

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

На правах рукописи



Вернигора Андрей Александрович

**Анилы монотерпеноидных кетонов и их производные: особенности
синтеза и применение**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель
доктор химических наук, доцент
Бурмистров Владимир Владимирович

Волгоград – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ МОНОТЕРПЕНОИДНЫХ КЕТОНОВ (литературный обзор).....	11
1.1 Методы синтеза анилов камфоры.....	14
1.2 Методы синтеза анилов фенхона	26
1.3 Подходы к синтезу <i>N</i> -арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов	28
1.4 Области применения производных анилина, содержащих монотерпеновый фрагмент при экзоциклическом атоме азота	34
1.5 Выводы из литературного обзора	38
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	39
2.1 Исследование синтеза анилов камфоры и фенхона.....	42
2.2 Исследование и сравнительная оценка методов восстановления (гет)арилиминов монотерпеноидных кетонов каркасного строения	52
2.3 Изучение биологической активности и цитотоксичности <i>N</i> - арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов в опытах <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	62
2.3.1 Изучение противовирусной активности и цитотоксичности <i>N</i> - арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов в опытах <i>in vitro</i>	63
2.3.2 Изучение противомикробной активности <i>N</i> -арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов в опытах <i>in vitro</i>	68
2.3.3 Изучение актопротекторной активности и цитотоксичности новых структурных аналогов «Бромантана» в опытах <i>in vivo</i>	73
2.4 Использование целевых соединений в качестве добавок к полимерным смесям.....	82
2.4.1 Анилы камфоры как УФ-абсорберы для ФПК.....	82
2.4.2 <i>N</i> -арилзамещенные камфан- и фенхан-2-амины как противостарители резиновых смесей.....	85
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	92

3.1 Общая методика получения анилов (+)-, (<i>rac</i>)-камфоры 1-25 и (–)-фенхона 26-37	93
3.2 Общая методика получения N-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов 38-72	117
3.3 Общая методика восстановления анилов с помощью BH_3 , полученного <i>in situ</i>	139
3.4 Определение противовирусной активности <i>in vitro</i>	141
3.5 Определение антибиотической активности <i>in vitro</i>	143
3.6 Определение психотропной активности <i>in vivo</i>	149
3.7 Приготовление ФПК с предложенным УФ-абсорбером и 3D-печать изделий по технологии DLP	154
3.8 Оценка стабилизирующей активности разработанных N-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов	157
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	159
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	161
ПРИЛОЖЕНИЯ	176

ВВЕДЕНИЕ

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 эластомерам, другие – проявили спектр ценных видов биологической активности с доминирующими противовирусными свойствами. 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».

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 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 очень 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 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 подвергнуты комплексным исследованиям биологической активности и физико-химических 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. В то время как анилы камфоры образуются в виде *E*-изомеров, для анилов фенхона характерно образование смесей *E*-и *Z*-изомеров.

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. Метод позволяет получать диастереомерно обогащённые продукты восстановления связи $\text{C}=\text{N}$ в мягких условиях с хорошим выходом. 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 ТГФ, 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); *N*-[(1*R*,2*RS*,4*R*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиридин-2-амин активно подавлял рост *Halobacterium salinarum*, что является косвенным маркером его вероятной онколитической активности. В исследованиях нейротропной активности целевых соединений установлено, что (1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-триметил-*N*-(4-этилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин 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 более безопасную 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, осаждения, 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.

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 физико-химических 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 7 статей в научных журналах, входящих в список изданий рекомендованных ВАК РФ, 6 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 и написании рукописи диссертации, а также докладывал о результатах исследований на конференциях.

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

Благодарности. Автор выражает благодарность за всестороннюю помощь и обсуждение результатов работы: д.х.н., академику РАН Новакову

И.А. (ВолгГТУ), д.х.н., к.фарм.н., профессору Навроцкому М.Б. (НТУ «Сириус»), д.т.н., доценту Ваниеву М.А. (ВолгГТУ), коллективу кафедры «Органическая химия» ВолгГТУ; за проведение биологических исследований: д.б.н., профессору Зарубаеву В.В. (Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера), 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); за испытания опытных образцов: коллективу кафедры «Химия и технология переработки эластомеров» ВолгГТУ; за проведение спектральных исследований: к. ф.-м. н., руководителю ЦСИ НИОХ СО РАН Половяненко Д.Н. и его коллегам, коллективу ЦКП РТУ МИРЭА, а также коллективу ЦКП «ФХМИ» ВолгГТУ.

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

ГЛАВА 1. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ МОНОТЕРПЕНОИДНЫХ КЕТОНОВ (литературный обзор)

Использование природных соединений в качестве исходного сырья с целью получения новых перспективных веществ и материалов для нужд промышленности и медицины – одно из приоритетных направлений современной химии [1, 2]. В частности, монотерпены и монотерпеноиды, а также их производные, представляют значительный интерес в ключе поиска новых фармакологически активных субстанций ввиду доступности, особенностей строения, наличия хиральных центров, а также нативной фармакологической активности [3-9].

В качестве стартовых платформ для дальнейшей структурной модификации в данной работе рассматривались бициклические монотерпеноидные кетоны – камфора **1** и фенхон **2**.

Камфора – белое кристаллическое вещество с характерным запахом, входит в состав многих эфирных масел. Основным природным источником данного кетона является масло камфорного лавра *Cinnamomum camphora*. С давних пор и по наши дни камфора имеет широкий спектр применений, например, в области пищевой промышленности, косметике, в составе бытовых чистящих средств, в медицине в качестве дыхательного analeптика и других. [10].

Фенхон – маслянистая бесцветная жидкость с камфорным запахом и горьким вкусом. Содержится в анисовом, фенхельном, укропном, туйевом и других эфирных маслах [11]. Фенхон является изомером камфоры с тем же бицикло[2.2.1]гептановым углеродным скелетом и отличным, C(3) вместо C(7), расположением гем-диметильной группировки. В молекуле фенхона карбонильная группа окружена двумя четвертичными углеродами C(1) и C(3), что помещает её в центр густонаселенной хиральной области. Этот факт делает

карбонильную группу фенхона более труднодоступной для химических взаимодействий по сравнению с камфорой.

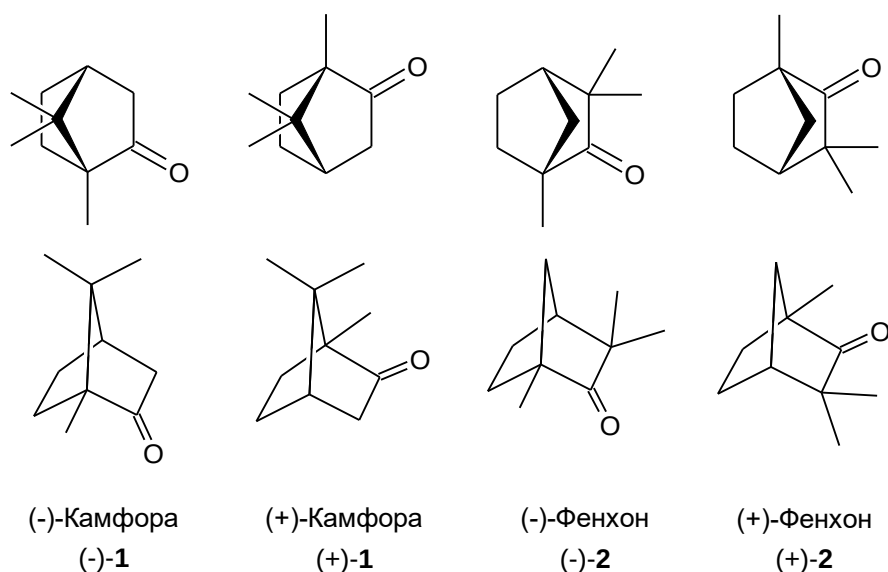


Рисунок 1 – Структурные формулы энантимерно чистых камфоры и фенхона

Камфора и фенхон хиральные и при этом коммерчески доступные соединения, что позволяет успешно использовать их производные для синтеза лигандов и получения хиральных металлокомплексов различного типа [12-15].

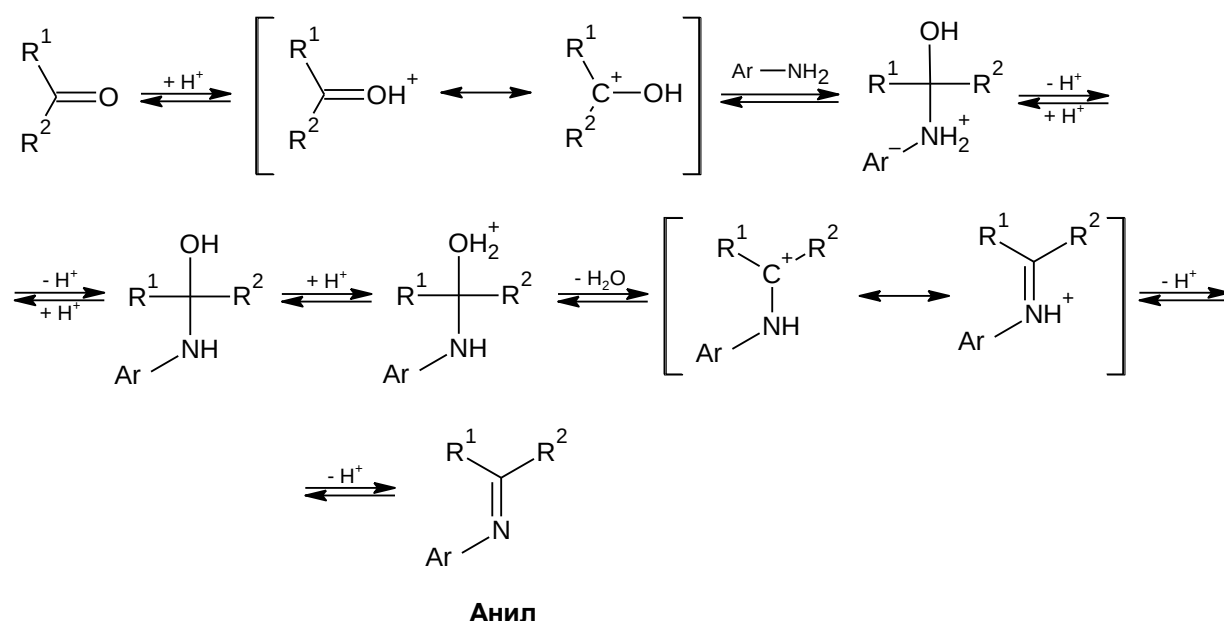
Функциональные азотсодержащие производные монотерпенов представляют значительный интерес для нужд промышленности и медицины [16-21]. Ариламино-производные бициклических монотерпенов являются перспективным, но малоизученным классом соединений, которые практически невозможно получить из соответствующих кетонов с использованием одностадийного восстановительного аминирования по причине выраженного пространственного затруднения карбонильной группы исходных соединений [22]. В этой связи анилы монотерпеноидных кетонов видятся ключевыми интермедиатами для синтеза *N*-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов.

Анилами называют подкласс оснований Шиффа, синтезируемых из анилина и его производных и карбонильных соединений, которые соответствуют общей формуле $R_1R_2C=NR_3$, где R_3 – Ar- (HetAr-) заместитель. В то время как получение иминов из кетонов каркасного строения и

высоконуклеофильных первичных алифатических аминов реализуется без особых затруднений [23], иначе обстоит дело при использовании низкоосновных ароматических аминов. Таким образом, для получения функциональных производных ариламинов в первую очередь необходимо решить проблему, заключающуюся в разработке оригинального и эффективного подхода к получению анилов монотерпеноидных кетонов, который обеспечит хороший выход и высокую чистоту целевых веществ при относительно несложной схеме их очистки и выделения.

Классические способы получения анилов камфоры и фенхона заключаются в конденсации соответствующего кетона с анилинами в присутствии кислот Льюиса или Бренстеда с добавлением в некоторых случаях агентов, необходимых для связывания или удаления низкомолекулярных побочных продуктов, что обеспечивает смещение равновесия реакции в сторону образования целевого продукта. Ввиду обратимости процесса, обработка иминов водными растворами кислот приводит к их гидролизу до исходных кетонов (или альдегидов) и амина (схема 1).

Схема 1



Данный литературный обзор посвящен методам синтеза анилов камфоры и фенхона, способам их восстановления, а также областям

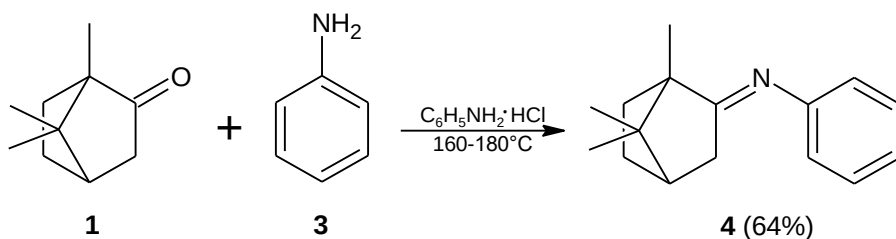
применения данных функциональных азотсодержащих производных монотерпенов.

1.1 Методы синтеза анилов камфоры

Основное число представителей анилов монотерпеноидных кетонов, описанных в литературе, относятся к производным камфана. Однако, предлагаемые методы характеризуются известными недостатками, прежде всего – с технологических позиций. Ввиду относительно небольшого количества литературных источников, касающихся данной тематики, обзор будет включать в себя в том числе и самые ранние публикации.

В одной из первых работ [24], посвященной получению анилов камфоры, описан способ, основанный на взаимодействии камфоры **1** с анилином **3** в присутствии солянокислого анилина в качестве катализатора (схема 2). Также в статье описаны некоторые физико-химические свойства полученного продукта **4**. Структура целевого соединения подтверждалась с помощью элементного анализа. Таким же способом продукт **4** получали авторы работы [25].

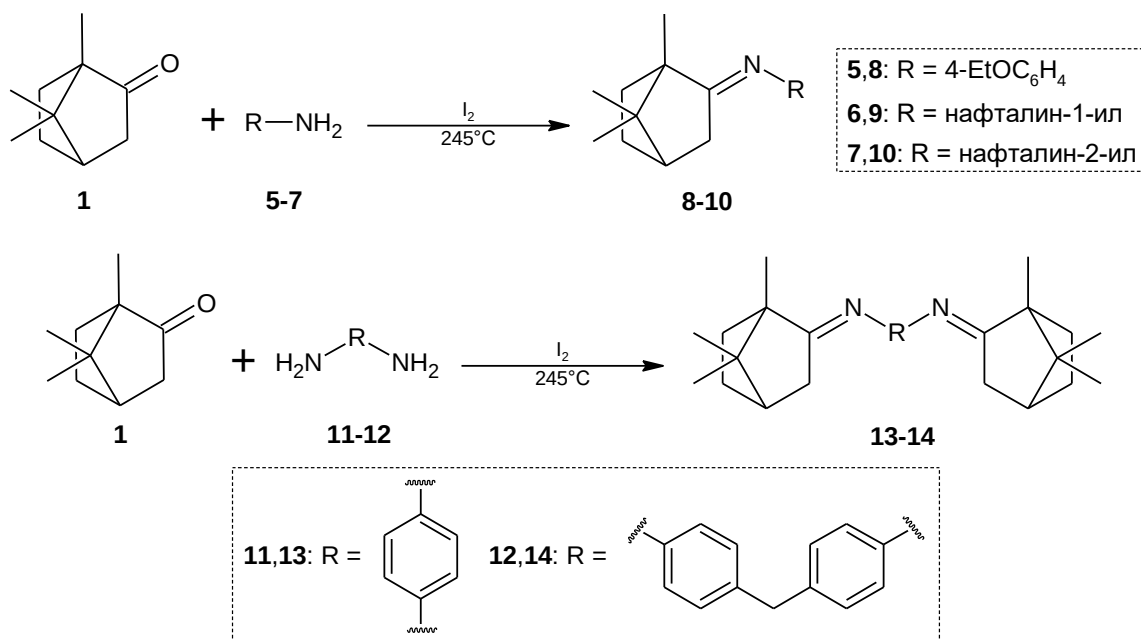
Схема 2



Различные анилы камфоры **8-10**, **13-14** могут быть получены путем взаимодействия соответствующих ариламинов **5-7**, **11-12** с камфорой **1** в присутствии каталитического количества йода при 245°C в условиях, исключающих сублимацию камфоры из реакционной смеси, но, в то же время, допускающих отгонку образующейся в ходе реакции воды (схема 3) [17]. Недостатком этого способа является сложность обеспечения указанных условий в ходе проведения процесса, а также то, что выход целевых веществ –

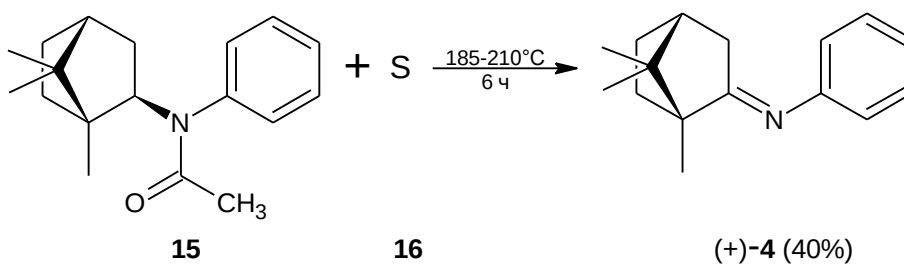
не указан, в то время как температурные условия выполнения синтеза могут приводить к существенному осмолению реакционной массы.

Схема 3



В работе [26] рассматриваются реакции дегидрирования и деалкилирования вторичных и третичных аминов с помощью серы **16**, в том числе описано получение анила камфоры (+)-**4** из изоборнилацетанилида **15** (схема 4). Соответствующую реакцию проводили в течение 6 часов при температуре $185-210^\circ C$. Выход целевого продукта (+)-**4** составил 40%, при этом 42% исходного амида не прореагировало.

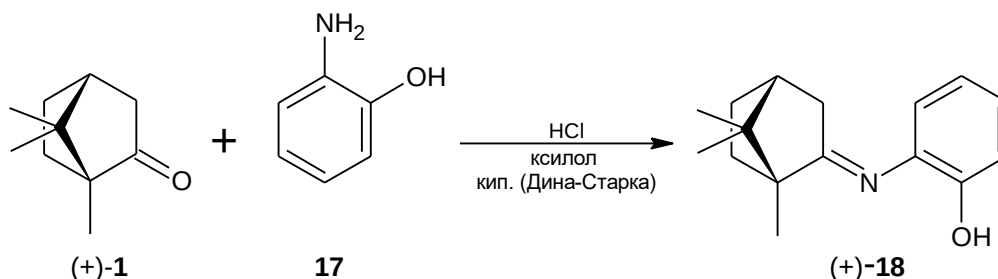
Схема 4



В статье [27], посвященной производным 2-аминофенола, описан синтез 2-[(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)амино]фенола (+)-**18**. Способ получения заключается в реакции конденсации *D*-камфоры (+)-**1** с соответствующим ариламином **17** в присутствии концентрированной соляной кислоты, ксилола, а также в условиях продувки экспериментальной установки

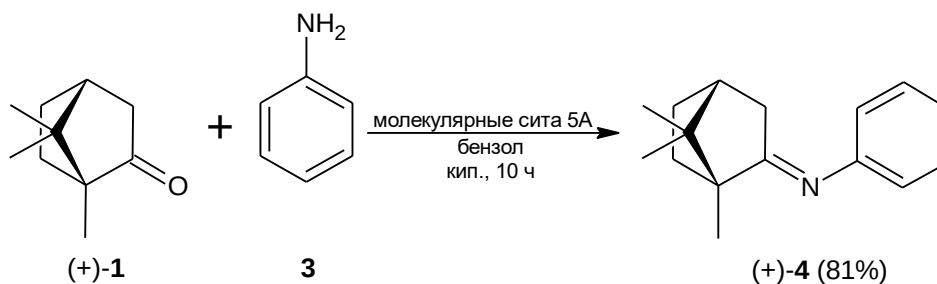
азотом (схема 5). Реакционная масса кипятится с насадкой Дина-Старка до тех пор, пока не будет собрано рассчитанное количество воды, образующейся в результате конденсации. Время реакции и выход целевого продукта (+)-18 не указаны.

Схема 5



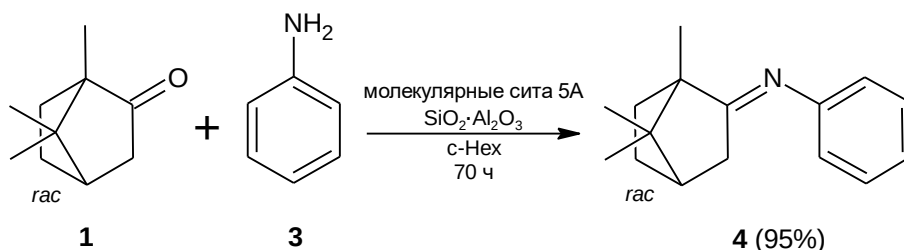
Описан способ получения [28] анила камфоры (+)-4 в среде бензола с применением молекулярных сит 5А для связывания выделяющейся в ходе реакции воды (схема 6). Авторы утверждают, что при десятичасовом кипячении реакционной массы образуется 81% целевого продукта (+)-4. Проведение данной реакции при комнатной температуре требовало две недели для достижения хорошего уровня выхода продукта (+)-4.

Схема 6



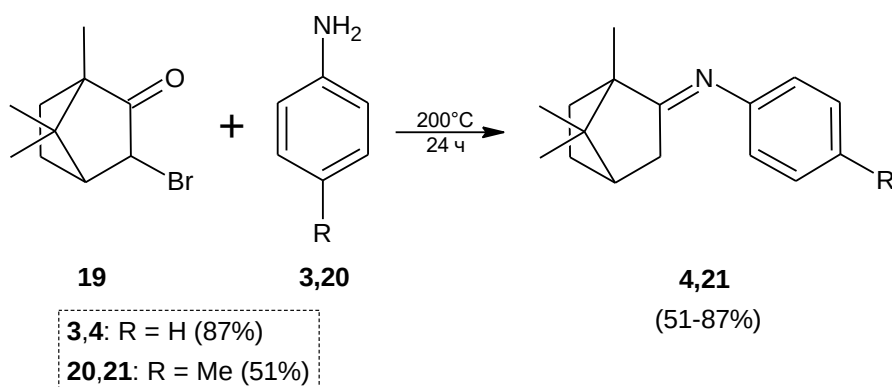
Авторам работы [29] удалось получить *N*-[(1*RS*,4*RS*)-камфан-2-илиден]анилин (*rac*)-4 с выходом 95%, проводя реакцию при комнатной температуре с использованием коммерческого катализатора крекинга и молекулярных сит 5А (схема 7). Реакцию проводили в течение 70 часов до 100% конверсии камфоры (*rac*)-1.

Схема 7



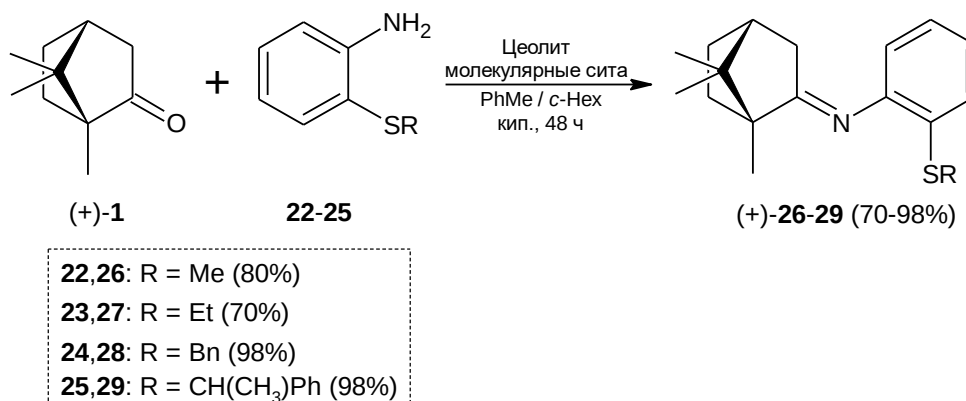
В статье [30] на примере восстановительного дегалогенирования 3-бромкамфоры **19** показано получение анилов камфоры **4** и **21** (схема 8). В случае проведения реакции с анилином **3**, помимо продукта **4**, было зафиксировано образование побочных *N,N*-дифениламина и камфоры **1**. Взаимодействие 3-бромкамфоры **17** с *n*-толуидином **20** приводило в том числе и к анилину **3**, *N*-фенил-*n*-толуидину, анилу камфоры **4** и камфоре в количестве 26%.

Схема 8



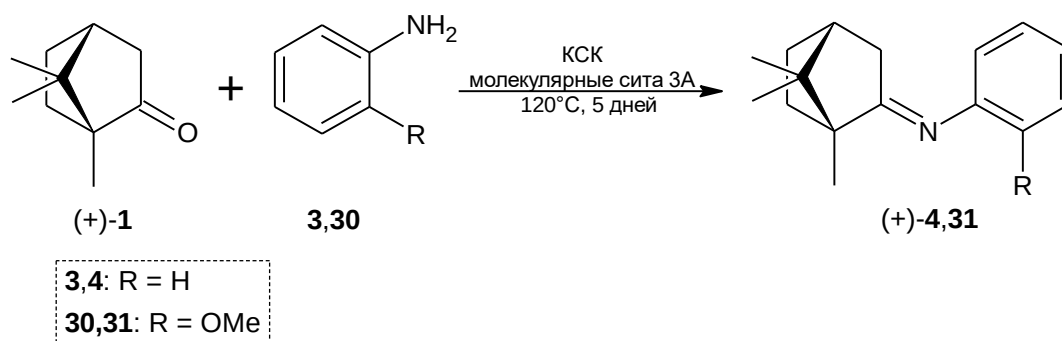
Также, известен способ получения 2-(алкилсульфанил)-*N*-(камфан-2-илиден)анилинов (+)-**26-29**, основанный на взаимодействии исходных 2-(алкилсульфанил)анилинов **22-25** с камфорой (+)-**1** в присутствии молекулярных сит, алюмосиликатного катализатора и растворителя – толуола или циклогексана, при кипячении в течение 48 часов (схема 9) [31]. Выход целевых продуктов реакции составляет 70-98%. Недостатком указанного способа является то, что он описан лишь для получения производных 2-(алкилсульфанил)анилинов, а значительный выход целевых (+)-**26-29** веществ предположительно связан с влиянием атома серы в *o*-положении к аминогруппе.

Схема 9



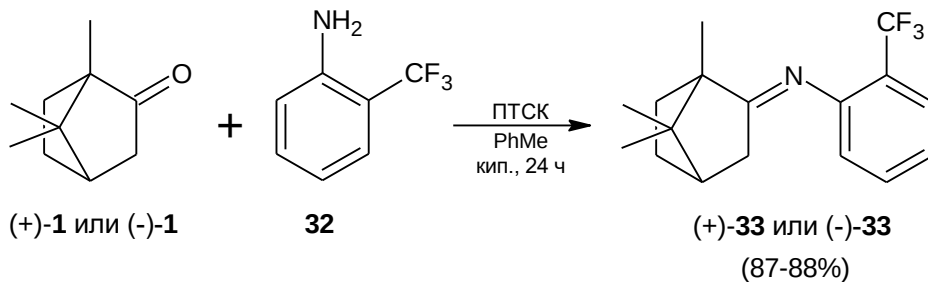
Авторы работы [32] получали имины **(+)-4** и **(+)-31** взаимодействием камфоры **(+)-1** с анилинами **3** и **30** в условиях кислотного катализа камфорсульфоновой кислотой (КСК) в присутствии молекулярных сит 3А, нагрев реакционной массы проводили при температуре 120 °С в течение 5 дней (схема 10). Целевые продукты **(+)-4** и **(+)-31**, минуя этап выделения в чистом виде, были восстановлены до соответствующих вторичных аминов.

Схема 10



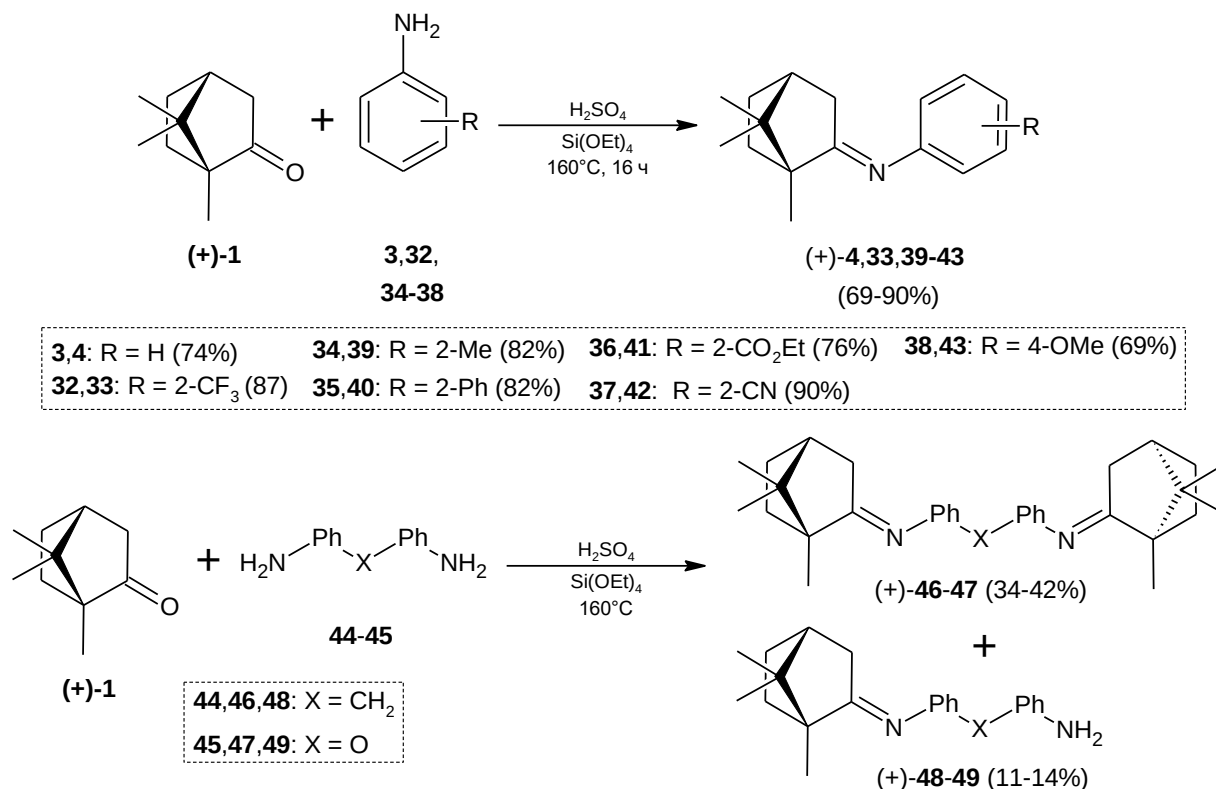
Кроме этого, описан способ получения *N*-[(1*R*,4*R*)-камфан-2-илиден]- и *N*-[(1*S*,4*S*)-камфан-2-илиден]-2-(трифторметил)анилинов **(+)-33** и **(-)-33**, исходя из 2-(трифторметил)анилина **32** и *D*- или *L*-камфоры **(+)-1** или **(-)-1**, соответственно, основанный на кипячении исходных соединений в толуоле в присутствии каталитического количества ПТСК с азеотропной отгонкой воды (схема 11) [33]. Выход целевых продуктов – 87-88%.

Схема 11



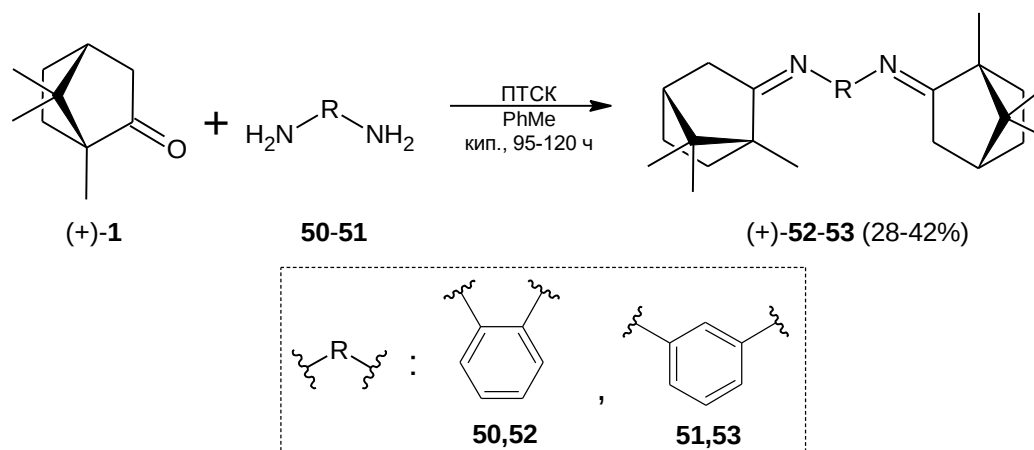
В литературе также встречается способ получения анилов камфоры (+)-**4**, (+)-**33**, (+)-**39-43**, (+)-**46-49**, основанный на конденсации камфоры (+)-**1** с ароматическими моно- **3**, **32**, **34-38** [34] и диаминами **44-45** [19], с использованием тетраэтил *орто*-силиката в качестве агента, ковалентно связывающего воду (образующуюся в ходе реакции), и концентрированной серной кислоты, в качестве катализатора (схема 12). Целевые продукты (+)-**4**, (+)-**33**, (+)-**39-43**, (+)-**46-49** выделяются путем обработки реакционной смеси спиртовым раствором гидроксида калия, фильтрованием осадка силиката калия и диоксида кремния, с последующей перегонкой продукта реакции в вакууме или очисткой колоночной хроматографией. Выход – 69-90%. Данный способ является неприменимым к получению веществ, содержащих группы, лабильные к щелочному гидролизу, также к недостаткам можно отнести сложность процедуры очистки целевых веществ и колеблющийся в широких пределах выход последних.

Схема 12



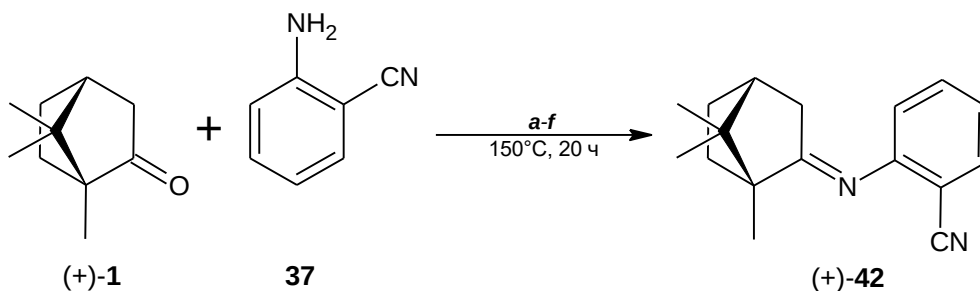
Для получения 1,2- и 1,3-ди[(камфан-2-илиден)амино]бензолов (+)-52 и (+)-53, использовали кипячение исходных реагентов в толуоле в присутствии *para*-толуолсульфокислоты (ПТСК) с азеотропной отгонкой воды (схема 13) [35]. Способ характеризуется продолжительным кипячением реакционной массы (95-120 часов), относительно невысоким выходом целевых веществ и трудоемкостью их очистки. После многократной перегонки продукта при пониженном давлении, чистые целевые вещества были выделены с выходом 28-42%.

Схема 13



В работе [36] авторами был проведен подбор наиболее оптимальных условий конденсации камфоры (+)-**1** с 2-аминобензонитрилом **37** (схема 14). Серия синтезов включала методы, основанные на азеотропной отгонке воды *a* и *b*, а также на ковалентном связывании выделяющейся в ходе реакции воды конденсирующим агентом *c-f*. Помимо этого, данное взаимодействие проводилось либо в присутствии серной кислоты в качестве катализатора, либо без неё. Наиболее эффективным способом получения вещества (+)-**42** оказалось проведение реакции конденсации между камфорой (+)-**1** и 2-аминобензонитрилом **37** с использованием тетраэтил *орто*-силиката совместно с серной кислотой, который позволил достигнуть выхода 75%. К недостаткам этого способа можно отнести трудоёмкое выделение, которое включает в себя стадию щелочной обработки. В этой связи, данный метод является неподходящим для получения веществ, молекулы которых содержат функциональные группы, лабильные по отношению к щелочному гидролизу.

Схема 14

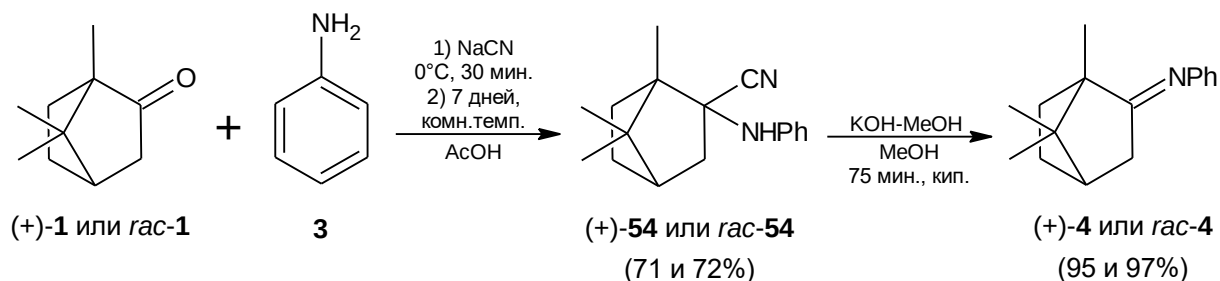


a: PhMe, без кат. (0%) **c:** Si(OEt)₄, без кат. (70%) **e:** (*i*-PrO)₄Ti, без кат. (48%)
b: PhMe, H₂SO₄ (26%) **d:** Si(OEt)₄, H₂SO₄ (75%) **f:** (*i*-PrO)₄Ti, H₂SO₄ (14%)

Авторы работы [37] изучали синтез 4-гидрокси-2-пиридонов, конденсированных с камфановым фрагментом. Для этого ими в первую очередь были получены анилы камфоры (+)-**4** и *rac*-**4** (схема 13). Для синтеза азометинов (+)-**4** и *rac*-**4** использовали двухстадийную методику, включающую в себя образование промежуточных аминонитрилов (+)-**54** и *rac*-**54** по Штреккеру в уксусной кислоте (схема 15). Далее выделенные в чистом виде полупродукты (+)-**54** и *rac*-**54** кипятили в течение 75 минут с метанольным раствором калиевой щелочи, после чего проводили стандартную процедуру

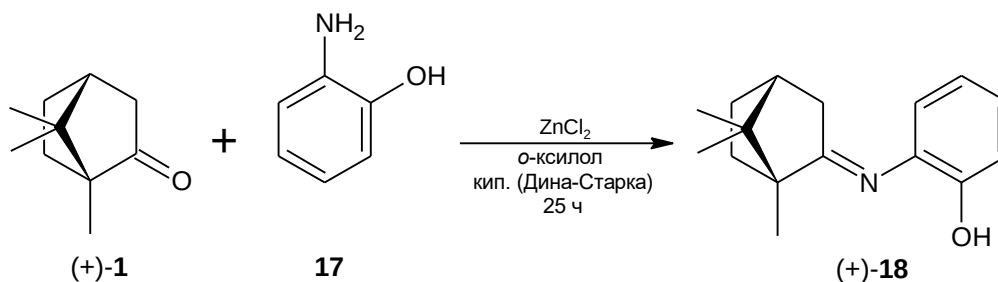
выделения иминов камфоры (+)-**4** и *rac*-**4**. Несмотря на достойный суммарный выход продуктов (+)-**4** и *rac*-**4**, двухстадийный способ получения *N*-(камфан-2-илиден)анилинов вызывает сомнения, особенно учитывая столь длительную первую стадию.

