Б. (НТУ «Сириус»); за испытания опытных образцов: д.т.н., доценту Ваниеву М.А. и коллективу кафедры ХТПЭ

ВолгГТУ; за проведение биологических исследований: д.б.н. Тренину А.С. (НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе), д.б.н., члену-корреспонденту РАН Тюренкову И.Н. (ВолгГМУ); д.б.н., профессору Зарубаеву В.В. (Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера).

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-13-20062 и гранта Администрации Волгоградской области по соглашению № 2 от 10.06.2022 г.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1 (литературный обзор) посвящена анализу литературных данных о способах получения целевых структур с использованием бициклических монотерпеноидных кетонов, анилинов и аминопиридинов в качестве исходных соединений. Проведен анализ литературных данных с точки зрения химических модификаций, а также рассмотрены ценные свойства полученных соединений. На основании анализа литературных источников был сделан вывод о том, что дальнейший поиск новых биологически активных соединений среди структурных аналогов отечественного препарата «Бромантана» является перспективным.

Глава 2 (обсуждение результатов) включает разработку и сравнительную оценку способов синтеза анилов терпеноидных кетонов, путем конденсации камфоры или фенхона с различными анилинами и 2-аминопиридином, а также - подбор условий проведения процесса, обеспечивающих получение целевых веществ с хорошим выходом и чистотой. Второй подраздел посвящен исследованию эффективных методов восстановления связи C=N в структуре анилов монотерпеноидных кетонов. В качестве отправных точек рассматриваются способы восстановления кратной связи C=N с использованием:

1. Нуклеофильного реагента – комплексного гидрида щелочного металла (LiAlH_4);
2. Нуклеофильного реагента в присутствии полученного *in situ* гетерогенного катализатора (система « $\text{NaBH}_4 - \text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ »);
3. Электрофильных реагентов – AlH_3 и BH_3 , полученных *in situ* (системы « $\text{LiAlH}_4 - \text{H}_2\text{SO}_4$ », « $\text{NaBH}_4 - \text{I}_2$ »);
4. Водорода «в момент выделения» (цинковый порошок в AcOH);
5. Водорода «в момент выделения» в присутствии полученного *in situ* гетерофазного катализатора (система « Ni/Al-KOH ») – реакция Швенка-Папа.

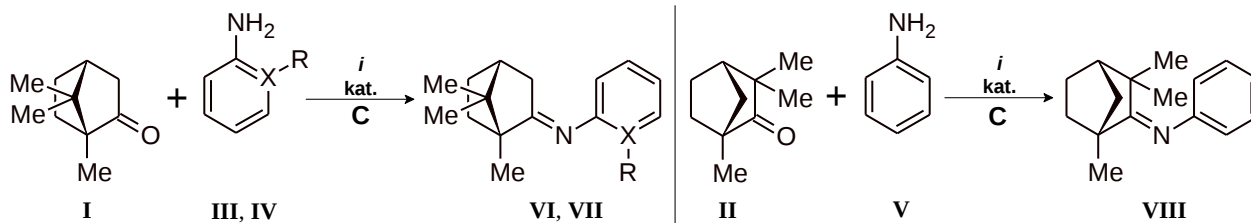
Третий и четвертый подразделы посвящены потенциальным областям применения целевых веществ, основанным на комплексном исследовании их прикладных и биологических свойств.

2.1 Исследование синтеза анилов камфоры и фенхона

В рамках поиска наиболее эффективного подхода для получения анилов монотерпеноидных кетонов предварительно была проведена серия экспериментов с использованием различных

конденсирующих/азеотропобразующих агентов **С** и кислотных катализаторов для реакций (+)-камфоры **I** и (-)-фенхона **II** с ариламинами **III-V** (схема 1, таблица 1). В качестве модельных ариламинов использовались: пространственно-затрудненный 2-этиланилин **III** и гетероариламин – 2-аминопиридин **VI** для их конденсации с (+)-камфорой **I**; а также незамещенный анилин **V** для проведения реакции с (-)-фенхоном **II**. Все опыты были проведены в одинаковых условиях *i*.

Схема 1



i. Мольные соотношения: кетон : ArNH₂ : **C** (1 : 1.1 : 1.1), *kat.* 1.5 %_{mol}, 175 °C, 10 ч
где X = C, R = Et (**III, VI**); X = N, R = «-» (**IV, VII**)

Таблица 1 – Подбор конденсирующего / азеотроп-образующего агента и катализатора для реакции получения анилов монотерпеноидных кетонов

Опыт	Продукт	С (Конденсирующий агент / азеотроп-образующий компонент)	kat.	Содержание продукта, % (согласно ГХ-МС)	Выход продукта, % ^a
Конденсация камфоры I с ариламином III					
1	VI	PhMe	ZnCl ₂	8	— ^b
2		PhMe	<i>p</i> -TsOH	16	— ^b
3		PhMe	H ₂ SO ₄	10	— ^b
4		PhMe	TfOH	31	20
5		(EtO) ₄ Si	<i>p</i> -TsOH	87	70
6		(EtO) ₄ Si	H ₂ SO ₄	85	72
7		(EtO) ₄ Si	TfOH	60	52
8		(<i>i</i> -PrO) ₄ Ti	ZnCl ₂	23	15
9		(<i>i</i> -PrO) ₄ Ti	<i>p</i> -TsOH	40	31
10		(<i>i</i> -PrO) ₄ Ti	H ₂ SO ₄	73	63
11		(<i>i</i>-PrO) ₄ Ti	(<i>i</i>-PrO) ₂ Ti(OTf) ₂ ·(<i>i</i>-PrOH) ₂	90	74
12		(<i>i</i> -PrO) ₄ Ti	—	22	14
13		—	TfOH	37	24
Конденсация камфоры I с ариламином IV					
14	VII	(EtO) ₄ Si	<i>p</i> -TsOH	22	17
15		(EtO) ₄ Si	H ₂ SO ₄	12	— ^b
16		(EtO) ₄ Si	TfOH	19	16
17		(<i>i</i> -PrO) ₄ Ti	H ₂ SO ₄	83	67
18		(<i>i</i>-PrO) ₄ Ti	(<i>i</i>-PrO) ₂ Ti(OTf) ₂ ·(<i>i</i>-PrOH) ₂	87	71
Конденсация фенхона II с ариламином V					
19	VIII	(EtO) ₄ Si	H ₂ SO ₄	18	10
20		(<i>i</i> -PrO) ₄ Ti	H ₂ SO ₄	25	14
21		(<i>i</i>-PrO) ₄ Ti	(<i>i</i>-PrO) ₂ Ti(OTf) ₂ ·(<i>i</i>-PrOH) ₂	70	59

^a После колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – *t*-BuOMe : *n*-гептан (1 : 29, по объему)