Схема 15



Авторами [38] предлагается получение 2-[(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)амино]фенола (+)-**18** с использованием безводного хлорида цинка (II) вместо соляной кислоты [27] (схема 16). В работе отмечается умеренный выход целевого соединения (+)-**18**, однако не приводится его точного значения. Гаврилов и соавторы в 2004 году публиковали работу [39], в которой получали продукт (+)-**18** по методике [27] (схема 4), но, к сожалению, также без указания выхода.

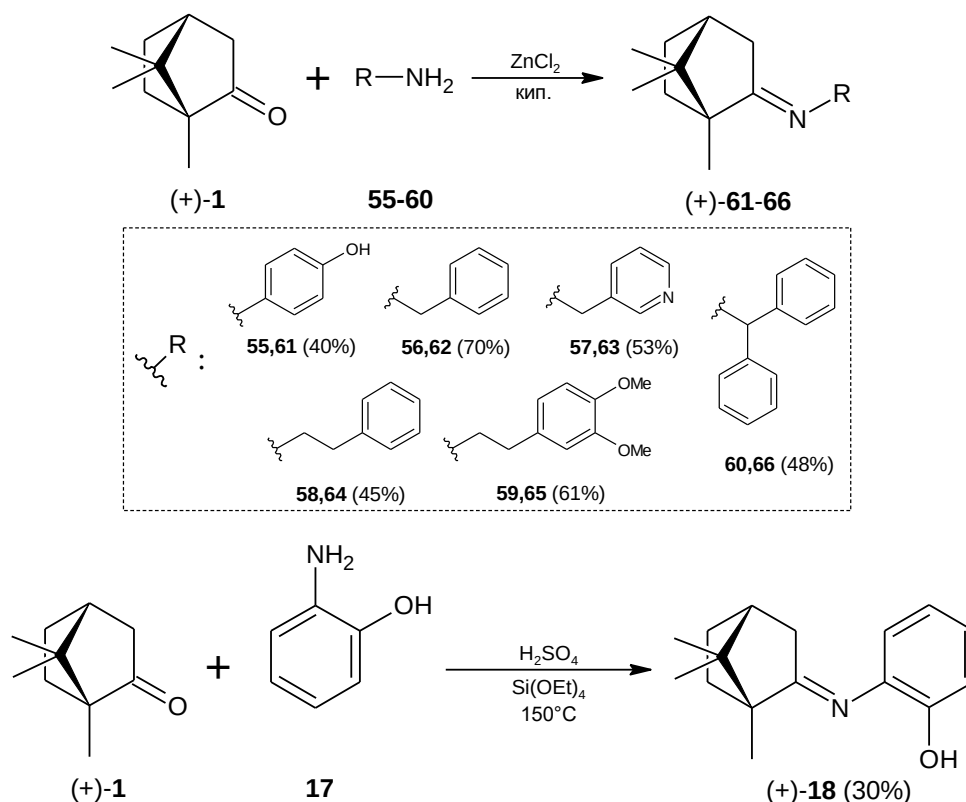
Схема 16



В 2015 году коллективом под руководством члена-корреспондента РАН Салахутдинова Н.Ф. была опубликована знаковая для данного направления работа [23], посвященная имидам камфоры, как новым эффективным противовирусным агентам. Среди полученных соединений были в том числе и содержащие ароматические и гетероароматические фрагменты (+)-**61-66** и (+)-**18**. Целевые продукты (+)-**61-66** получали конденсацией камфоры (+)-**1** с соответствующими аминами **55-60** в присутствии безводного хлористого

цинка и кипении реакционной массы в течение 8-24 часов в зависимости от строения исходного амина (схема 17). Метод получения вещества (+)-18 отличался использованием тетраэтоксисилана в качестве агента, связывающего воду, и присутствием каталитического количества серной кислоты. Следует подчеркнуть, что продукты, в которых имеется линкер между атомом азота и ароматическим кольцом (56-60), образовывались с большим выходом. Связано это с тем, что амины 56-60 имеют бóльшую основность по сравнению с аминами 55 и 17 ввиду отсутствия эффекта сопряжения НЭП атома азота с π -электронами ароматического кольца.

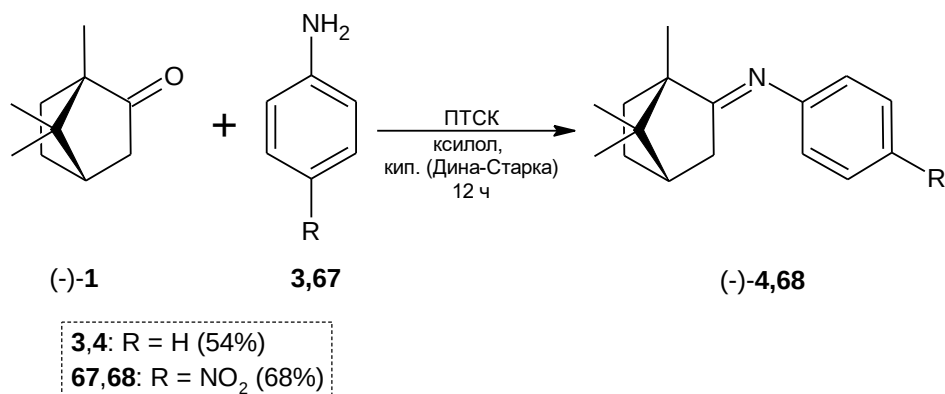
Схема 17



Группа исследователей [40] получала хиральные *N*-[(1*S*,4*S*,*E*)-камфан-2-илиден]анилин (–)-4 и *N*-[(1*S*,4*S*,*E*)-камфан-2-илиден]-4-нитроанилин (–)-68 для дальнейших спектроскопических исследований. Способ получения заключался в кипячении исходных (–)-1камфоры и ариламинов 3 и 67 с ПТСК в качестве катализатора и ксилолом для азеотропной отгонки воды (схема 18). Время реакции равнялось 12 часам, в результате выделения целевых веществ

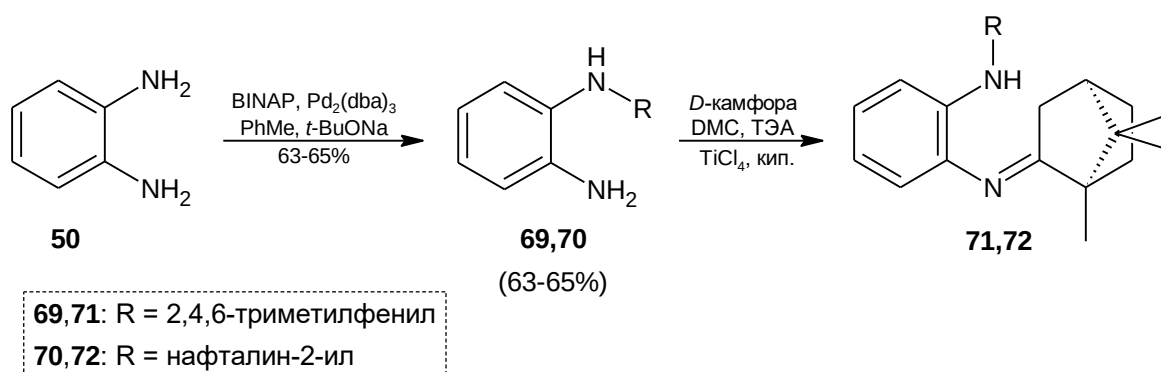
удавалось получить продукт (–)-**4** с выходом равным 54% и продукт (–)-**68** с выходом 68%.

Схема 18



Описан способ получения *N*-(камфан-2-илиден)-2-[(2,4,6-триметилфенил)амино]- и *N*-(камфан-2-илиден)-2-(нафталин-2-иламино)анилинов (+)-**71** и (+)-**72**, основанный на взаимодействии камфоры (+)-**1** с соответствующим ариламином **69** и **70** в присутствии хлорида титана (IV) и триэтиламина (схема 19) [41]. Недостатком данного метода является необходимость использования добавки триэтиламина, для связывания хлористого водорода, образующегося в ходе гидролиза хлорида титана (IV) водой, выделяющейся в процессе образования целевого вещества. Выход, способ выделения и чистота целевых веществ не указаны.

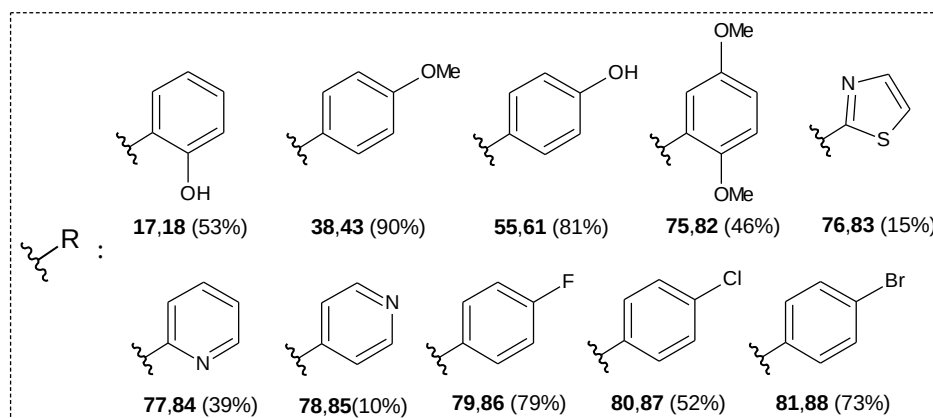
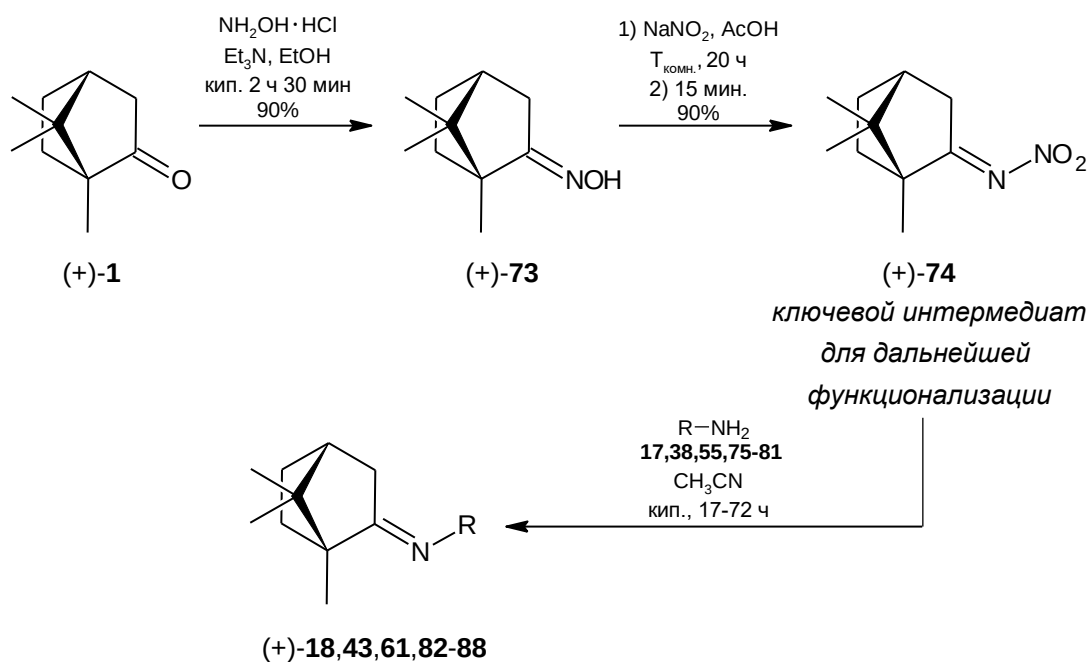
Схема 19



В качестве стартовой платформы для дальнейшего получения различных функциональных азотсодержащих производных камфоры авторы [42, 43] рассматривают *N*-нитроимин камфоры (+)-**74** (схема 20). Целевые соединения (+)-**18**, **43**, **61**, **82-88** получали реакцией *N*-нитроимина камфоры (+)-**74** с

ариламинами (+)-17, 38, 55, 75, 79-81 или гетероариламинами (+)-76-78 в ацетонитриле при длительном кипении реакционной массы (17-72 часа). Контроль хода реакции проводили с помощью ТСХ. Очистка веществ (+)-18, 43, 61, 82-88 проводилась колоночной хроматографией. Несмотря на некоторые преимущества с точки зрения выхода целевых продуктов, например, для веществ 18 [23], 43 [34], 61 [23], трехстадийная схема получения вызывает сомнения.

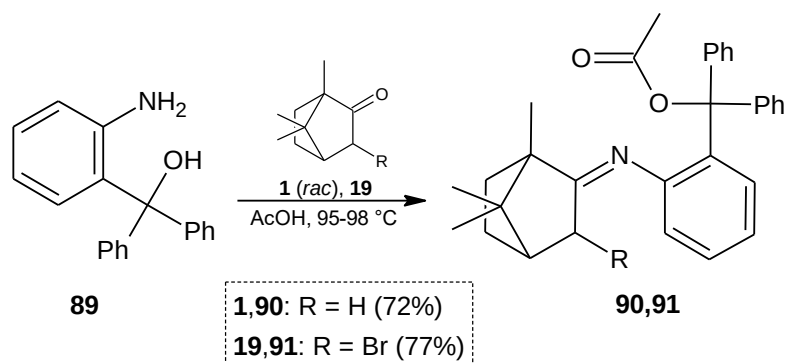
Схема 20



В работе [44] были изучены реакции (2-аминофенил)дифенилметанола с камфорой *rac*-1 и (+)-3-бромкамфорой 19 в уксусной кислоте, которая в данном случае является не только растворителем и катализатором, но и реагентом

(схема 21). Особенностью этих превращений является образование иминов **90** и **91**, содержащих азометиновые и сложноэфирные фрагменты.

Схема 21

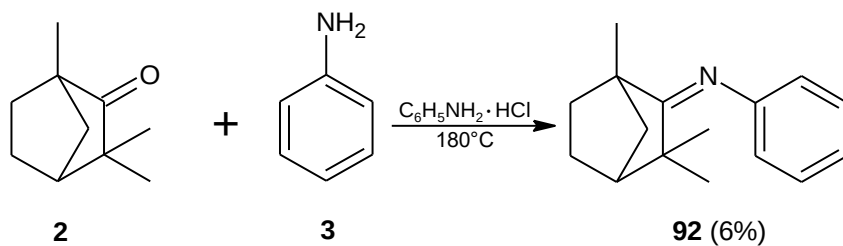


1.2 Методы синтеза анилов фенхона

По сравнению с анилами камфоры, получение анилов фенхона представляет собой более сложную задачу с точки зрения органического синтеза. Это связано с бóльшим экранированием карбонильной группы за счет иного расположения двух метильных групп в молекуле фенхона относительно камфоры. В этой связи, информация по анилам фенхона в открытой печати представлена в крайне ограниченном виде. Так, в литературе описаны лишь два примера анилов фенхона, которые были получены с невысокими выходами.

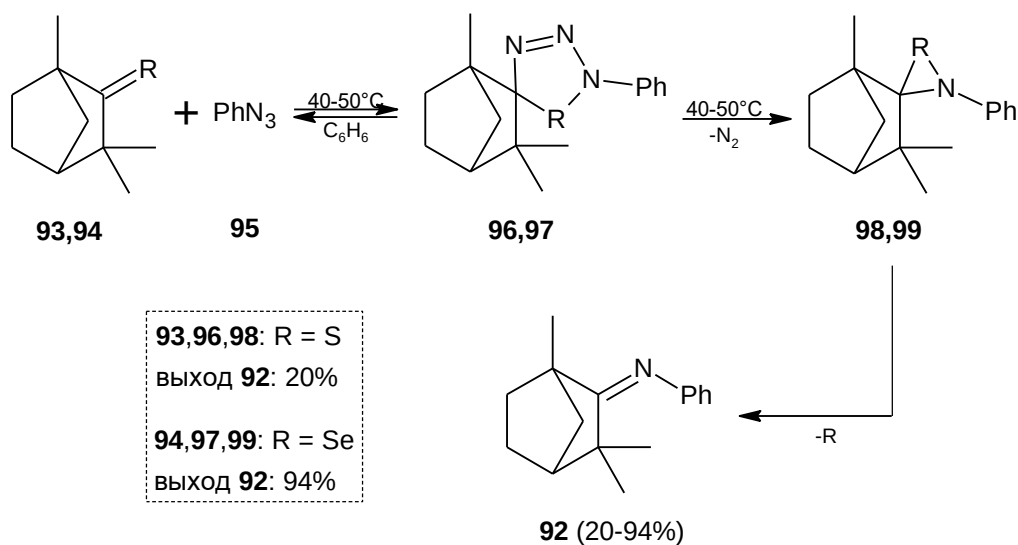
В частности, известен способ получения анила фенхона **92** путём нагревания фенхона и анилина, в присутствии каталитического количества солянокислого анилина при температуре равно 180 °C (схема 22) [25]. Недостатком данного способа является то, что выход целевого продукта составляет лишь 6% от теоретического значения.

Схема 22



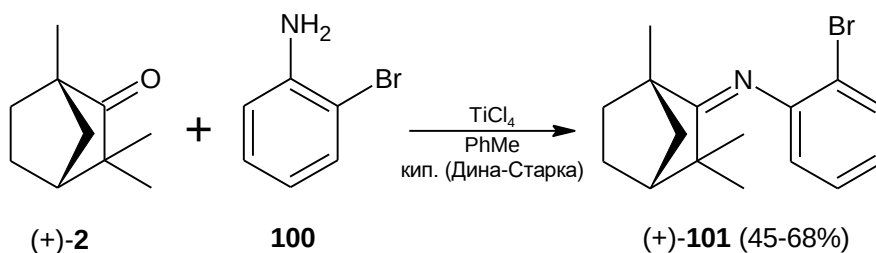
Также предлагается способ получения анила фенхона **92** [45], основанный на нагревании фенхан-2-тиона **93** или фенхан-2-селона **94** с фенилазидом **95** в бензоле при $t^\circ = 40-50^\circ\text{C}$ с выходом целевого продукта 20-94% (схема 23). В статье отсутствует четко прописанная экспериментальная часть, что не позволяет в полной мере оценить предлагаемый метод синтеза. К недостаткам данного способа можно отнести использование труднодоступных и токсичных исходных соединений.

Схема 23



Кипячение смеси фенхона (+)-**2**, *o*-броманилина **100** и хлорида титана (IV) в безводном толуоле позволяет получить соответствующий бромсодержащий анил фенхона (+)-**101** [46-47] (схема 24). Выходы целевого продукта (+)-**101** составляют 45% [46] и 68% при двенадцатичасовом кипении [47] соответственно. Минусом данного способа является необходимость применения многократного избытка 2-броманилина **100**, расходующегося на образование его солянокислой соли, под действием хлористого водорода, который выделяется при ковалентном связывании воды хлоридом титана (IV).

Схема 24

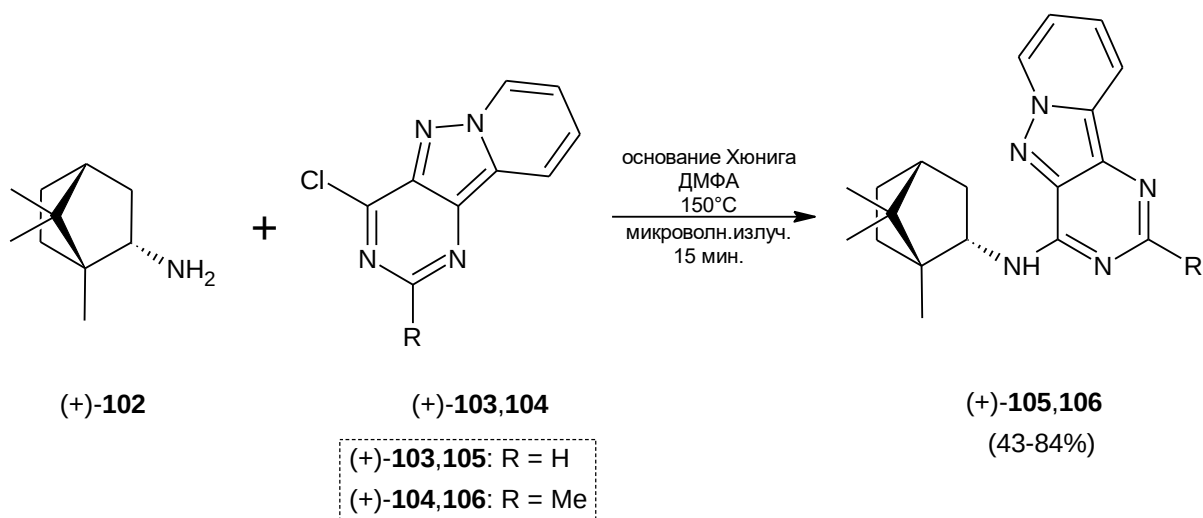


1.3 Подходы к синтезу *N*-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов

Основным способом получения *N*-арилзамещённых камфан- и фенхан-2-аминов является восстановление соответствующих оснований Шиффа (анилов). Подходов к их восстановлению описано немного, равно как и альтернативных способов синтеза функциональных производных ариламинов, содержащих монотерпеновый фрагмент каркасного строения при экзоциклическом атоме азота.

Одним из таких альтернативных способов получения, встречающихся в литературе, является реакция алкилирования. Например, в результате нуклеофильного ароматического замещения атома хлора (+)-эндо-борниламином под действием микроволнового излучения образуется производное пиридо[1',2':1,5]пиразоло-[4,3-*d*]пиримидин-4-амина (схема 25), выход которого в работе [48] находится в интервале 43-84%.

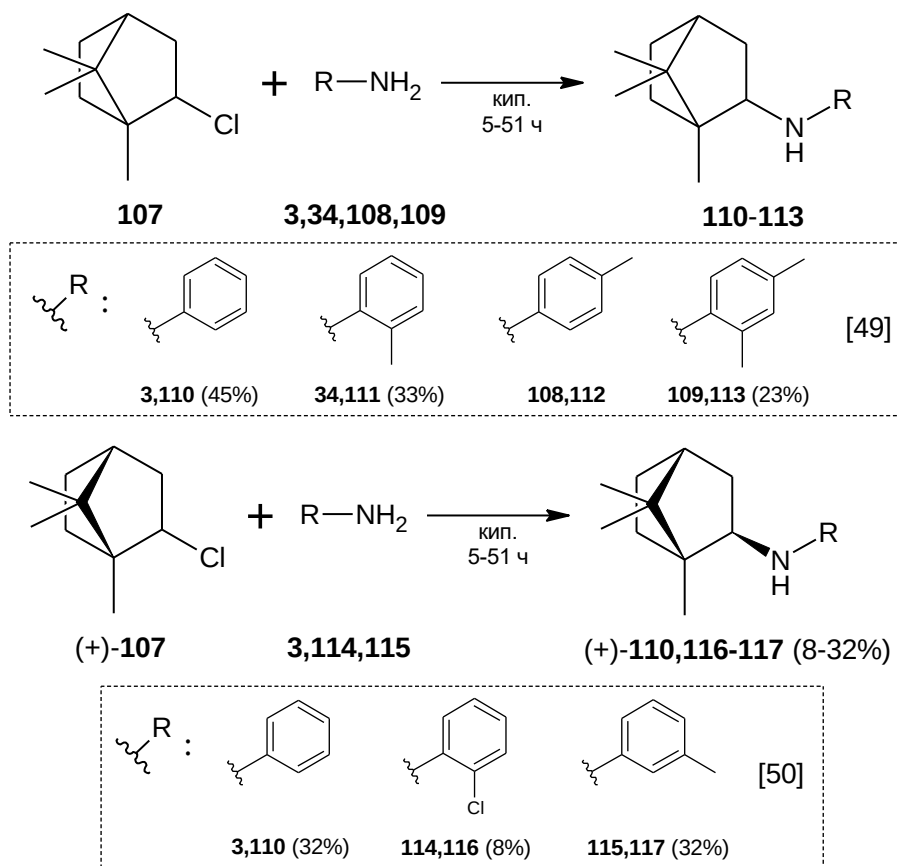
Схема 25



Известны примеры алкилирования ароматических аминов борнилхлоридом 107: анилина 3, 2-метиланилина 34, 4-метиланилина 108, 2,4-диметиланилина 109 [49] с образованием соответствующих камфан-2-аминов 110-113 с выходами 23-45%; анилина 3, 2-хлоранилина 114, 3-метиланилина 115 [50] с образованием соответствующих *N*-замещённых экзо-камфан-2-аминов (-)-110, (-)-116, (-)-117 с выходами 8-32% (схема 26). В

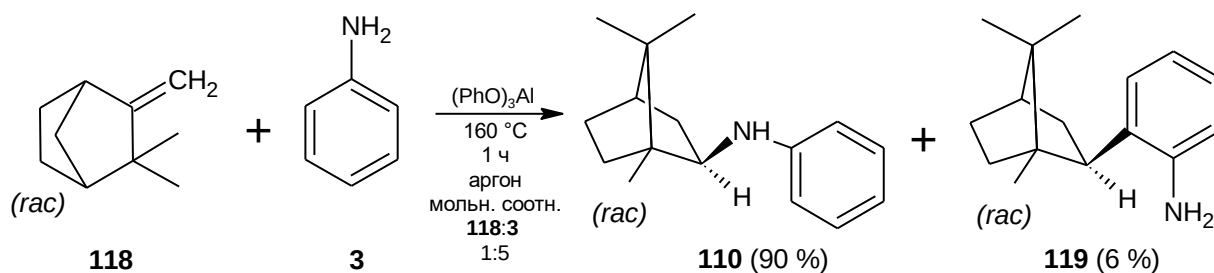
качестве побочного продукта в обоих случаях фиксировали образование камфена.

Схема 26



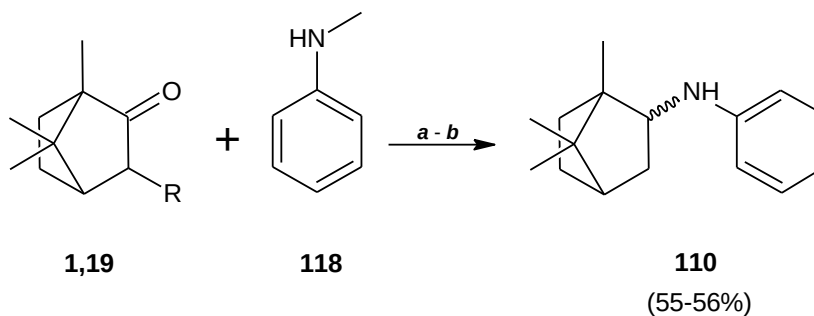
В работе академика Кучина А.В. и соавторов [51] описан метод алкилирования анилина **3** камфеном **118** в присутствии $(PhO)_3Al$. Было установлено, что использование $(PhO)_3Al$ в реагентных количествах (100 мас.%) способно приводить к 100% конверсии камфена **118** и 90% выходу основного продукта — *N*-изоборниланилина **(+)-110** (схема 27). Несущественным недостатком предложенной методики является образование побочных продуктов *C*-алкилирования анилина и терпенфенолов, количество которых удаётся минимизировать при использовании мольного избытка анилина **3** по отношению к камфену **118** (5:1).

Схема 27



Известен способ получения *N*-фенилкамфан-2-амин **110**, в виде смеси двух диастереомеров, из камфоры **1** или 3-бромкамфоры **19** и *N*-метиланилина **118** (схема 28) [52]. Вместе с целевым продуктом **110** образовывалось значительное количество камфена (около 20%).

Схема 28

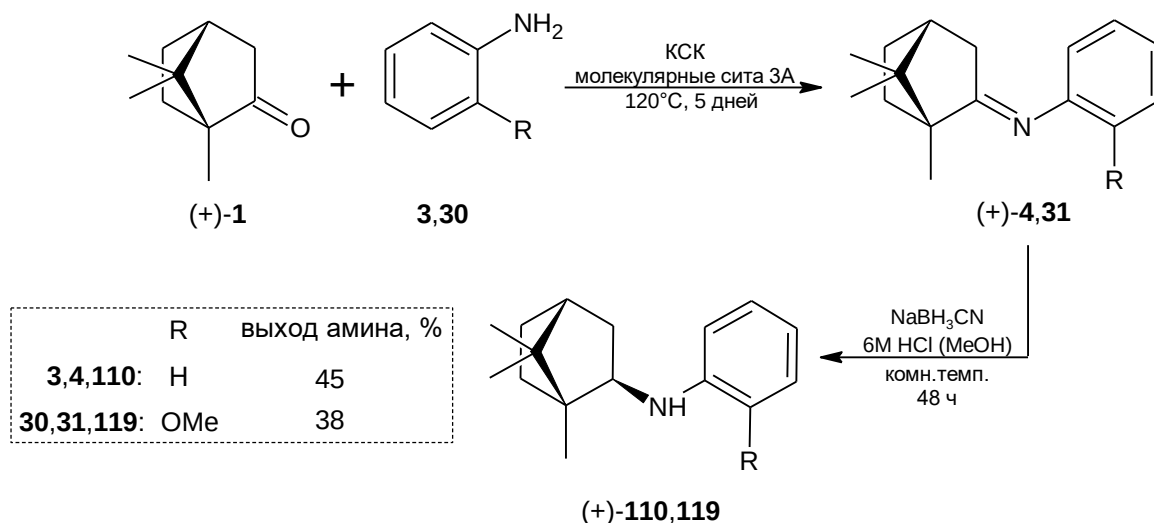


1: R = H **a:** $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}(\text{CH}_3)\cdot\text{HBr}$, 200°C, 16 ч., (55%), *экзо*- : *эндо*- (1:3)
19: R = Br **b:** 200°C, 40 ч., (56%), *экзо*- : *эндо*- (1:2)

Недостатками синтеза *N*-арилзамещённых камфан- и фенхан-2-аминов с использованием реакций алкилирования, безусловно, являются как образование камфена или фенхена в качестве продукта элиминирования, так и низкие выходы целевых соединений, а также невозможность масштабирования данных синтетических процессов.

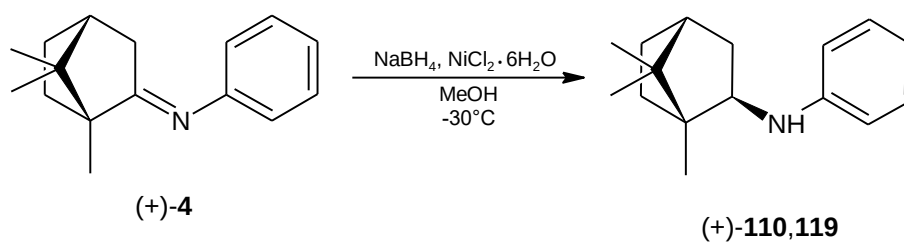
Описано восстановление *N*-[(1*R*,4*R*)-камфан-2-илиден]анилина (+)-**4** и *N*-[(1*R*,4*R*)-камфан-2-илиден]-2-метоксианилина (+)-**31** системой NaBH_3CN – HCl/MeOH , приводящее к образованию замещённых *экзо*-камфан-2-аминов (+)-**110,119** с выходами 45 и 38%, соответственно (схема 29) [32]. Полученные имины (+)-**4,31** не выделялись в чистом виде, а сразу шли на восстановление.

Схема 29



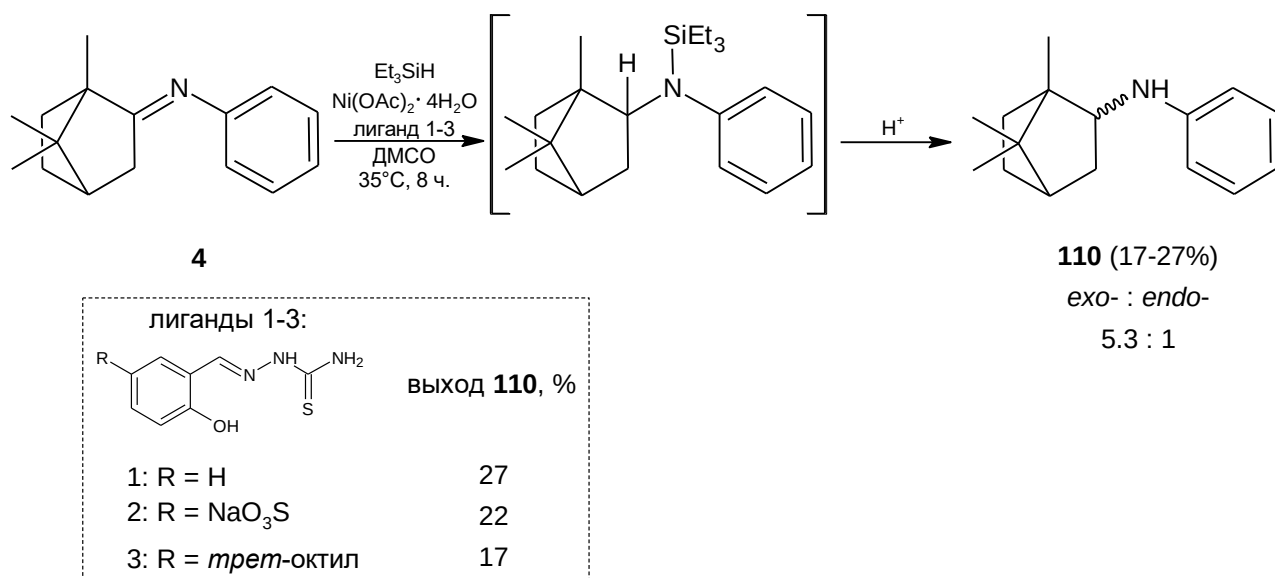
Наиболее простым и эффективным способом для получения *N*-фенил-экзо-камфан-2-аминa (+)-110 видится применение восстановительной системой $\text{NaBH}_4 - \text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (CoCl_2)/MeOH [53] с выходом, достигающим 75% (схема 30). Реакционную смесь охлаждают в бане до -30°C . К полученному раствору при перемешивании и поддержании температуры до -30°C в атмосфере азота, в несколько приёмов прибавляют NaBH_4 . По окончании прибавления, реакционную смесь перемешивают еще 1 час в тех же условиях, а затем 4 часа при комнатной температуре. Полученную смесь обрабатывают 3М водным раствором NaOH , фильтруют и отгоняют MeOH при пониженном давлении. Кубовый остаток экстрагируют органическим растворителем, объединенные органические вытяжки сушат, фильтруют и упаривают. Технический продукт перегоняют при пониженном давлении. Стоит отметить, что предлагаемый подход к восстановлению проверен лишь на одном субстрате.

Схема 30



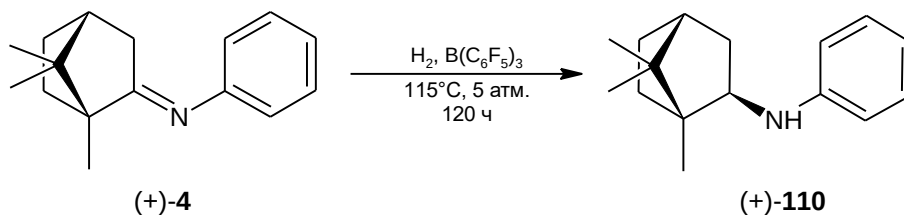
Известен способ получения *N*-фенилкамфан-2-амин **110** (в виде смеси диастереомеров в соотношении 5.3:1 в пользу *экзо*-изомера) восстановлением соответствующего анила камфоры **4** системой $\text{Et}_3\text{SiH-Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{ДМСО}$ в присутствии 5 мольн.% тиосемикарбазонов *орто*-гидроксибензальдегидов, которые образуют эффективную каталитическую систему при хелатировании ионов никеля (II) (схема 31) [54]. Однако с использованием данного подхода существенных выходов (17–27%) продукта **110** достичь не удалось.

Схема 31



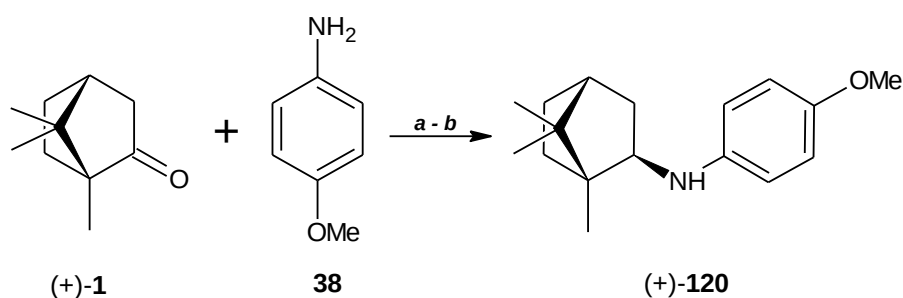
Известен способ синтеза *N*-фенил-*эндо*-камфан-2-амин диастереоселективным (достгнутый диастереомерный избыток *de* 98 и 95%) восстановлением *N*-[(1*R*)-камфан-2-илиден]анилина водородом в присутствии 10 и 20 мольн.% $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (схема 32) [55]. Следует заметить, что стереоселективность восстановления *N*-[(1*R*)-камфан-2-илиден]анилина (+)-**110** NaBH_3CN и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ гораздо ниже - *de* составляет 35 и 79% соответственно, что, вероятно, связано с меньшим размером ионов $[\text{BH}_3\text{CN}]^-$ и $[\text{BH}(\text{OAc})_3]^-$, по сравнению с $[\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]^-$.

Схема 32



В качестве ещё одного способа получения интересных нас вторичных аминов необходимо отметить и восстановительное аминирование карбонильных соединений, в частности (+)-камфоры (+)-**1**. Например, в работе [56] показано, что использование в качестве восстановительной системы Rh-CO/ТГФ ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 + \text{CO}$) позволяет получить *N*-4-метоксифенил-эндо-камфан-2-амин (+)-**120** с выходом 69% (схема 32). К сожалению, данный подход описан лишь для одного субстрата. Той же исследовательской группой было обнаружено, что использование $\text{Fe}(\text{CO})_5$ в качестве агента для восстановительного аминирования (+)-камфоры (+)-**1** позволяет получать *N*-замещённые экзо-камфан-2-амины при использовании первичных аминов (схема 33) [22]. Однако, этот способ неприменим как для реакции (+)-камфоры (+)-**1** с ароматическими аминами (показано на примере 4-метоксианилина (+)-**120**, выход целевого камфан-2-амин < 10%), так и со стерически затруднёнными вторичными аминами и аммиаком.

Схема 33



a: RhCO/ТГФ ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 + \text{CO}$), 160 °C, 48 ч, 50 атм. (69%) [56]
b: $\text{Fe}(\text{CO})_5$, 200 °C, 12 ч, аргон (<10%) [22]

1.4 Области применения производных анилина, содержащих монотерпеновый фрагмент при экзоциклическом атоме азота

Анилы монотерпеноидных кетонов и продукты их восстановления представляют значительный интерес для различных областей промышленности. Например, соединения структурного ряда могут найти применение в качестве добавок к полимерным смесям. Кроме того, крайне перспективными видятся поиск и исследования данных веществ с точки зрения направленного конструирования соединений с различными видами биологической активности.

Например, в работе [17] описан способ получения анилов камфоры, которые упоминаются в качестве потенциальных противостарителей для каучуков. Авторы утверждают, что для разработки таких полимерных добавок могут использоваться различные природные монотерпеноидные кетоны, в том числе фенхон, и ариламины. Испытания полученных продуктов **8-10**, **13-14** (рисунок 2) описаны крайне скудно – ни условия эксперимента, ни марка каучука не уточняются.

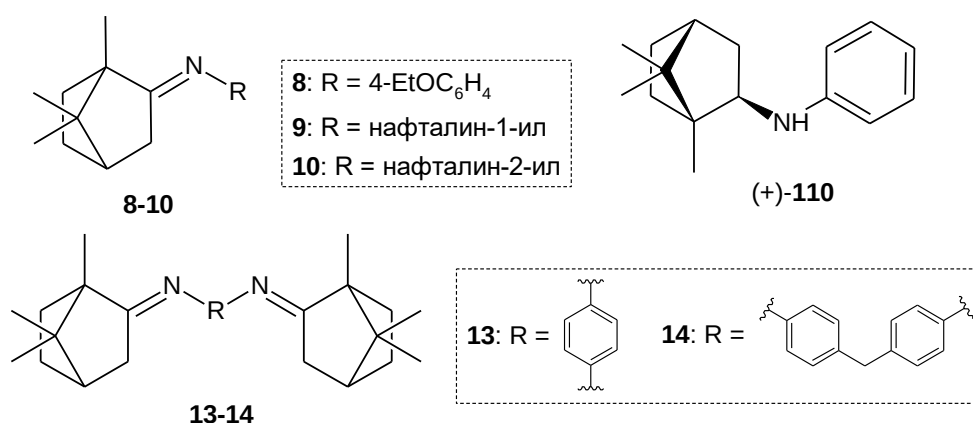


Рисунок 2 – Функциональные азотсодержащие производные монотерпеноидных кетонов – добавки к полимерным материалам

В недавней работе [57] *N*-изоборниланилин **(+)-110** (рисунок 2) рассматривался и исследовался в качестве фотостабилизатора для полилактида. Образцы полилактида с фотостабилизаторами облучали при длине волны 253.7 нм в течение 4, 8 и 12 часов. Эффективность фотостабилизаторов оценивали на основе данных ИК-Фурье-спектromетрии,

ЯМР ^1H и ^{13}C , сканирующей электронной микроскопии и одновременного термического анализа (ТГ/ДСК). Стабилизатор (+)-**110** приводил к защите сложноэфирных связей между мономерными звеньями полилактида. Оптимальная концентрация *N*-изоборниланилина (+)-**110** составила 0.5 мас.% по массе. Помимо этого, ТГ/ДСК показала, что добавление *N*-изоборниланилина (+)-**110** привело к повышению устойчивости полилактида к термическому разложению: температура начала потери веса увеличилась на 2.8°C при 0.05 мас.% и на 8.1°C при 0.5 мас.% *N*-изоборниланилина (+)-**110**.

Функциональные производные ариламинов, содержащие монотерпеновый фрагмент каркасного строения при экзоциклическом атоме азота, представляют практически ценный, но сравнительно малоизученный, хемотип для направленного конструирования фармакологически активных соединений. Описанные ранее соединения этого ряда обладают противовирусными [16, 19, 23] ((+)-**18**, (+)-**49**, (+)-**61**, (+)-**63-65**), антибиотическими ((+)-**18**, (+)-**87**, (+)-**88**) [42], антиоксидантными [51], антигельминтными [58] и антиаритмическими свойствами [20, 27] **2** (**2a—c**), а также способностью индуцировать апоптоз [21] **3** (**3**, **4**) (рисунок 3).

Противовирусная активность синтезированных агентов оценивалась в отношении римантадин-резистентного штамма вируса гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09 [19, 23]. Вещество (+)-**63** оказалось наиболее эффективным среди соединений, имеющих ароматический фрагмент в составе молекулы. Его индекс селективности (SI) составил 295, что минимум в 49 раз превосходит значение этого же параметра для используемых в исследовании препаратов сравнения.

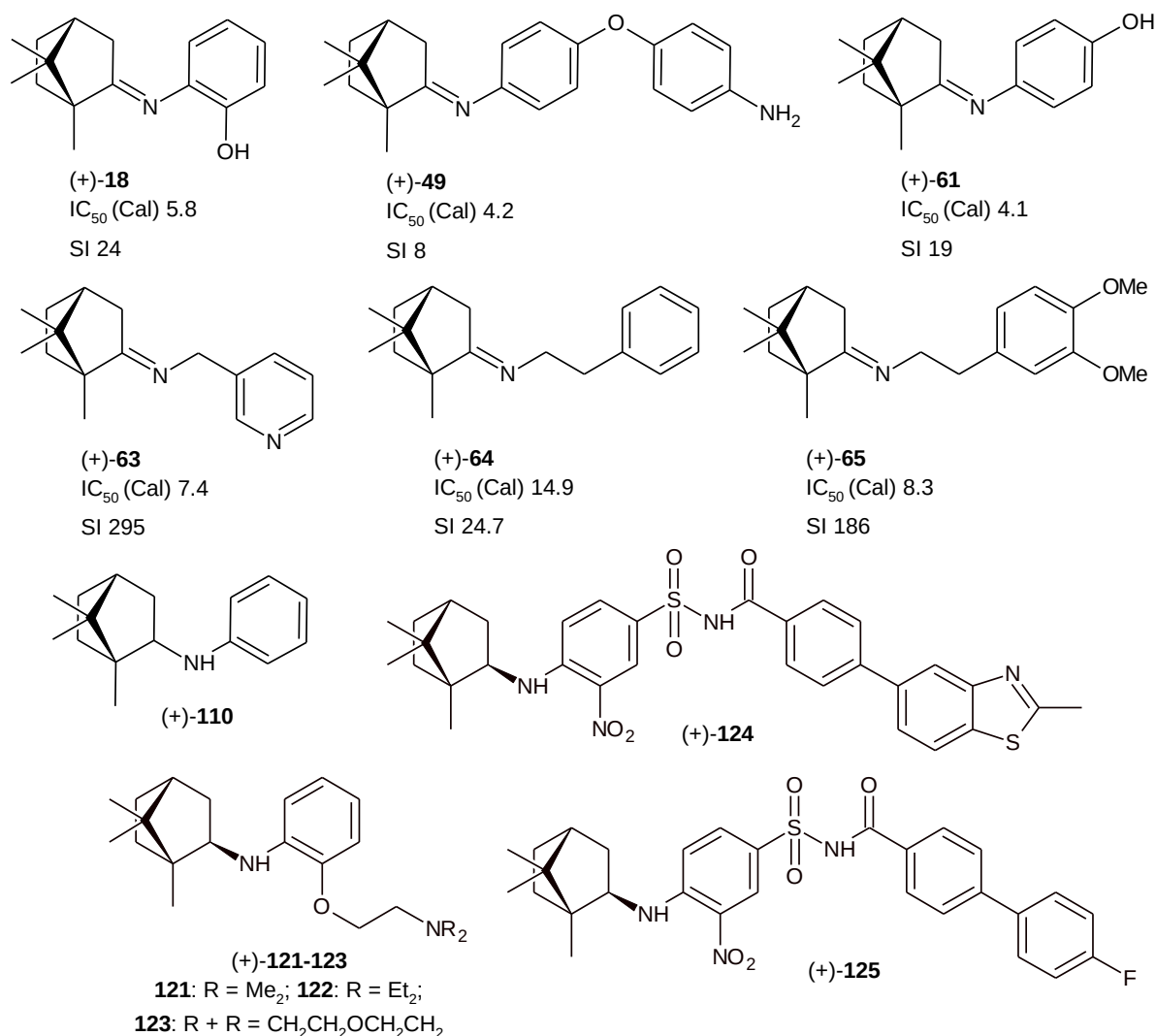


Рисунок 3 – Функциональные азотсодержащие производные монотерпеноидных кетонов, обладающие высокой биологической активностью

Функциональные азотсодержащие производные монотерпеноидных кетонов – биологически активные вещества

При оценке активности в отношении микобактерий туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) наиболее эффективным соединением является (+)-**18**, имеющее гидроксильную группу в *орто*-положении ароматического кольца [42]. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) образца (+)-**18** составила 3.12 мкг/мл, что сопоставимо с активностью противотуберкулезного препарата этамбутола.

Научным коллективом под руководством академика Кучина А.В. были исследованы антиоксидантные свойства терпениланилинов, в том числе

соединение (+)-**110**, на различных моделях *in vitro*, в результате которых выявлены зависимости их активности от расположения и строения терпенового фрагмента, а также метода оценки антиоксидантных свойств [51]. Авторы пришли к выводу о том, что наиболее перспективными для дальнейшего изучения в качестве высокоактивных антиоксидантов биомедицинского назначения являются продукты *C*-алкилирования анилина.

В свежей работе [58] исследовалась антигельминтная активность азотсодержащих производных камфоры. Три образца были испытаны *in vitro* в концентрации от 1.0 до 0.05 мг/мл в микропланшете, содержащем 100 личинок *Toxocara canis* в среде RPMI-1640, инкубированной в течение 48 ч при 37°C и 5% CO₂. Соединение (*E*)-2-((1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гептан-2-илиден)амино)фенол (+)-**18** оказалось самым эффективным и показало МПК 0.25 мг/мл, а также было выбрано для последующих этапов исследования. Вещество (+)-**18** показало 100% жизнеспособность клеток в МПК и адекватную биодоступность в вычислительных моделях. Два последующих теста *in vivo* были проведены на швейцарских мышах, инокулированных 500 инфекционными яйцами *Toxocara canis* через внутрижелудочную интубацию, в первый раз через 10 дней после инокуляции (n=5) и другой через 30 дней после инокуляции (n=10). Выбранное соединение (+)-**18** (10 мг/кг внутрижелудочно) и два контроля (альбендазол, 40 мг/кг внутрижелудочно и фосфатный буферный раствор 0.15 М, pH 7.2 внутрижелудочно). Соединение (+)-**18** снизило интенсивность инфекции на 75.7% и 54.8% на 10 и 30 день после инокуляции соответственно (p<0.05). Таким образом, вещество (+)-**18** может рассматриваться в качестве нового потенциального антигельминтного препарата для лечения висцерального токсокароза.

В патенте, посвященном индукторам апоптоза семейства *N*-ацилсульфонамидов, представлены структуры (+)-**124-125** [21]. Соединения данного хемотипа, путем блокирования белков Bcl-2 и Bcl-xl [59], могут индуцировать апоптоз в больных клетках и обеспечивать эффективную терапию рака и других заболеваний, вызванных нарушением апоптотического

процесса. Соединения настоящего изобретения имеют значения IC_{50} от 0.017 до 10 мкМ.

1.5 Выводы из литературного обзора

Основные подходы к получению анилов камфоры и фенхона, описанные в литературе, условно можно разделить на две группы. Первые из них – это методы, связанные с азеотропной отгонкой выделяющейся в ходе реакции воды. Чаще всего данные способы получения являются неэффективными ввиду низкой основности ароматических аминов и характеризуются невысоким выходом или продолжительным временем реакции. Вторые – основаны на использовании агентов, ковалентно связывающих воду. В качестве таких агентов в литературе упоминаются тетраэтоксисилан, хлорида титана (IV) и изопропоксид титана (IV). Применение каждого из них имеет свои недостатки. При использовании тетраэтоксисилана целевой продукт загрязняется олигосилоксанами, избавляться от которых приходится путем дополнительной щелочной обработки, что затрудняет выделение продукта в чистом виде и его очистку. Стоит сказать и о том, что данные методы не пригодны для веществ чувствительных к воздействию щелочи. Применение хлорида титана (IV), являющегося сильной кислотой Льюиса, требует использования большого избытка амина для связывания выделяющегося HCl. Изопропоксид титана (IV) самостоятельно или в комбинации с серной кислотой даёт невысокий выход и чистоту продукта.

В то же время, стоит обратить внимание, что в литературе представлено крайне мало информации посвященной анилам фенхона. Это связано с их ограниченной синтетической доступностью с использованием известных на сегодня методов и подходов. Ещё меньше сведений имеется о продуктах восстановительного аминирования монотерпеноидных кетонов, которые могут рассматриваться и как продукты восстановления соответствующих анилов. Вместе с тем, такие соединения представляют значительный интерес для нужд промышленности и медицины.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Литературный анализ, приведенный в главе 1, свидетельствует о перспективности исследований, посвященных анилам монотерпеноидных кетонов, а также продуктам их восстановления – *N*-арилзамещенным камфан- и фенхан-2-аминам. Данные классы соединений представляют интерес не только с точки зрения практического применения, но и с точки зрения разработки оригинальных и эффективных подходов к их получению.

Основой для выбора целевых соединений послужили структурно родственные вещества и их свойства (рисунок 4). Для синтеза агентов с направленным биологическим действием в бóльшей степени акцент ставился на *N*-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминах. Данные о биологических свойствах продуктов восстановления анилов монотерпеноидных кетонов в открытой печати практически отсутствуют. Таким образом, появляется хороший шанс освоить область, которая была нетронута или осталась незаслуженно забытой другими исследовательскими группами. Вместе с тем, такие соединения могут представлять значительный интерес для нужд медицины по двум основаниям. 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, соответствующие продукты восстановления анилов представляют собой биоизостерические структурные аналоги [60] отечественного актопротектора «Бромантан» [61-62]. Он используется в качестве средства, повышающего физическую и умственную работоспособность, оказывающего противоастеническое действие.

такого рода является переход от молекулы «Римантадина» к молекуле «Дейтифорины» [64]. Следовательно, похожая идеология является оправданной и для направленной модификации молекулы «Бромантана».

Еще одним важным аспектом настоящего исследования является потенциальная возможность получить с использованием указанной биоизостерической замены не просто актопротекторы, а вещества с прямыми противовирусными свойствами в отношении возбудителей социально значимых инфекций по аналогии с ранее описанными производными монотерпеноидных анилов [65]. Так, новосибирскими учеными было показано, что различные имины камфоры, в том числе ароматические, проявляют противовирусную активность широкого спектра в условиях эксперимента *in vitro* наряду с невысокой цитотоксичностью [16]. Это обстоятельство делает обоснованным выполнение исследования противовирусных свойств целевых веществ в опытах *in vitro*, наряду с оценкой их цитотоксичности в условиях острого эксперимента. Не исключено, что целевые соединения также могут рассматриваться и как биоизостерические аналоги производных *N*-(1-адамантилметил)анилина. Для них, с одной стороны, была исследована физиологическая активность в опытах *in vivo*, и показана весьма низкая острая токсичность [66]. Параллельно и независимо группой испанских исследователей были получены практически те же вещества и охарактеризованы как высокоэффективные ингибиторы репликации различных штаммов вируса гриппа [67].

Говоря о прикладном аспекте необходимо отметить, что здесь также есть обширное поле для проведения соответствующих исследований. Дело в том, что в литературе есть единственное упоминание о применении функциональных производных анилов *D,L*-камфоры, в качестве противостарителей для каучука. При этом, ни условия эксперимента, ни марка каучука не уточняются [17].

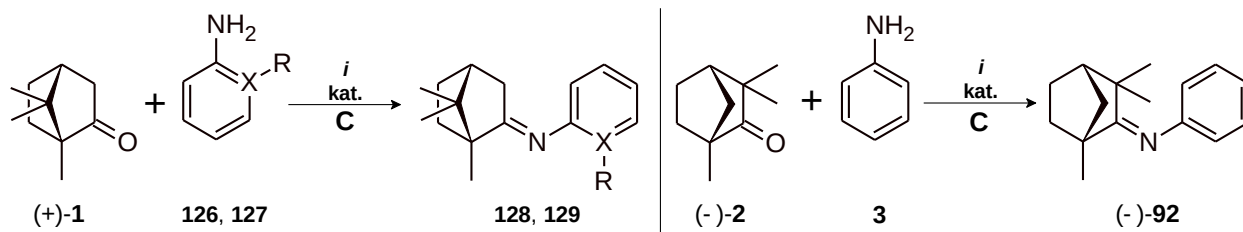
Таким образом, целью настоящей работы является разработка оригинального и эффективного метода синтеза анилов монотерпеноидных

кетонов (камфоры и фенхона), дальнейшая сравнительная оценка эффективности и диастереоселективности методов их восстановления, а также анализ взаимосвязи химической структуры и свойств целевых продуктов.

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/азеотроп-образующих агентов **C** и кислотных катализаторов **kat.** для реакций (+)-камфоры (+)-**1** и (-)-фенхона (-)-**2** с ариламинами **3**, **126**, **127** (схема 34, таблица 1). В качестве модельных ариламинов использовались: пространственно-затрудненный 2-этиланилин **126** и гетероариламин – 2-аминопиридин **127** для их конденсации с (+)-камфорой (+)-**1**; а также незамещенный анилин **3** для проведения реакции с (-)-фенхоном (-)-**2**. Все опыты были проведены в одинаковых условиях *i* (см. схему 34).

Схема 34



i. Мольные соотношения - кетон : ArNH_2 : **C** (1 : 1.1 : 1.1), **kat.** 1.5 %_{mol}, 175 °C, 10 ч
где X = C, R = Et (**126,128**); X = N, R = «-» (**127,129**)

Таблица 1 – Подбор конденсирующего / азеотроп-образующего агента и катализатора для реакции конденсации монотерпеноидных кетонов с (гет)ариламинами

Опыт	Продукт	С (Конденсирующий агент / азеотроп-образующий компонент)	kat.	Содержание продукта, % ^a	Выход, % ^a
Конденсация камфоры (+)-1 с ариламином 126					
1	(+) -128	PhMe	ZnCl ₂	8	— ^б
2		PhMe	<i>p</i> -TsOH	16	— ^б
3		PhMe	H ₂ SO ₄	10	— ^б
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 (+)-1 с ариламином 127					
14	(+) -129	(EtO) ₄ Si	<i>p</i> -TsOH	22	17
15		(EtO) ₄ Si	H ₂ SO ₄	12	— ^б
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 (–)-2 с ариламином 3					
19	(–) -92	(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 Относительное содержание согласно данным ГХ-МС

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

^c Не выделялись в чистом виде ввиду низкой конверсии кетона

В первую очередь эффективность различных комбинаций конденсирующих агентов или азеотроп-образующих компонентов **С** и кислотных катализаторов **kat.** оценивалась в реакциях конденсации (+)-камфоры (+)-1 и 2-этиланилина 126 (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

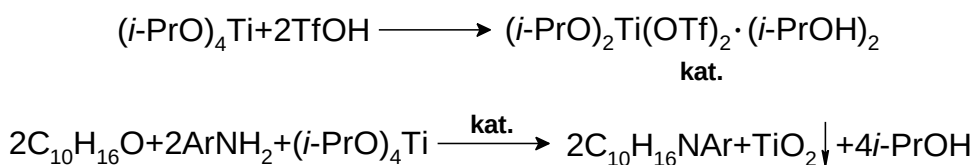
неэффективными для конденсации (+)-камфоры (+)-**1** с низкоосновными арилами (таблица 1, опыты 1-4).

Следующим этапом стало проведение реакций конденсации (+)-камфоры (+)-**1** с гетероариламином – 2-аминопиридином **127** с наиболее эффективными комбинациями из серии опытов 1-13, а именно из опытов 5, 6, 7, 10, 11. Было обнаружено, что использование (EtO)₄Si не позволяет получать анил камфоры (+)-**129** (опыты 14-16), содержащий фрагмент 2-аминопиридина **127**, а также даёт невысокий выход анила фенхона (–)-**92** (опыт 19), несмотря на отличные результаты в опытах 5-7.

Наилучшим образом в качестве конденсирующего агента **C** зарекомендовал себя (*i*-PrO)₄Ti (опыты 10, 11, 17, 18 и 21). Наиболее эффективным и универсальным является подход, основанный на применении (*i*-PrO)₄Ti и комплексного соединения (*i*-PrO)₂Ti(OTf)₂·(*i*-PrOH)₂, образованного *in situ* из (*i*-PrO)₄Ti и TfOH, в качестве катализатора (опыты 11, 18, 21).

Согласно литературным источникам, ранее данное комплексное соединение применялось только в качестве катализатора для реакции Дильса-Альдера [68 Motoyama]. Образующийся *in situ* комплекс обеспечивает гомогенный катализ реакции (схема 35).

Схема 35



В случае рассматриваемого взаимодействия, которое не столь эффективно катализируется протонными кислотами (например, TsOH или H₂SO₄), был предположен следующий механизм действия предложенной каталитической системы:

1. Ввиду того, что реакция идет в условиях термодинамического контроля при повышенной температуре, происходит термическая десольватация комплекса с отгонкой изопропанола.

2. Между трифлатом титана и тетраизопропил *орто*-титанантом устанавливается динамическое равновесие, причем, в качестве кислоты Льюиса, выступает катион титана. 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.

3. 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, во многом, синонимична использованию в аналогичных реакциях хлорида титана (IV) в сочетании с избытком амина [46-47], 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 значительное преимущество по сравнению с хлоридом титана (IV), так как при гидролизе выделяет изопропанол, а не хлористый водород и не требует применения большого избытка амина для проведения этого синтеза.

Согласно данным работы [68], комплексное соединение $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$ обладает высокой гигроскопичностью, в связи с чем его точная структура не была установлена в нашем исследовании. Однако, для

подтверждения образования катализатора из $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ и TfOH была проведена УФ-спектроскопия трёх изопропаноловых растворов одинаковой концентрации: $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$, TfOH и $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$ (рисунок 5). 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 каталитической системы.

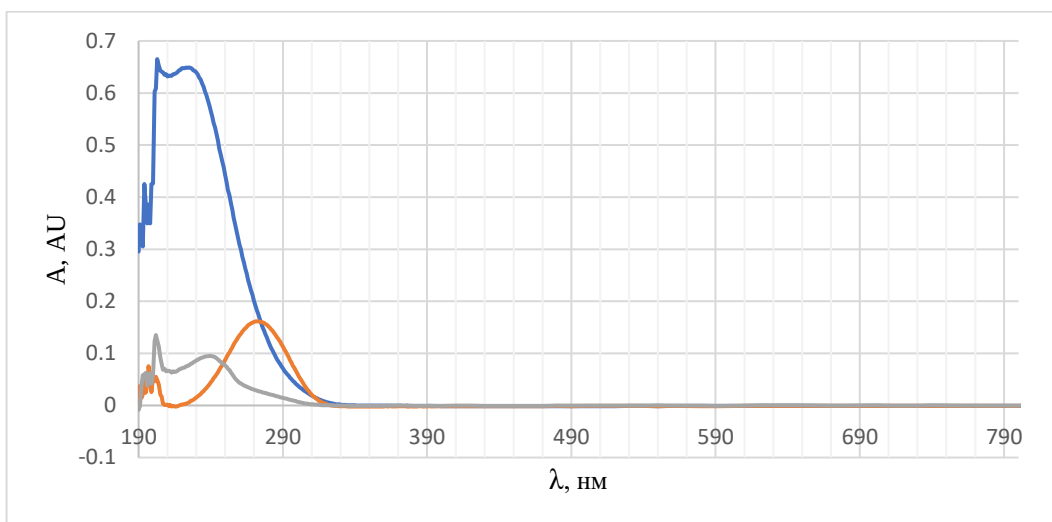


Рисунок 5 – UV-Vis спектр – $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ (синий), TfOH (оранжевый) и катализатор $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$ (серый).

На примере получения продуктов конденсации (+)-камфоры **1** с *орто*-толуидином **130** и *орто*-этиланилином **126**, в структуре которых аминогруппа экранирована алкильным фрагментом, исследовано влияние соотношений исходных реагентов на выходы целевых продуктов реакции (схема 36, таблица 2).

Схема 36

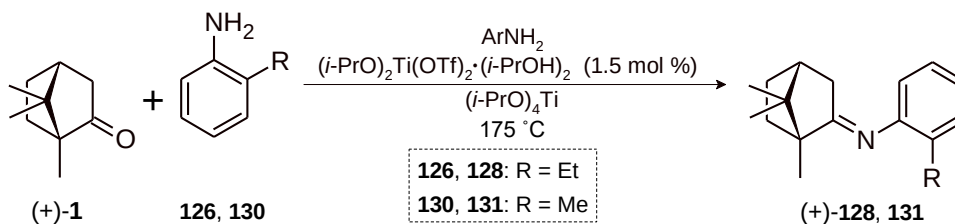


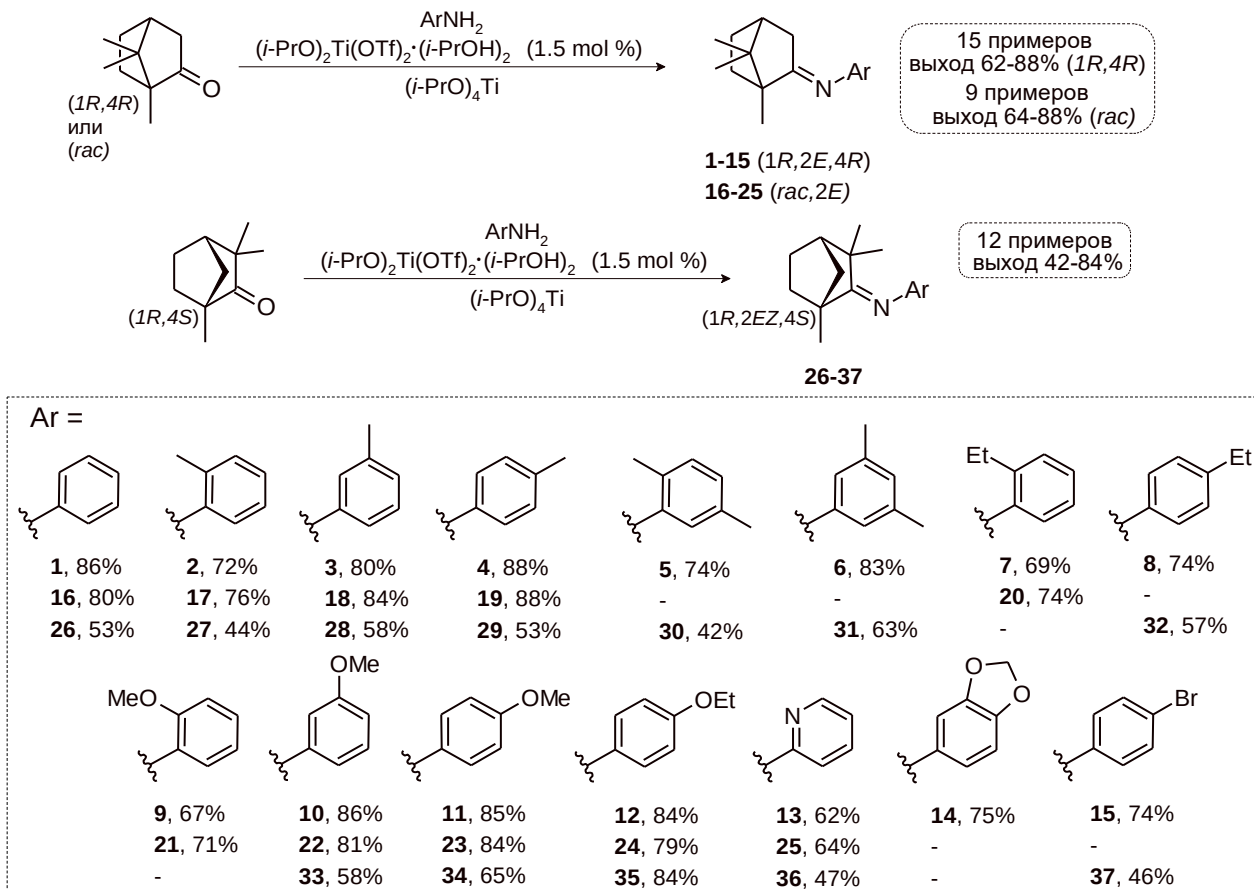
Таблица 2 – Влияние количества $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ на выход продуктов **128** и **131**

Образующийся продукт	Соотношения исходных реагентов: (+)-камфора: $\text{ArNH}_2:(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$	Выход, %
(+)-128 (2-Et)	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
(+)-131 (2-Me)	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

Таким образом, установлено, что использование 0.825 экв $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ по отношению к исходному кетону является оптимальным условием, позволяющим получать модельные анилы **(+)-128** и **(+)-131** 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.

В результате, с помощью предложенного в настоящей работе способа получения анилов (+)-камфоры [69] и (-)-фенхона [70] были синтезированы следующие соединения (схема 37) [71]:

Схема 37¹



Было установлено, 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 (гетеро)ароматического фрагмента в структуре исходного амина (бензол или пиридин), равно как и электронное влияние заместителей в кольце. Так,

¹ *Примечание.* Соединения, упомянутые в ГЛАВЕ 1. «Литературный обзор», а также в ГЛАВЕ 2. «Обсуждении результатов» до **схемы 36** включительно, сохраняют приведённую ранее нумерацию («1», «2», «3» и т.д.), но для удобства восприятия материалов и результатов диссертационного исследования, начиная со **схемы 37**, для полученных индивидуальных веществ принята независимая сквозная нумерация начиная с «1». Далее по тексту диссертации все ссылки на вещества относятся к этой «новой» нумерации.

ориентанты первого рода, относящиеся к числу активирующих заместителей (алкильные и алкокси-группы), обогащая кольцо электронной плотностью, содействуют протеканию реакции за счет повышения нуклеофильных свойств исходного амина. В то же время введение в бензольное ядро исходного ариламина атома галогена, являющегося дезактивирующим ориентантом первого рода, снижает как основность, так и нуклеофильность исходного амина (эффект *p-p*-сопряжения неподеленной пары атома азота и секстета электронов обедненного электронной плотностью ароматического ядра). Это, в итоге, приводит к увеличению времени реакции (в синтезе веществ **15** и **37**) и снижению выхода в случае вещества **37** (46%).

Среди азотистых компонентов данной реакции особняком стоит 1,3-бензодиоксол-5-амин (3,4-метилендиоксианилин). С одной стороны, это вещество относится к числу гетариламинов, а с другой – является циклическим эфиром соответствующего 5-аминопирокатехина и содержит в своей структуре ацидофобную и гидролитически лабильную ацетальную группировку. Примечательно, что в рассмотренной реакции циклоконденсации это соединение дает искомый целевой продукт **14**, содержащий фрагмент 1,3-бензодиоксиола (рисунок 6). Это наблюдение является неожиданным, так как реакция проводится при повышенной температуре в условиях кислотного катализа. При этом, вероятная структура каталитического комплекса $[(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2]$ дает основания полагать, что он может выступать в качестве донора протонов. Мы склонны объяснить это явление двумя основными факторами. Во-первых, очевидно, тетраизопропил *орто*-титанант склонен связывать воду, выделяющуюся в ходе реакции, более энергично еще до момента её потенциального взаимодействия с ацетальным фрагментом. Во-вторых, при повышенной температуре возможна диссоциация комплексного катализатора с образованием изопропилового спирта, который непрерывно удаляется из реакционной массы, а также – титрифлата диизопропоксида титана. Координация атома (полная ионизация этого соединения экспериментально доказана не была)

титана, несущего частичный положительный заряд, с атомом кислорода карбонильной группы исходного кетона является пусковым моментом реакции конденсации. Эти наблюдения дают основания полагать, что предложенная нами каталитическая система, с высокой долей вероятности, может применяться для получения оснований Шиффа из пространственно затрудненных кетонов и ароматических аминов, содержащих ацидофиобные и гидролитически лабильные ацетальные фрагмента, например – ацеталей изомерных аминобензальдегидов.

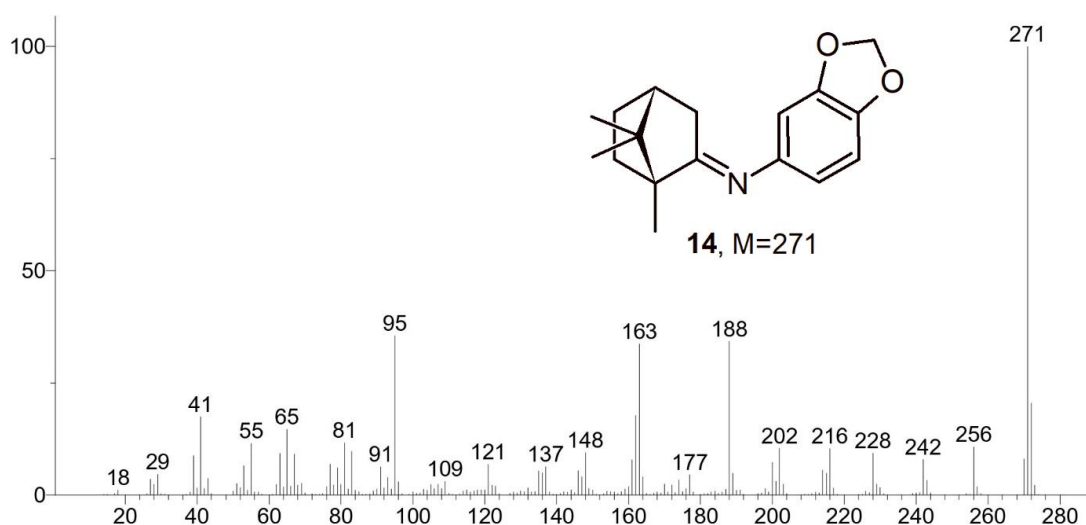


Рисунок 6 – Масс-спектр анила **14** с сохранившимся ацетальным фрагментом

Важной отличительной особенностью протекания рассмотренной реакции в случае изомерных монотерпеноидных кетонов – камфоры и фенхона, является неодинаковое соотношение геометрических изомеров получаемых анилов. Как в одном, так и в другом случае состав продуктов реакции определяется тем, что реакция проходит в условиях термодинамического контроля, со значительным вкладом сил Ван-дер-Ваальсова отталкивания между ароматическим фрагментом исходного амина и метильными группами бициклического остова исходного кетона. Таким образом, реакция в случае камфоры становится однозначной, приводя к образованию лишь одного из двух возможных геометрических изомеров – *E*-изомеру. В то же время, в случае фенхона, имеющего иное расположение

метильных групп относительно реакционного центра, наблюдается образование смеси геометрических *E*- и *Z*-изомеров целевых анилов **26-37**. Анализ фрагментов спектров ЯМР ^1H соединений **8** и **32** показал, что, в отличие от соединения **8**, производное (–)-фенхона **32** было получено в виде двух изомеров, находящихся в динамическом равновесии в соотношении 1.7:1 (63%:37%). Например, в то время как метильные группы у атома углерода C(3) фенханового каркаса, для изомера с содержанием 63%, дают сигналы с химическими сдвигами δ 0.83 и 0.99 м.д., в случае второго геометрического изомера химические сдвиги метильных заместителей при атоме C(3) составляют δ 1.22 и 1.25 м.д. соответственно

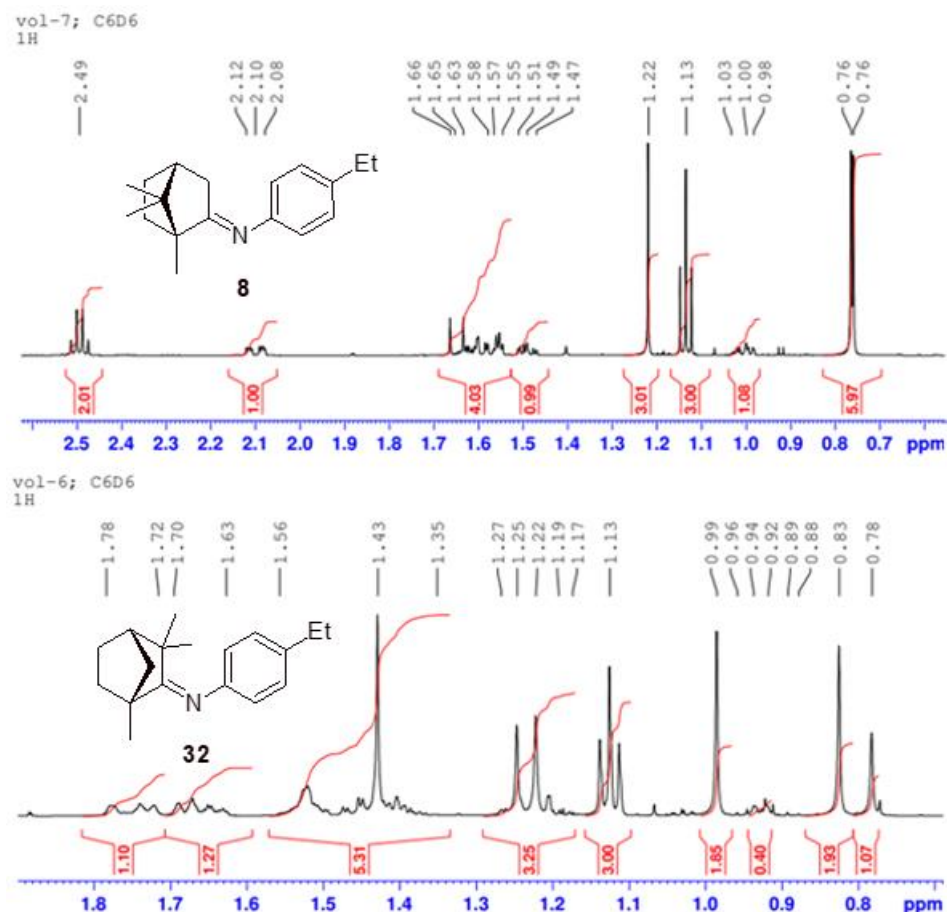


Рисунок 7 – Сравнение фрагментов спектров ЯМР ^1H веществ **8** и **32**

Кроме того, было интересно более детально изучить реакции пространственно-затруднённых кетонов с ариламинами, содержащими заместители в *орто*-положении ароматического ядра. Учитывая значительное экранирование аминогрупп в таких соединениях, нами было

исследовано влияние этого стерического фактора на возможность протекания реакций и выходы целевых продуктов. Для этой цели были проведены реакции энантиомерно чистых (+)-камфоры и (–)-фенхона с 2-метиланилином, 2,5- и 2,6-диметиланилинами, а также с 2-этиланилином. Наличие метильного заместителя в *орто*-положении ароматического кольца затрудняет процесс конденсации исходных веществ и сказывается на итоговом выходе целевых продуктов **2** и **27** (72% и 44%), что видно по сравнению с выходами *м*- **3**, **28** (80% и 58%) и *п*-метилзамещенными анилами **4**, **29** (88% и 53%). Стоит отметить, что если наличие двух алкильных заместителей в 2,5-диметиланилине позволяет получать соответствующие имины **5** и **30**, то реакция с 2,6-диметиланилином, имеющим сразу две метильные группы в *орто*-положениях по отношению к аминогруппе, является невозможной для (+)-камфоры и (–)-фенхона в данных условиях.