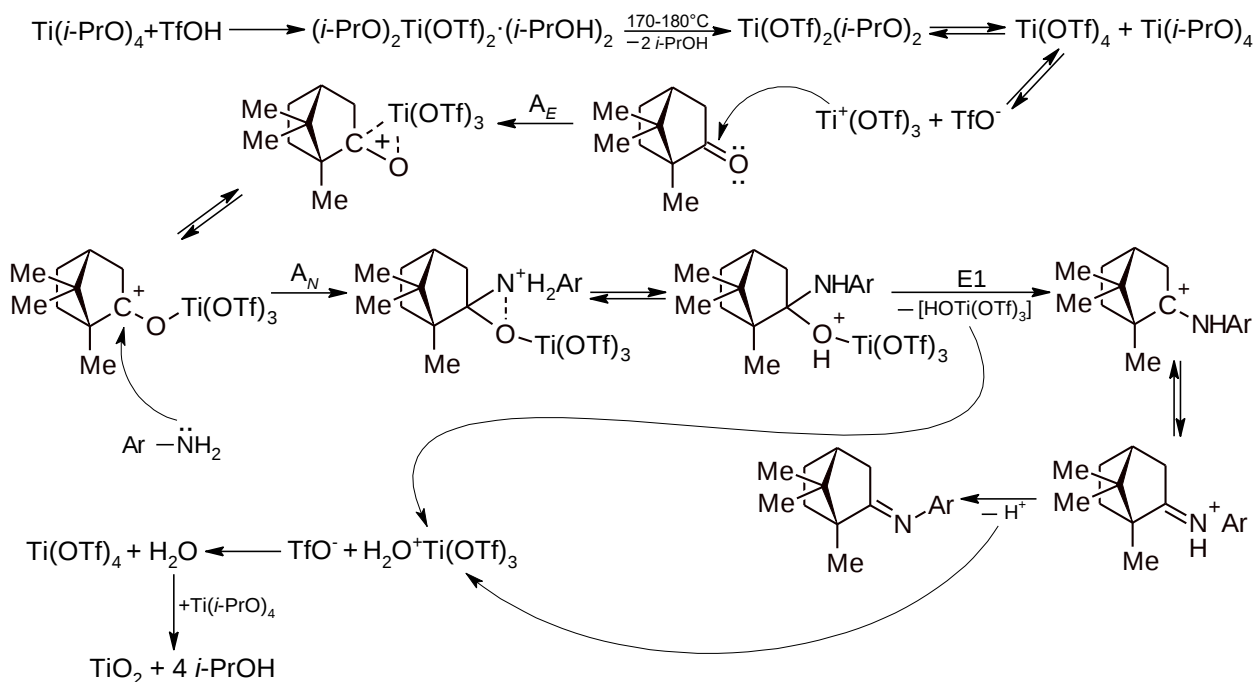
^b Не выделялся в чистом виде ввиду низкого содержания целевого продукта

В первую очередь эффективность различных комбинаций конденсирующих агентов или азеотроп-образующих компонентов **C** и кислотных катализаторов **kat.** оценивалась в реакциях конденсации (+)-камфоры **I** и 2-этиланилина **III** (таблица 1, опыты 1-13). По результатам этих опытов можно сделать вывод о том, что подходы, основанные на азеотропной отгонке выделяющейся в ходе реакции воды, являются неэффективными для конденсации (+)-камфоры **I** с низкоосновными арилами (таблица 1, опыты 1-4). Использование $(\text{EtO})_4\text{Si}$ не позволяет получать анил камфоры **VII** (опыты 14-16), содержащий фрагмент 2-аминопиридина **IV**, и даёт невысокий выход анила фенхона **VIII** (опыт 19), несмотря на отличные результаты в опытах 6-8. Наилучшим образом в качестве конденсирующего агента **C** зарекомендовал себя $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ (опыты 10, 11, 17, 18 и 21). Наиболее эффективным и универсальным является подход, основанный на применении $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ и комплексного соединения $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$, образованного *in situ* из $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ и TfOH , в качестве катализатора (опыты 11, 18, 21).

Согласно литературным источникам, ранее данное комплексное соединение применялось только в качестве катализатора для реакции Дильса-Альдера⁵. Образующийся *in situ* комплекс обеспечивает гомогенный катализ реакции.

В случае рассматриваемого взаимодействия, которое не столь эффективно катализируется протонными кислотами (например, TsOH или H_2SO_4), мы предположили следующий механизм действия предложенной каталитической системы (схема 2):

Схема 2



Ввиду того, что реакция идет в условиях термодинамического контроля, при повышенной температуре, на первом этапе происходит термическая

⁵ Motoyama Y., Tanaka M., Mikami K. // Inorg. Chim. Acta. 1997. V. 256. № 2. P. 161–163.

десольватация комплекса с отгонкой изопропанола. Между трифлатом титана и тетраизопропил *орто*-титанантом устанавливается динамическое равновесие, причем, в качестве кислоты Льюиса, выступает катион трис(трифлато)титана (IV). Последний содействует акту нуклеофильной атаки атома азота молекулы амина по атому углерода карбонильной группы, за счет координации с атомом кислорода карбонильной группы и поляризации связи C=O. Нуклеофильное присоединение амина с образованием титанового комплекса полуаминала предшествует элиминированию молекулы воды, которая моментально гидролизует тетраизопропил *орто*-титанант до двуокиси титана (выпадает в осадок) и изопропанола (отгоняется из реакционной массы). В итоге, выполняются условия необратимого протекания процесса.

Данная гипотетическая схема взаимодействия, во многом, синонимична использованию в аналогичных реакциях хлорида титана (IV) в сочетании с избытком амина⁶, являющегося акцептором хлористого водорода. Предложенная нами система, однако, имеет следующие весомые преимущества. С одной стороны, трифлат титана является гораздо более сильной кислотой Льюиса, чем хлорид титана (IV) (это, в свою очередь, обусловлено гораздо более высокой кислотностью трифторметансульфоновой кислоты, по сравнению с соляной), что обуславливает возможность применения каталитического количества этого вещества для успешного протекания реакции. С другой стороны, тетраизопропил *орто*-титанант, как дегидратирующий агент, имеет весомое преимущество перед хлоридом титана (IV), так как при гидролизе выделяет изопропанол, а не хлористый водород и не требует применения большого избытка амина для проведения этого синтеза.

Для косвенного подтверждения образования комплексного соединения $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$ из $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ и TfOH была проведена УФ-спектроскопия 3 образцов одинаковой концентрации (рисунок 1). На УФ-спектре $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ имеет ярко выраженную полосу поглощения в области 250 нм, а TfOH в области 280 нм. При их смешении в УФ-спектрах наблюдается исчезновение полосы поглощения в области 290 нм и значительное снижение интенсивности полосы в области 250 нм. Это может свидетельствовать об образовании комплексного соединения.

⁶ Hiroi K., Watanabe K. // Tetrahedron Asymmetry. 2001. Vol. 12, 2001, P. 3067-3071.

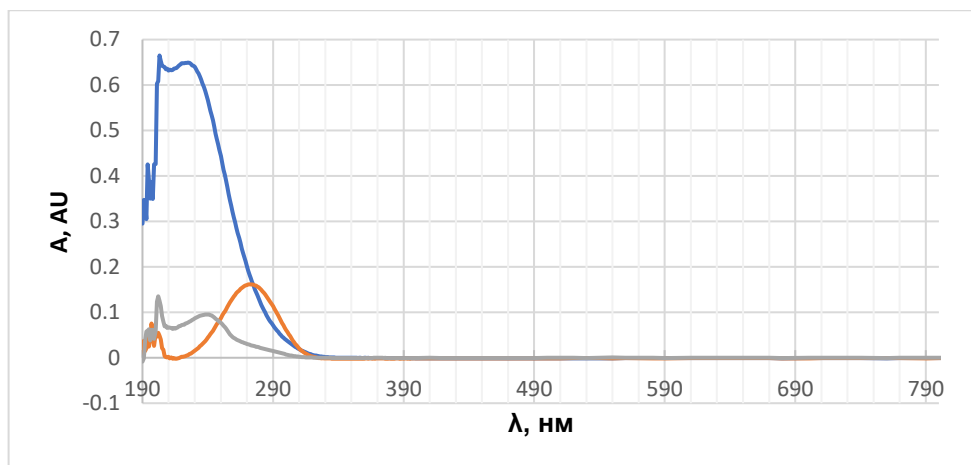


Рисунок 1 – UV-Vis спектр $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ (синий), TfOH (оранжевый) и комплекса $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$ (серый).

На примере получения продуктов конденсации (+)-камфоры с *орто*-толуидином и 2-этиланилином, в структуре которых аминогруппа экранирована алкильным фрагментом, исследовано влияние соотношений исходных реагентов на выход целевых продуктов реакции (таблица 2).

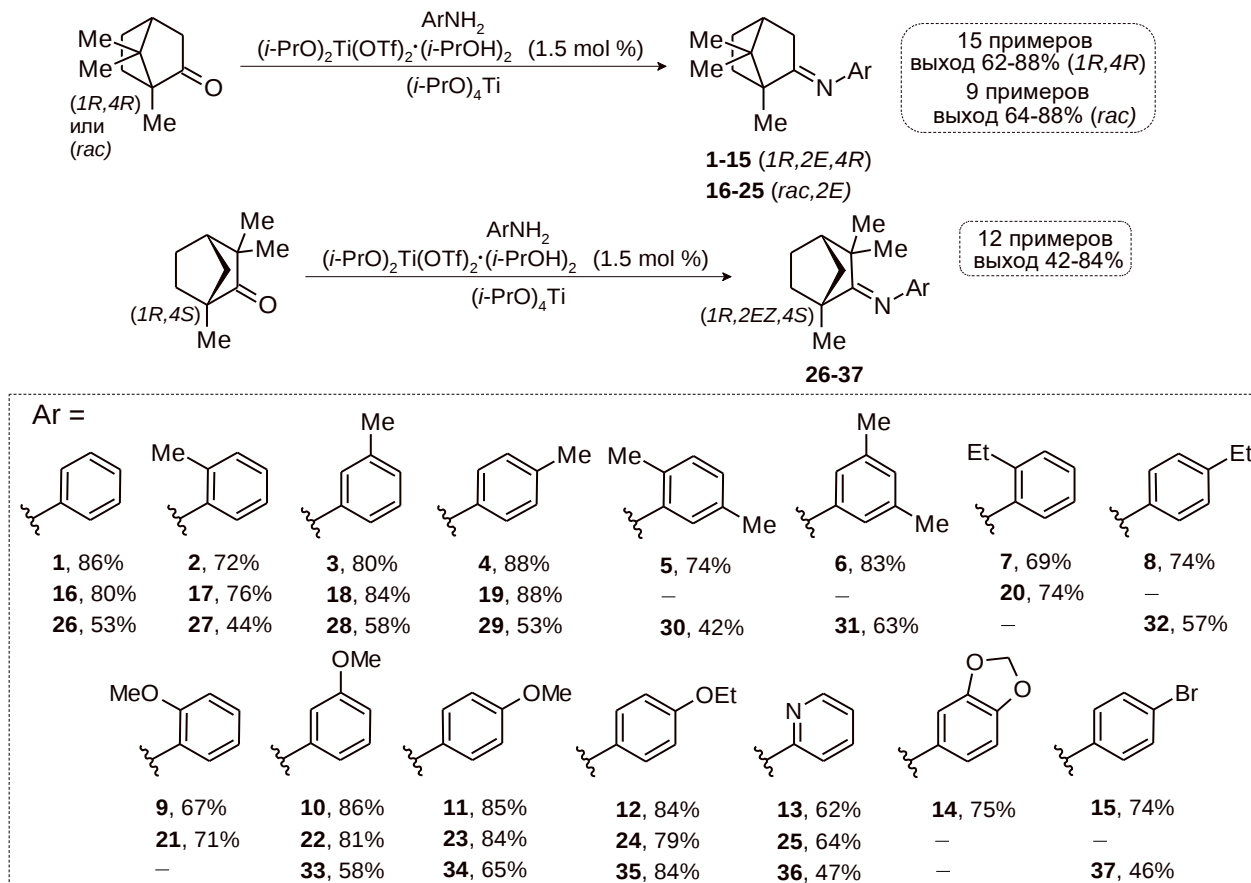
Таблица 2 – Влияние количества $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ на выходы продуктов **2** и **7**

Образующийся продукт	Соотношения исходных реагентов: (+)-камфора: ArNH_2 : $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$	Выход, %
2-Me (2)	1 : 1.1 : 0.55	59
	1 : 1.1 : 0.825	72
	1 : 1.1 : 1.1	61
	1 : 1.1 : 1.5	49
	1 : 1.1 : 2.0	40
2-Et (7)	1 : 1.1 : 0.55	50
	1 : 1.1 : 0.825	69
	1 : 1.1 : 1.1	43
	1 : 1.1 : 1.5	45
	1 : 1.1 : 2.0	34

Было установлено, что использование 0.825 экв $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ по отношению к исходному кетону является оптимальным условием, позволяющим получать целевые анилы **2** и **7** с наилучшими выходами (72% и 69%, соответственно). Как разбавление реакционной массы $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ (влечет за собой снижение концентрации кетона и амина), так и значительное уменьшение количества конденсирующего агента (за счет ухудшения ковалентного связывания воды, выделяющейся в ходе реакции) приводит к понижению выхода целевых веществ.

Таким образом, с помощью предложенного в настоящей работе способа получения анилов камфоры и фенхона были синтезированы следующие соединения (схема 3):

Схема 3



Результаты показали, что на выход и продолжительность реакции конденсации выбранных монотерпеноидных кетонов решающее влияние оказывают два фактора. Первый из них – пространственный: введение заместителей в *орто*-положения в структуре исходного ароматического амина сопровождается заметным увеличением времени реакции, необходимого для достижения полной конверсии исходного реагента, взятого в недостатке (маркером протекания реакции является завершение отгонки изопропилового спирта из реакционной массы).

С другой стороны, важное значение для продолжительности реакции конденсации играет природа ароматического фрагмента в структуре исходного амина (бензольное или пиридиновое кольцо), равно как и электронное влияние заместителей в кольце. Так, ориентанты первого рода, относящиеся к числу активирующих заместителей (алкильные и алкокси-группы), обогащая кольцо электронной плотностью, содействуют протекающей реакции за счет повышения нуклеофильных свойств исходного амина. В то же время введение в бензольное ядро исходного анилина атома галогена, являющегося дезактивирующим ориентантом первого рода, снижает как основность, так и нуклеофильность исходного амина. Это приводит к увеличению времени реакции (в синтезе веществ **15** и **37**) и снижению выхода в случае вещества **37**.