Следует подчеркнуть, что для (+)-камфоры конденсация с 2-этиланилином протекала с удовлетворительным значением выхода (69%), тогда как для (–)-фенхона данный процесс оказался значительно менее эффективным – выход соответствующего продукта составил лишь 8% (структура вещества не подтверждалась физико-химическими методами анализа). Полученные результаты наглядно демонстрируют существенно более выраженное стерическое затруднение карбонильной группы в молекуле фенхона по сравнению с камфорой.

2.2 Исследование и сравнительная оценка методов восстановления (гет)арилиминов монотерпеноидных кетонов каркасного строения

Следующим этапом работы стало восстановление полученных анилов монотерпеноидных кетонов до соответствующих вторичных аминов. Исследование различных подходов к восстановлению призвано оценить их эффективность и диастереоселективность, как способов получения заявленных функциональных производных анилина. Обращает на себя внимание, что из числа производных 2-(ариламино)фенхана в открытой печати

описан только рацемический *N*-(фенхан-2-ил)анилин, причём структура этого соединения не была доказана однозначно [72-74]. Кроме этого, в литературе отсутствуют сведения о восстановлении анилов фенхона, которых, как уже упоминалось в литературном обзоре, в открытой печати описано лишь несколько штук [46-47]. Таким образом, в настоящей работе впервые систематическим изучаются реакции восстановления соединений этого хемотипа.

При выполнении данного исследования фокус нашего внимания был сосредоточен на методах восстановления, не предусматривающих специальной аппаратуры и работы с водородом в условиях повышенного давления. Применяемые системы можно условно разделить на следующие основные группы по типу применяемых восстановителей:

1. Нуклеофильные восстанавливающие агенты (LiAlH_4 – ТГФ; NaBH_4 – $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ – MeOH [53] или EtOH).
2. Электрофильные восстанавливающие агенты (AlH_3 , полученный *in situ* из LiAlH_4 и H_2SO_4 в ТГФ [75]; BH_3 , полученный *in situ* из NaBH_4 и I_2 в виде комплекса с ТГФ [76]).
3. Водородом «в момент выделения» (в присутствии полученного *in situ* гетерофазного катализатора система («Ni/Al-KOH») – реакция Швенка-Папа [77-78]; цинковый порошок в AcOH [79]).

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. Кроме того, ароматический фрагмент в составе анила камфоры **7** соответствует таковому в соединении, которое является одним из наиболее активных ингибиторов репликации вирусов гриппа среди *N*-(1-адамантилметил)анилинов (рисунок 4) [67].

Реакции с анилом камфоры **7** позволили выявить восстановители, чувствительные к пространственному фактору, который еще более выражен в

случае анилов фенхона (таблица 3, схема 38). Таким образом, было показано, что указанный анил **7** не восстанавливался в условиях реакции Швенка-Папа (таблица 3, опыт 1), равно как и оставался стабильным к воздействию AlH_3 и LiAlH_4 (таблица 3, схема 38). Стоит подчеркнуть, что касательно последнего литературные данные противоречивы. В патенте [20] описано успешное восстановление некоторых менее экранированных анилов камфоры с помощью LiAlH_4 . С другой стороны, авторы работы [80], как и мы, пришли к выводу о неприменимости LiAlH_4 для восстановления подобных субстратов. Восстановление модельного субстрата **7** в смеси $\text{Zn}_{\text{порош.}}/\text{AcOH}$ приводило к разложению исходного анила до 2-этиланилина и камфоры (таблица 3, опыт 4).

Схема 38

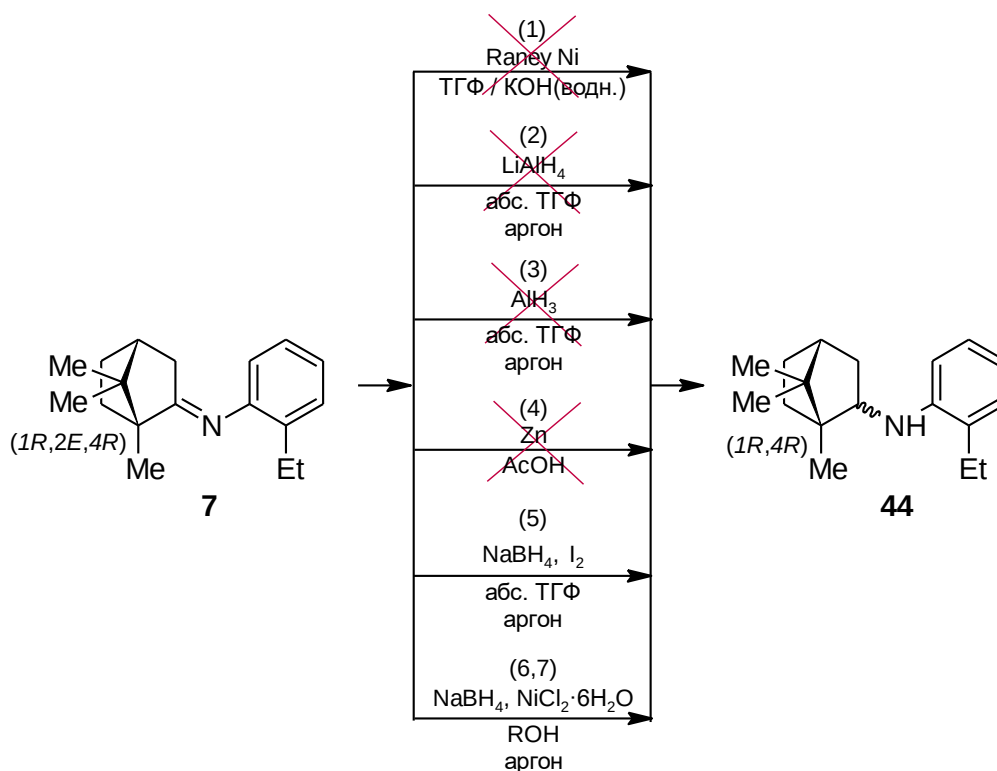


Таблица 3 – Подбор подходящей восстановительной системы для восстановления анилов монотерпеноидных кетонов на примере соединения **7**

Опыт	Восстановительная система	Растворитель	Выход 44 , %
1 ^a	Ni Реня	ТГФ / КОН _{водн.}	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 **6** (30 ммоль), Ni Реня (6 г), ТГФ (200 мл), 5 % водн. КОН, 20 °С, 1.5 ч, затем кипение, 2 ч. ^b Субстрат **6** (10 ммоль), LiAlH₄ (15 ммоль), ТГФ (60 мл), 0 °С, 0.5 ч, затем кипение, 4 ч. ^c Условия реакции: Субстрат **6** (10 ммоль), AlH₃ (15 ммоль), Et₂O (60 мл), 0 °С, 0.5 ч, затем кипение, 4 ч. ^d Субстрат **6** (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 **6** (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 **6** (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. В случае применения системы NaBH₄ – I₂/ТГФ образующаяся молекула BH₃ [76] более «компактна» в сравнении с AlH₃, чем и объясняется преимущество системы **5** (таблица 3).

Проведение реакции в условиях опыта **5** (таблица 3) привело к смеси диастереомеров целевого амина **44** (выход 42%) с соотношением экзо- и эндо-форм равным 1.3:1. Индивидуальные изомеры разделили колоночной хроматографии на силикагеле с гравитационным изократическим элюированием циклогексаном. Вследствие умеренного выхода данная реакция не была выбрана в качестве основного метода для восстановления остальных субстратов.

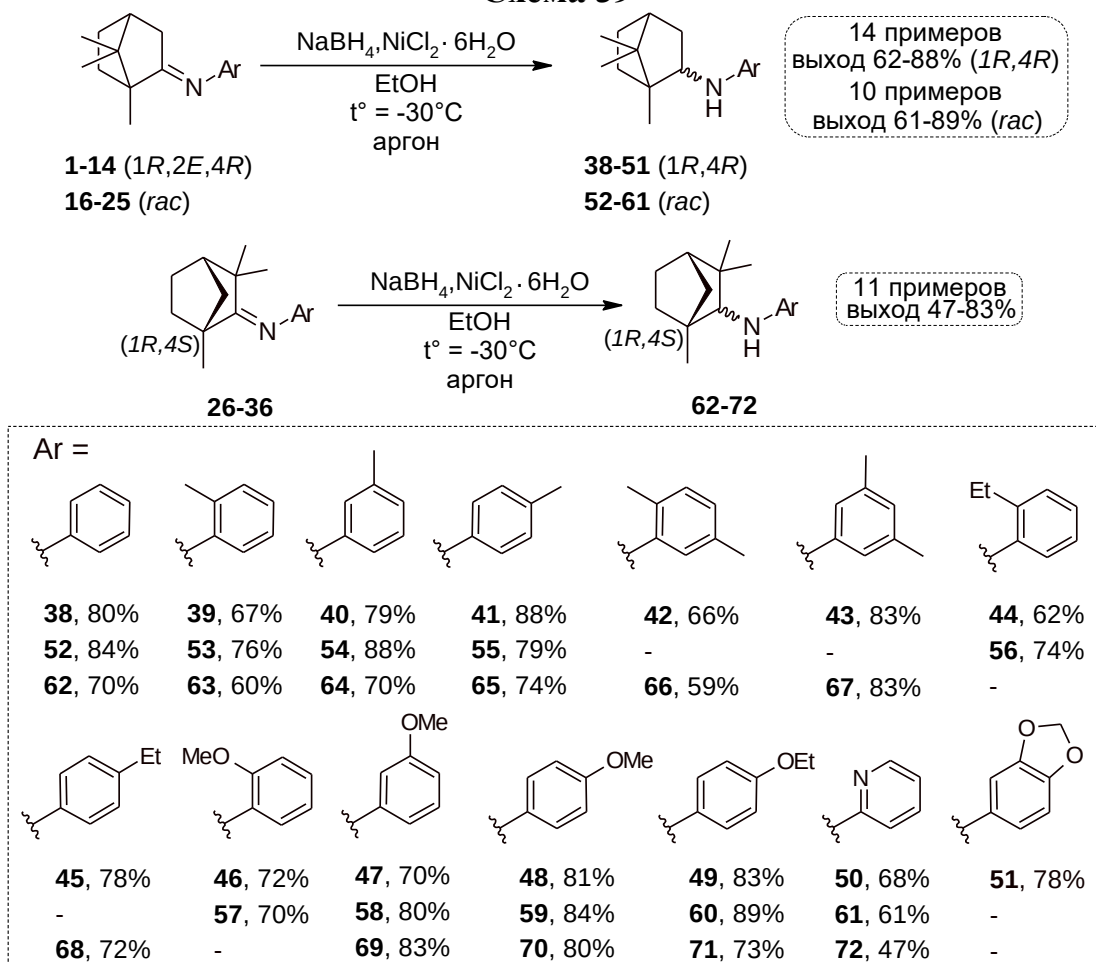
Применение NaBH₄ в сочетании с NiCl₂·6H₂O в спиртовой среде с одной стороны позволяет использовать большую компактность аниона BH₄[–] по сравнению с AlH₄[–], а с другой – преимущество псевдогомогенного катализа ультрамикродисперсными частицами никеля, полученными *in situ*, посредством восстановления 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) и сыграла положительную роль по следующим причинам:

1. Лучшая растворимость и большая стабильность NaBH_4 в EtOH по сравнению с MeOH;
2. Меньшая токсичность EtOH по сравнению с MeOH;
3. Упрощение экстракционной обработки при выделении продукта и увеличение степени рекуперации растворителя.

На основании полученных данных для дальнейшего восстановления анилов камфоры и фенхона был выбран вариант 7 (таблица 3), как наиболее эффективный и оптимальный. В результате были синтезированы и описаны физико-химическими методами соединения **38-72**, представленные на схеме 39 [81]. Отметим, что реакции проводились при пониженной температуре с целью уменьшения разложения NaBH_4 .

Схема 39



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 [19, 53, 82] и приводит к образованию исключительно *экзо*-диастереомеров целевых аминов. Исключением являлись лишь имины, содержащие 2-аминопиридиновый фрагмент **13** и **25**, восстановление которых приводило к смеси эквимольных 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 8). 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 присутствует в качестве минорного компонента **65**, **70-72** (таблица 4).

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

Смесь диастереомеров		
Соединение	Соотношение диастереомеров	Конфигурация хиральных центров основного 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}C { ^1H }, ^{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.

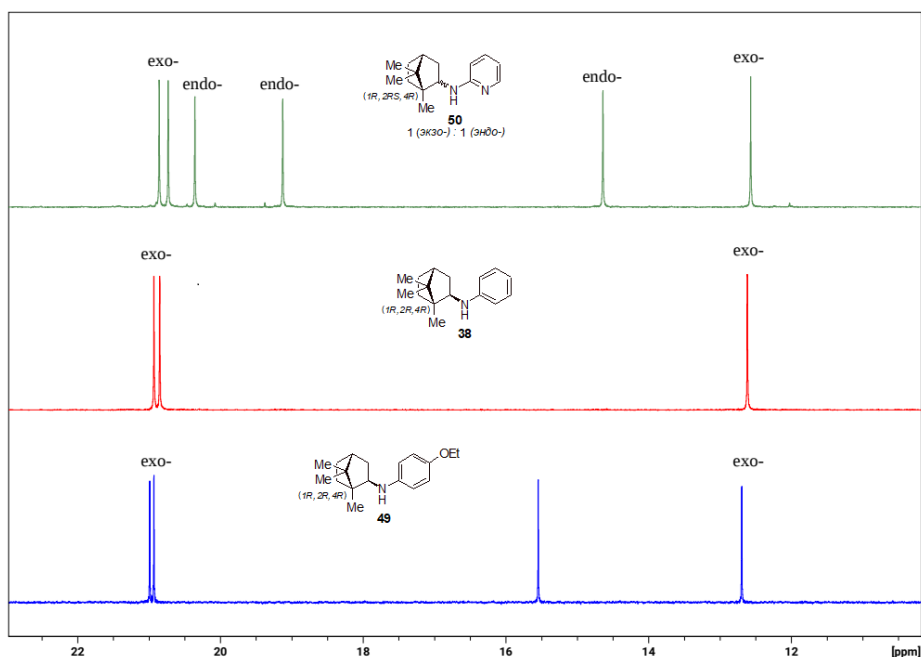


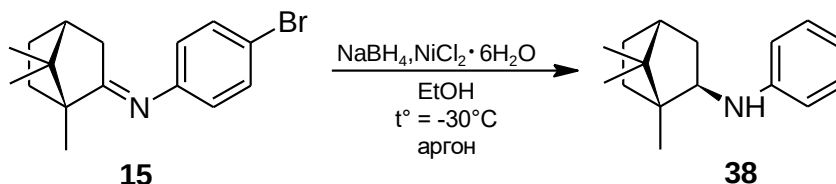
Рисунок 8 – Сравнение фрагментов ^{13}C ЯМР-спектров веществ **38**, **49** и **50**

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 указанный подход (таблица 3, опыт 7) при экстраполяции на другие анилы камфоры и фенхона позволил получить положительный результат восстановления, не обошлось и без нюансов, ограничивающих его применение в отдельных случаях. При обработке

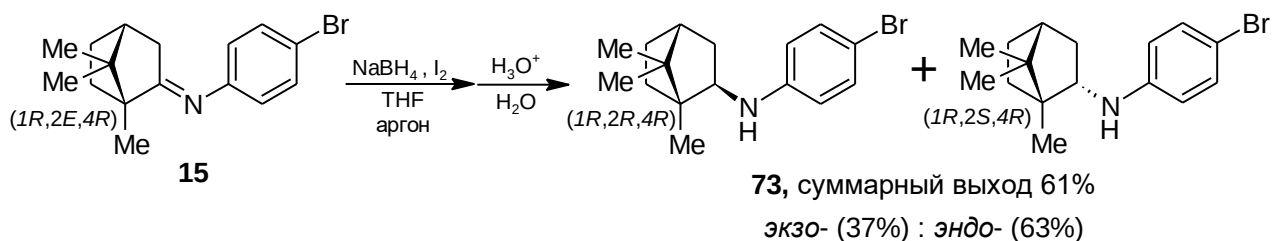
субстрата **15** системой $\text{NaBH}_4 - \text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ был получен вторичный амин **38**, не содержащий атома брома, который в данных условиях под действием BH_4^- в результате нуклеофильного ароматического замещения приводит к образованию бромида натрия (Схема 40).

Схема 40



Данный отрицательный результат побудил нас вернуться к условиям опыта 5 (таблица 3), поскольку целевое соединение, *N*-(4-бромфенил)камфан-2-амин, представляет собой структурный аналог отечественного актопротектора «Бромантана» (*N*-(4-бромфенил)адамантан-2-амин). 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 технический продукт **73** (схема 41).

Схема 41



Проведение ТСХ-анализа (элюент *c*-Hex) технического продукта **73** показало наличие трех компонентов в смеси ($R_{f1-3} = 0.26; 0.17; 0.08$). С помощью проведения колоночной хроматографии с гравитационным элюированием циклогексаном на силикагеле удалось выделить индивидуальные вещества со значениями $R_{f1,2} = 0.26$ и 0.17 . С помощью проведения комплекса физико-химических методов анализа было установлено, что продуктами реакции являются экзо- и эндо-геометрические изомеры соединения **73**. Постановка масс-спектрометрического эксперимента в отношении обоих индивидуальных веществ экзо-**73** и эндо-**73** показала

наличие интенсивного пика с $m/z=307$, соответствующего молекулярному иону состава $C_{16}H_{22}^{79}BrN$ (рисунок 9).

N8-MM-351-307 #3 RT: 0,15 AV: 1 NL: 2,94E7
T: + c EI Full ms [14,50-380,50]

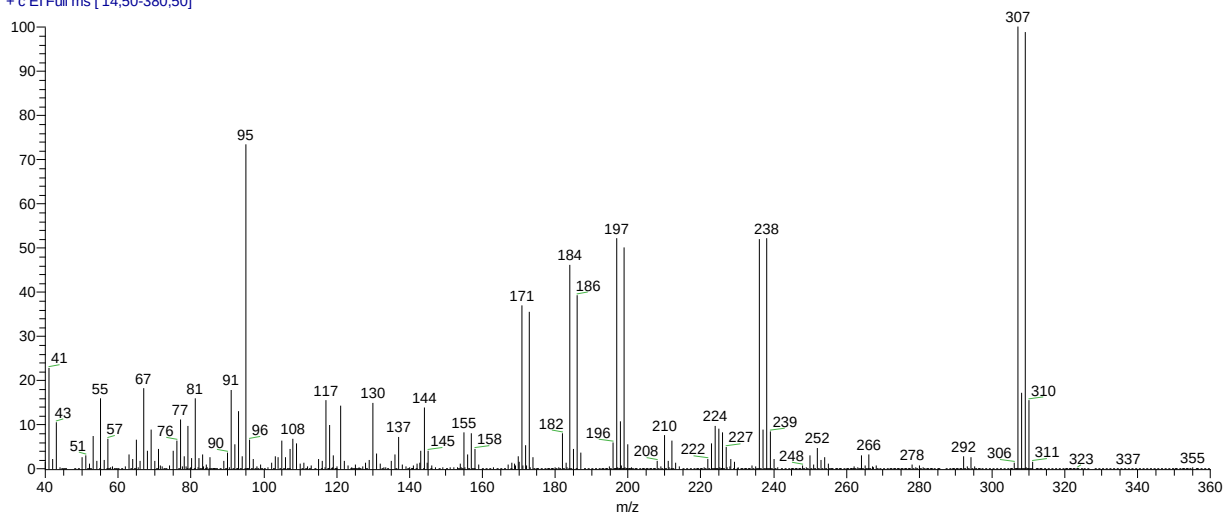
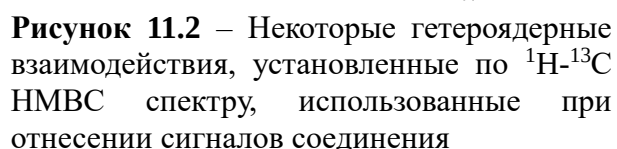
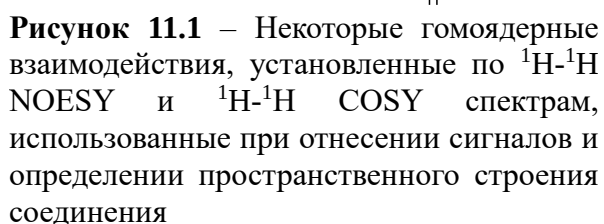


Рисунок 9 – Масс-спектр *экзо*-формы целевого продукта **73** ($R_f = 0.26$)

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C образца с большим значением ($R_f = 0.26$) указывают на то, что это *экзо*-форма продукта **73** (рисунок 10). Сигнал $C_{\text{камфан}}(2)H$ (δ 2.96 м.д.), по всей видимости, перекрывается с сигналом единичной интенсивности соответствующий $C_{\text{камфан}}(2)NH$. Атом водорода $C_{\text{камфан}}(2)H$ имеет *эндо*-расположение, что следует из найденных гомоядерных взаимодействий (рисунки 11.1, 11.2).



Одной из целей диссертационного исследования являлась оценка биологической активности полученных *N*-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов. Выбор для дальнейших биологических исследований именно вторичных аминов, а не соответствующих им иминов, по нашему мнению, обладает рядом преимуществ. В отличие от анилов монотерпеноидных кетонов, их восстановленные формы менее предрасположены к гидролитическому распаду с образованием исходных кетонов и токсичных производных анилина. Помимо этого, соответствующие продукты восстановления анилов имеют больший шанс стать кандидатами на лекарственное средство, ввиду большего показателя сложности молекулы. Согласно принципам, выдвинутых F. Lovering и соавторами [83], параметрами сложности химического строения являются степень насыщенности Fsp^3 , отношение количества sp^3 -гибридизированных углеродных атомов к общему количеству углеродных атомов, и количество стереогенных центров. Показано, что степень насыщенности молекулы Fsp^3 коррелирует с растворимостью и температурой плавления, что безусловно нужно учитывать для успеха в разработке лекарств. Появление дополнительного стереогенного центра в

молекуле, в свою очередь, обеспечивает большую энантиоселективность действия соединений.

2.3.1 Изучение противовирусной активности и цитотоксичности *N*-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов в опытах *in vitro*

Поиск противовирусных агентов среди природных соединений и их производных представляет собой перспективный подход к разработке новых терапевтических средств [84-87].

Была изучена противовирусная активность некоторых веществ из ряда полученных *N*-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов (рисунок 12). Соответствующие исследования проводились сотрудниками НИИ Эпидемиологии и Вирусологии им. Пастера (Санкт-Петербург). В ходе настоящей работы проведен скрининг *in vitro* девятнадцати химических соединений. В опытах была оценена цитотоксическая и противовирусная активность изученных веществ. Вирусингибирующие свойства соединений были изучены в отношении вирусов гриппа А(Н1N1), А(Н5N2) и вируса гриппа В. Для каждого соединения были рассчитаны значения 50% цитотоксической концентрации (CC₅₀), 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) и индекса селективности – отношения CC₅₀ к IC₅₀.

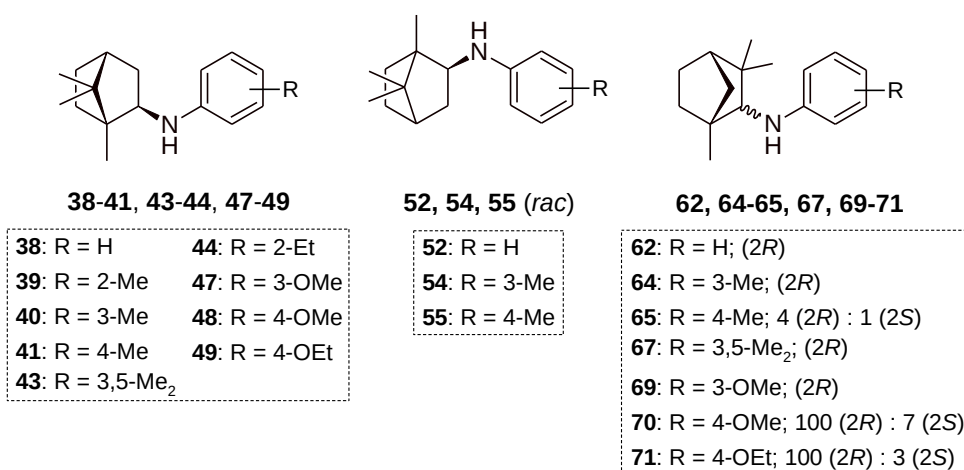


Рисунок 12 – Структурные формулы целевых веществ, переданных на исследование противовирусной активности

В рамках первой химической библиотеки было изучено 19 химических соединений. Результаты исследования их цитотоксических и противовирусных свойств в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) суммированы в таблице 5.

Таблица 5 – Цитотоксичность и противовирусная активность химических соединений в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)

Соединение	CC ₅₀ , мкМ	IC ₅₀ , мкМ	SI
38	402,9	>143,9	3
39	107,2	28,8	4
40	292,1	>135,6	2
41	404,3	>135,6	3
43	332,6	33,4	10
44	69,2	>42,8	2
47	162,7	>127,2	1
48	56,7	19,3	3
49	15,4	5,9	3
52	691,0	>436,0	2
54	517,3	254,7	2
55	1031,2	>410,9	3
62	>1308,0	>1308,0	1
64	42,7	5,3	8
65	62,0	>45,2	1
67	739,7	119,3	6
69	319,2	>127,2	3
70	385,1	>127,2	3
71	365,7	118,7	3
Осельтамиви ра карбоксилат	>640	0,96	>667

CC₅₀ – полумаксимальная цитотоксическая концентрация

IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования

SI – индекс селективности, отношение полумаксимальной цитотоксической концентрации к концентрации полумаксимального ингибирования

Как видно из представленных данных, синтезированные соединения проявляли относительно высокую цитотоксичность. Лишь одно соединение

из изученной библиотеки (**62**) не проявляло признаков цитотоксической активности в максимальной из использованных концентраций 1308,0 мкМ (300 мкг/мл). Наиболее токсичным оказалось соединение **49** ($CC_{50}=15,4$ мкМ).

Одно из девятнадцати изученных соединений (**43**) проявило противовирусную активность в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) в культуре клеток MDCK (SI=10).

Для оценки спектра противогриппозной активности изученных соединений было проведено тестирование их вирусингибирующих свойств в отношении вирусов гриппа других типов и подтипов. Результаты исследования их противовирусных свойств суммированы в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 – Цитотоксичность и противовирусная активность химических соединений в отношении вируса гриппа A/mallard/Pennsylvania/10218834 (H5N2)

Соединение	CC ₅₀ , мкМ	IC ₅₀ , мкМ	SI
38	436,0	174,4	3
39	56,3	>45,2	1
40	580,6	45,2	13
41	326,2	34,5	9
43	376,0	>128,2	3
44	24,5	19,8	1
47	174,6	34,7	5
48	19,3	7,7	3
49	23,8	2,9	8
52	624,8	>130,8	5
54	545,2	106,8	5
55	410,9	209,5	2
62	1094,3	396,7	3
64	112,6	>41,1	3
65	70,7	>41,1	2
67	209,0	11,7	18
69	163,0	>127,2	1
70	306,1	>127,2	2
71	301,0	36,6	8
Осельтамивира карбоксилат	>640	0,96	>667

CC₅₀ – полумаксимальная цитотоксическая концентрация

IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования

SI – индекс селективности, отношение полумаксимальной цитотоксической концентрации к концентрации полумаксимального ингибирования

Как видно из представленных данных, лишь два из девятнадцати изученных соединений (**40** и **67**) проявили противовирусную активность в отношении вируса гриппа птиц A/mallard/Pennsylvania/10218834 (H5N2) в культуре клеток MDCK (SI=13 и 18 соответственно).

Таблица 7 – Цитотоксичность и противовирусная активность химических соединений в отношении вируса гриппа B/Florida/04/06

Соединение	CC ₅₀ , мкМ	IC ₅₀ , мкМ	SI
38	540,2	>436,0	1
39	133,5	114,2	1
40	1031,3	>410,9	3
41	767,5	147,9	5
43	207,4	>128,2	2
44	85,5	>42,7	2
47	385,5	>385,5	1
48	36,2	>14,3	3
49	35,1	>13,5	3
52	668,0	>436,0	2
54	1031,3	>410,9	3
55	1031,3	>410,9	3
62	>1308,0	81,0	16
64	75,6	>45,2	2
65	112,6	>45,2	2
67	975,1	125,9	8
69	485,4	153,4	3
70	587,9	>385,5	2
71	342,7	>120,7	3
Осельтамивира карбоксилат	>640	0,96	>667

CC₅₀ – полумаксимальная цитотоксическая концентрация

IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования

SI – индекс селективности, отношение полумаксимальной цитотоксической концентрации к концентрации полумаксимального ингибирования

Как показали результаты, лишь одно из изученных соединений (**62**) проявило противовирусную активность в отношении вируса гриппа B/Florida/04/06 в культуре клеток MDCK (SI=16).

В целом, изученные соединения обладали умеренной противовирусной активностью. Из девятнадцати исследованных соединений показатели индекса селективности 10 и выше были продемонстрированы для одного вещества в отношении вируса гриппа A(H1N1), одного – в отношении вируса гриппа

А(H5N2) и двух соединений и – в отношении гриппа В. Примечательно, что три соединения (**40**, **43** и **67**) из числа наиболее активных имеют метильный заместитель в положении 3 ароматического кольца.

Невысокие значения индексов селективности SI для исследованных веществ могут быть обусловлены следующими обстоятельствами. Согласно результатам работы [19], переход от соединений, содержащих имино-группы, к соответствующим вторичным аминам, как правило, способствует значительному увеличению цитотоксичности соединений (CC_{50}), что закономерно приводит к снижению SI. Кроме того, авторы приходят к выводу о том, что введение ароматических фрагментов в структуру исследуемых веществ также приводит к падению уровня их противовирусной активности. Учитывая вышесказанное, в дальнейшем было бы интересно оценить вирус-ингибирующую активность анилов камфоры и фенхона, а также сравнить её с активностью соответствующих аминов.

2.3.2 Изучение противомикробной активности N-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов в опытах *in vitro*

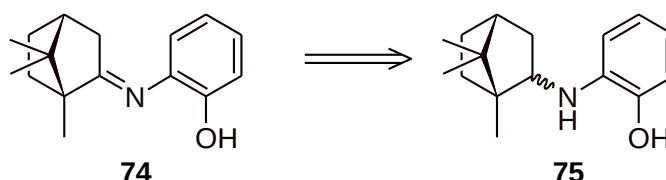
Следующим этапом работы явилась оценка антимикробной активности и способности к подавлению биосинтеза стеролов соединений, полученных в рамках диссертационного исследования.

Известны примеры анилов *D*-камфоры, подавляющих рост *Mycobacterium tuberculosis* ATCC 27294 [42]. Соединением, проявившим наибольшую активность, оказалось производное с *орто*-ОН заместителем ароматического кольца **74** (схема 42). Стоит сказать о том, что нами предпринималась попытка синтезировать соединение **74** и его соответствующий амин **75**. Однако после стадии выделения анила **74** наблюдалось его стремительное окисление на воздухе, о чем свидетельствовало почернение полученного масла. По результатам ГХ-МС было зафиксировано лишь 42%-ое содержание целевого продукта в техническом продукте. Получить его «чистые» спектральные данные так и не

удалось. По этой причине мы отказались от дальнейших попыток синтезировать соединения **74** и **75**. Ввиду своей низкой стабильности к окислению данное вещество и его восстановленная форма не могут всерьёз рассматриваться в качестве претендентов на лекарственное вещество.

Схема 42

MIC (*M. tuberculosis* ATCC 27294)
3.12 $\mu\text{g/mL}$ [46]



не удалось выделить в чистом виде
и подтвердить структуру

Для исследования антимикробной активности полученных ранее веществ (рисунок 13), некоторые из них были переданы в НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе. Антибиотическая активность тестируемых соединений изучалась в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжей и несовершенных грибов *in vitro* методом двукратных серийных разведений в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI/NCCLS) и методическими указаниями по изучению активности фармакологических веществ, а также в соответствии с ранее проведенными в институте исследованиями [88-92].

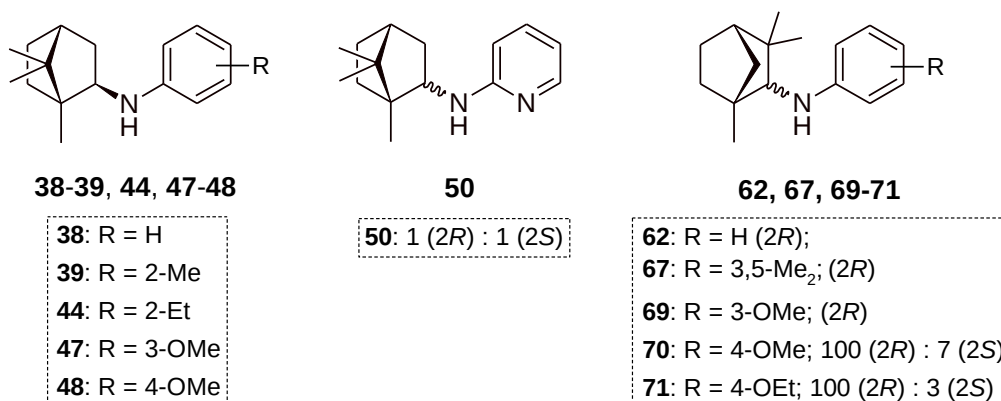


Рисунок 13 – Структурные формулы целевых веществ, переданных на исследование противомикробной активности

В результате исследования ни у одного из испытанных соединений не выявлено значительной антимикробной активности ни в отношении бактерий, ни в отношении грибов (таблица 8) [93]. Значения МПК (минимальная подавляющая концентрация) большинства соединений в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* 5 (MRSA), *Enterococcus faecium* 569, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella cholerasuis* ATCC 14028 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, дрожжей *Candida albicans* ATCC 14053 и грибов *Aspergillus niger* ATCC 16404 превышали 64 мкМ (таблица 8). Значения МПК соединений **39, 44, 47, 48, 62, 67, 69, 70 и 71**, которые в концентрации 64 мкМ в водной среде выпадали в осадок, оценены как превышающие 32 мкМ, что также говорит об отсутствии и у этих соединений значительной антимикробной активности.

Вместе с тем, у ряда соединений активность была обнаружена в тест-системе *H. salinarum* (Таблица 9), разработанной для выявления ингибиторов биосинтеза стеролов и противоопухолевых антибиотиков [94-96].

Таблица 8 – МПК испытанных соединений в отношении бактериальных и грибных культур.

№	МПК, мкМ							
	Грамположительные бактерии			Грамотрицательные бактерии			Грибы	
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Staphylococcus aureus</i> 5	<i>Enterococcus faecium</i> 569	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Salmonella choleraesuis</i> ATCC 14028	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 14053	<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404
38	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
39^a	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
44^a	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
47^a	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
48^a	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
50	>64	>64	64	>64	>64	>64	>64	>64
62^a	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
67^a	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
69^a	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
70^a	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
71^a	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
Левовфл	0,25	0,25	21,0	0,25	0,25	0,5	-	-
Ам В	-	-	-	-	-	-	0,5	1

^a В более высокой концентрации (64 мкМ) указанные соединения в водной среде эксперимента выпадали в осадок.

Активность соединений **70** и **71** в указанной тест-системе была относительно невелика. МПК₅₀ указанных соединений составляла, соответственно, 32 и 24 мкМ. Таким образом, эти соединения, причем в весьма высокой концентрации, способны вызвать лишь частичное подавление роста.