Также обращает на себя внимание взаимодействие (+)-камфоры с 5-амино-1,3-бензодиоксолом, позволяющее получить соответствующее имино-производное **14**. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C этого соединения наблюдаются характерные для бензодиоксольных систем сигналы метиленового фрагмента – синглет при δ 5.91 м.д. в спектре ^1H и сигнал при δ 100.9 м.д. в спектре ^{13}C . Устойчивость ацетального фрагмента в заданных условиях косвенно подтверждает каталитическую роль катиона трис(трифлато)титана (IV), а не протона в данной реакции, а также – важность постоянного удаления образующегося изопропанола, во избежание сольволиза гетероцикла.

Особенностью протекания рассмотренной реакции в случае изомерных монотерпеноидных кетонов – камфоры и фенхона – является неодинаковое соотношение геометрических изомеров образующихся анилов. Причиной этого является различное влияние Ван-дер-Ваальсовых сил отталкивания между углеводородным фрагментом в молекуле амина и метильными группами в структуре кетона. В случае (+)- и *rac*-камфоры реакция приводит к образованию лишь одного из возможных геометрических изомеров (*E*-изомеру). В то же время, для (-)-фенхона, имеющего иное расположение метильных групп относительно реакционного центра, наблюдается образование смеси геометрических изомеров целевых анилов **26-37**, которое подтверждается двойным набором сигналов на спектрах ЯМР.

2.2 Сравнительная оценка методов восстановления (гет)арилиминов камфоры и фенхона

В рамках исследования рассматривались методы восстановления, проведение которых не требует применения специальной аппаратуры и исключает необходимость работы с водородом при повышенном давлении.

В качестве модельного объекта для первичных исследований был выбран *N*-[(1*R*,4*R*)-камфан-2-илиден]-2-этиланилин **7**, в структуре которого кратная связь $\text{C}=\text{N}$ существенно экранирована каркасным фрагментом в сочетании с алифатическим радикалом в *орто*-положении ароматического ядра. Сделано это было для того, чтобы отсеять восстановители, чувствительные к пространственному фактору, который еще более выражен в случае анилов фенхона. В ходе проведенного исследования, анил **7** не восстанавливался в условиях реакции Швенка-Папа, равно как и оставался стабильным к воздействию AlH_3 и LiAlH_4 (таблица 3). Восстановление модельного субстрата **7** цинковым порошком в AcOH , приводило к конкурентному гидролизу исходного анила до 2-этиланилина и камфоры, за счет остаточной влаги в AcOH (таблица 3). Признаков восстановления исходного анила при этом не наблюдалось.

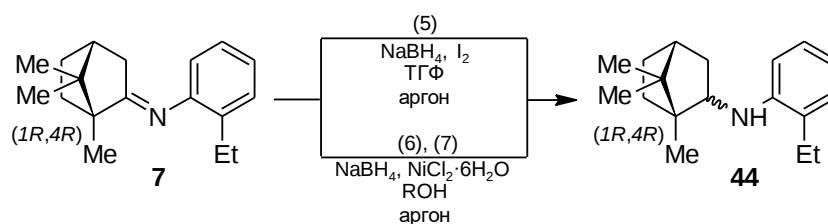
Таблица 3 – Сравнительная оценка эффективности методов восстановления ими́на камфоры **7**

Опыт	Восстановительная система	Растворитель	Выход 44 , %
1 ^a	Ni/Al - KOH	Водный ТГФ	0
2 ^b	LiAlH ₄	ТГФ	0
3 ^c	AlH ₃	Et ₂ O	0
4 ^d	Zn	AcOH	0
5 ^e	NaBH ₄ – I ₂	ТГФ	42
6 ^f	NaBH ₄ – NiCl ₂ ·6H ₂ O	MeOH	77
7 ^f	NaBH ₄ – NiCl ₂ ·6H ₂ O	EtOH	80

^a Субстрат **7** (30 ммоль), Ni/Al (6 г), ТГФ (200 мл), 5 % водн. KOH, 20 °С, 1.5 ч, затем кипение, 2 ч. ^b Субстрат **7** (10 ммоль), LiAlH₄ (15 ммоль), ТГФ (60 мл), 0 °С, 0.5 ч, затем кипение, 4 ч. ^c Условия реакции: Субстрат **7** (10 ммоль), AlH₃ (15 ммоль), Et₂O (60 мл), 0 °С, 0.5 ч, затем кипение, 4 ч. ^d Субстрат **7** (10 ммоль), порошок Zn (3 по 10 ммоль), AcOH (15 мл на 1 г субстрата), 20 °С, 16 ч, затем кипение, 4 ч. ^e Субстрат **7** (10 ммоль), I₂ (10 ммоль), NaBH₄ (25 ммоль), ТГФ (35 мл на субстрат, 25 мл на I₂), 0 °С, 2 ч, затем кипение, 4 ч. ^f Субстрат **7** (10 ммоль), NiCl₂·6H₂O (20 ммоль), NaBH₄ (100 ммоль), MeOH или EtOH (2 мл на 1 г субстрата и 1 мл на 1 г NiCl₂·6H₂O), –30 °С, 1 ч, затем 20 °С, 16 ч.

В то же время, более успешными оказались эксперименты, основанные на использовании восстановительных систем на основе NaBH₄ (схема 4).

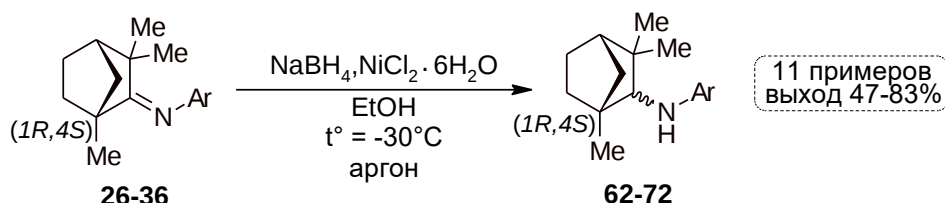
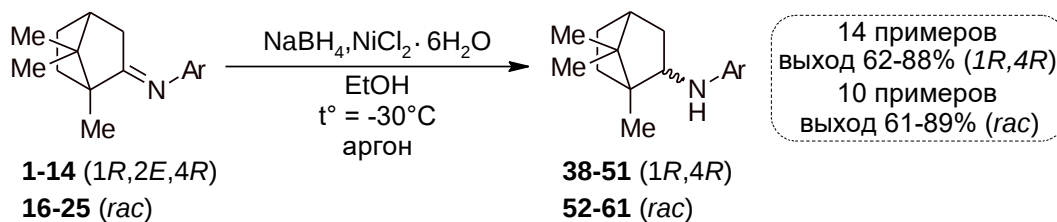
Схема 4



В случае применения системы «NaBH₄ – I₂/THF» молекула, образующегося *in situ*, BH₃ более «компактна» в сравнении с AlH₃, чем и объясняется преимущество системы 5 (таблица 3). Восстановление соединения **7** с последующим кислотным гидролизом в жестких условиях дают лишь 42%-ый выход целевого продукта **44** в виде смеси *экзо*- и *эндо*-стереоизомеров в соотношении 1:1.7.

Применение NaBH₄ в сочетании с NiCl₂·6H₂O в спиртовой среде, с одной стороны позволяет использовать большую компактность аниона BH₄[–] по сравнению с AlH₄[–], а с другой – преимущество псевдогомогенного катализа ультрамикродисперсными частицами никеля, полученными *in situ*, посредством восстановления NiCl₂·6H₂O. Необходимо отметить, что предложенная замена органического растворителя с MeOH на EtOH в данном случае не привела к снижению уровня выхода целевого продукта (таблица 3, опыт 6 и 7). На основании полученных данных для дальнейшего восстановления анилов камфоры и фенхона был выбран вариант 7 (таблица 3), как наиболее эффективный и оптимальный (схема 5).

Схема 5



Ar =						
38 , 80%	39 , 67%	40 , 79%	41 , 88%	42 , 66%	43 , 83%	44 , 62%
52 , 84%	53 , 76%	54 , 88%	55 , 79%	—	—	56 , 74%
62 , 70%	63 , 60%	64 , 70%	65 , 74%	66 , 59%	67 , 83%	—
45 , 78%	46 , 72%	47 , 70%	48 , 81%	49 , 83%	50 , 68%	51 , 78%
—	57 , 70%	58 , 80%	59 , 84%	60 , 89%	61 , 61%	—
68 , 72%	—	69 , 83%	70 , 80%	71 , 73%	72 , 47%	—

Восстановление анилов (+)- и (*rac*)-камфоры с использованием NaBH_4 – $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в целом согласуется с литературными данными^{7,8} и приводит к образованию исключительно *экзо*-диастереомеров целевых аминов. Исключениями являлись лишь имины, содержащие 2-аминопиридиновый фрагмент **13** и **25**, восстановление которых приводило к смеси эквимоллярных количеств двух диастереомеров для каждого из целевых веществ (**50** и **61**) (таблица 4). Образование смеси диастереомеров подтверждается двойным набором сигналов на спектре ЯМР ^{13}C (рисунок 2). Наблюдаемое явление можно объяснить предварительным образованием *in situ* и последующим восстановлением никелевого комплекса исходного соединения.

В случаях, когда субстратами для восстановления выступали производные фенхона, образовывались соответствующие целевые амины с (1*R*,2*R*,4*S*)-конфигурацией стереогенных центров. Однако, в некоторых случаях были зафиксированы смеси диастереомеров, где *экзо*-форма (конфигурация 1*R*,2*S*,4*S*-) присутствует в качестве минорного компонента **65**, **70-72** (таблица 4).

⁷ Periasamy M., Devasagayaraj A., Satyanarayana N., et. al. // Synth. Commun. 1989. Vol. 19, I. 3 4. P. 565-573.

⁸ Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Korchagina D.V., et. al. // Bioorg. Med. Chem. 2014. Vol. 22. P. 2141-2148.

Таблица 4 – Экспериментальные данные по восстановлению анилов камфоры и фенхона в системе NaBH_4 – $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в EtOH, для которых зафиксировано образование смеси *экзо*- и *эндо*-изомеров целевых аминов

Соединение	Соотношение диастереомеров	Конфигурация хиральных центров <u>основного</u> диастереомера ^a
50	1:1	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> + 1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ^б
61	1:1	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> + 1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ^б
65	4:1	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> (<i>эндо</i> -)
70	100:7	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> (<i>эндо</i> -)
71	100:3	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> (<i>эндо</i> -)
72	2:1	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> (<i>эндо</i> -)

^a Для образцов были зарегистрированы спектры ЯМР ^1H , ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{13}C (J-mod), ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC. Отнесения сигналов и установление конфигурации соединений выполнены с использованием двумерных корреляционных спектров и спектров NOESY. ^б Смесь состоит из примерно равных по своему соотношению *экзо*- и *эндо*-диастереомеров.

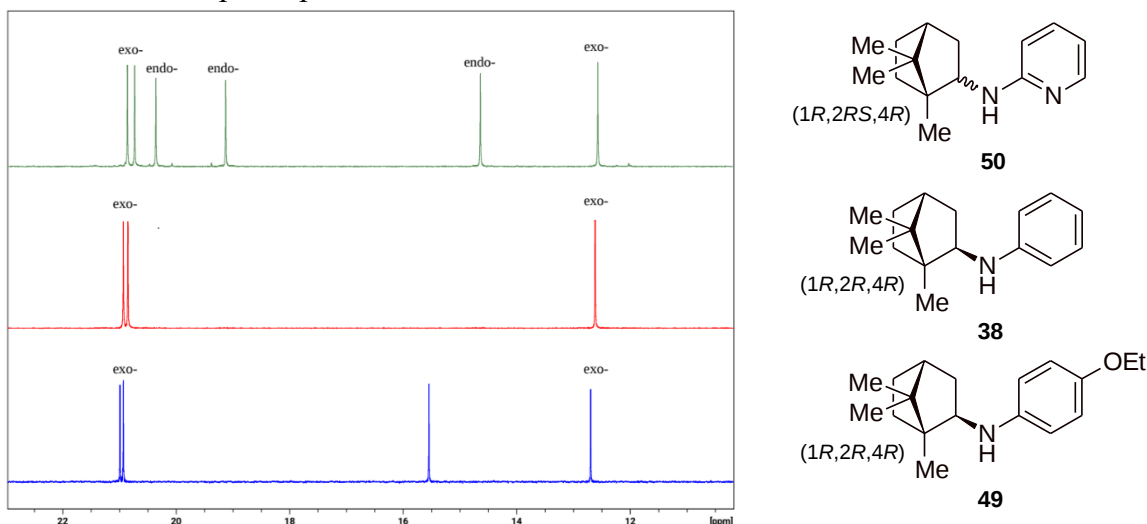


Рисунок 2 – Сравнение фрагментов ЯМР спектров ^{13}C веществ **38**, **49**, **50**

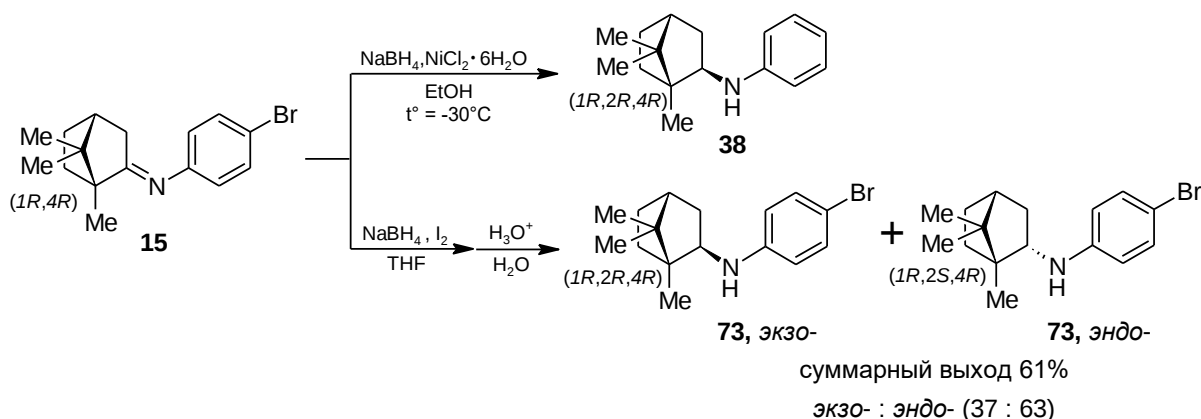
Основываясь на результатах, полученных в разделе **2.1**, особое внимание было направлено на восстановление анилов, имеющих заместитель в *орто*-положении ароматического кольца. Мы предполагали, что для анилов фенхона **27** и **30** процесс восстановления может оказаться неэффективным ввиду сильных стерических затруднений связи $\text{C}=\text{N}$. Однако вторичные амины **63** и **66** были получены с удовлетворительными значениями выходов (59-60%). В то же время анилы (+)- и (*rac*)-камфоры **7** и **20**, с этильным заместителем в *орто*-положении ароматического ядра, восстанавливались заметно хуже остальных. Так, после полного цикла восстановления субстрата **7** выход целевого амина **44** по данным ГХ-МС составил лишь 37%, при этом 57% исходного имина осталось непрореагировавшим. Полной конверсии