Таблица 9 – Противомикробная активность продуктов восстановления анилов монотерпеноидных кетонов в системе *Halobacterium salinarum*

Соединение	МПК, мкМ		
	МПК ₁₀₀ ^а	МПК ₅₀ ^б	Лизис клеток ^в
38	>64	64	>64
39	>32	>32	>32
44	>32	>32	>32
47	>32	>32	>32
48	>32	>32	>32
50	8	0,5	32
62	>32	>32	>32
67	>32	>32	>32
69	>32	>32	>32
70	>32	32	>32
71	>32	24	>32
Ловастатин ^г	3 (>24)	0.75 (24)	24 (>24)

^а МПК₁₀₀ – концентрация к.ж., полностью подавляющая рост клеток.

^б МПК₅₀ – концентрация к.ж., подавляющая рост клеток на 50%.

^в Концентрация, вызывающая лизис культуры.

^г Значение МПК в мкМ, в скобках - после добавления мевалоната (3 мМ)

По-настоящему высокую активность показало соединение **50**. В концентрации 8 мкМ оно вызывало полное подавление роста тест-культуры, а 50% подавление наблюдалось при его использовании в концентрации 0,5 мкМ. В высокой концентрации (32 мкМ) соединение **50** вызывало также лизис клеток.

Аналогичным действием, причем в сходных концентрациях обладал ловастатин – ингибитор ранних этапов биосинтеза стеролов, использованный нами в качестве препарата сравнения. Для ловастатина характерной чертой является способность в высокой концентрации вызывать лизис клеток *H. salinarum*.

Добавление мевалоновой кислоты (3 мМ) приводит к снятию подавляющего действия ловастатина, что бесспорно указывает на подавление ловастатином начальных (до образования мевалоната) этапов биосинтеза стеролов. Для соединения **50** подобного эффекта не выявлено, из чего следует, что, в отличие от ловастатина, указанное соединение не является ингибитором ранних этапов биосинтеза стеролов.

По-видимому, не существует также особых оснований ожидать, что соединение **50** способно к подавлению конечных этапов биосинтеза стеролов, например, подобно азолам, ингибировать один из наиболее поздних ферментов биосинтеза стеролов - деметилазу ланостерола. Подобные ингибиторы обладают выраженным антифунгальным действием [97], которое у соединения **50** полностью отсутствует. Таким образом, соединение **50**, не являющееся ингибитором как ранних, так, по-видимому, и конечных этапов биосинтеза стеролов, относится к соединениям, обладающим иным механизмом действия.

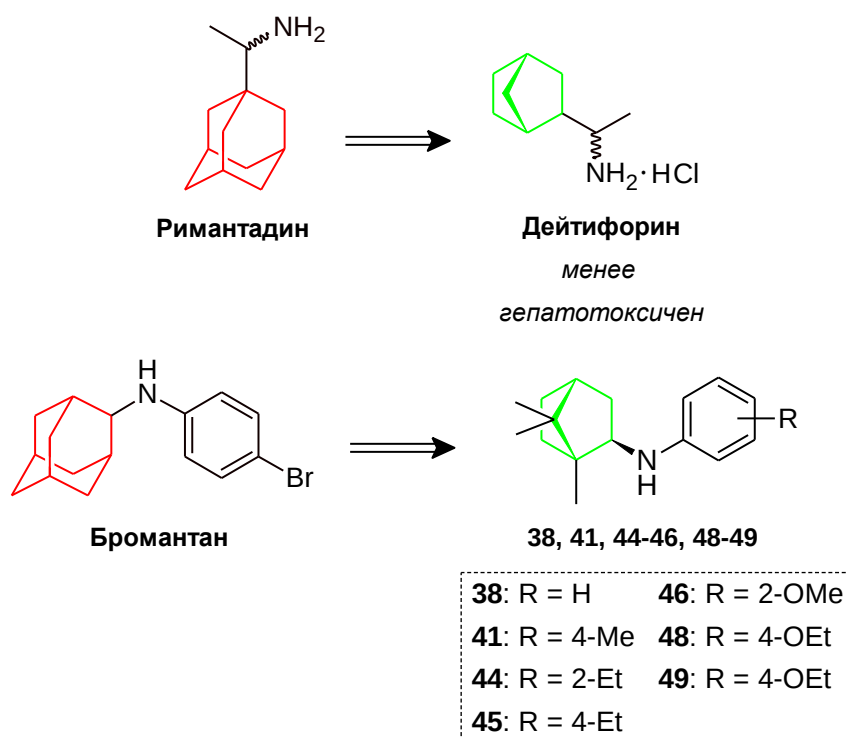
Поскольку используемая в настоящем исследовании тест-система *H. salinarum* позволяет, помимо ингибиторов биосинтеза стеролов, эффективно отбирать противоопухолевые антибиотики [94-96], наиболее обоснованным будет предположение, что лишенное, в целом, выраженной антибиотической активности соединение **50**, может обладать противоопухолевыми свойствами и, соответственно, может представлять значительный интерес в качестве потенциального противоопухолевого средства.

2.3.3 Изучение актопротекторной активности и цитотоксичности новых структурных аналогов «Бромантана» в опытах *in vivo*

Руководствуясь общей идеей создания биоизостерических структурных аналогов «Бромантана», были приняты во внимание различные варианты замены адамантанового фрагмента на другие углеводородные радикалы. Конкретным примером достижения снижения токсичности целевых соединений путем замена каркасного фрагмента адамантана на фрагмент норкамфана — является переход от молекулы «Римантадина» к молекуле

«Дейтифорина» [64]. На наш взгляд такой подход является оправданным и для направленной модификации молекулы «Бромантана». Из общего числа рассмотренных вариантов углеводородных радикалов наше внимание привлёк камфан. Камфан, как и адамантан, является десятиуглеродным карбоциклическим радикалом каркасного строения и содержит в своей структуре 3 метильных группы, которые подвергаются гидроксигированию в ходе микросомального окисления, что приводит к снижению уровня потенциальной гепатотоксичности полученных веществ. Вместе с тем, быстрое гидроксигирование и последующее конъюгирование может обеспечить более высокий уровень клиренса полученных веществ, по сравнению с «Бромантаном». Наконец, немаловажную роль играет доступность исходного соединения: камфора имеет природное происхождение и является компонентом эфирных масел [98]. Таким образом, объектами исследования данной работы стали новые структурные аналоги «Бромантана» – *N*-(камфан-2-ил)анилины (схема 43) [99].

Схема 43



2.3.3.1. Результаты исследований in vivo

В тесте ОП у животных, которым вводилось вещество **44**, отмечалась более высокая ($53.7 \pm 1,6$) в сравнении с контрольной группой ($38.5 \pm 0,8$) двигательная активность (количество пересечённых квадратов), они больше других находились в центральных квадратах установки. Вещества **44**, **48** и **49** повышали исследовательскую активность только в низких (1/100 от М.м.) дозах (рисунок 14, таблица 10).

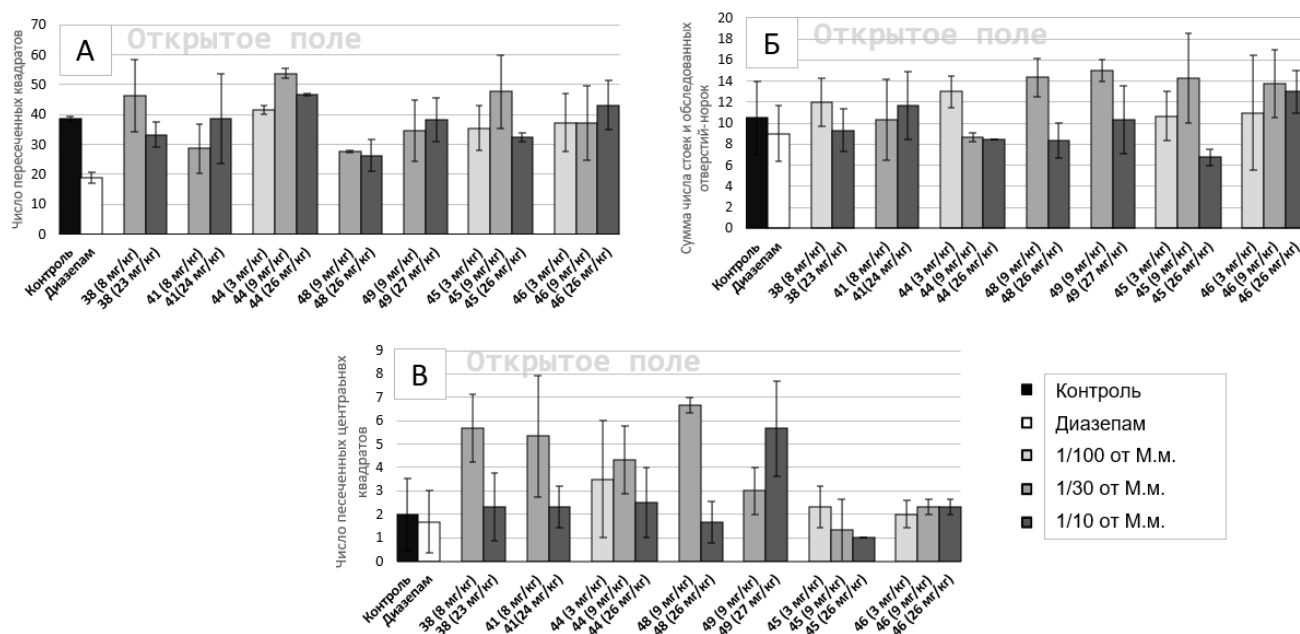


Рисунок 14 – Влияние исследуемых веществ на поведение животных в тесте «Открытое поле»

Примечание: А) количество пересечённых квадратов; Б) общая исследовательская активность (суммарное количество заглядываний в отверстия, стоек без опоры и стоек с опорой); В) количество пересечений центральных секторов.

* – различия статистически значимы по сравнению с животными контрольной группы.

Таблица 10 – Дозы веществ для исследования *in vivo*

Соединение	Молекулярная масса, г/моль	Эквимоллярные дозы (мг/кг)
38	229.36	1/30 (8) 1/10 (23)
41	243.39	1/30 (8) 1/10 (24)
44	257.41	1/100 (3) 1/30 (8) 1/10 (24)
48	259.39	1/30 (8) 1/10 (26)
49	273.42	1/30 (9) 1/10 (27)
45	257.41	1/100 (3) 1/30 (9) 1/10 (26)
46	259.39	1/100 (3) 1/30 (9) 1/10 (26)

В тесте ПКЛ, то есть в условиях переменной стрессогенности, поведение животных, получавших соединения **44** и **45** особенно отличалось от контрольной группы (рисунок 15). Можно отметить снижение ЛП покидания центральной площадки у животных, получавших соединения **44** (1.3 ± 0.3) и **46** (1.7 ± 0.7), что может указывать на быстрое принятие решения и повышение исследовательской активности. Отмечается повышение частоты выхода в открытый рукав и время нахождения в открытом рукаве, особенно у соединения **45** (26 мг/кг; 130 ± 10). Животные, получавшие соединения **44** (9 мг/кг; 5 ± 1), **45** (2.5 ± 1.5) во всех дозах, **46** (9 и 26 мг/кг; 4.3 ± 1.6 и 3.5 ± 0.9), реже переходили между рукавами, что также говорит о сниженной тревоге.

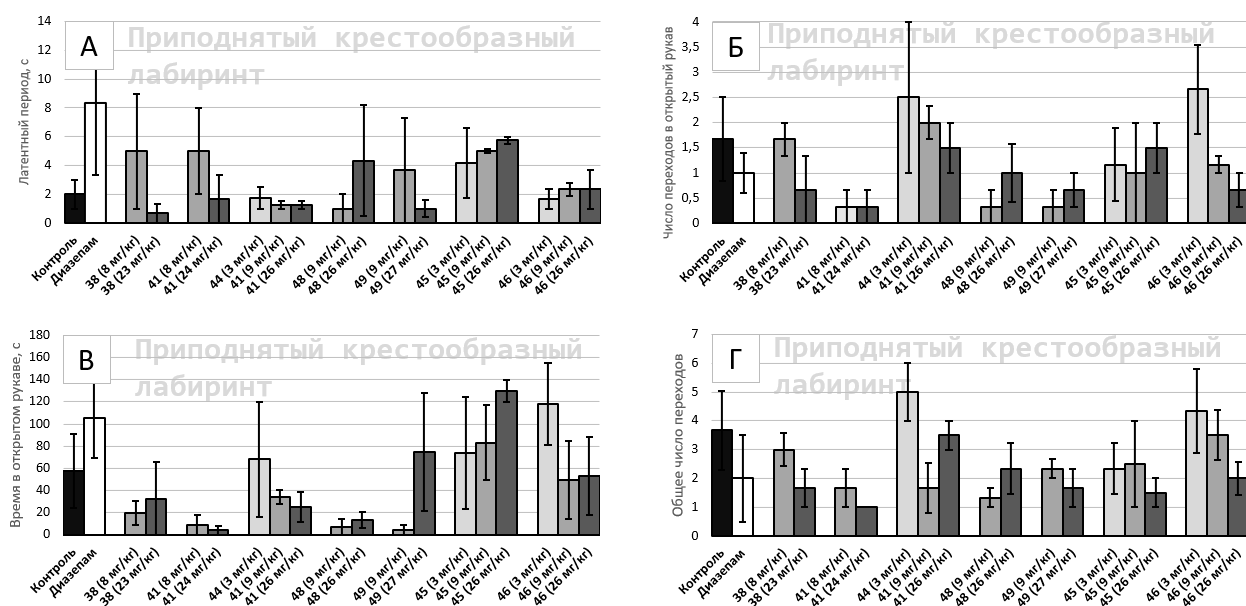


Рисунок 15 – Влияние исследуемых веществ на поведение животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»

Примечание: А) латентный период покидания центральной площадки; Б) частота выхода животного в открытый рукав установки; В) время пребывания животного в открытом рукаве установки; Г) общее количество переходов между рукавами установки (сумма переходов, заходов в открытый рукав и заходов в закрытый рукав).

* — различия статистически значимы по сравнению с животными контрольной группы.

Регистрация переходов между рукавами, особенно выходы в открытые рукава и пребывание в них, позволяет судить об угнетающем (дiazепам) или анксиолитическом, антифобическом действии (соединение **45**).

Все животные, кроме получавших diaзепам и соединения **45**, быстро покидали центральную площадку. Предварительное введение исследуемых веществ не мешало в условиях переменной аверсивности быстро принимать решение покинуть центральную площадку. Животные под влиянием соединения **45** дольше других пребывали в открытых рукавах (130 ± 10), а животные, получавшие вещество **44**, многократно переходили из одного рукава в другой, не задерживаясь на открытых поверхностях ПКЛ. Под влиянием diaзепамы животные мало передвигались как в ОП, так и в ПКЛ, но выйдя на центральную площадку, либо после её пересечения, дольше оставались на открытой поверхности.

В тесте Фогеля оценивались анксиолитические свойства производного камфоры – соединения **45** ((1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-триметил-*N*-(4-этилфенил) бицикло[2.2.1]гептан-2-амин), которое оказывало наиболее выраженный анксиолитический эффект в тесте ПКЛ. Вещество увеличивало количество попыток наказуемых взятий воды в сравнении с животными, получившими за 60 мин до тестирования раствор NaCl (контрольная группа), но статистически значимо меньше референтного препарата диазепам (рисунок 16А).

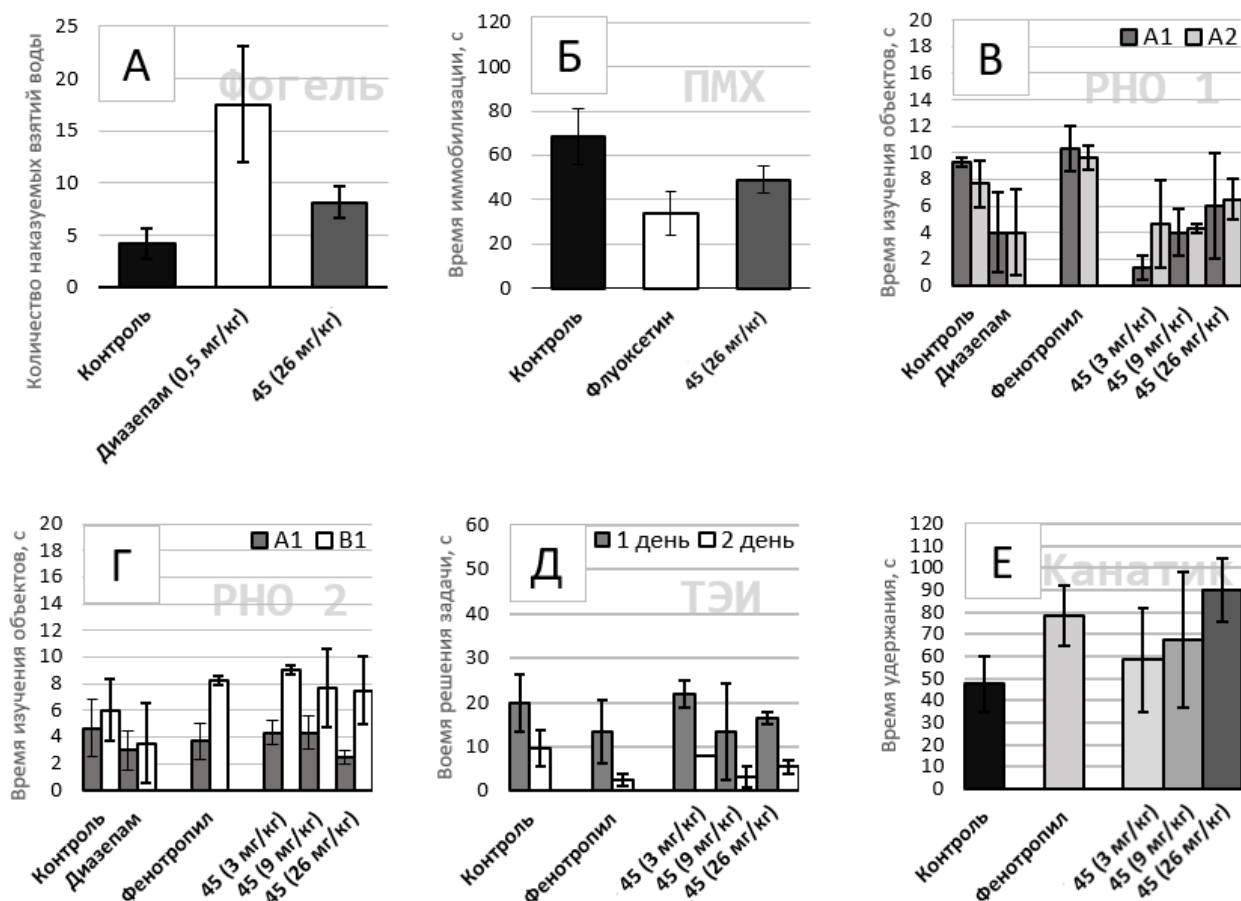


Рисунок 16 – Поведение животных в исследуемых тестах

Примечание: А) Питевой конфликтный тест Фогеля; Б) Тест «Подвешивание мышей за хвост»; В) Тест РНО этап обучения; Г) тест РНО этап воспроизведения; Д) Тест экстраполяционного избавления; Е) Тест «Удержание на канатике».

* – различия статистически значимы по сравнению с животными группы.

– различия статистически значимы по сравнению с временем изучения объекта А1 в тесте РНО и по сравнению с временем решения экстраполяционной задачи в 1 день в тесте экстраполяционного избавления.

Эти данные в совокупности с результатами, полученными в тестах ОП и ПКЛ, свидетельствуют об анксиолитических свойствах вещества **45**.

У лиц с тревожными расстройствами нередко отмечаются депрессивные расстройства. Поэтому в тесте ПМХ по длительности иммобилизации оценивали наличие (или отсутствие) антидепрессивных свойств у соединения **45**. В сравнении с контрольными животными, у мышей, получавших соединение **45**, время иммобилизации было статистически значимо меньше (рисунок 16Б).

Для веществ с анксиолитическим действием, подобным бензодиазепинам, характерны амнезирующие и миорелаксирующие действия [100, 101]. С этой целью было изучено когнитивное действие в тестах РНО и ТЭИ, а также в тесте подвешивания животных на канатике, тестировалось влияние вещества на физическую силу. Исследование действия соединения **45** на внимание и краткосрочную память в тесте РНО показало, что животные контрольной группы на первом этапе тестирования изучали предметы больше ($A1: 9.3 \pm 0.3$; $A2: 7.7 \pm 1.8$) чем животные, получавшие соединение **45** (рисунок 16В). Однако через 1 час на втором этапе тестирования большинство животных, которым было введено соединение во всех трех дозах ($1/100: 9 \pm 0.3$, $1/30: 7.7 \pm 2.9$ и $1/10: 7.5 \pm 2.5$ от молекулярной массы), больше изучали новый объект, что позволяет сделать вывод о том, что исследуемое соединение повышает внимание и кратковременную память животных (рисунок 16).

В тесте ТЭИ животные, получавшие соединение **45** в дозе 9 мг/кг, быстрее решали задачу экстраполяционного избавления на второй день (3.3 ± 2.3), чем в первый (13.3 ± 10.8), а также быстрее в сравнении с контрольной группой (9.7 ± 4.1) (рисунок 16Д). В совокупности соединение в тестах РНО и ТЭИ свидетельствуют об улучшении когнитивной функции.

В ходе эксперимента по удержанию тела на веревочном горизонтальном канатике было установлено, что животные, получавшие соединение **45** в дозе 26 мг/кг, дольше удерживались на канатике (89.7 ± 14.3), чем животные контрольной группы (47.7 ± 12.7), что говорит об отсутствии миорелаксирующих свойств у данного вещества.

По результатам изучения биологической активности следует выделить соединение **45**, которое в тесте ПКЛ (значительно большее время пребывания в открытых рукавах по сравнению с животными других групп, включая контрольную группу). В тесте Фогеля животные, получавшие это же вещество, делали больше подходов для наказуемого взятия воды, чем животные контрольной группы. В тесте подвешивания мышей за хвост у животных, которым вводилось вещество **45**, регистрировали меньший период иммобилизации, а в тесте ТЭИ — активное поведение и быстрое решение задачи избавления от аверсивной среды свидетельствует об антидепрессивном действии. Животные, получавшие соединение **45**, лучше обучались в тестах РНО и ТЭИ и, соответственно, в первом и втором тесте больше изучали новый предмет, и быстрее подныривали под нижний обрез цилиндра и избавлялись от аверсивной среды, что отражает хорошее внимание, кратковременную память и быстрое принятие правильного решения. В тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» животные дольше удерживались в сравнении с животными контрольной группы, а в дозе 26 мг/кг и дольше чем животные, получавшие референтный препарат сравнения фенотропил.

Таким образом, выполненное исследование позволило в ряду производных камфана получить вещество **45** ((1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-триметил-*N*-(4-этилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин) с выраженным анксиолитическим, антидепрессантным и ноотропным действием и, возможно, повышающее физическую работоспособность. Соединение **45** является перспективным для дальнейшего углубленного изучения его психотропных свойств.

2.3.3.2. Определение класса токсичности соединений

В эксперименте на мышах-самцах был определен класс токсичности наиболее активного вещества **45**.

Животным последовательно вводились вещества перорально в нарастающей дозе: 1000, 1500, 2000 мг/кг. После введения 1000 мг/кг, только в первые минуты животное проявило беспокойство, возможно связанное с

манипуляциями по введению вещества. Через 10 минут животное успокоилось, свободно передвигаясь по клетке и живо реагировала на прикосновения и на попытки взять ее в руки.

При введении вещества **45** другому животному 1500 мг/кг мы наблюдали такую же картину.

После введения вещества в дозе 2000 мг/кг через 20-30 минут наблюдалось нарастающее возбуждение, животное пыталось зарыться в стружки подстила, отмечались единичные попытки грызть сетку. В течение от 2-х до 4-х часов оно успокаивалось, но на прикосновение реагировало, легко передвигалось по клетке.

Через 24 часа и через 3-е суток все животные выжили, спокойно передвигались по клетке, принимали воду и пищу, не проявляя никаких признаков отравления.

Таким образом, можно заключить, что соединение **45** можно отнести к 3 классу токсичности - умеренно-токсично (от 1000 до 5000 мг/кг при п/о введении).

В ходе исследований психотропного действия *N*-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов в эксперименте *in vivo* удалось выявить наиболее активное соединение – (1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-триметил-*N*-(4-этилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин, которое оказывает выраженное анксиолитическое действие не оказывая миорелаксирующего, амнезирующего и антидепрессивного действия и является малотоксичным (IV класс токсичности). 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.

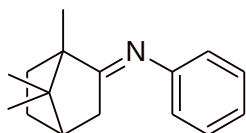
2.4 Использование целевых соединений в качестве добавок к полимерным смесям

Для полученных соединений (рисунок 17) были определены два основных направления потенциального практического применения:

- Применение анилов камфоры в качестве УФ-абсорберов для фотополимеризующихся композиций (ФПК);
- Использование *N*-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов в качестве противостарителей резиновых смесей.

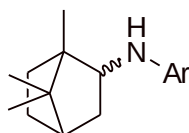
Работы по каждому из направлений проводились на базе кафедры ХТПЭ ВолгГТУ.

УФ-абсорбер для ФПК:

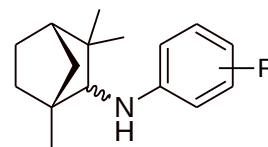


16 (*rac*, 2*E*)

Противостарители для резиновых смесей:



52-61 (*rac*)



64-65

52: Ar = Ph
53: Ar = 2-MeC₆H₄
54: Ar = 3-MeC₆H₄
55: Ar = 4-MeC₆H₄
56: Ar = 2-EtC₆H₄
57: Ar = 2-MeOC₆H₄
58: Ar = 3-MeOC₆H₄
59: Ar = 4-MeOC₆H₄
60: Ar = 4-EtOC₆H₄
61: Ar = 2-Py; 1 (2*R*) : 1 (2*S*)

64: R = 3-Me; (2*R*)
65: R = 4-Me; 4 (2*R*) : 1 (2*S*)

Рисунок 17 – Целевые вещества, исследованные в качестве УФ-абсорбера и противостарителей для резиновых смесей

2.4.1 Анилы камфоры как УФ-абсорберы для ФПК

В последние годы коллектив кафедры ХТПЭ ВолгГТУ активно занимается исследованиями в области аддитивных технологий (3*D*-печати) [102-106]. В рамках поиска новых эффективных УФ-абсорберов для использования в технологии печати методом цифровой обработки света

(Digital Light Processing, DPL) был изучен анил камфоры **16**. Основные результаты данного исследования изложены в работе [107]. Ключевыми недостатками многих промышленных УФ-абсорберов, например 2-(2-гидрокси-5-метилфенил)бензотриазола, – их твердое агрегатное состояние и ограниченная растворимость. В отличие от них, анил камфоры **16** представляет собой маслянистую жидкость, что упрощает его введение в полимерные матрицы и ускоряет приготовления ФПК за счет исключения технологической операции, требующей нагревания и перемешивания до достижения гомогенизации.

ФПК, содержащая *N*-[(1*RS*,4*RS*)-камфан-2-илиден]анилин **16**, прошла производственные испытания (приложение 1), в ходе которых были зафиксированы необходимые технологичность, чувствительность в соответствующей УФ-области спектра, а также детализация изделий. Для сравнительной оценки влияния УФ-абсорберов на детализацию из всех исследованных ФПК на 3D-принтере были изготовлены тестовые кубики – стандартный объект для контроля качества микроэлементов и надписей в аддитивных технологиях. На кубиках, полученных из композиций, содержащих анилы камфоры **16** в качестве УФ-абсорберов, хорошо читаются цифры 0,10, обозначающие толщину элемента 0,10 мм. На кубике, полученном из композиции, где в качестве УФ-абсорбера использован 2-(2-гидрокси-5-метилфенил)бензотриазол, надпись также читается. Детализация печати кубика по примеру 6 значительно хуже и единственной видимой цифрой является 0 (Рисунок 18).

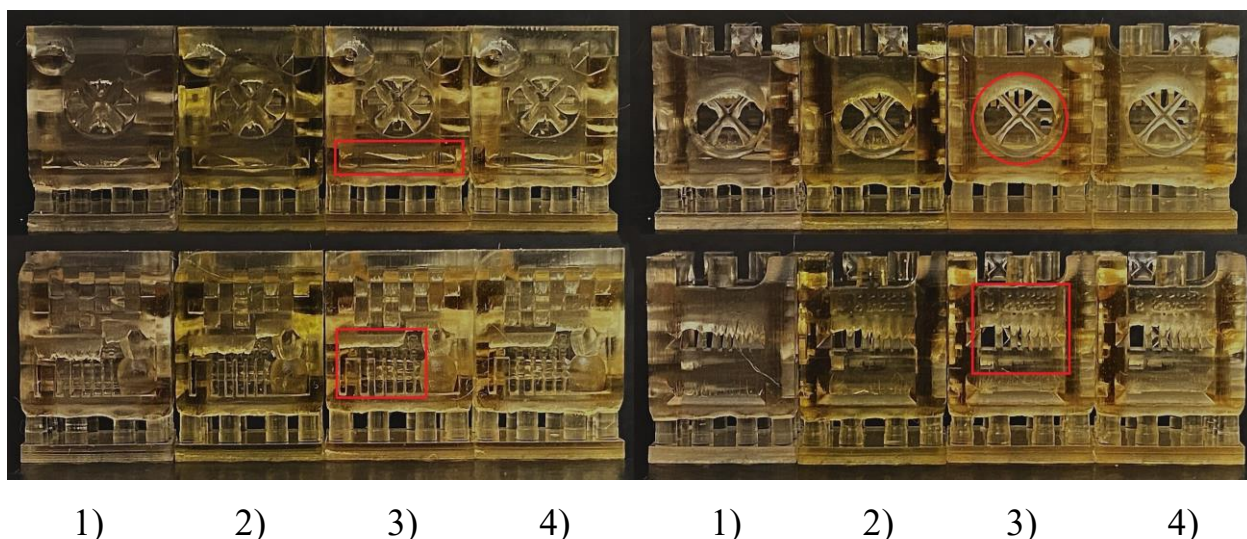


Рисунок 18 – Фотографии образцов для оценки детализации печати

- 1) без УФ-абсорбера;
- 2) с 2-(2-гидрокси-5-метилфенил)бензотриазолом;
- 3) с техническим анилом камфоры **16** (Содержание – 86.9% (ГХ-МС);
- 4) с очищенным анилом камфоры **16** (Содержание – 98.7% (ГХ-МС).

Оценка физико-механических характеристик, полученных в условиях 3D-печати материалов, показала, что уровень достигаемых свойств, определяемых показателями при растяжении и изгибе практически не зависит от применяемого УФ-абсорбера, а различия в значениях находятся в пределах погрешности измерений [107].

Необходимо отметить, что поглощение анила камфоры **16** в УФ-диапазоне в области максимума испускания (406-409 нм) меняется незначительно (с 0.042 до 0.036), тогда как у триазола оно уменьшается более чем в два раза (с 0.056 до 0.024) (рисунок 19). По-видимому, это и является причиной большей линейной точности при печати с использованием в качестве УФ-абсорбера анила камфоры [107].

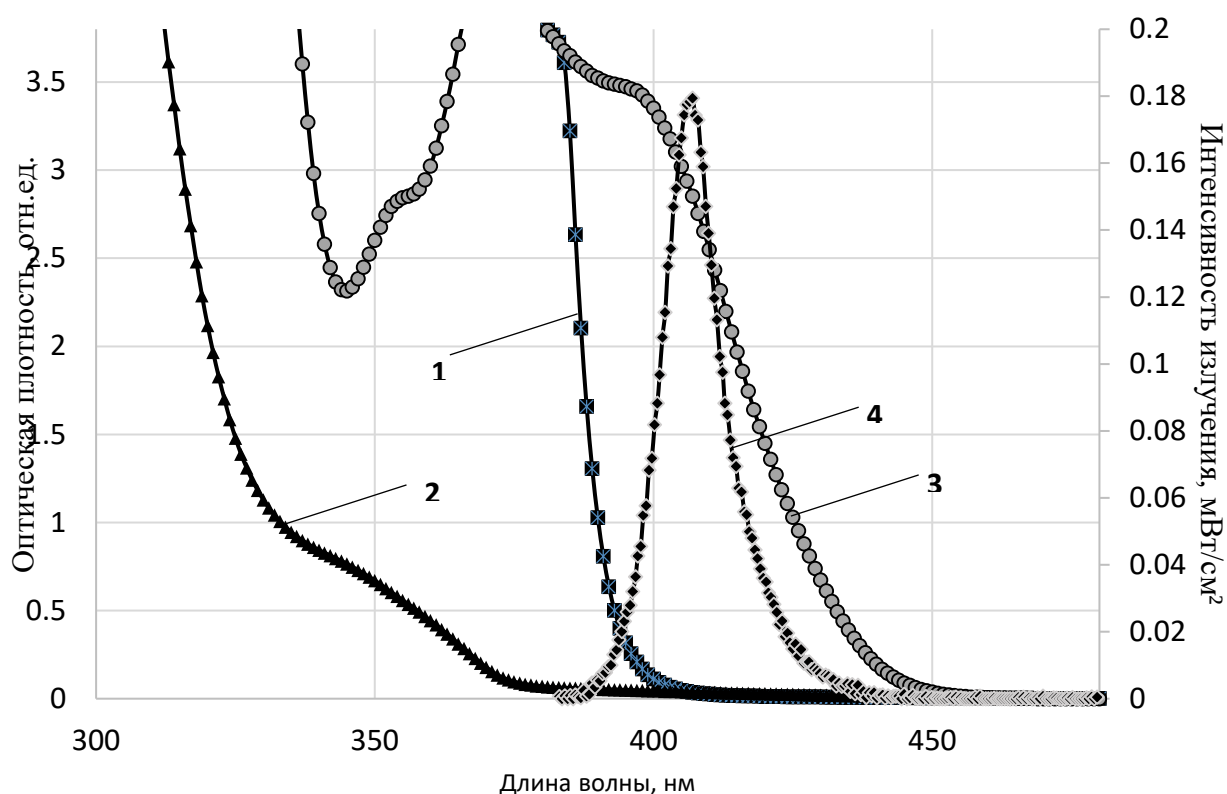


Рисунок 19 – УФ-спектры 2-(2-гидрокси-5-метилфенил)бензотриазола (стандарт сравнения) (1), анила камфоры **16** (2), фотоинициатора ВАРО (3) и спектр испускания источника излучения 3D-принтера (4) [107]

Следует отметить, что исследование других анилов камфоры в качестве УФ-абсорберов не выявило существенных отличий от результатов, показанных для анила **16**. Именно поэтому для дальнейших исследований был выбран анил **16**, отличающийся большей экономической доступностью.

2.4.2 *N*-арилзамещенные камфан- и фенхан-2-амины как противостарители резиновых смесей

Основные результаты, достигнутые в данной области с применением синтезированных соединений (рисунок 17), подробно описаны в диссертационной работе [108], а также в публикациях [109-111].

Согласно данным литературы, анилы камфоры могут представлять интерес как противостарители резиновых смесей [17]. Однако, были основания полагать, что соответствующие продукты восстановления названных анилов могут быть более эффективны в качестве влияния на

термоокислительную стойкость резин. Связано это с тем, что они имеют в своей структуре фрагмент *N*-монозамещенного анилина, а также каркасный заместитель с выраженным положительным индуктивным эффектом при атоме азота. Перечисленные структурные особенности этих соединений являются маркерами их выраженного антиоксидантного потенциала.

На первом этапе работы было проведено сравнение защитного действия *N*-[(1*RS*,2*E*,4*RS*)-Камфан-2-илиден]-4-этоксанилина **24** и *N*-[(1*RS*,2*E*,4*RS*)-Камфан-2-ил]-4-этоксанилина **60**, а также стабилизатора сравнения IPPD (рисунок 20) в рецептурах резин на основе БНК после старения в лабораторных и натурных климатических условиях тропиков [108, 110]. Было установлено, что наличие атома водорода при атоме азота существенным образом сказывается на активности вещества в качестве противостарителя. В частности, больший защитный эффект наблюдается для образцов, содержащих вторичный амин **60**. Это проявляется в лучшем сохранении упруго-прочностных свойств, меньшем изменении твердости и показателя степени поперечного сшивания как после лабораторных, так и натурных климатических испытаний материалов, подвергшихся комплексному влиянию атмосферных факторов тропиков. Сравнение показало, что защитный эффект при введении продукта **60** сопоставим с таковым у традиционного стабилизатора IPPD [108, 110].

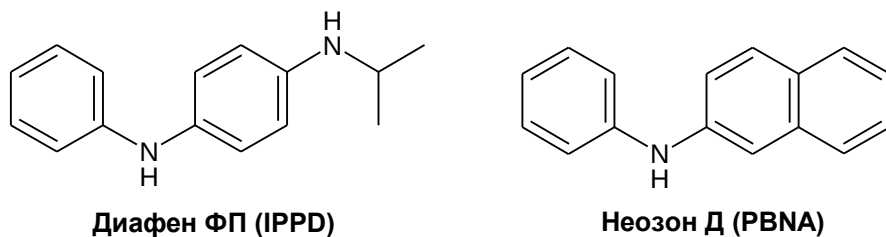


Рисунок 20 – Структурные формулы стабилизаторов сравнения

Далее было изучено влияние *N*-арилзамещенных камфан-2 и фенхан-2-аминов на свойства бутадиеннитрильных резин на основе каучука БНКС-28 АМН. Результаты показали, что целевые продукты **52-61**, **64** и **65** не оказывают негативного влияния на процесс вулканизации [108,111].

Анализ экспериментальных данных позволил сделать вывод о том, что результаты лабораторных и климатических испытаний коррелируют между собой. Наибольшую эффективность в качестве противостарителя для резин на основе БНК проявляют IPPD и продукт **59** и **60**, характеризующиеся наличием алкокси-заместителей у атома углерода C(4) ароматического кольца. Это выражается в лучшем сохранении упруго-прочностных свойств, а также в меньшем возрастании твердости материалов. Тем не менее, при прочих равных условиях, наилучшие результаты среди синтезированных веществ показало соединение **59**, которое было выбрано для дальнейших исследований [108,111].

Для выяснения влияния положения метокси-заместителя на антиоксидантные свойства было проведено квантово-химическое моделирование для молекул веществ **57-59**. Расчёты показали, что энергия гомолитического отрыва атома водорода N–H связи в зависимости от положения метокси-заместителя при анилине возрастает в ряду *орто*- < *пара*- < *мета*-. Полученные данные свидетельствуют о том, что соединение **57** должно обладать наиболее выраженным стабилизирующим действием [108].