анила **7** удалось достичь лишь после двух дополнительных обработок теми же количествами NaBH_4 и $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ при стандартных для данной реакции условиях.

Несмотря на то, что указанные подходы (таблица 3, опыты 5 и 7) при экстраполяции на другие анилы камфоры и фенхона позволили получить положительный результат восстановления, не обошлось и без нюансов, ограничивающих их применение в отдельных случаях. Для выявления этих ограничений в качестве другого модельного объекта также было использовано соединение **15**.

При обработке субстрата **15** системой « $\text{NaBH}_4 - \text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ » был получен продукт восстановления **38**, не содержащий атома брома, который в данных условиях под действием BH_4^- в результате нуклеофильного ароматического замещения приводит к образованию бромида натрия (Схема 6).

Схема 6



С другой стороны, обработка соединения **15** BH_3 , полученным *in situ* из NaBH_4 и I_2 в виде комплекса с ТГФ, с последующим кислотным гидролизом реакционной смеси позволила получить смесь диастереомеров *N*-(4-бромфенил)камфан-2-амина **73** (схема 6). Разделение смеси изомеров было проведено методом колоночной хроматографии с гравитационным элюированием циклогексаном, что позволило получить индивидуальные соединения.

2.3 Изучение биологической активности и цитотоксичности *N*-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов в опытах *in vitro* и *in vivo*

В ходе исследования цитотоксических свойств и противовирусной активности в отношении вирусов гриппа А(Н1N1), А(Н5N2) и вируса гриппа В *N*-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов были получены следующие данные (Таблица 5).

Таблица 5 – Противовирусная активность наиболее эффективного соединения в отношении вирусов гриппа в культуре клеток MDCK.

Вирус гриппа	Соединение	CC ₅₀ , мкМ	IC ₅₀ , мкМ	SI
A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)	43	332,6	33,4	10
	Осельтамивир а карбоксилат	>640	0.96	>667
B/Florida/04/06	62	>1308,0	81,0	16
	Осельтамивир а карбоксилат	>640	0.96	>667
A/mallard/ Pennsylvania/ 10218834 (H5N2)	40	580,6	45,2	13
	67	209,0	11,7	18
	Осельтамивир а карбоксилат	>640	0.96	>667

В целом, изученные соединения обладали умеренной противовирусной активностью. Из 19 соединений показатели индекса селективности 10 и выше были продемонстрированы для одного вещества в отношении вируса гриппа А(Н1N1), одного в отношении вируса гриппа А(Н5N2) и двух соединений в отношении гриппа В. Примечательно, что три соединения (**40**, **43** и **67**) из числа наиболее активных имеют метильный заместитель в положении 3 ароматического кольца.

В исследованиях противомикробной активности *in vitro* в отношении *Halobacterium salinarum* высокую активность показало соединение 2-{{[(1R,2RS,4R)-камфан-2-ил]амино}пиридин **50**. В концентрации 8 мкМ оно вызывало полное подавление роста тест-культуры, а 50% подавление наблюдалось при его использовании в концентрации 0.5 мкМ. Аналогичным действием, причем в сходных концентрациях обладал ловастатин (таблица 6).

Таблица 6 – Противомикробная активность продуктов восстановления анилов монотерпеноидных кетонов в системе *Halobacterium salinarum*

Соединение	МПК, мкМ		
	МПК ₁₀₀ [*]	МПК ₅₀ ^{**}	Лизис клеток ^{***}
70	>32	32	>32
71	>32	24	>32
50	8	0.5	32
Ловастатин ^{****}	3 (>24)	0.75 (24)	24 (>24)

^{*} МПК₁₀₀ – концентрация к.ж., полностью подавляющая рост клеток.

^{**} МПК₅₀ – концентрация к.ж., подавляющая рост клеток на 50%.

^{***} Концентрация, вызывающая лизис культуры.

^{****} Значение МПК в мкМ, в скобках - после добавления мевалоната (3 мМ)

Поскольку используемая в настоящем исследовании тест-система *H. salinarum* позволяет эффективно отбирать противоопухолевые антибиотики⁹,

⁹ Тренин А.С. *Антибиот. и химиотерап.* 2013, 58, 5-6, 3.

можно предположить, что (гет)ариламино-производные бициклических монотерпенов, в частности соединение **50**, могут представлять интерес для последующего изучения их потенциала в качестве средств этиотропной терапии злокачественных новообразований.

Для полученных *N*-(камфан-2-ил)анилинов – структурных аналогов «Бромантана», была исследована психотропная активности в тестах *in vivo* на крысах и мышах. Необходимо отметить, что *N*-(4-бромфенил)камфан-2-амин среди исследуемых веществ не было. По результатам тестов «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» животные, получавшие вещество **45**, больше других выходили в светлый рукав ПКЛ и большее время проводили в них, что позволяет предполагать наличие у них анксиолитического действия. В тесте «наказуемых взятий воды» отмечалось большее количество наказуемых взятий воды, чем животные контрольной группы, но меньше животных получавших препарат сравнения диазепамом. Соединение **45** незначительно уменьшало время иммобилизации в тестах «Подвешивание мышей за хвост» и в «Тесте экстраполяционного избавления» в сравнении с контролем. При оценке влияния вещества на когнитивную функцию было отмечено увеличение времени исследования неизвестного предмета и уменьшение времени решения экстраполяционного избавления, что можно расценивать, как улучшение когнитивной функции. В тесте удержания мышей на канатике отмечалось достоверно более продолжительное удерживание животных на канатике. Представленные данные свидетельствуют, что соединение **45** проявляет выраженное анксиолитическое действие, при этом не оказывая миорелаксирующего и амнезирующего эффектов, а также демонстрирует умеренное антидепрессивное действие. Вещество относится к умеренно-токсичным соединениям, ЛД₅₀ соединения больше 1500 мг/кг. Примечательно, что из числа исследованных веществ, это соединение является наиболее близким аналогом «Бромантана», так как этильный радикал, зачастую, рассматривается как биоизостер атома брома с позиций медицинской химии.

2.4 Использование функциональных азотсодержащих производных монотерпенов в качестве добавок к полимерным смесям

Полученный *N*-[(1*RS*,4*RS*)-камфан-2-илиден]анилина **1** был исследован в качестве ультрафиолетового (УФ) абсорбера при 3D-печати методом цифровой обработки света (digital light processing, DLP). Согласно акту проведенных испытаний, фотополимеризующая композиция, содержащая *N*-[(1*RS*,4*RS*)-камфан-2-илиден]анилин **1**, прошла производственные испытания, в ходе которых были зафиксированы необходимые технологичность и чувствительность в соответствующей УФ-области спектра. Поглощение анила камфоры **1** в УФ-диапазоне в области максимума испускания источника излучения 3D-принтера (406–409 нм) меняется

незначительно (с 0.042 до 0.036), тогда как у 2-(2-гидрокси-5-метилфенил)бензотриазола оно уменьшается более чем в два раза (с 0.056 до 0.024), что, по-видимому, и является причиной большей линейной точности при печати.

Разработанные *N*-арилзамещенные камфан-2-амины представляют собой привлекательную альтернативу существующим компонентам резиновых смесей, повышающих их термоокислительную стабильность. Результаты лабораторных исследований подтверждаются натурными испытаниями, проведенными на территории климатической испытательной станции «Кон Зо» г. Хошимин, СРВ, что после проведения дополнительных исследований позволит рекомендовать использование некоторых *N*-арилзамещенных камфан-2-аминов в качестве стабилизаторов в рецептурах резин, в том числе в тропическом климате. Наибольшую эффективность в качестве стабилизаторов при длительной экспозиции в тропическом климате проявляют соединения **57** и **59**, содержащие метокси-группу в ароматическом кольце. Это выражается в лучшем сохранении упруго-прочностных свойств, а также в меньшем возрастании твердости резин¹⁰. Защитный эффект веществ **57** и **59** соизмерим с действием Диафена ФП, при гораздо большей токсичности последнего и продуктов его деструкции¹¹. Кроме того, проведенная сравнительная оценка склонности к миграции стабилизаторов из массива резины на поверхность показала, что исследуемые в качестве противостарителей для резин на основе непредельных каучуков соединения **57** и **59** имеют преимущество по сравнению с другими стабилизаторами аминного типа, широко используемыми в рецептурах резин. По потере массы, отнесенной к первоначальному количеству введенного в образцы стабилизатора, численные значения для продуктов **57** и **59** в 2,7 – 3 раза меньше по сравнению с Неозоном Д и Диафеном ФП.

Третья глава (экспериментальная часть) содержит подробное описание методик получения ключевых интермедиатов и целевых соединений, информацию о биологических исследованиях, о проведения натурных испытаний образцов резин с разработанными противостарителями, а также сведения о постановке экспериментов по 3D-печати.

¹⁰ Нилидин Д.А. Резины на основе непредельных каучуков, стабилизированные производными анилина с каркасным монотерпеновым фрагментом при атоме азота: дис. ... канд. техн. наук: 1.4.7 Высокомолекулярные соединения/Нилидин Дмитрий Андреевич. – Волгоград, 2024. – 123 с.

¹¹ Cao G., Wei W., Zhang J., et. al. // Environ. Sci. Technol. 2022. 56. 7. 4142–4150.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые предложено использование комплексного соединения $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$ для получения анилов пространственно-затрудненных кетонов. При использовании системы « $\text{NaBH}_4 - \text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ » в 95% EtOH были получены новые *N*-арилзамещенные камфан- и фенхан-2-амины, для которых были изучены биологическая активность и прикладные свойства.

В результате проведения диссертационного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Разработан эффективный общий способ получения анилов камфоры и фенхона, основанный на использовании комплекса $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$, полученного *in situ* из $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ и TfOH, в качестве гомогенного катализатора, который позволяет эффективно получать целевые продукты с высоким выходом и чистотой. В то время как анилы камфоры образуются в виде *E*-изомеров, для анилов фенхона характерно образование смесей *E*-и *Z*-изомеров.

2. Проведено исследование методов восстановления анилов камфоры и фенхона. Показано, что модельный объект *N*-[(1*R*,2*E*,4*R*)-камфан-2-илиден]-2-этиланилин остается стабильным к действию AlH_3 , LiAlH_4 , а также реакции Швенка-Папа. При попытке восстановления названного анила цинковым порошком в AcOH, происходит разложение субстрата до исходного анилина и монотерпеноидного кетона. Применение системы « $\text{NaBH}_4 - \text{I}_2/\text{THF}$ » приводит к смесям диастереомеров целевых продуктов.

3. Изучена диастереоселективность восстановления анилов камфоры и фенхона с помощью « $\text{NaBH}_4 - \text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ». Особенностью предложенного подхода является использование EtOH в качестве растворителя, в сочетании с NaBH_4 , как восстановителем, при псевдогомогенном катализе дисперсными частицами никеля, образованными *in situ*. Метод позволяет получать диастереомерно обогащённые продукты восстановления связи $\text{C}=\text{N}$ в мягких условиях с хорошим выходом. При восстановлении 2-[(камфан-2-илиден)амино]пиридинов и 2-[(1*R*,2*EZ*,4*S*)-фенхан-2-илиден]амино}пиридина образуются смеси *экзо*- и *эндо*-диастереомеров в соотношениях 1:1 и 2:1 соответственно.

4. В результате проведения биологических исследований было выявлено, что *N*-(гет)арилзамещенные камфан- и фенхан-2-амины обладают умеренной противовирусной активностью (показатели индекса селективности (SI) 10 и выше были продемонстрированы для четырех соединений); 2-[(1*R*,2*RS*,4*R*)-камфан-2-ил]амино}пиридин показал высокую активность в исследованиях противомикробной активности *in vitro* и может представлять интерес в качестве потенциального противоопухолевого средства; *N*-[(1*R*,2*R*,4*R*)-Камфан-2-ил]-4-этиланилин проявляет выраженное анксиолитическое действие, при этом не оказывая миорелаксирующего и

амнезирующего эффектов, а также демонстрирует умеренное антидепрессивное действие, является умеренно-токсичным (III класс токсичности).

5. Разработанные анилы монотерпеноидных кетонов могут найти практическое применение в качестве перспективных УФ-абсорберов при получении изделий методом 3D-печати по технологии DLP. Кроме этого, некоторые продукты из ряда *N*-арилзамещенных камфан-2-аминов представляют собой перспективную альтернативу существующим компонентам резиновых смесей, повышающих их термоокислительную стабильность.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

Статьи в журналах, индексируемых международными базами данных:

1. Оценка психотропной активности новых структурных аналогов бромантана – *N*-(камфан-2-ил)анилинов – в тестах *in vivo* / **А.А. Вернигора**, Л.Л. Брунилина, А.В. Кажберов, Н.С. Болохов, А.А. Похлебин, А.А. Соколова, В.Э. Пустынников, И.Н. Тюренов, И.А. Новаков, В.И. Краснов, Д.Н. Половяненко // Фармация и фармакология. - 2024. - Т. 12, №4. - С. 295-308.

2. *N*-[(1*RS*)-камфан-2-илиден]анилин – новый эффективный жидкий УФ-абсорбер для 3D-печати в условиях фотохимического инициирования / Н.В. Сидоренко, М.А. Ваниев, Ю.М. Мкртчян, Н.А. Салыкин, **А.А. Вернигора**, И.А. Новаков // Тонкие химические технологии. - 2025. - Т. 20, № 2. – С. 137-145.