На основании экспериментальных данных был сделан вывод о том, что антиоксидантная активность в пленках непределённого неполярного полиизопренового каучука возрастает в ряду: **58** (*мета*-) < **59** (*пара*-) < **57** (*орто*-). Данный вывод основан на результатах двух методов:

- ИК-спектроскопии изучения термоокислительного старения в диапазоне 500–4500 см⁻¹.
- Капиллярной вискозиметрии, направленной на определение характеристической вязкости (η) толуольных растворов каучука СКИ-3 при 25 °С.

В таблице 11 представлены результаты оценки влияния продуктов **57-59** в сравнении с Неозон Д и IPPD на изменение физико-механических свойств и твердости вулканизованных образцов на основе каучуков СКИ-3 и БНК-28

АМН после термоокислительного старения. Резины были изготовлены по рецептурам, соответствующим ГОСТ 2303-2013 и 54556-2011 [108].

Таблица 11 – Изменение свойств резин на основе СКИ-3 и БНКС-28 АМН после лабораторного старения ^a [108]

Наименование параметра	Без стабилизатора	Положение метокси- заместителя при анилине:			Неозон Д	IPPD
		<i>орто</i> - (продукт 57)	<i>мета</i> - (продукт 58)	<i>пара</i> - (продукт 59)		
Образцы на основе каучука СКИ-3, режим старения 80°С × 168 часов						
Условная прочность при растяжении, МПа	31,7 / -21	31 / +3	31,5 / +10	32,6 /+3	32,0 / +3	32,7 / -3
Относительное удлинение при разрыве, %	650 / -27	656 / -9	665 / -13	657 / -9	673 / -11	661 / -20
Твердость ед. Шор А	52 / +8	51 / +6	53 / +8	50 / +9	50 / +6	53 / +6
Образцы на основе каучука БНКС-28 АМН, режим старения 100°С × 168 часов						
Условная прочность при растяжении, МПа	23,4 / -30	24,8 / -10	23,9 / -10	24,8 / -15	24,4 / -11	24,0 / -9
Относительное удлинение при разрыве, %	495 / -52	658 / -44	682 / -49	651 / -43	671 / -47	682 / -48
Твердость ед. Шор А	61 / +11	57 / +7	57 / +7	57 / +9	58 / +8	57 / +9

^a Числитель – показатели до старения; знаменатель – изменение показателя (%) после термоокислительного старения; изменение показателя твердость в усл.ед. Шор А

Как видно из численных значений таблицы 11 все изученные вещества проявляют антиоксидантную активность. При этом, подтверждается, что большую эффективность в качестве противостарителя демонстрирует продукт **57**, имеющий метокси-заместитель в *орто*-положении бензольного кольца [108].

Оценка склонности к миграции из массива резины продуктов **57-59**, введенных в количестве 2 масс.ч., путем фиксации потери массы и визуального контроля показала, что для них в общем характерна меньшая миграция на поверхность в сравнении с образцами, содержащими стабилизаторы

сравнения Неозон Д и IPPD. В частности, это можно увидеть из фотографий, представленных на рисунке 21 [108].

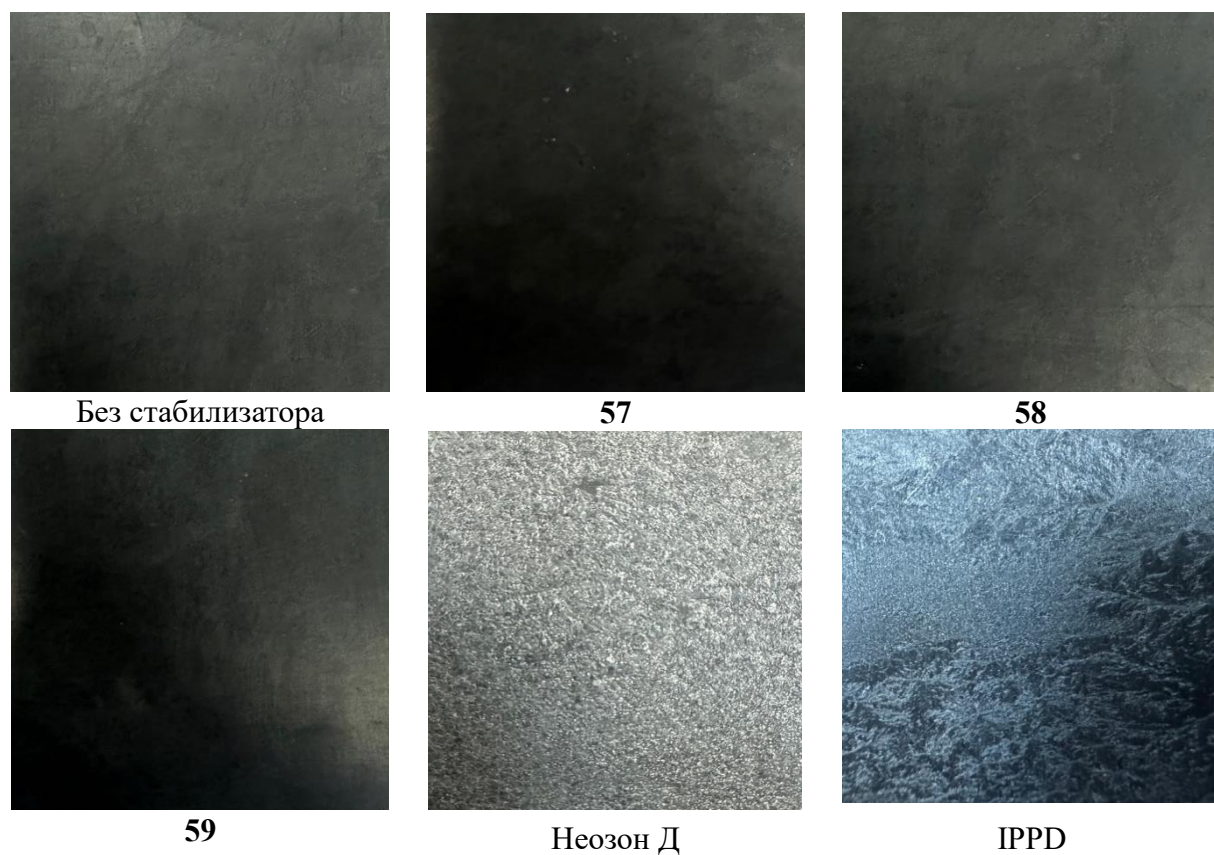


Рисунок 21 – Фотографии поверхности образцов резин после месяца хранения [108]

В отличие от стабилизированных образцов, на поверхности контрольного образца (без стабилизатора) следы миграции отсутствуют, что закономерно и объясняется отсутствием противостарителя в его рецептуре. Наибольшее выцветание стабилизатора наблюдается для образцов с Неозоном Д и IPPD. Согласно полученным данным, наибольшей антиоксидантной активностью обладают соединения **58** и **59**. Относительная потеря массы, отнесенная к исходному количеству стабилизатора, для продуктов **58** и **59** оказалась в 2.7–3 раза ниже, чем для коммерческих стабилизаторов Неозон Д и IPPD. Для продукта **57** также наблюдалось снижение миграции, однако менее значительное – в 1.5-1.7 раза [108].

Наряду с этим поверхность резин, содержащих вышеперечисленные стабилизаторы, была изучена с помощью энергодисперсионного

рентгеновского микроанализа на сканирующем электронном микроскопе Versa 3D DualBeam. Методом элементного картирования проводился анализ распределения углерода, кислорода, серы и азота на поверхности образцов. Микрофотографии поверхности резин, полученные с помощью СЭМ, представлены на рисунке 22 [108].

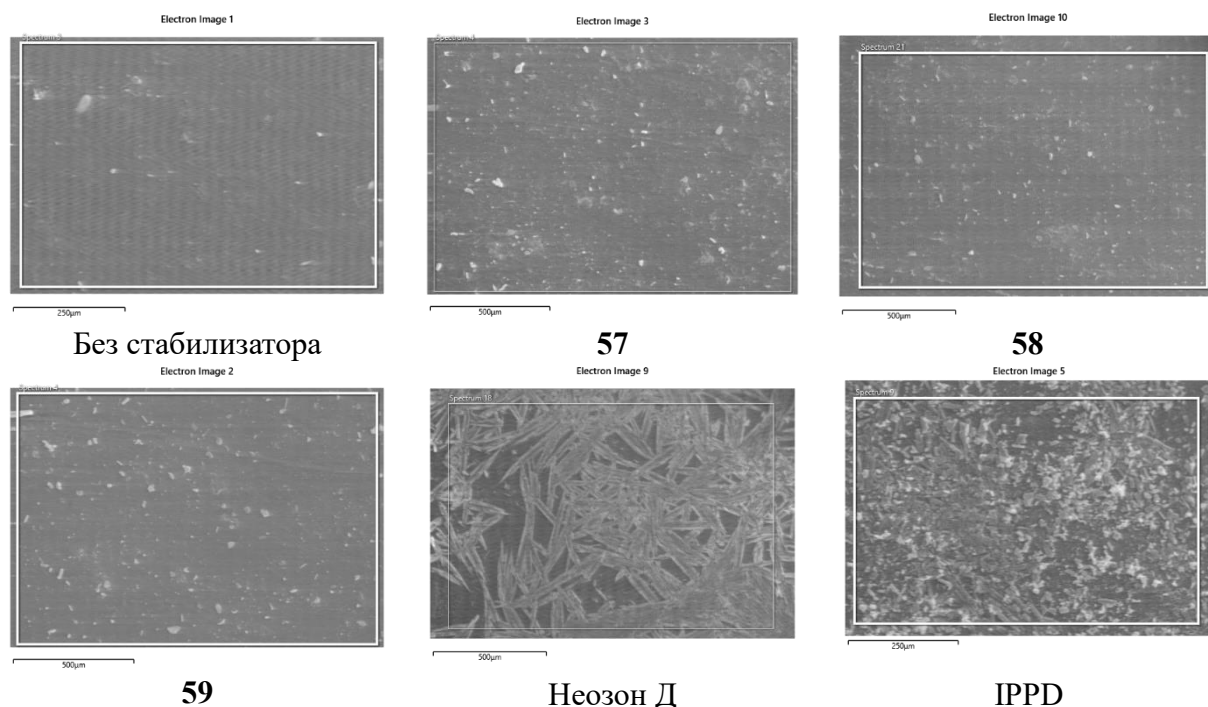


Рисунок 22 – Фотографии поверхности образцов резин, полученные с помощью СЭМ [108]

Как и следовало ожидать, азот на поверхности резины, не содержащей стабилизатора, практически не обнаруживается. Напротив, в случаях использования стабилизаторов сравнения (Неозон Д и IPPD) на поверхности образца фиксируется сравнительно большое количество азота (30.0 и 36.2 %). Очевидно, это свидетельствует о высокой степени миграции этих стабилизаторов на поверхность материала. Для образцов **57-59** после трех месяцев вылежки содержание азота на поверхности наименьшее - в пределах от 0.9 до 1.4 %. Полученные данные однозначно указывают на то, что разработанные противостарители **57-59** обладают меньшей склонностью к миграции из объёма резины [108].

Таким образом, разработанные производные анилина с каркасным монотерпеновым фрагментом при атоме азота представляют собой

привлекательную альтернативу существующим компонентам резиновых смесей, повышающих их термоокислительную стабильность. Результаты лабораторных исследований подтверждаются натурными испытаниями (Приложения 2-6), проведенными на территории климатической испытательной станции «Кон Зо» г. Хошимин (Вьетнам), что после проведения дополнительных токсикологических исследований позволит рекомендовать использование некоторых *N*-арилзамещенных камфан-2-аминов в качестве стабилизаторов в рецептурах резин, в том числе в тропическом климате.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектральные и аналитические исследования проводились в химическом исследовательском ЦКП НИОХ СО РАН, ЦКП РТУ МИРЭА, а также ЦКП «ФХМИ» ВолгГТУ.

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР соединений регистрировали на спектрометрах Bruker AV-300 (рабочие частоты 300.13 МГц (^1H), 75.47 МГц (^{13}C)), AV-400 (400.13 МГц и 100.78 МГц соответственно), DRX-500 (500.13 МГц и 125.76 МГц соответственно), AV-600 (600.30 МГц и 150.95 МГц соответственно). Химические сдвиги ядер ^1H и ^{13}C приведены относительно Me_4Si или сигналов растворителя (CDCl_3 : δ_{H} 7.26 м. д., δ_{C} 77.06 м. д.; C_6D_6 : δ_{H} 7.16 м. д., δ_{C} 128.00 м. д.). Двумерные спектры ЯМР (^1H – ^1H COSY, ^1H – ^1H NOESY, ^1H – ^{13}C HSQC и ^1H – ^{13}C HMBC) регистрировали с использованием методики Z-градиентных импульсов (время смешивания 700 мс). Сигналы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C продуктов относили с помощью 2D-экспериментов ^1H – ^1H COSY, ^1H – ^1H NOESY, ^1H – ^{13}C HSQC и ^1H – ^{13}C HMBC.

Масс-спектры высокого разрешения соединений регистрировали на масс-спектрометре Thermo Scientific Double Focusing System (DFS). Масс-спектрометр работал в режиме электронной ионизации с энергией ионизирующих электронов 70 эВ, прямое введение образца. Измерения точных масс ионов проводились относительно линий стандарта, перфторкеросина (ПФК). ГХ-МС анализ выполняли на приборе Хроматэк-Кристалл 5000 в условиях ионизации электронным ударом интенсивностью 70 эВ.

Для проведения тонкослойной хроматографии использовали пластинки Polygram Sil G/UV254 (Macherey-Nagel) и Alugram Xtra Sil G/UV254 (Macherey-Nagel), визуализация пятен соединений в УФ-свете. Показатель преломления измеряли на рефрактометре ИРФ-454Б2М. Температуры плавления определяли капиллярным методом на приборе «Buchi M-565», скорость нагревания $1^\circ\text{C}\cdot\text{мин}^{-1}$.

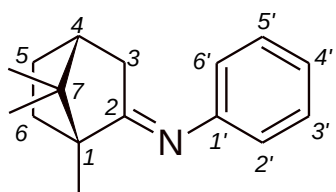
Разделение и получение аналитических образцов продуктов реакции проводили методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля 60-200 mesh (Masherey-Nagel).

Для синтеза использовали реагенты фирмы «Alfa Aesar» и растворители фирмы «Компонент-Реактив». Подготовку растворителей проводили по стандартным методикам [112].

3.1 Общая методика получения анилов (+)-, (*rac*)-камфоры 1-25 и (–)-фенхона 26-37

К 4.88 мл (*i*-PrO)₄Ti (4.69 г, 16.5 ммоль) последовательно добавляли 0.12 г CF₃S(O)₂OH (0.8 ммоль), 3.05 г монотерпеноидного кетона **1** или **3** (20 ммоль) и соответствующее производное анилина (22 ммоль). Полученную смесь нагревали с нисходящим холодильником и защитой от влаги воздуха при температуре бани 175–180°C до практически полной отгонки расчетного количества *i*-PrOH. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали *t*-BuOMe и выливали в 50 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. После интенсивного перемешивания в течении 15 мин смесь фильтровали от осадка TiO₂ на воронке Бюхнера. Осадок на фильтре промывали *t*-BuOMe и хорошо отжимали. От фильтрата отделяли органический раствор, промывали его насыщенным водным раствором NaCl и отгоняли растворитель при пониженном давлении. Кубовый остаток фракционировали в вакууме либо очищали колоночной хроматографией.

(1*R*,2*E*,4*R*)-1,7,7-триметил-*N*-фенилбицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (**1**).²



Желто-оранжевое масло. Выход 86%. $n_D^{23} = 1.5430$.

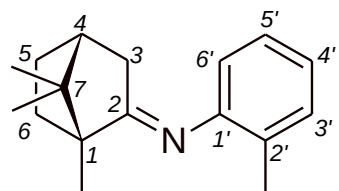
$R_f = 0.35$ (*c*-Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)).

$T_{кип.} = 134–139^\circ\text{C}$ (5 мм рт. ст.) (ср. $T_{кип.} = 164.5–166^\circ\text{C}$

² Нумерация атомов использована для описания спектров ЯМР и может не соответствовать нумерации, рекомендованной IUPAC.

(15 мм рт. ст.). Масс-спектр, найдено: m/z 227.1671 $[M]^+$ $C_{16}H_{21}N$. Вычислено: 227.1669. 1H ЯМР (600 МГц, C_6D_6 , δ , м. д., J , Гц): 0.74 (с, 3H, C(7)CH₃ камфан), 0.76 (с, 3H, C(7)CH₃ камфан), 0.96–1.00 (м, 1H, C(5)H камфан), 1.20 (с, 3H, C(1)CH₃ камфан), 1.44–1.48 (м, 1H, C(6)H камфан), 1.54 (т, J 4.4 Гц, 1H, C(4)H камфан), 1.54–1.64 (м, 2H, C(5,6)H камфан), 1.58 (д, J 17.6 Гц, 1H, C(3)H камфан), 2.04 (ддд, J 17.6, 4.8, 2.6 Гц, 1H, C(3)H камфан), 6.78–6.81 (м, 2H, C(2,6)^{Ar}H), 6.95 (т, J 7.2, 1H, C(4)^{Ar}H), 7.20–7.23 (м, 2H, C(3,5)^{Ar}H). ^{13}C ЯМР (150 МГц, C_6D_6 , δ , м. д.): 11.99, 19.38, 19.99, 28.01, 32.76, 36.47, 44.49, 47.37, 54.47, 120.11, 120.56, 130.63, 153.56, 183.28.

(1*R*,2*E*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(2-метилфенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (2).



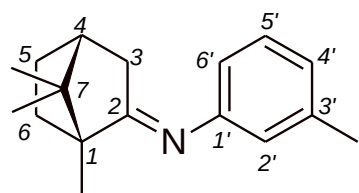
Желто-оранжевое масло. Выход 72%. $n_D^{23} = 1.5345$.

$R_f = 0.38$ (*c*-Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). $T_{кип.} =$

137–143°C (5.1 мм рт. ст.). Масс-спектр, найдено: m/z 241.1830 $[M]^+$ $C_{17}H_{23}N$. Вычислено: 241.1825. 1H

ЯМР (600 МГц, C_6D_6 , δ , м. д., J , Гц): 0.73 (с, 3H, C(7)CH₃ камфан), 0.76 (с, 3H, C(7)CH₃ камфан), 0.96–0.99 (м, 1H, C(5)H камфан), 1.21 (с, 3H, C(1)CH₃ камфан), 1.44–1.48 (м, 1H, C(6)H камфан), 1.47 (д, J 17.6 Гц, 1H, C(3)H камфан), 1.53 (т, J 4.4 Гц, 1H, C(4)H камфан), 1.56–1.66 (м, 2H, C(5,6)H камфан), 1.93 (ддд, J 17.6, 4.7, 2.4 Гц, 1H, C(3)H камфан), 2.11 (с, 3H, C(2)^{Ar}CH₃), 6.63 (дд, J 7.7, 1.3 Гц, 1H, C(6)^{Ar}H), 6.96 (тд, J 7.7, 1.3 Гц, 1H, C(4)^{Ar}H), 7.09 (т, J 7.6 Гц, 1H, C(5)^{Ar}H), 7.11 (д, J 7.5 Гц, 1H, C(3)^{Ar}H). ^{13}C ЯМР (150 МГц, C_6D_6 , δ , м. д.): 11.91, 18.16, 19.40, 20.09, 28.00, 32.97, 37.07, 44.48, 47.46, 54.58, 119.07, 123.60, 127.08, 127.69, 131.05, 151.95, 183.28.

(1*R*,2*E*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(3-метилфенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (3).



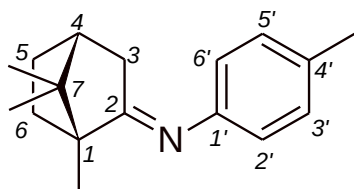
Желто-оранжевое масло. Выход 80%. $n_D^{23} = 1.5390$.

$R_f = 0.41$ (*c*-Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). $T_{кип.} =$

114–115°C (0.48 мм рт. ст.). Масс-спектр, найдено: m/z

241.1828 [M]⁺ C₁₇H₂₃N. Вычислено: 241.1825. Спектр ЯМР ¹H (300.13 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.87 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.97 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 1.09 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 1.17-1.32 (м, 1 H, C(5)H_{эндо} камфан), 1.42-1.59 (м, 1 H, C(6)H_{эндо} камфан), 1.42-1.59 (м, 1 H, C(6)H_{экзо} камфан), 1.67-1.99 (м, 3 H, C(3)H_{эндо}, C(4)H, C(5)H_{экзо} камфан), 2.14-2.26 (м, 1 H, C(3)H_{экзо} камфан), 2.32 (с, 3 H, C(3)_{Ar}CH₃), 6.53 (д, *J*=7.6 Гц, 1 H, C(4)_{Ar}), 6.55 (с, 1 H, C(2)_{Ar}), 6.84 (д, *J*=7.6 Гц, 1 H, C(6)_{Ar}), 7.16 (дд, *J*=7.6, 7.6 Гц, 1 H, C(5)_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (75.47 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 11.2, 19.0, 19.5, 21.4, 27.4, 32.0, 36.2, 43.7, 47.2, 53.9, 116.4, 120.1, 123.9, 128.7, 138.6, 151.8, 184.8.

(1*R*,2*E*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(4-метилфенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (4).

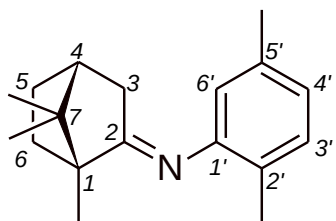


Желто-оранжевое масло. Выход 88%. $n_D^{22} = 1.5285$.

$R_f = 0.39$ (*c*-Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). $T_{кип.} = 117-119^\circ\text{C}$ (0.5 мм рт. ст.). Масс-спектр, найдено: m/z 241.1829 [M]⁺ C₁₇H₂₃N. Вычислено: 241.1825. Спектр

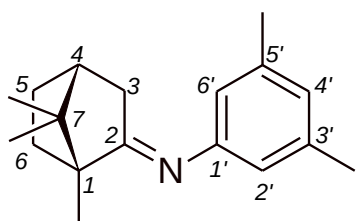
ЯМР ¹H (600.2 МГц, C₆D₆, δ, м.д., *J*/Гц): 0.75 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.77 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.98-1.02 (м, 1H, C(5)H камфан), 1.22 (с, 3H, C(1)Me камфан), 1.47-1.51 (м, 1H, C(6)H), 1.55-1.65 (м, 3H, C(4)H камфан, C(5)H камфан, C(6)H камфан), 1.65 (д, 1H, *J* = 17.6 Гц, C(3)H камфан), 2.09-2.13 (д.м, 1H, *J* = 17.6 Гц, C(4)H камфан), 2.16 (с, 3H, (C(4)_{Ar}Me), 6.76-6.78 (м, 2H, C(2)_{Ar}H), C(6)_{Ar}H, 7.00-7.03 (м, 2H, C(3,5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (150.9 МГц, C₆D₆, δ, м.д.): 12.07 (C(1)Me камфан), 19.39 (C(7)Me камфан), 20.00 (C(7)Me камфан), 21.25 (C(4)_{Ar}Me), 28.05 (C(5) камфан), 32.77 (C(6) камфан), 36.50 (C(3) камфан), 44.51 (C(4) камфан), 47.33 (C(7) камфан), 54.47 (C(1) камфан), 120.12 (C(2,6)_{Ar}), 130.21 (C(3,5)_{Ar}), 132.48 (C(4)_{Ar}), 150.96 (C(1)_{Ar}), 183.07 (C(2) камфан).

(1*R*,2*E*,4*R*)-*N*-(2,5-Диметилфенил)-1,7,7- триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-имин (5).



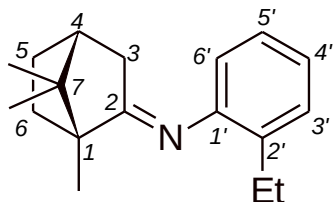
Желто-оранжевое масло. Выход 74%. Масс-спектр, найдено: m/z 255.1980 $[M]^+$ $C_{18}H_{25}N$. Вычислено: 255.1982. Спектр ЯМР 1H (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.87 (с, 3 Н, C(7)Me камфан), 0.99 (с, 3 Н, C(1)Me камфан), 1.12 (с, 3 Н, C(7)Me камфан), 1.18-1.34 (м, 1 Н, C(5)H_{эндо} камфан), 1.48-1.69 (м, 2 Н, C(6)H_{эндо}, C(6)H_{экзо} камфан), 1.73-1.95 (м, 3 Н, C(4)H, C(5)H_{экзо}, C(3)H_{эндо} камфан), 2.05 (с, 3 Н, C(5')_{Ar}CH₃), 2.05-2.17 (м, 1 Н, C(3)H_{экзо} камфан), 2.28 (с, 3 Н, C(3')_{Ar}CH₃), 6.40 (с, 1 Н, C(6')_{Ar}), 6.76 (д, $J=7.6$ Гц, 1 Н, C(4')_{Ar}), 7.02 (д, $J=7.6$ Гц, 1 Н, C(3')_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (75.47 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 11.2, 17.1, 19.1, 19.7, 21.1, 27.5, 32.3, 36.8, 43.8, 47.2, 54.0, 119.1, 123.7, 124.0, 130.1, 135.9, 150.5, 183.8.

(1*R*,2*E*,4*R*)-*N*-(3,5-Диметилфенил)-1,7,7- триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-имин (6).



Желто-оранжевое масло. Выход 83%. $n_D^{23} = 1.5150$. $R_f = 0.47$ (c -Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). $T_{кип.} = 122-124^\circ C$ (0.45-0.47 мм рт. ст.). Масс-спектр, найдено: m/z 255.1983 $[M]^+$ $C_{18}H_{25}N$. Вычислено: 255.1982. Спектр ЯМР 1H (400.1 МГц, C_6D_6 , δ , м.д., J/Гц): 0.77 (с, 3Н, C(7)Me камфан), 0.78 (с, 3Н, C(7)Me камфан), 0.98-1.03 (м, 1Н, C(5)H камфан), 1.24 (C(1)Me камфан), 1.49-1.67 (м, 4Н, C(4)H камфан, C(5)H камфан, C(6)H₂ камфан), 1.67 (д, 1Н, $J = 17.6$ Гц, C(3)H камфан), 2.16 (д.д.д, 1Н, $J = 17.6, 4.7$ и 2.3 Гц, C(3)H камфан), 2.18 (с, 6Н, C(3,5)_{Ar}Me₂), 6.56 (с, 2Н, C(2,6)_{Ar}), 6.63 (с, 1Н, C(4)_{Ar}). ^{13}C ЯМР (100.6 МГц, C_6D_6 , δ , м.д., J/Гц): 12.09 (C(1)Me камфан), 19.40 (C(7)Me камфан), 20.04 (C(7)Me камфан), 21.83 (C(3,5)_{Ar}Me₂), 28.06 (C(5)H камфан), 32.79 (C(6)H камфан), 36.43 (C(3)H камфан), 44.49 (C(4)H камфан), 47.36 (C(7)H камфан), 54.39 (C(1)H камфан), 117.82 (C(2,6)_{Ar}), 125.29 (C(1)_{Ar}), 138.93 (C(3,5)_{Ar}), 153.68 (C(1)_{Ar}), 182.68 (C(2)H камфан)

(1*R*,2*E*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(2-этилфенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (7).

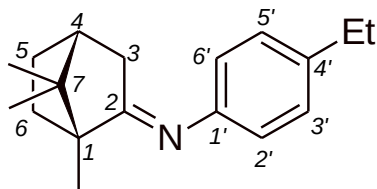


Желто-оранжевое масло. Выход 8.81 г (69%).

$n_D^{24} = 1.5370$. $R_f = 0.43$ (*c*-Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). $T_{\text{кип.}} = 128\text{--}135^\circ\text{C}$ (2.3 мм рт. ст.). Масс-спектр, m/z : 256.2060 $[M + H]^+$; вычислено для $C_{18}H_{25}N$, $M + H$: 256.2052.

^1H ЯМР (600 МГц, C_6D_6 , δ , м. д., J , Гц): 0.76 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.78 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.97–1.01 (м, 1H, C(5)H камфан), 1.19 (т, J 7.6 Гц, 3H, CH_2CH_3), 1.21 (с, 3H, C(1)Me камфан), 1.44–1.65 (м, 4H, C(4,5,6,6)H камфан), 1.53 (д, 1H, J 17.6 Гц, C(3)H камфан), 2.03 (ддд, J 17.6, 4.7, 2.4 Гц, 1H, C(3)H камфан), 2.51–2.64 (м, 2H, CH_2CH_3), 6.62 (д, J 7.8 Гц, 1H, C(6)^{Ar}H), 6.96 (т, J 7.5 Гц, 1H, C(4)^{Ar}H), 7.09 (т, J 7.6 Гц, 1H, C(5)^{Ar}H), 7.19 (д, J 7.5 Гц, 1H, C(3)^{Ar}H). ^{13}C ЯМР (150 МГц, C_6D_6 , δ , м. д.): 11.91, 14.96, 19.40, 20.09, 25.27, 28.00, 32.98, 36.93, 44.45, 47.46, 54.64, 119.26, 123.92, 127.11, 129.35, 134.32, 151.25, 182.59.

(1*R*,2*E*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(4-этилфенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (8).



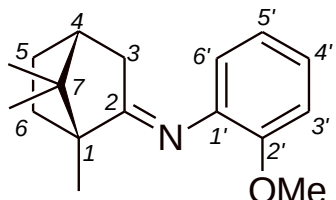
Желто-оранжевое масло. Выход 74%. $n_D^{22} = 1.5140$.

$R_f = 0.45$ (*c*-Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). $T_{\text{кип.}} = 125\text{--}129^\circ\text{C}$ (1.5–1.7 мм рт. ст.). Масс-спектр, найдено: m/z 255.1979 $[M]^+$ $C_{18}H_{25}N$. Вычислено: 255.1982.

Спектр ЯМР ^1H (600.2 МГц, C_6D_6 , δ , м.д., J /Гц): 0.76 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.76 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.98–1.03 (м, 1H, C(5)H камфан), 1.13 (т, 3H, $J = 7.6$ Гц, (C(4)_{Ar}CH₂CH₃), 1.22 (с, 3H, C(1)Me камфан), 1.47–1.51 (м, 1H, C(6)H камфан), 1.55–1.65 (м, 3H, C(4)H, C(5)H камфан, C(6)H камфан), 1.65 (д, 1H, $J = 17.6$ Гц, C(3)H камфан), 2.08–2.12 (д.м, 1H, $J = 17.6$ Гц, C(3)H камфан), 2.49 (к, 2H, $J = 7.6$ Гц, (C(4)_{Ar}CH₂CH₃), 6.79–6.81 (м, 2H, C(2)_{Ar}H), C(6)_{Ar}H), 7.05–7.07 (м, 2H, C(3,5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ^{13}C (150.9 МГц, C_6D_6 , δ , м.д.): 12.07 (C(1)Me камфан), 16.45 (C(4)_{Ar}CH₂CH₃), 19.39 (C(7)Me камфан), 20.01 (C(7)Me камфан), 28.06 (C(5) камфан), 29.05 (C(4)_{Ar}CH₂CH₃), 32.77 (C(6) камфан), 36.55 (C(3)

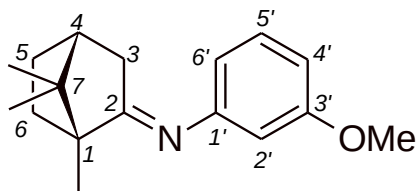
камфан), 44.51 (C(4) камфан), 47.33 (C(7) камфан), 54.47 (C(1) камфан), 120.19 (C(2,6)_{Ar}), 129.01, (C(3,5)_{Ar}), 139.07 (C(4)_{Ar}), 151.21 (C(1)_{Ar}), 183.09 (C(2) камфан).

(1*R*,2*E*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(2-метоксифенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (9).



Белые кристаллы. Выход 67%. $R_f = 0.23$ (*c*-Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). Масс-спектр, найдено: m/z 257.1771 $[M]^+$ C₁₈H₂₅N. Вычислено: 257.1774. Спектр ЯМР ¹H (600.2 МГц, C₆D₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.79 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.89 (с, 3H, C(7)Me камфан), 1.03-1.08 (м, 1H, C(5)H камфан), 1.27 (с, 3H, C(1)Me камфан), 1.59-1.68 (м, 5H, C(3)H камфан, C(4)H камфан, C(5)H камфан, C(6)H камфан, C(6)H камфан), 2.13-2.17 (м, 1H, C(3)H камфан), 3.32 (с, 3H, C(2)_{Ar}OMe), 6.67 (д.д, 1H, $J = 8.1, J = 1.2$ Гц, C(3)_{Ar}H), 6.87 (д.д, 1H, $J = 7.6, J = 1.7$ Гц, C(6)_{Ar}H), 6.90 (д.д.д, 1H, $J = 7.6, J = 7.5, J = 1.2$ Гц, C(5)_{Ar}H), 6.93 (д.д.д, 1H, $J = 8.1, J = 7.5, J = 1.7$ Гц, C(4)_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (150.9 МГц, C₆D₆, δ , м.д.): 12.01 (C(1)Me камфан), 19.49 (C(7)Me камфан), 20.05 (C(7)Me камфан), 28.07 (C(5) камфан), 32.92 (C(6) камфан), 37.44 (C(3) камфан), 44.62 (C(4) камфан), 47.81 (C(7) камфан), 54.75 (C(1) камфан), 55.77 (C(2)_{Ar}OMe), 113.06 (C(3)_{Ar}), 121.30 (C(6)_{Ar}), 121.94 (C(5)_{Ar}), 124.08 (C(4)_{Ar}), 142.94 (C(1)_{Ar}), 149.88 (C(2)_{Ar}), 184.67 (C(2) камфан).

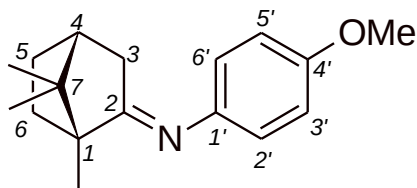
(1*R*,2*E*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(3-метоксифенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (10).



Желто-оранжевое масло. Выход 86%. $n_D^{23} = 1.5450$. $R_f = 0.20$ (*c*-Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). $T_{\text{кип.}} = 142-162^\circ\text{C}$ (4.1 мм рт. ст.). Масс-спектр, найдено: m/z 257.1776 $[M]^+$ C₁₇H₂₃NO. Вычислено: 257.1774. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃, δ , м. д., J , Гц): 0.88 (с, 3H, C(7)CH₃ камфан), 0.98 (с, 3H, C(7)CH₃ камфан), 1.12 (с, 3H, C(1)CH₃ камфан), 1.24–1.28 (м, 2H, C(5,6)H камфан), 1.52–1.57 (м, 1H, C(4)H камфан), 1.78–1.82 (м, 2H, C(5,6)H камфан), 1.87–1.91 (м, 1H, C(3)H камфан), 2.26 (дт, J 10.2, 4.2,

3.6 Гц, 1H, C(3)H камфан), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 6.36 (т, J 7.8 Гц, 2H, C(2,6)^{Ar}H), 6.61 (дд, J 6.0, 2.4 Гц, 1H, C(4)^{Ar}H), 7.19 (т, J 7.5 Гц, 1H, C(5)^{Ar}H), 7.19 (т, J 7.5 Гц, 1H, C(5)^{Ar}H). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃, δ , м. д.): 11.21, 18.97, 19.55, 27.32, 32.02, 36.22, 43.72, 47.33, 54.18, 55.21, 99.84, 102.49, 106.50, 129.70, 149.30, 160.22, 182.94.

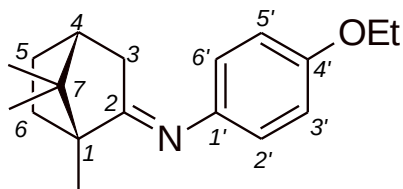
(1*R*,2*E*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (11).



Желтые кристаллы. Выход 85%. R_f = 0.18 (*c*-Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). $T_{\text{кип.}}$ = 141–143°C (1.8–1.9 мм рт. ст.). Масс-спектр, найдено: m/z 257.1771 $[M]^+$ C₁₇H₂₃NO. Вычислено: 257.1774. ¹H

ЯМР (600 МГц, C₆D₆, δ , м. д., J , Гц): 0.76 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.78 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.97–1.01 (м, 1H, C(5)H камфан), 1.19 (т, J 7.6 Гц, 3H, CH₂CH₃), 1.21 (с, 3H, C(1)Me камфан), 1.44–1.65 (м, 4H, C(4,5,6,6)H камфан), 1.53 (д, 1H, J 17.6 Гц, C(3)H камфан), 2.03 (ддд, J 17.6, 4.7, 2.4 Гц, 1H, C(3)H камфан), 2.51–2.64 (м, 2H, CH₂CH₃), 6.62 (д, J 7.8 Гц, 1H, C(6)^{Ar}H), 6.96 (т, J 7.5 Гц, 1H, C(4)^{Ar}H), 7.09 (т, J 7.6 Гц, 1H, C(5)^{Ar}H), 7.19 (д, J 7.5 Гц, 1H, C(3)^{Ar}H). ¹³C ЯМР (150 МГц, C₆D₆, δ , м. д.): 11.91, 14.96, 19.40, 20.09, 25.27, 28.00, 32.98, 36.93, 44.45, 47.46, 54.64, 119.26, 123.92, 127.11, 129.35, 134.32, 151.25, 182.59.

(1*R*,2*E*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(4-этоксифенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (12).

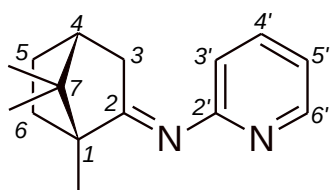


Желтоватые кристаллы. Выход перегнанного продукта – 84%, т.кип. 126–127 °C (0.62 Торр). Масс-спектр, найдено: m/z 271.1930 $[M]^+$ C₁₈H₂₅NO. Вычислено: 271.1931. Спектр ЯМР ¹H (600.2 МГц,

C₆D₆, δ , м.д., J /Гц): 0.76 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.78 (с, 3H, C(7)Me камфан), 1.00–1.04 (м, 1H, C(5)H камфан), 1.15 (т, 3H, J = 7.0 Гц, (C(4)_{Ar}OCH₂CH₃), 1.23 (с, 3H, C(1)Me камфан), 1.47–1.51 (м, 1H, C(6)H камфан), 1.57–1.68 (м, 3H, C(4)H камфан, C(5)H камфан, C(6)H камфан), 1.69 (д, 1H, J = 17.6 Гц, C(3)H камфан), 2.12–2.16 (д.м, 1H, J = 17.6 Гц, C(3)H камфан), 3.63 (к, 2H, J = 7.0 Гц,

(C(4)_{Ar}CH₂CH₃), 6.78-6.81 (м, 2H, C(2,6)_{Ar}), 6.83-6.86 (м, 2H, C(3,5)_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (150.9 МГц, C₆D₆, δ, м.д.): 12.14 (C(10) камфан), 15.36 (C(4)_{Ar}OCH₂CH₃), 19.41 (C(9) камфан), 20.04 (C(8) камфан), 28.08 (C(5) камфан), 32.80 (C(6) камфан), 36.67 (C(3) камфан), 44.57 (C(4) камфан), 47.29 (C(7) камфан), 54.54 (C(1) камфан), 63.79 (C(4)_{Ar}OCH₂CH₃), 115.57 (C(3,5)_{Ar}), 121.42 (C(2,6)_{Ar}), 146.34 (C(1)_{Ar}), 156.12 (C(4)_{Ar}), 183.03 (C(2) камфан).

***N*-[(1*R*,2*E*,4*R*)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиридин-2-имин (13).**

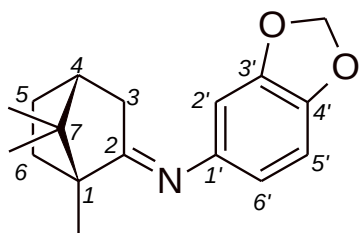


Желтоватое масло. Выход 62%. $R_f = 0.35$ (Hex : *t*-BuOMe = 1 : 1 (по объёму)). $n_D^{24} = 1.5660$. $T_{кип.} = 143-145^\circ\text{C}$ (2.0-2.3 мм рт. ст.). Масс-спектр, найдено: m/z 228.1619 $[M]^+$ C₁₅H₂₀N₂. Вычислено: 228.1621. Спектр

ЯМР ¹H (600.2 МГц, C₆D₆, δ, м.д., *J*/Гц): 0.75 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.81 (с, 3H, C(7)Me камфан), 1.03-1.08 (м, 1H, C(5)H камфан), 1.21 (с, 3H, C(1)Me камфан), 1.51-1.65 (м, 4H, C(4)H камфан, C(5)H камфан, C(6)H₂ камфан), 1.99 (д, 1H, *J* = 18.0 Гц, C(3)H камфан), 2.49-2.53 (д.м, 1H, *J* = 18.0 Гц, C(3)H камфан), 6.55 (д.д.д, 1H, *J* = 7.3, *J* = 4.9, *J* = 1.1 Гц, C(5)H пиридин), 6.79 (д.д.д, 1H, *J* = 8.0, *J* = 1.1, *J* = 0.9 Гц, C(3)H пиридин), 7.14 (д.д.д, 1H, *J* = 8.0, *J* = 7.3, *J* = 1.9 Гц, C(4)H пиридин), 8.35 (д.д.д, 1H, *J* = 4.9, *J* = 1.9, *J* = 0.9 Гц, C(6)H пиридин). Спектр ЯМР ¹³C (150.9 МГц, C₆D₆, δ, м.д.): 12.02 (C(1)Me камфан), 19.39 (C(7)Me камфан), 20.08 (C(7)Me камфан), 27.92 (C(5) камфан), 32.59 (C(6) камфан), 37.47 (C(3) камфан), 44.58 (C(4) камфан), 47.60 (C(7) камфан), 54.97 (C(1) камфан), 117.02 (C(3) пиридин), 119.29 (C(5) пиридин), 137.55 (C(4) пиридин), 149.28 (C(6) пиридин), 164.76 (C(2) пиридин), 186.38 (C(2) камфан).

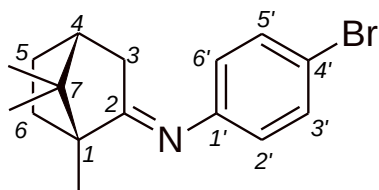
(1*R*,2*E*,4*R*)-*N*-(2*H*-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1,7,7-триметилбицикло

[2.2.1]гептан-2-имин (14).



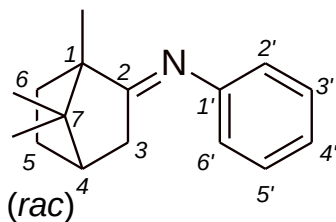
Желтые кристаллы. 75%. Масс-спектр, найдено: m/z 271.1570 $[M]^+$ $C_{16}H_{21}N$. Вычислено: 271.1567. Спектр ЯМР 1H (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.83 (с, 3 Н, C(7)Me камфан), 0.96 (с, 3 Н, C(1)Me камфан), 1.06 (с, 3 Н, C(7)Me камфан), 1.16-1.30 (м, 1 Н, C(5)H_{эндо} камфан), 1.38-1.54 (м, 1 Н, C(6)H_{эндо}), 1.69-1.94 (м, 4 Н, C(3)H_{эндо}, C(4)H, C(5)H_{экзо}, C(6)H_{экзо} камфан), 2.16-2.27 (м, 1 Н, C(3)H_{экзо} камфан), 5.91 (с, 2 Н, OCH₂O), 6.17 (дд, $J=8.1$, 2.0 Гц, C(6')_{Ar}), 6.29 (д, $J=2.0$ Гц, 1 Н, C(2')_{Ar}), 6.71 (д, $J=8.1$ Гц, 1 Н, C(5')_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (75.47 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 11.2, 19.0, 19.6, 19.7, 27.4, 32.0, 36.2, 43.8, 47.1, 54.0, 100.9, 101.5, 108.2, 111.7, 143.4, 146.8, 147.8, 185.5.

(1*R*,2*E*,4*R*)-*N*-(4-бромфенил)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-имин (15).



Выход 74%. $n_D^{24} = 1.5660$. $R_f = 0.39$ (c -Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). $T_{кип.} = 130-135^\circ C$ (1.1 мм рт. ст.). Масс-спектр, найдено: m/z 305.0772 ($C_{16}H_{20}^{79}BrNO_2$)⁺. Вычислено: 305.0774. 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$, δ , м. д., J , Гц): 0.88 (с, 3Н, C(7)CH₃ камфан), 0.99 (с, 3Н, C(7)CH₃ камфан), 1.07 (с, 3Н, C(1)CH₃ камфан), 1.14-1.29 (м, 1Н, C(5)H камфан), 1.46-1.53 (м, 1Н, C(4)H камфан), 1.68-1.78 (м, 2Н, C(5,6)H камфан), 1.81-1.91 (м, 2Н, C(3,6)H камфан), 2.13-2.20 (м, 1Н, C(3)H камфан), 6.58-6.63 (м, 2Н, C(2,6)^{Ar}H), 7.35-7.39 (м, 2Н, C(3,5)^{Ar}H). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $CDCl_3$, δ , м. д.): 11.23, 19.13, 19.76, 27.36, 32.18, 36.13, 43.79, 46.85, 53.88, 117.75, 122.91, 128.87, 153.34, 184.71.

(1*RS*,2*E*,4*RS*)-1,7,7-триметил-*N*-фенилбицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (16).



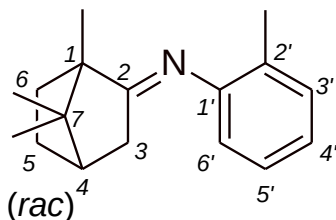
Светло-желтое масло. Выход перегнанного продукта – 80%. Т.кип. 117–122 °С (2.6–2.8 Торр). $n_D^{30} = 1.5375$.

Масс-спектр, найдено: m/z 227.1670 $[M]^+$ C₁₆H₂₁N.

Вычислено: 227.1669. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д.,

$J/\text{Гц}$): 0.74 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.76 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.96-1.00 (м, 1 H, C(5)H камфан), 1.20 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 1.44-1.48 (м, 1 H, C(6)H камфан), 1.54 (т, 1 H, C(4)H камфан, $J = 4.4$ Гц), 1.58 (д, 1 H, C(3)H камфан, $J = 17.6$ Гц), 1.54-1.64 (м, 2 H, C(5)H, C(6)H камфан), 2.04 (д.д.д, 1 H, C(3)H камфан, $J = 17.6, 4.8, 2.6$ Гц), 6.78-6.81 (м, 2 H, C(2,6)_{Ar}H), 6.95 (т.т, 1 H, C(4)_{Ar}H, $J = 17.5, 4.4$ Гц), 7.17-7.20 (м., 2 H, C(3,5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 11.99 (C(1)Me камфан), 19.38, C(7)Me камфан), 19.99 (C(7)Me камфан), 28.01 (C(5) камфан), 32.76 (C(6) камфан), 36.47 (C(3) камфан), 44.49 (C(4) камфан), 47.37 (C(7) камфан), 54.47 (C(1) камфан), 120.11 (C(2,6)_{Ar}), 120.50 (C(4)_{Ar}), 129.63 (C(3,5)_{Ar}), 153.56 (C(1)_{Ar}), 183.28 (C(2) камфан).

(1*RS*,2*E*,4*RS*)-1,7,7-Триметил-*N*-(2-метилфенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (17).



Желтоватое масло. Выход перегнанного продукта – 76%, Т. кип. 125–127 °С (2.7 Торр). $n_D^{30} = 1.5335$.

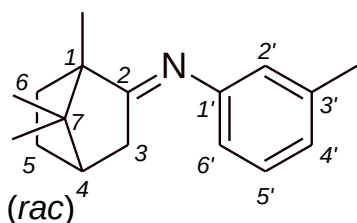
Масс-спектр, найдено: m/z 241.1823 $[M]^+$ C₁₇H₂₃N.

Вычислено: 241.1825. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д.,

$J/\text{Гц}$): 0.73 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.76 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.96-0.99 (м, 1 H, C(5)H камфан), 1.21 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 1.44-1.48 (м, 1 H, C(6)H камфан), 1.53 (т, 1 H, C(4)H камфан, $J = 4.4$ Гц), 1.47 (д, 1 H, C(3)H камфан, $J = 17.6$ Гц), 1.56-1.66 (м, 2 H, C(5)H, C(6)H камфан), 1.93 (д.д.д, 1 H, C(3)H камфан, $J = 17.6, 4.7, 2.4$ Гц), 2.11 (с, 3 H, C(2)_{Ar}Me), 6.63 (д.д, 1 H, C(6)_{Ar}H, $J = 7.7$ и 1.3 Гц), 6.96 (т.д, 1 H, C(4)_{Ar}H, $J = 7.5, 1.3$ Гц), 7.09 (т, 1 H, C(5)_{Ar}H, $J = 7.6$ Гц), 7.11 (д, 1 H, C(3)_{Ar}H, $J = 7.5$ Гц). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 11.91 (C(1)Me камфан), 18.16 (C(2)_{Ar}Me), 19.40, C(7)Me камфан), 20.09 (C(7)Me камфан), 28.00 (C(5) камфан), 32.97 (C(6) камфан), 37.07 (C(3) камфан), 44.48

(C(4) камфан), 47.46 (C(7) камфан), 54.58 (C(1) камфан), 119.07 (C(6)_{Ar}), 123.60 (C(4)_{Ar}), 127.18 (C(5)_{Ar}), 127.79 (C(2)_{Ar}), 131.05 (C(3)_{Ar}), 151.95 (C(1)_{Ar}), 183.28 (C(2) камфан).

(1*RS*,2*E*,4*RS*)-1,7,7-Триметил-*N*-(3-метилфенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (18).



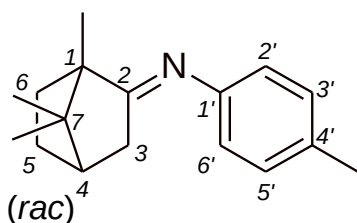
Желтоватое масло. Выход перегнанного продукта – 84%, т. кип. 114–115 °С (0.48 Торр). $n_D^{30} = 1.5367$.

Масс-спектр, найдено: m/z 241.1823 $[M]^+$ C₁₇H₂₃N.

Вычислено: 241.1825. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д.,

$J/\text{Гц}$): 0.76 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.76 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.98-1.02 (м, 1 H, C(5)H камфан), 1.22 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 1.47-1.51 (м, 1 H, C(6)H камфан), 1.55 (т, 1 H, C(4)H камфан, $J = 4.4$ Гц), 1.64 (д, 1 H, C(3)H камфан, $J = 17.7$ Гц), 1.56-1.66 (м, 2 H, C(5)H, C(6)H камфан), 1.93 (д.д.д, 1 H, C(3)H камфан, $J = 17.7, 4.8, 2.5$ Гц), 2.16 (с, 3 H, C(3)_{Ar}Me), 6.65 (д, 1 H, C(6)_{Ar}H, $J = 7.8$), 6.71 (с, 1 H, C(2)_{Ar}H), 6.81 (д, 1 H, C(4)_{Ar}H, $J = 7.6$ Гц), 7.14 (т, 1 H, C(5)_{Ar}H, $J = 7.7$ Гц). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 12.03 (C(1)Me камфан), 19.40, C(7)Me камфан), 20.02 (C(7)Me камфан), 21.86 (C(3)_{Ar}Me), 28.05 (C(5) камфан), 32.80 (C(6) камфан), 36.47 (C(3) камфан), 44.52 (C(4) камфан), 47.37 (C(7) камфан), 54.44 (C(1) камфан), 117.15 (C(6)_{Ar}), 120.79 (C(2)_{Ar}), 124.32 (C(4)_{Ar}), 129.55 (C(5)_{Ar}), 139.11 (C(3)_{Ar}), 153.64 (C(1)_{Ar}), 182.96 (C(2) камфан).

(1*RS*,2*E*,4*RS*)-1,7,7-Триметил-*N*-(4-метилфенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (19).



Желтоватое масло. Выход перегнанного продукта – 88%, т. кип. 117 °С (0.5 Торр). $n_D^{30} = 1.5350$. Масс-

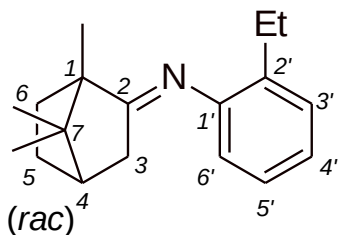
спектр, найдено: m/z 241.1824 $[M]^+$ C₁₇H₂₃N.

Вычислено: 241.1825. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д.,

$J/\text{Гц}$): 0.76 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.77 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.98-1.02 (м, 1 H, C(5)H камфан), 1.21 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 1.46-1.50 (м, 1 H, C(6)H камфан), 1.56 (т, 1 H, C(4)H камфан, $J = 4.4$ Гц), 1.66 (д, 1 H, C(3)H камфан, $J = 17.6$ Гц), 1.56-1.65 (м, 2 H, C(5)H, C(6)H камфан), 2.11 (д.д.д, 1 H, C(3)H

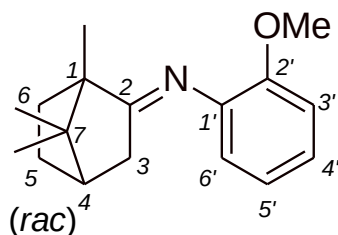
камфан, $J = 17.6, 4.9, 2.6$ Гц), 2.16 (с, 3 Н, C(4)_{Ar}Me), 6.65-6.6.77 (м, 2 Н, C(2,6)_{Ar}H), 7.00-7.03 (м, 2 Н, C(3,5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 12.06 (C(1)Me камфан), 19.41, C(7)Me камфан), 20.02 (C(7)Me камфан), 21.25 (C(4)_{Ar}Me), 28.07 (C(5) камфан), 32.80 (C(6) камфан), 36.53 (C(3) камфан), 44.55 (C(4) камфан), 47.34 (C(7) камфан), 54.49 (C(1) камфан), 120.14 (C(2,6)_{Ar}), 130.22 (C(3,5)_{Ar}), 132.50 (C(4)_{Ar}), 150.98 (C(1)_{Ar}), 183.07 (C(2) камфан).

(1*RS*,2*E*,4*RS*)-1,7,7-Триметил-*N*-(2-этилфенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (20).



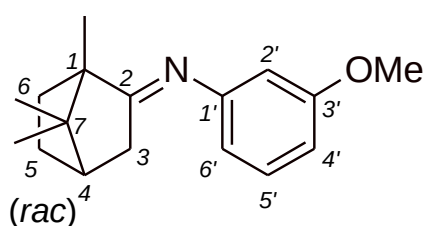
Желтоватое масло. Выход перегнанного продукта – 74%, т. кип. 130-138 °С (2.5-3.0 Торр). $n_D^{30} = 1.5324$. Масс-спектр, найдено: m/z 255.1980 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}$. Вычислено: 255.1982. Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.76 (с, 3 Н, C(7)Me камфан), 0.77 (с, 3 Н, C(7)Me камфан), 0.97-1.01 (м, 1 Н, C(5)H камфан), 1.19 (т, 3 Н, C(2)_{Ar}CH₂CH₃, $J = 7.6$ Гц), 1.21 (с, 3 Н, C(1)Me камфан), 1.44-1.65 (м, 4 Н, C(6)H камфан, , C(6)H камфан, C(5)H камфан, C(4)H камфан), 1.53 (д, 1 Н, C(3)H камфан, $J = 17.6$ Гц), 2.03 (д.д.д, 1 Н, C(3)H камфан, $J = 17.6, 4.8, 2.6$ Гц), 2.51-2.64 (м, 2 Н, C(2)_{Ar}CH₂CH₃) 6.62 (д, 1 Н, C(6)_{Ar}H, $J = 7.8$ Гц), 6.96 (т, 1 Н, C(4)_{Ar}H, $J = 7.5$ Гц), 7.09 (т, 1 Н, C(5)_{Ar}H, $J = 7.6$ Гц), 7.17 (д, 1 Н, C(3)_{Ar}H, $J = 7.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 11.91 (C(1)Me камфан), 14.96 (C(2)_{Ar}CH₂CH₃), 19.40, C(7)Me камфан), 20.09 (C(7)Me камфан), 25.27 (C(2)_{Ar}CH₂CH₃) 28.00 (C(5) камфан), 32.98 (C(6) камфан), 36.93 (C(3) камфан), 44.45 (C(4) камфан), 47.46 (C(7) камфан), 54.64 (C(1) камфан), 119.26 (C(6)_{Ar}), 123.92 (C(4)_{Ar}), 127.11 (C(5)_{Ar}), 129.35 (C(3)_{Ar}), 134.32 (C(2)_{Ar}), 151.25 (C(1)_{Ar}), 182.59 (C(2) камфан).

(1*RS*,2*E*,4*RS*)-1,7,7-Триметил-*N*-(2-метоксифенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (21).



Желтоватые кристаллы. 71%. $R_f = 0.24$ (*c*-Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). Масс-спектр, найдено: m/z 257.1770 $[M]^+$ $C_{17}H_{23}NO$. Вычислено: 257.1774. ЯМР 1H (600.2 МГц, C_6D_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 0.80 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.90 (с, 3H, C(7)Me камфан), 1.02-1.09 (м, 1H, C(5)H камфан), 1.25 (с, 3H, C(1)Me камфан), 1.60-1.68 (м, 5H, C(3)H камфан, C(4)H камфан, C(5)H камфан, C(6)H камфан, C(6)H камфан), 2.14-2.18 (м, 1H, C(3)H камфан), 3.32 (с, 3H, C(2)_{Ar}OMe), 6.66 (д.д, 1H, $J = 8.1$, $J = 1.2$ Гц, C(3)_{Ar}H), 6.87 (д.д, 1H, $J = 7.6$, $J = 1.7$ Гц, C(6)_{Ar}H), 6.90 (д.д.д, 1H, $J = 7.6$, $J = 7.5$, $J = 1.2$ Гц, C(5)_{Ar}H), 6.94 (д.д.д, 1H, $J = 8.1$, $J = 7.5$, $J = 1.7$ Гц, C(4)_{Ar}H). Спектр ЯМР ^{13}C (150.9 МГц, C_6D_6 , δ , м.д.): 12.02 (C(1)Me камфан), 19.50 (C(7)Me камфан), 20.05 (C(7)Me камфан), 28.09 (C(5) камфан), 32.95 (C(6) камфан), 37.50 (C(3) камфан), 44.64 (C(4) камфан), 47.78 (C(7) камфан), 54.76 (C(1) камфан), 55.79 (C(2)_{Ar}OMe), 113.08 (C(3)_{Ar}), 121.30 (C(6)_{Ar}), 121.95 (C(5)_{Ar}), 124.11 (C(4)_{Ar}), 142.98 (C(1)_{Ar}), 149.85 (C(2)_{Ar}), 184.67 (C(2) камфан).

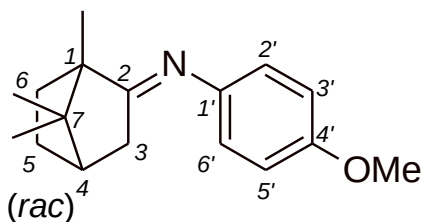
(1*RS*,2*E*,4*RS*)-1,7,7-Триметил-*N*-(3-метоксифенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (22).



Желто-оранжевое масло. Выход 81%. $n_D^{24} = 1.5370$. $R_f = 0.21$ (*c*-Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). Масс-спектр, найдено: m/z 257.1772 $[M]^+$ $C_{17}H_{23}NO$. Вычислено: 257.1774. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 0.70 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.80 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 0.85 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.92-1.06 (м, 2 H, C(5)H и C(6)H камфан), 1.34-1.43 (м, 1 H, C(6)H камфан), 1.50-1.70 (м, 4 H, C(3)H, C(3)H камфан, C(4)H и C(5)H камфан), 3.44 (с, 3 H, OCH₃), 6.20 (д.д, 1 H, C(6)_{Ar}H, $J = 8.1$ и 2.1 Гц), 6.30 (т, 1 H, C(2)_{Ar}H, $J = 2.2$ Гц), 6.32 (д.д, 1 H, C(4)_{Ar}H, $J = 8.1$ и 2.4 Гц), 7.10 (т., 1 H, C(5)_{Ar}H, $J = 8.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 12.27 (C(1)Me камфан), 20.46 (C(7)Me камфан), 20.54 (C(7)Me камфан), 27.56 (C(5)

камфан), 36.73 (C(6) камфан), 40.86 (C(3) камфан), 45.39 (C(4) камфан), 47.20 (C(7) камфан), 48.90 (C(1) камфан), 54.67 (OCH₃), 99.67 (C(2)_{Ar}), 102.24 (C(4)_{Ar}), 106.63 (C(6)_{Ar}), 130.15 (C(5)_{Ar}), 149.94 (C(1)_{Ar}), 161.61 (C(3)_{Ar}), 182.59 (C(2) камфан).

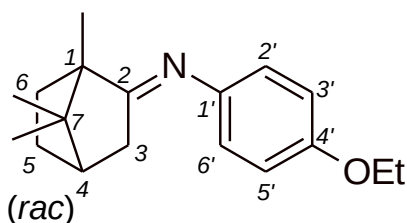
(1*RS*,2*E*,4*RS*)-1,7,7-Триметил-*N*-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (23).



Светло-желтые кристаллы. Выход перегнанного продукта – 84%, т.кип. 155–159 °С (1.5 Торр). Т. пл. 70 °С (EtOH). Масс-спектр, найдено: m/z 257.1771 [M]⁺ C₁₇H₂₃NO. Вычислено: 257.1774.

Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д., J/Гц): 0.75 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.77 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.95-1.03 (м, 1 H, C(5)H камфан), 1.23 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 1.44-1.64 (м, 2 H, C(6)H камфан), 1.53-1.66 (м, 2 H, C(4)H камфан, C(5)H камфан), 1.67 (д, 1 H, C(3)H камфан, $J = 17.6$ Гц), 2.12 (д.д.д, 1 H, C(3)H камфан, $J = 17.6, 4.4, 2.6$ Гц), 3.35 (с, 3 H, OMe), 6.76-6.83 (м, 4 H, C(2,3,5,6)_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 11.74 (C(1)Me камфан), 19.01, C(7)Me камфан), 19.64 (C(7)Me камфан), 27.69 (C(5) камфан), 32.40 (C(6) камфан), 36.28 (C(3) камфан), 44.18 (C(4) камфан), 46.91 (C(7) камфан), 54.16 (C(1) камфан), 55.47 (OMe), 114.63 (C(2,6)_{Ar}), 121.01 (C(3,5)_{Ar}), 146.07 (C(1)_{Ar}), 156.37 (C(4)_{Ar}), 182.74 (C(2) камфан).

(1*RS*,2*E*,4*RS*)-1,7,7-Триметил-*N*-(4-этоксифенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (24).

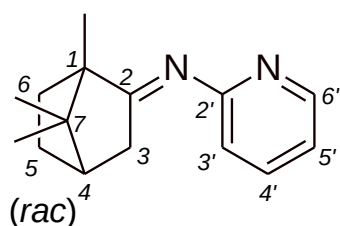


Желтоватое масло. Выход перегнанного продукта – 79%, т.кип. 156–158 °С (1.3 Торр). $n_D^{21} = 1.5250$. Масс-спектр, найдено: m/z 271.1929 [M]⁺ C₁₈H₂₅NO. Вычислено: 271.1931. Спектр ЯМР ¹H

(C₆D₆, δ, м.д., J/Гц): 0.76 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.77 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.99-1.04 (м, 1 H, C(5)H камфан), 1.15 (т, 3 H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$ Гц), 1.24 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 1.47-1.67 (м, 4 H, C(6)H, C(4)H, C(5)H, C(6)H камфан), 1.67 (д, 1 H, C(3)H камфан, $J = 17.6$ Гц), 2.14 (д.д.д, 1 H, C(3)H камфан, $J = 17.6,$

4.6, 2.6 Гц), 3.62 (к, 1 Н, OCH_2CH_3 , $J = 7.0$ Гц), 6.79-6.87 (м, 4 Н, $\text{C}(2)_{\text{Ar}}\text{H}$, $\text{C}(6)_{\text{Ar}}\text{H}$, $\text{C}(3)_{\text{Ar}}\text{H}$, $\text{C}(5)_{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 12.16 ($\text{C}(1)_{\text{Me}}$ камфан), 15.36 (OCH_2CH_3), 19.41, $\text{C}(7)_{\text{Me}}$ камфан), 20.04 ($\text{C}(7)_{\text{Me}}$ камфан), 28.07 ($\text{C}(5)$ камфан), 32.79 ($\text{C}(6)$ камфан), 36.67 ($\text{C}(3)$ камфан), 44.55 ($\text{C}(4)$ камфан), 47.30 ($\text{C}(7)$ камфан), 54.55 ($\text{C}(1)$ камфан), 63.78 (OCH_2CH_3), 115.56 ($\text{C}(3,5)_{\text{Ar}}$), 121.43 ($\text{C}(2,6)_{\text{Ar}}$), 146.33 ($\text{C}(1)_{\text{Ar}}$), 156.13 ($\text{C}(4)_{\text{Ar}}$), 183.08 ($\text{C}(2)$ камфан).

(1*RS*,2*E*,4*RS*)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиридин-2-имин (25).



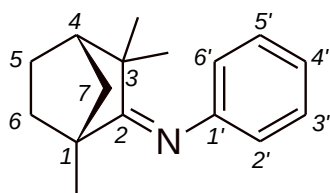
Желто-оранжевое масло. Выход 64%. $n_D^{24} = 1.5465$.

$R_f = 0.32$ (Hex : *t*-BuOMe = 1 : 1 (по объёму)). Масс-спектр, найдено: m/z 228.1624 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2$.

Вычислено: 228.1621. Спектр ЯМР ^1H (600.3 МГц,

C_6D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.75 (с, 3Н, $\text{C}(7)_{\text{Me}}$ камфан), 0.82 (с, 3Н, $\text{C}(7)_{\text{Me}}$ камфан), 1.04-1.08 (м, 1Н, $\text{C}(5)_{\text{H}}$ камфан), 1.22 (с, 3Н, $\text{C}(1)_{\text{Me}}$ камфан), 1.52-1.63 (м, 4Н, $\text{C}(4)_{\text{H}}$ камфан, $\text{C}(5)_{\text{H}}$ камфан, $\text{C}(6)_{\text{H}_2}$ камфан), 2.00 (д, 1Н, $J = 18.0$ Гц, $\text{C}(3)_{\text{H}}$ камфан), 2.49-2.54 (д.м, 1Н, $J = 18.0$, $\text{C}(3)_{\text{H}}$ камфан), 6.54 (д.д, 1Н, $J = 7.3$, 4.9 Гц, $\text{C}(5)_{\text{H}}$ пиридин), 6.80 (д, 1Н, $J = 8.1$ Гц, $\text{C}(3)_{\text{H}}$ пиридин), 7.12 (д.д.д, 1Н, $J = 8.1$, 7.3, 2.0 Гц, $\text{C}(4)_{\text{H}}$ пиридин), 8.36 (д.д, 1Н, $J = 4.9$, 2.0 Гц, $\text{C}(6)_{\text{H}}$ пиридин). Спектр ЯМР ^{13}C (150.9 МГц, C_6D_6 , δ , м.д.): 12.02 ($\text{C}(1)_{\text{Me}}$ камфан), 19.40 ($\text{C}(7)_{\text{Me}}$ камфан), 20.09 ($\text{C}(7)_{\text{Me}}$ камфан), 27.94 ($\text{C}(5)$ камфан), 32.62 ($\text{C}(6)$ камфан), 37.50 ($\text{C}(3)$ камфан), 44.63 ($\text{C}(4)$ камфан), 47.62 ($\text{C}(7)$ камфан), 55.01 ($\text{C}(1)$ камфан), 117.04 ($\text{C}(3)$ пиридин), 119.28 ($\text{C}(5)$ пиридин), 137.54 ($\text{C}(4)$ пиридин), 149.30 ($\text{C}(6)$ пиридин), 164.80 ($\text{C}(2)$ пиридин), 186.43 ($\text{C}(2)$ камфан).

(1*R*,2*EZ*,4*S*)-1,3,3-триметил-*N*-фенилбицикло[2.2.1]гептан-2-имин (26).



Смесь изомеров. Выход 53%. $n_D^{23} = 1.5410$. $R_f = 0.43$ (с-

Hex : EtOAc = 19 : 1(по объёму)). $T_{\text{кип.}} = 124^\circ\text{C}$ (4.4 мм рт. ст.). Масс-спектр, найдено: m/z 227.1671 $[\text{M}]^+$

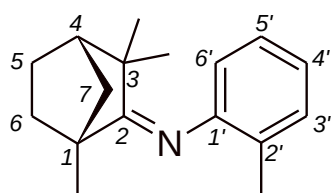
$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}$. Вычислено: 227.1669. Два изомера (А : В) в

соотношении $\sim 0.67 : 0.33$. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 0.72 (с,

0.33x3H, C(1)Me фенхан – **B**), 0.87 (с, 0.67x3H, C(3)Me фенхан – **A**), 1.05 (с, 0.67x3H, C(3)Me фенхан – **A**), 1.19 (с, 0.33x3H, C(3)Me фенхан – **B**), 1.23 (с, 0.33x3H, C(3)Me фенхан – **B**), 1.29 (с, 0.67x3H, C(1)Me фенхан – **A**), 1.44–1.70 (м, 8H, C(7,6)H фенхан – **A** и **B**), 1.80–1.92 (м, 4H, C(5)H фенхан – **A** и **B**), 1.99–2.02 (м, 2H, C(4)H фенхан – **A** и **B**), 6.72 (д, 4H, $J_1 = 7.8$ Гц, C(2,6)^{Ar}H – **A** и **B**), 6.94–6.98 (м, 2H, C(4)^{Ar}H – **A** и **B**), 7.17–7.22 (м, 4H, C(3,5)^{Ar}H – **A** и **B**).

¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃, δ, м. д.): 17.28, 19.10, 24.33, 24.50, 25.13, 25.32, 26.13, 26.35, 33.93, 35.15, 42.25, 45.27, 45.67, 46.75, 49.24, 119.17, 119.57, 121.87, 122.09, 127.86, 128.02, 150.75, 151.14, 185.79.

(1*R*,2*EZ*,4*S*)-1,3,3-Триметил-*N*-(2-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-имин (27).



Желто-оранжевое масло. Выход (44%). $n_D^{24} = 1.5260$.

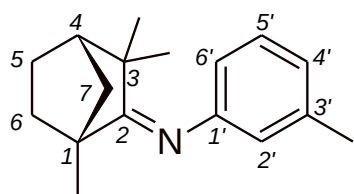
Масс-спектр, найдено: m/z 241.1828 [M]⁺ C₁₇H₂₃N.

Вычислено: 241.1825. Два стереоизомера (**A** : **B**) в соотношении ~ 0.57 : 0.43. ¹H ЯМР (600.2 МГц, C₆D₆,

δ, м.д., 13°C): 0.60 (с, 0.43x3H, C(1)Me фенхан – **B**), 0.78 (с, 0.57x3H, C(3)Me фенхан – **A**), 0.89 (д, 0.43x1H, $J \sim 10$ Гц, C(7)H фенхан – **B**), 0.91 (с, 0.57x3H, C(3)Me фенхан – **A**), 1.13–1.20 (м, 0.43x1H, C(6)H фенхан – **B**), 1.18 (д, 0.57x1H, $J = 10.1$ Гц, C(7)H фенхан – **A**), 1.22 (с, 0.43x3H, C(3)Me фенхан – **B**), 1.23 (с, 0.43x3H, C(3)Me фенхан – **B**), 1.34–1.50 (м, 0.43x1H, C(6)H фенхан; 0.43x1H, C(5)H фенхан – **B**; 0.57x1H, C(5)H фенхан; 0.57x2H, C(6)H₂ фенхан – **A**), 1.43 (с, 0.57x3H, C(1)Me фенхан – **A**), 1.50–1.51 (м, 0.57x1H, C(4)H фенхан – **A**), 1.59–1.63 (м, 0.57x1H, C(5)H фенхан – **A**), 1.63 (д, 0.57x1H, $J = 10.1$ Гц, C(7)H фенхан – **A**), 1.66 (д, 0.43x1H, $J \sim 10$ Гц, C(7)H фенхан – **B**), 1.68–1.72 (м, 0.43x1H, C(5)H фенхан – **B**), 1.75–1.76 (м, 0.43x1H, C(4)H фенхан – **B**), 2.10 (с, 0.57x3H, C(2)^{Ar}Me – **A**), 2.12 (с, 0.43x3H, C(2)^{Ar}Me – **B**), 6.62 (д, 0.43x1H, $J = 7.7$ Гц, C(6)^{Ar}H – **B**), 6.69 (д, 0.57x1H, $J = 7.7$ Гц, C(6)^{Ar}H – **A**), 6.91 (д.д.д, 1H, $J = 7.4, 7.4, 1.4$ Гц, C(4)^{Ar}H), 7.02–7.07 (м, 2H, C(3,5)^{Ar}H). ¹³C ЯМР (150.92 МГц, C₆D₆, δ, м.д., 13°C): Стереоизомер **A** – 18.18 (C(1)Me фенхан), 18.79 (C(2)^{Ar}Me), 23.48 (C(3)Me фенхан), 25.87 (C(5) фенхан), 25.96 (C(3)Me фенхан), 34.52 (C(6)

фенхан), 42.71 (C(7) фенхан), 46.63 (C(3) фенхан), 49.66 (C(4) фенхан), 53.59 (C(1) фенхан), 119.72 (C(6)_{Ar}H), 122.84 (C(4)_{Ar}H), 126.11 (C(5)_{Ar}H), 127.02 (C(2)_{Ar}H), 130.50 (C(3)_{Ar}H), 150.41 (C(1)_{Ar}H), 184.02 (C(2) фенхан);
 Стереоизомер **B** – 18.50 ушир. (C(1)Me фенхан), 18.67 (C(2)_{Ar}Me), 24.85 (C(3)Me фенхан), 26.04 (C(5) фенхан), 26.99 (C(3)Me фенхан), 35.25 (C(6) фенхан), 45.40 (C(7) фенхан), 46.07 (C(4) фенхан), 47.20 (C(3) фенхан), 53.34 (C(1) фенхан), 118.94 (C(6)_{Ar}H), 122.84 (C(4)_{Ar}H), 126.33 (C(5)_{Ar}H), 126.8 ушир. (C(2)_{Ar}H), 130.38 (C(3)_{Ar}H), 151.19 (C(1)_{Ar}H), 184.02 (C(2) фенхан).

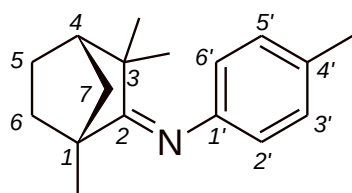
(1R,2EZ,4S)-1,3,3-Триметил-N-(3-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-имин (28).