3. Производные анилина, содержащие каркасный монотерпеноидный фрагмент при атоме азота: синтез и исследование антибактериальных свойств / **А.А. Вернигора**, А.В. Давиденко, Н.А. Салыкин, Л.Л. Брунилина, Д.Н. Небыков, С.Н. Лавренов, Е.Б. Исакова, А.С. Тренин, А.А. Нефедов, В.И. Краснов, Д.Н. Половяненко, И.А. Новаков // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2024. - Т. 73, № 1. - С. 168-178.

4. Эластомеры на основе бутадиеннитрильного каучука, стабилизированные *N*-арилзамещенными камфан-2 и фенхан-2-аминами / Д.А. Нилидин, М.А. Ваниев, **А.А. Вернигора**, М.Т. Данг, С.Г. Губин, А.В. Давиденко, Н.А. Салыкин, И.А. Новаков // Высокомолекулярные соединения. Серия С. - 2024. - Т. 66, № 1. - С. 28-39.

5. *N*-[(1*RS*)-Камфан-2-илиден]-4-этоксанилин и продукт его восстановления как стабилизаторы бутадиен-нитрильных резин / Д.А. Нилидин, М.А. Ваниев, **А.А. Вернигора**, А.В. Давиденко, Н.А. Салыкин, Минь Тхуи Данг, С.Г. Губин, И.А. Новаков // Тонкие химические технологии. - 2024. - Т. 19, № 4. - С. 360-371.

6. Новый эффективный подход к получению анилов (+)-камфоры и (-)-фенхона в условиях гомогенного катализа / **А.А. Вернигора**, Р.В. Брунилин, В.В. Бурмистров, А.В. Давиденко, М.Б. Навроцкий, Н.А. Салыкин, В.В. Чернышов, И.А. Новаков // Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах. - 2023. - Т. 512. - С. 52-58.

7. Исследование и сравнительная оценка методов восстановления (гет)арилиминов монотерпеноидных кетонов каркасного строения / **А.А. Вернигора**, Р.В. Брунилин, О.В. Вострикова, А.В. Давиденко, М.Б. Навроцкий, Н.А. Салыкин, И.А. Новаков // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2022. - № 8. - С. 1662-1669.

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ:

1. Влияние анилов D,L-камфоры на термоокислительную стойкость резины на основе бутадиеннитрильного каучука / **А.А. Вернигора**, Д.А. Нилидин, А.В. Давиденко, Нгок Ту Фан, С.Г. Губин, Е.В. Губина, М.А. Ваниев, И.А. Новаков // Известия ВолгГТУ. Сер. Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов. - Волгоград, 2021. - № 5 (252). - С. 47-52.

Патенты РФ:

1. Пат. 2813595 РФ, МПК C08L 9/02, C08K 5/29, C08K 5/3417 Резиновая смесь / Д.А. Нилидин, **А.А. Вернигора**, А.В. Давиденко, Н.А. Салыкин, О.В. Кувшинова, Н.В. Ребров, А.А. Серединцев, М.А. Ваниев, И.А. Новаков; ВолгГТУ. - 2024.

2. Пат. 2813528 РФ, МПК B33Y 70/10, C07C 249/02 Использование анилов фенхона в качестве УФ-абсорберов фотополимеризующихся композиций для 3D-печати / Н.В. Сидоренко, Ю.М. Мкртчян, Т.В. Осыковая, М.А. Ваниев, **А.А. Вернигора**, А.В. Давиденко, Н.А. Салыкин, И.А. Новаков; ВолгГТУ. - 2024.

3. Пат. 2794337 РФ, МПК C07C 251/02 [и др.] Использование анилов D-камфоры в качестве УФ-абсорберов фотополимеризующихся композиций для 3D-печати / Н.В. Сидоренко, Ю.М. Мкртчян, М.А. Ваниев, Н.И. Попов, **А.А. Вернигора**, А.В. Давиденко, Н.А. Салыкин, И.А. Новаков; ВолгГТУ. - 2023.

4. Пат. 2807190 РФ, МПК C07C 251/20, C08K 5/18 Использование N-[(1RS,2RS)-камфан-2-ил]-4-метоксианилина в качестве противостарителя для резиновой смеси на основе бутадиен-нитрильного каучука / **А.А. Вернигора**, Д.А. Нилидин, А.В. Давиденко, Н.А. Салыкин, О.В. Кувшинова, Н.В. Ребров, А.А. Серединцев, М.А. Ваниев, И.А. Новаков; ВолгГТУ. - 2023.

5. Пат. 2750161 РФ, МПК C07C249/02, C07C251/20 Способ получения анилов D-камфоры / **А.А. Вернигора**, И.А. Новаков, Р.В. Брунилин, А.В. Давиденко, П.П. Дешевов, М.Б. Навроцкий; ВолгГТУ. - 2021.

6. Пат. 2751773 РФ, МПК C07C249/02, C07C251/20 Способ получения анилов *L*-фенхона / **А.А. Вернигора**, И.А. Новаков, Р.В. Брунилин, А.В. Давиденко, П.П. Дешевов, М.Б. Навроцкий; ВолгГТУ. – 2021.

Тезисы докладов:

1. Анилы монотерпеноидных кетонов и их производные: особенности синтеза и применение / **А.А. Вернигора**, В.В. Бурмистров, И.А. Новаков // VI Всероссийская конференция по органической химии : сб. тез. (г. Москва, 23-27 сентября 2024 г.) / Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН [и др.]. - Москва, 2024. - С. 108.

2. Исследование актопротекторного действия у новых производных ароматических аминов камфоры и фенхона / В.Э. Пустынников, Н.С. Болохов, **А.А. Вернигора** // 82-я Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, 24–26 апреля 2024 г.) : сб. ст. / ФГБОУ ВО "Волгоградский гос. медицинский университет" ; под ред. С. В. Поройского. - Волгоград, 2024. - С. 871-872.

3. *N*-арилзамещенные камфан и фенхан-2-амины: синтез и биологическая активность / **А.А. Вернигора**, В.В. Бурмистров // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов 2024» (12-26 апреля 2024 г.), секция «Химия» / отв. ред.: А. В. Дзубан ; Московский гос. университет им. М. В. Ломоносова. - Москва, 2024. - С. 529.

4. Новый подход к получению анилов терпеноидных кетонов в направленном конструировании структурных аналогов бромантана / **А.А. Вернигора**, И.А. Новаков, М.Б. Навроцкий, А.В. Давиденко, Р.В. Брунилин // MedChem-Russia 2021. 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» : материалы конф. (г. Волгоград, 16-19 мая 2022 г.) / Европейская Федерация Медицинской Химии, Отд. химии и наук о материалах РАН, ВолгГМУ, ВолгГТУ [и др.]. - Волгоград, 2021. - С. 243.

Подписано в печать _____.2025 г. Формат 60х84 1/16. Бумага офсетная.

Печать офсетная.

Печ. л 1,0. Тираж _____ экз. Заказ № _____.

Отпечатано в типографии ИУНЛ Волгоградского государственного
технического университета.

400005, г. Волгоград, просп. им. В.И. Ленина, 28, корп. №7.