Желто-оранжевое масло. Выход перегнанного продукта – 58 %. Т. кип. 114 °C (0.69 Торр). $n_D^{30} = 1.5375$. Масс-спектр, найдено: m/z 241.1830 $[M]^+$ $C_{17}H_{23}N$. Вычислено: 241.1825. Два стереоизомера (**A** : **B**) в соотношении ~ 0.64 : 0.36. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6 , δ , м.д., J/Гц): 0.78 (с, 0.36×3 H, C(1)Me фенхан – **B**), 0.82 (с, 0.64×3 H, C(3)Me фенхан – **A**), 0.93-0.94 (м, 0.36×1 H, C(7)H фенхан – **B**), 0.98 (с, 0.64×3 H, C(3)Me фенхан – **A**), 1.21-1.26 (м, 0.36×6 H, C(3)Me фенхан и C(3)Me фенхан – **B**; 0.36×1 H, C(6)H фенхан – **B**, 0.64×1 H, C(7)H фенхан – **A**), 1.37-1.53 (м, 0.36×1 H, C(5)H фенхан – **B**, 0.64×1 H, C(5)H фенхан – **A**, 0.64×2 H, C(6)H фенхан – **A**, 0.36×1 H, C(6)H фенхан – **B**), 1.42 (с, 0.64×3 H, C(1)Me – **A**), 1.52-1.54 (м, 0.64×1 H, C(4)H фенхан – **A**), 1.63-1.76 (м, 0.36×1 H, C(5)H фенхан – **B**, 0.64×1 H, C(5)H фенхан – **A**, 0.64×1 H, C(7)H фенхан – **A**, 0.36×1 H, C(7)H фенхан – **B**), 1.77-1.79 (м, 0.36×1 H, C(4)H фенхан – **B**), 2.15 (с, 3H, C(3)_{Ar}CH₃), 6.60-6.63 (м, 2H, C(2,6)_{Ar}H), 6.71-6.73 (м, 1H, C(4)_{Ar}H), 7.04-7.08 (м, 1H, C(5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): **A** – изомер : 18.11 (C(1)Me фенхан), 21.88 (C(3)_{Ar}Me), 25.04 (C(3)Me фенхан), 25.90 (C(5) фенхан), 26.78 (C(3)Me фенхан), 34.64 (C(6) фенхан), 42.80 (C(7) фенхан), 47.22 (C(3) фенхан), 49.94 (C(4) фенхан), 53.51 (C(1) фенхан), 184.36 (C(2) фенхан), 117.29 (C(6)_{Ar}), 120.78 (C(2)_{Ar}), 123.18 (C(4)_{Ar}), 128.68 (C(5)_{Ar}), 138.04 (C(3)_{Ar}), 152.09 (C(1)_{Ar}), 184.36 (C(2) фенхан);

В – изомер : 19.83 (C(1)Me фенхан), 21.88 (C(3)_{Ar}Me), 25.04 (C(3)Me фенхан), 26.09 (C(5) фенхан), 27.10 (C(3)Me фенхан), 35.77 (C(6) фенхан), 46.28 (C(4) фенхан), 47.38 (C(3) фенхан), 48.81 (C(7) фенхан), 53.51 (C(1) фенхан), 116.93 (C(6)_{Ar}), 120.44 (C(2)_{Ar}), 123.34 (C(4)_{Ar}), 128.68 (C(5)_{Ar}), 138.19 (C(3)_{Ar}), 152.36 (C(1)_{Ar}), 184.36 (C(2) фенхан).

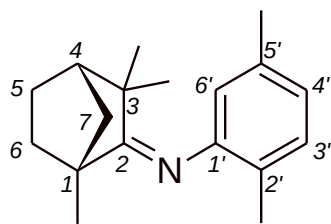
(1*R*,2*EZ*,4*S*)-1,3,3-Триметил-*N*-(4-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-имин (29).



Желто-оранжевое масло. Выход перегнанного продукта – 53 %, т. кип. 134 °С (1.6 Торр). $n_D^{30} = 1.5385$. Масс-спектр, найдено: m/z 241.1827 $[M]^+$ C₁₇H₂₃N. Вычислено: 241.1825. Два стереоизомера (**A** : **B**) в

соотношении ~ 0.63 : 0.37. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д., J/Гц): 0.77 (с, 0.37×3 Н, C(1)Me фенхан), 0.81 (с, 0.63×3 Н, C(3)Me фенхан эндо- или -экзо), 0.92 (д.д, 0.37×1 Н, C(7)Н фенхан, $J = 10.0, 1.5$ Гц), 0.98 (с, 0.63×3 Н, C(3)Me фенхан эндо- или -экзо), 1.17-1.27 (м, 0.37×6 Н, C(3)Me фенхан экзо- и C(3)Me фенхан эндо- ; 0.37×1 Н, C(6)Н фенхан, 0.63×1 Н, C(7)Н фенхан), 1.35-1.55 (м, 0.63×1 Н, C(4)Н фенхан, 0.37×1 Н, C(5)Н фенхан, 0.63×1 Н, C(5)Н фенхан, 0.63×2 Н, C(6)Н фенхан, 0.37×1 Н, C(6)Н фенхан), 1.43 (с, 0.63×3 Н, C(1)Me), 1.61-1.70 (м, 0.63×1 Н, C(5)Н фенхан, 0.63×1 Н, C(7)Н фенхан), 1.71-1.78 (м, 0.37×1 Н, C(4)Н фенхан, 0.37×1 Н, C(5)Н фенхан, 0.37×1 Н, C(7)Н фенхан), 2.15 (с, 3Н, C(4)_{Ar}CH₃), 6.69-6.72 (м, 2Н, C(2,6)_{Ar}H), 6.92-6.95 (м, 2Н, C(3,5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): Стереизомер **A** –18.18 (C(1)Me фенхан), 21.21 (C(4)_{Ar}Me), 25.08 (C(3)Me фенхан), 25.89 (C(5) фенхан), 26.74 (C(3)Me фенхан), 34.61 (C(6) фенхан), 42.76 (C(7) фенхан), 47.11 (C(3) фенхан), 49.92 (C(4) фенхан), 53.53 (C(1) фенхан), 120.05 (C(2,6)_{Ar}), 131.26 (C(4)_{Ar}), 129.29 (C(3,5)_{Ar}), 150.16 (C(1)_{Ar}), 184.87 (C(2) фенхан); Стереизомер **B** – 19.90 (C(1)Me фенхан), 21.23 (C(3)_{Ar}Me), 25.13 (C(3)Me фенхан), 26.09 (C(5) фенхан), 27.10 (C(3)Me фенхан), 35.71 (C(6) фенхан), 45.84 (C(7) фенхан), 46.23 (C(4) фенхан), 47.44 (C(3) фенхан), 53.53 (C(1) фенхан), 119.71 (C(2,6)_{Ar}), 129.43 (C(3,5)_{Ar}), 131.46 (C(4)_{Ar}), 149.63 (C(1)_{Ar}), 184.87 (C(2) фенхан).

(1*R*,2*EZ*,4*S*)-*N*-(2,5-Диметилфенил)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-имин (30).



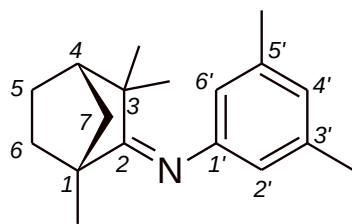
Желто-оранжевое масло. Выход 42%. $n_D^{23} = 1.5280$.

Масс-спектр, найдено: m/z 255.1980 $[M]^+$ $C_{18}H_{25}N$.

Вычислено: 255.1982. Два стереоизомера (**A** : **B**) в соотношении ~ 0.59 : 0.41. 1H ЯМР (600.2 МГц, C_6D_6 , δ ,

м.д., 13°C): 0.73 (с, 0.41×3H, C(1)Me фенхан – **B**), 0.82 (с, 0.59×3H, C(3)Me_{эндо} фенхан – **A**), 0.90 (д, 0.41×1H, $J = 10.1$ Гц, C(7)H фенхан – **B**), 0.94 (с, 0.59×3H, C(3)Me_{экзо} фенхан – **A**), 1.12-1.20 (уш. м, 0.41×1H, C(6)H фенхан – **B**), 1.20 (д, 0.59×1H, $J = 10.1$ Гц, C(7)H фенхан – **A**), 1.24 (с, 0.41×6H, C(3)Me_{эндо} фенхан, C(3)Me_{экзо} фенхан – **B**), 1.35-1.52 (м, 0.41×1H, C(6)H фенхан – **B**; 0.41×1H, C(5)H фенхан – **B**; 0.59×1H, C(5)H фенхан – **A**; 0.59×2H, C(6)H фенхан – **A**), 1.45 (с, 0.59×3H, C(1)Me фенхан – **A**), 1.52-1.53 (м, 0.59×1H, C(4)H фенхан – **A**), 1.61-1.74 (м, 0.59×1H, C(5)H фенхан – **A**, 0.41×1H, C(5)H фенхан – **B**), 1.65 (д, 0.59×1H, $J = 10.1$ Гц, C(7)H фенхан – **A**), 1.67 (д, 0.41×1H, $J \sim 10$ Гц, C(7)H фенхан – **B**), 1.77-1.78 (м, 0.41×1H, C(4)H фенхан – **B**), 2.10 (с, 0.59×3H, C(2)_{Аг}Me – **A**), 2.12 (с, 0.41×3H, C(2)_{Аг}Me – **B**), 2.18 (с, 3H, C(5)_{Аг}Me), 6.53 (уш.с, 0.41×1H, C(6)_{Аг}H – **B**), 6.55 (с, 0.59×1H, C(6)_{Аг}H – **A**), 6.75 (д.д, 1H, $J = 7.6$, 2.1 Гц, C(4)_{Аг}H), 7.00 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц, C(3)_{Аг}H). ^{13}C ЯМР (150.92 МГц, C_6D_6 , δ , м.д., 13°C): Стереоизомер **A** – 18.23 (C(1)Me фенхан), 18.42 (C(2)_{Аг}Me), 21.61 (C(5)_{Аг}Me), 23.50 (C(3)Me_{эндо} фенхан), 25.90 (C(5)H фенхан), 26.07 (C(3)Me_{экзо} фенхан), 34.55 (C(6)H фенхан), 42.75 (C(7)H фенхан), 46.68 (C(3)H фенхан), 49.69 (C(4)H фенхан), 53.57 (C(1)H фенхан), 120.46 (C(6)_{Аг}), 123.52 (C(4)_{Аг}), 123.95 (C(2)_{Аг}), 130.39 (C(3)_{Аг}), 135.23 (C(5)_{Аг}), 150.29 (C(1)_{Аг}), 183.71 (C(2)H фенхан); Стереоизомер **B** – 18.42 (C(1)Me фенхан), 18.32 (2'-Me_{Аг}), 21.61 (5'-Me_{Аг}), 24.88 (C(3)Me_{эндо} фенхан), 26.03 (C(5)H фенхан), 27.05 (C(3)Me_{экзо} фенхан), 35.42 (C(6)H фенхан), 45.38 (C(7)H фенхан), 46.11 (C(4)H фенхан), 47.18 (C(3)H фенхан), 53.36 (C(1)H фенхан), 119.57 уш.ир. (C(6)_{Аг}), 123.52 (C(4)_{Аг}), 123.95 (C(2)_{Аг}), 130.32 (C(3)_{Аг}), 135.49 (C(5)_{Аг}), 151.11 (C(1)_{Аг}), 183.71 (C(2)H фенхан).

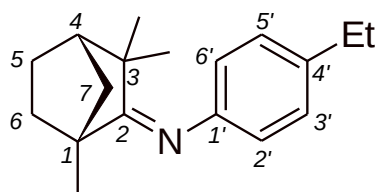
(1*R*,2*EZ*,4*S*)-*N*-(3,5-Диметилфенил)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-имин (31).



Смесь изомеров. Выход 7.99 г (63%). $R_f = 0.56$ (*c*-Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). $T_{кип.} = 145-151^\circ\text{C}$ (6.1 мм рт. ст.). Масс-спектр, найдено: m/z 255.1979 $[M]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}$. Вычислено: 255.1982. Два изомера (**A** : **B**) в

соотношении $\sim 1 : 1$. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 0.73 (с, 0.5х3Н, C(1)Me фенхан – **B**), 0.84 (с, 0.5х3Н, C(3)Me фенхан – **A**), 1.01 (с, 0.5х3Н, C(3)Me фенхан – **A**), 1.14 (с, 0.5х3Н, C(3)Me фенхан – **B**), 1.20 (с, 0.5х3Н, C(3)Me фенхан – **B**), 1.23 (д, 0.5х1Н, $J = 6.6$ Гц, C(7)H фенхан – **B**), 1.26 (с, 0.5х3Н, C(1)Me фенхан – **A**), 1.40 (д, 0.5х1Н, $J = 10.2$ Гц, C(7)H фенхан – **B**), 1.42–1.71 (м, 4Н, C(5,6)H фенхан – **A** и **B**), 1.76–1.91 (м, 4Н, C(4,5)H фенхан – **A** и **B**), 6.67–6.79 (м, 4Н, C(2,6)^{Ar}H – **A** и **B**), 6.91–6.96 (м, 2Н, C(4)^{Ar}H – **A** и **B**). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 18.46, 18.50, 18.93, 19.00, 19.46, 19.50, 27.32, 27.35, 31.96, 32.00, 36.11, 36.15, 43.67, 43.70, 47.05, 47.10, 53.84, 53.88, 116.98, 117.05, 119.35, 119.40, 122.73, 122.80, 128.20, 128.25, 128.95, 129.00, 152.03, 152.10, 184.68, 184.68.

(1*R*,2*EZ*,4*S*)-1,3,3-Триметил-*N*-(4-этилфенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (32).

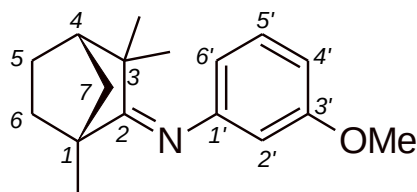


Желто-оранжевое масло. Выход 57%. $n_D^{22} = 1.5365$.

$T_{кип.} = 126-130^\circ\text{C}$ (1.0 мм рт. ст.). $R_f = 0.48$ (*c*-Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). $T_{кип.} = 126-130^\circ\text{C}$ (1.0 мм рт. ст.). Масс-спектр, найдено: m/z 255.1979 $[M]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}$. Вычислено: 255.1982. Два стереоизомера (**A** : **B**) в соотношении ~ 0.63 : 0.37, находящиеся в динамическом равновесии. ^1H ЯМР (600.2 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 0.78 (с, 0.37х3Н, C(1)Me фенхан), 0.83 (с, 0.63х3Н, C(3)Me фенхан), 0.92–0.94 (м, 0.37х1Н, C(7)H фенхан), 0.99 (с, 0.63х3Н, C(3)Me фенхан), 1.13 (т, 3Н, $J = 7.6$ Гц, CH_2CH_3), 1.17–1.27 (м, 0.37х1Н, C(6)H фенхан; 0.63х1Н, C(7)H фенхан), 1.22 (0.37х3Н, C(3)Me фенхан), 1.25 (0.37х3Н, C(3)Me фенхан), 1.35–1.56 (м, 0.63х1Н, C(4)H фенхан; 0.37х1Н, C(5)H фенхан;

0.63×1H, C(5)H фенхан; 0.63×2H, C(6)H₂ фенхан; 0.37×1H, C(6)H фенхан), 1.43 (с, 0.63×3H, C(1)Me фенхан), 1.63-1.70 (м, 0.63×1H, C(5)H фенхан; 0.63×1H, C(7)H фенхан), 1.72-1.78 (м, 0.37×1H, C(4)H фенхан; 0.37×1H, C(5)H фенхан; 0.37×1H, C(7)H фенхан), 2.48 (к, 2H, $J = 7.6$ Гц, CH₂CH₃), 6.73-6.75 (м, 2H, C(2,6)_{Ar}H), 6.97-7.00 (м, 2H, C(3,5)_{Ar}H). ¹³C ЯМР (100.6 МГц, CDCl₃, δ, м. д.): Изомер **A** – 16.38 (CH₂CH₃), 18.14 (C(1)Me фенхан), 25.08 (C(3)Me фенхан), 25.90 (C(5) фенхан), 26.76 (C(3)Me фенхан), 28.94 (CH₂CH₃), 34.63 (C(6) фенхан), 42.78 (C(7) фенхан), 47.11 (C(3) фенхан), 49.93 C(4) фенхан), 53.53 (C(1), фенхан), 120.07 (C(2,6)_{Ar}), 128.05 (C(3,5)_{Ar}), 137.87 (C(4)_{Ar}), 149.86 (C(1)_{Ar}), 184.79 (C(2) фенхан); Изомер **B** – 16.44 (CH₂CH₃), 19.87 (C(1)Me фенхан), 25.11 (C(3)Me фенхан), 26.10 (C(5) фенхан), 27.09 (C(3)Me фенхан), 28.98 (CH₂CH₃), 35.73 (C(6) фенхан), 45.86 (C(7) фенхан), 46.25 (C(4) фенхан), 47.45 (C(3) фенхан), 53.45 (C(1) фенхан), 119.74 (C(2,6)_{Ar}), 128.20 (C(3,5)_{Ar}), 138.11 (C(4)_{Ar}), 150.40 (C(1)_{Ar}), 184.76 (C(2) фенхан).

(1R,2EZ,4S)-N-(3-метоксифенил)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-имин (33).



Смесь изомеров. Выход 58%. $n_D^{23} = 1.5460$.

$R_f = 0.19$ (с-Нех : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). $T_{кип.}$

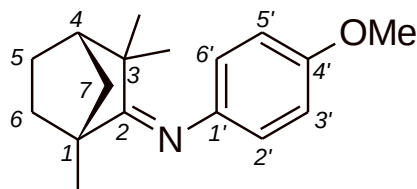
= 155–163°C (5.9 мм рт. ст.). Масс-спектр,

найденно: m/z 257.1770 $[M]^+$ C₁₇H₂₃NO. Вычислено:

257.1774. Два изомера (**A** : **B**) в соотношении ~ 0.56 : 0.44. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃, δ, м. д., J , Гц): 0.78 (с, 0.44х3H, C(1)Me фенхан – **B**), 0.90 (с, 0.56х3H, C(3)Me фенхан – **A**), 1.04 (с, 0.56х3H, C(3)Me фенхан – **A**), 1.17 (с, 0.44х3H, C(3)Me фенхан – **B**), 1.22 (с, 0.44х3H, C(3)Me фенхан – **B**), 1.27 (с, 0.56х3H, C(1)Me фенхан – **A**), 1.44–1.67 (м, 8H, C(5,6,7)H фенхан – **A** и **B**), 1.80–1.91 (м, 4H, C(5,6)H фенхан – **A** и **B**), 1.96–2.01 (м, 2H, C(4)H фенхан – **A** и **B**), 3.77 (с, 6H, OMe – **A** и **B**), 6.28–6.33 (м, 4H, C(2,6)_{Ar}H – **A** и **B**), 6.52 (д, J 7.9 Гц, 2H, C(4)_{Ar}H – **A** и **B**), 7.06–7.12 (м, 2H, C(5)_{Ar}H – **A** и **B**). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃, δ, м. д.): 17.28, 18.96, 22.63, 24.31, 24.58, 25.14, 25.58, 26.24, 26.34, 33.94, 35.14,

42.26, 45.26, 45.69, 49.26, 55.00, 55.11, 104.96, 105.37, 107.61, 107.83, 111.98, 112.37, 128.62, 128.80, 129.92, 152.10, 159.45, 185.83.

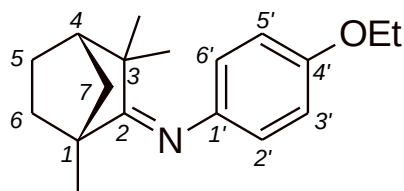
(1*R*,2*EZ*,4*S*)-*N*-(4-метоксифенил)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-имин (34).



Смесь изомеров. Выход 65%. $n_D^{23} = 1.5460$. $R_f = 0.18$ (*c*-Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). $T_{кип.} = 145-153^\circ\text{C}$ (4 мм рт. ст.). Масс-спектр, найдено: m/z 257.1772 $[M]^+$ $C_{17}H_{23}NO$. Вычислено:

257.1774. Два изомера (**A** : **B**) в соотношении $\sim 0.59 : 0.41$. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 0.72 (с, 0.41х3Н, С(1)Ме фенхан – **B**), 0.86 (с, 0.59х3Н, С(3)Ме фенхан – **A**), 1.03 (с, 0.59х3Н, С(3)Ме фенхан – **A**), 1.16 (с, 0.41х3Н, С(3)Ме фенхан – **B**), 1.21 (с, 0.41х3Н, С(3)Ме фенхан – **B**), 1.24 (д, 0.41х1Н, $J = 6.6$ Гц, С(7)Н фенхан – **B**), 1.26 (с, 0.59х3Н, С(1)Ме фенхан – **A**), 1.42 (д, 0.59х1Н, $J = 10.2$ Гц, С(7)Н фенхан – **B**), 1.42–1.69 (м, 4Н, С(5,6)Н фенхан – **A** и **B**), 1.78–1.90 (м, 4Н, С(4,5)Н фенхан – **A** и **B**), 3.77 (с, 6Н, Оме – **A** и **B**), 6.61–6.64 (м, 4Н, С(2,6)^{Ar}Н – **A** и **B**), 6.75–6.80 (м, 4Н, С(3,5)^{Ar}Н – **A** и **B**). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 17.35, 19.21, 21.42, 21.70, 24.41, 24.58, 25.14, 25.35, 26.14, 26.37, 33.95, 35.12, 42.26, 45.40, 45.68, 49.35, 55.32, 55.61, 113.23, 113.38, 114.79, 114.90, 120.11, 120.48, 144.10, 144.52, 154.92, 155.16, 186.79.

(1*R*,2*EZ*,4*S*)-1,3,3-Триметил-*N*-(4-этоксифенил)бицикло[2.2.1]-гептан-2-имин (35).

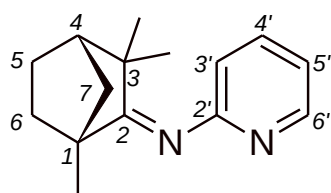


Выход 84%. $n_D^{23} = 1.5380$. $R_f = 0.21$ (*c*-Hex : EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). $T_{кип.} = 135-145^\circ\text{C}$ (2.8 мм рт. ст.). Масс-спектр, найдено: m/z 271.1933 $[M]^+$ $C_{18}H_{25}NO$. Вычислено: 271.1931. Два изомера (**A** :

B) в соотношении $\sim 0.67 : 0.33$. ^1H ЯМР (600.13 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.72 (с, 0.67х3Н, С(3)Ме фенхан – **A**), 0.86 (с, 0.33х3Н, С(3)Ме фенхан – **B**), 1.02 (с, 0.67х3Н, С(3)Ме фенхан – **A**), 1.13 (с, 0.33х3Н, С(1)Ме фенхан – **B**), 1.14 (с, 0.67х3Н, С(1)Ме фенхан – **A**), 1.15 (с, 0.33х3Н, С(1)Ме фенхан – **B**), 1.26 (т, 3Н, J 13.8, 6.0 Гц, OCH_2CH_3 – **A**), 1.35-1.40 (т, 3Н, $J = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3 – **B**), 1.45-

2.00 (м, C(4,5,5,6,6,7,7)H фенхан фенхан – **A** и **B**), 3.51-3.55 (кв, $J = 6.6$ Гц, 2H, OCH_2CH_3 – **B**), 3.93-4.00 (м, 2H, OCH_2CH_3 – **A**), 6.57–6.62 (м, 4H, C(2,6)^{Ar}H – **A** и **B**), 6.74–6.77 (м, 4H, C(3,5)^{Ar}H – **A** и **B**). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃, δ, м. д.): 14.86, 14.93, 17.34, 19.19, 22.84, 24.40, 24.56, 25.13, 25.34, 26.12, 26.37, 33.93, 35.10, 42.23, 45.37, 45.65, 49.33, 63.49, 113.90, 114.06, 115.21, 115.68, 120.00, 120.43, 154.23, 154.41, 186.34, 186.65.

***N*–[(1*R*,2*EZ*,4*S*)–1,3,3–Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиридин-2-имин (36).**



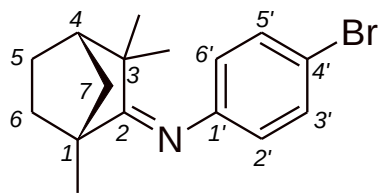
Желто-оранжевое масло. Выход (47%). $n_D^{30} = 1.5385$.

$R_f = 0.32$ (*t*-BuOMe – *c*-Hex 1 : 1 (по объёму)). Масс-спектр, найдено: m/z 228.1618 $[M]^+$ C₁₅H₂₀N₂.

Вычислено: 228.1621. Два изомера (**A** : **B**) в

соотношении $\sim 1 : 1$, находящиеся в динамическом равновесии, что проявляется в значительном уширении или слиянии отдельных сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д., J /Гц): 0.73 (ушир. с, 3 H (**B**) – C(1)Me фенхан), 0.78 (ушир. с, 3 H (**A**) – C(3)Me фенхан), 0.96 (ушир. с, 1 H (**B**) – C(7)H фенхан), 1.09-1.45 (ушир. м, 10 H (**A**) – C(1)Me фенхан, C(3)Me фенхан, C(5)H фенхан, C(6)H₂ фенхан, C(7)H фенхан; 7 H (**B**) – 2 × C(3)Me фенхан, C(5)H фенхан), 1.51-1.78 (ушир. м, 3 H (**A**) – C(4)H фенхан, C(5)H фенхан, C(7)H фенхан; 4 H (**B**) – C(4)H фенхан, C(5)H фенхан, C(6)H фенхан, C(7)H фенхан), 2.01 (ушир. с, 1 H (**B**) – C(6)H фенхан), 6.46 (д.д.д, 1 H, $J = 7.3, 4.9$ и 1.1 Гц, C(5)H пиридин), 6.59 (ушир. с, 1 H, C(3)H пиридин), 7.03 (д.д.д, 1 H, $J = 8.0, 7.3$ и 1.9 Гц, C(4)H пиридин), 8.29 (д.д.д, 1 H, $J = 4.9, 1.9$ и 0.9 Гц, C(6)H пиридин). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 17.82 ушир. и 18.76 ушир. (C(1)Me фенхан), 24.39 ушир. и 24.81 (C(3)Me фенхан), 25.80 ушир. (C(5) фенхан), 27.00 (C(3)Me фенхан), 25.89 (C(5) фенхан), 26.74 (C(3)Me фенхан), 34.88 (C(6) фенхан), 42.63 ушир. и 45.53 ушир. (C(7) фенхан), 46.30 ушир. и 49.72 ушир. C(4) фенхан), 47.54 (C(3) фенхан), 53.57 (C(1) фенхан), 115.34 (C(3) пиридин), 118.11 (C(5) пиридин), 136.62 (C(4) пиридин), 148.79 (C(6) пиридин), 164.59 (C(2) пиридин), 187.01 и 187.39 (C(2) фенхан).

(1*R*,2*EZ*,4*S*)-*N*-(4-бромфенил)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-имин (37).



Желтые кристаллы. Выход (46%). $R_f = 0.36$ (*c*-Hex :

EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). Масс-спектр, найдено:

m/z 305.0771 ($C_{16}H_{20}^{79}BrNO_2$)⁺. Вычислено: 305.0774.

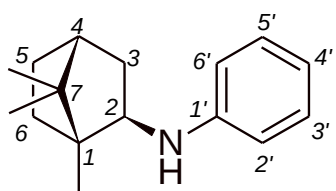
¹H ЯМР (600.2 МГц, C₆D₆, δ, м.д., 13°C): 0.60 (с,

0.35×3H, C(1)Me фенхан – **B**), 0.64 (с, 0.65×3H, C(3)Me_{эндо} фенхан – **A**), 0.81 (с, 0.65×3H, C(3)Me_{экзо} фенхан – **A**), 0.87 (д, 0.35×1H, $J = 10.1$ Гц, C(7)H фенхан – **B**), 1.12-1.17 (м, 0.35×1H, C(6)H фенхан – **B**), 1.14 (с, 0.35×3H, C(3)Me_{эндо} фенхан – **B**), 1.16 (с, 0.35×3H, C(3)Me_{экзо} фенхан – **B**), 1.16 (д.д, 0.65×1H, $J = 10.1$, 1.7 Гц, C(7)H фенхан – **A**), 1.29-1.41 (м, 0.35×1H, C(6)H фенхан – **B**; 0.35×1H, C(5)H фенхан – **B**; 0.65×1H, C(5)H фенхан – **A**; 0.65×2H, C(6)H₂ фенхан – **A**), 1.35 (с, 0.65×3H, C(1)Me фенхан – **A**), 1.46-1.47 (м, 0.65×1H, C(4)H фенхан – **A**), 1.54-1.58 (м, 0.65×1H, C(5)H фенхан – **A**), 1.59 (д, 0.65×1H, $J = 10.1$ Гц, C(7)H фенхан – **A**), 1.64 (д, 0.35×1H, $J = 10.1$ Гц, C(7)H фенхан – **B**), 1.64-1.68 (м, 0.35×1H, C(5)H фенхан – **B**), 1.72-1.73 (м, 0.35×1H, C(4)H фенхан – **B**), 6.38-6.40 (м, 2H, C(2,6)_{Ar}H), 7.17-7.19 (м, 2H, C(3,5)_{Ar}H). ¹³C ЯМР (150.92 МГц, C₆D₆, δ, м.д., 13°C): Стереоизомер **A** – 17.97 (C(1)Me фенхан), 24.87 (C(3)Me_{эндо} фенхан), 25.73 (C(5) фенхан), 26.44 (C(3)Me_{экзо} фенхан), 34.41 (C(6) фенхан), 42.60 (C(7) фенхан), 47.19 (C(3) фенхан), 49.71 (C(4) фенхан), 53.53 (C(1) фенхан), 115.08 (C(4)_{Ar}), 121.82 (C(2,6)_{Ar}), 131.68 (C(3,5)_{Ar}), 151.00 (C(1)_{Ar}), 185.86 (C(2) фенхан); Стереоизомер **B** – 19.83 (C(1)Me фенхан), 24.90 (C(3)Me_{эндо} фенхан), 25.92 (C(5) фенхан), 26.89 (C(3)Me_{экзо} фенхан), 35.48 (C(6) фенхан), 45.60 (C(7) фенхан), 46.07 (C(4) фенхан), 47.42 (C(3) фенхан), 53.51 (C(1) фенхан), 115.21 (C(4)_{Ar}), 121.42 (C(2,6)_{Ar}), 131.79 (C(3,5)_{Ar}), 151.55 (C(1)_{Ar}), 185.86 (C(2) фенхан).

3.2 Общая методика получения N-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов 38-72

К раствору исходного анила **1-37** (10 ммоль) в 30 мл 95%-ном EtOH в один приём прибавляли 4.75 г (20 ммоль) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ растворенный в 70 мл 95%-ного EtOH. Полученную смесь перемешивали до образования прозрачного раствора, после чего охлаждали в бане из сухого льда и 95%-ного EtOH до -40°C . К полученному раствору при перемешивании и поддержании температуры до -30°C в атмосфере аргона, в несколько приёмов прибавляли 3.78 г (100 ммоль) NaBH_4 . По окончании прибавления, реакционную смесь перемешивали еще в течение 60 мин в тех же условиях, а затем оставляли на ночь при комнатной температуре. На следующий день, полученную смесь обрабатывали 15 мл 3N водного раствора NaOH, фильтровали и отгоняли EtOH при пониженном давлении. Кубовый остаток извлекали диэтиловым эфиром (Et_2O), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Оставшийся в кубе технический продукт очищали методом колоночной хроматографии с гравитационным элюированием на силикагеле.

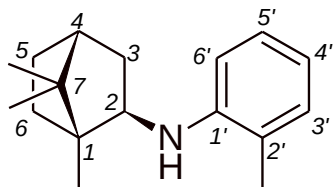
(1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-Триметил-N-фенилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (**38**).



Желтоватое масло. Выход 80%. $R_f = 0.13$ (*c*-Hex). $n_D^{21} = 1.5475$. Масс-спектр, найдено: m/z 229.1822 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}$. Вычислено: 229.1825. Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6 , δ , м.д., J/Гц): 0.71 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.82 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 0.89 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.99-1.04 (м, 1 H, C(5)H камфан), 1.07-1.12 (м, 1 H, C(6)H камфан), 1.39-1.45 (м, 1 H, C(6)H камфан), 1.50-1.54 (м, 1 H, C(3)H камфан), 1.57 (т, 1 H, C(4)H камфан, $J = 4.4$ Гц), 1.60-1.65 (м, 1 H, C(5)H камфан), 1.68-1.73 (м, 1 H, C(3)H камфан), 3.14-3.18 (м, 1 H, C(2)H камфан), 3.43 (уш. с, 1 H, NH), 6.45-6.53 (м, 2 H, C(2,6)_{Ar}H), 6.74 (т, 1 H, C(4)_{Ar}H, $J = 7.3$ Гц), 7.15-7.20 (м, 2 H, C(3,5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 12.30 (C(1)Me камфан), 20.49, C(7)Me камфан), 20.60 (C(7)Me камфан), 27.43 (C(5) камфан), 36.80 (C(6) камфан), 40.89 (C(3) камфан), 45.29 (C(4) камфан), 47.40

(C(7) камфан), 49.01 (C(1) камфан), 62.00 (C(2) камфан), 113.65 (C(2,6)_{Ar}), 116.56 (C(4)_{Ar}), 129.35 (C(3,5)_{Ar}), 148.37 (C(1)_{Ar}).

(1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(2-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (39).

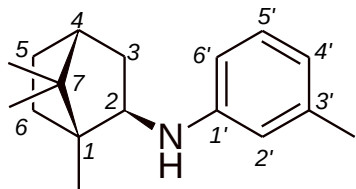


Желтоватые кристаллы. Выход 67%. $R_f = 0.16$ (*c*-Hex).

Т.пл. 47.1–48.2 °С (*c*-Hex). Масс-спектр, найдено: m/z 243.1980 $[M]^+$ C₁₇H₂₅N. Вычислено: 243.1982. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д.): 0.73 (с, 3 Н, C(7)Me камфан),

0.81 (с, 3 Н, C(1)Me камфан), 0.93 (с, 3 Н, C(7)Me камфан), 1.00-1.13 (м, 2 Н, C(5)Н и C(6)Н камфан), 1.42-1.49 (м, 1 Н, C(6)Н камфан), 1.57-1.67 (м, 3 Н, C(3)Н, C(4)Н и C(5)Н камфан), 1.67-1.74 (м, 1 Н, C(3)Н камфан), 1.93 (с, 3 Н, C(2)_{Ar}Me), 3.21 (м, 1 Н, C(2)Н) камфан, 3.51 (с, 1 Н, NH), 6.63 (д., 1 Н, C(6)_{Ar}Н, $J = 8.1$ Гц), 6.76 (т., 1 Н, C(4)_{Ar}Н, $J = 7.4$ Гц), 7.04 (д., 1 Н, C(3)_{Ar}Н, $J = 7.4$ Гц), 7.21 (д.д., 1 Н, C(5)_{Ar}Н, $J = 8.1$ и 7.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 12.26 (C(1)Me камфан), 17.46 (C(2)_{Ar}Me), 20.53 (C(7)Me камфан), 20.59 (C(7)Me камфан), 27.67 (C(5) камфан), 36.87 (C(6) камфан), 41.09 (C(3) камфан), 45.55 (C(4) камфан), 47.25 (C(7) камфан), 48.72 (C(1) камфан), 61.30 (C(2) камфан), 110.41 (C(6)_{Ar}), 116.80 (C(4)_{Ar}), 121.46 (C(2)_{Ar}), 127.48 (C(5)_{Ar}), 130.37 (C(3)_{Ar}), 146.13 (C(1)_{Ar}).

(1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(3-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (40).



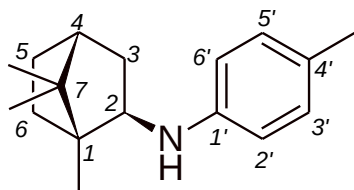
Желтоватое масло. Выход 79%. $n_D^{23} = 1.5450$. $R_f = 0.20$

(*c*-Hex). Масс-спектр, найдено: m/z 243.1981 $[M]^+$ C₁₇H₂₅N. Вычислено: 243.1982. Спектр ЯМР ¹H (600.2 МГц, C₆D₆, δ, м.д.): 0.73 (с, 3Н, C(7)Me камфан), 0.83

(с, 3Н, C(1)Me камфан), 0.91 (с, 3Н, C(7)Me камфан), 0.99-1.03 (м, 1Н, C(5)Н камфан), 1.06-1.10 (м, 1Н, C(6)Н камфан), 1.43-1.47 (м, 1Н, C(6)Н камфан), 1.54-1.58 (м, 2Н, C(3)Н камфан, C(4)Н камфан), 1.58-1.64 (м, 1Н, C(5)Н камфан), 1.69-1.74 (м, 1Н, C(3)Н камфан), 2.21-2.21 (м, 3Н, C(3)_{Ar}Me), 3.20-3.22 (м, 1Н, C(2)Н камфан), 3.45 (уш. с, 1Н, C(2)NH_{exo}), 6.35-6.36 (м, 1Н, C(2)_{Ar}Н),

6.38-6.40 (д.м, 1H, $J = 8.0$ Гц, C(6)_{Ar}H), 6.60 (д, 1H, $J = 7.5$ Гц, C(4)_{Ar}H), 7.13 (д.д., 1H, $J = 8.0, J = 7.5$ Гц, C(5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ^{13}C (150.9 МГц, C₆D₆, δ , м.д.): 12.67 (C(1)Me камфан), 20.88 (C(7)Me камфан), 20.94 (C(7)Me камфан), 22.21 (C(3)_{Ar}Me), 28.00 (C(5) камфан), 37.18 (C(6) камфан), 41.35 (C(3) камфан), 45.81 (C(4) камфан), 47.60 (C(7) камфан), 49.27 (C(1) камфан), 62.02 (C(2) камфан), 110.81 (C(6)_{Ar}), 114.61 (C(2)_{Ar}), 118.53 (C(4)_{Ar}), 129.78 (C(5)_{Ar}), 139.06 (C(3)_{Ar}), 148.99 (C(1)_{Ar}).

(1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(4-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (41).



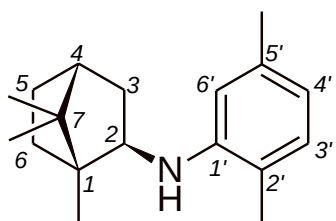
Желтоватые кристаллы. Выход 88%. $n_D^{28} = 1.5390$.

$R_f = 0.86$ (*c*-Hex : *t*-BuOMe, 13 : 1 (по объему)). Масс-спектр, найдено: m/z 243.1979 $[\text{M}]^+$ C₁₇H₂₅N.

Вычислено: 243.1982. Спектр ЯМР ^1H (C₆D₆, δ , м.д.):

0.73 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.82 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 0.91 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.99-1.04 (м, 1 H, C(5)H_{эндо} камфан), 1.06-1.10 (м, 1 H, C(6)H_{эндо} камфан), 1.42-1.47 (м, 1 H, C(6)H_{экзо} камфан), 1.52-1.65 (м, 3 H, C(3)H_{экзо}, C(4)H, C(5)H_{экзо} камфан), 1.68-1.71 (м, 1 H, C(3)H_{эндо} камфан), 2.23 (с, 3 H, C(4)_{Ar}Me), 3.16-3.19 (м, 1 H, C(2)H_{эндо} камфан), 3.38 (с, 1 H, NH), 6.47-6.49 (м, 2 H, C(2)_{Ar}H, C(6)_{Ar}H), 6.99-7.01 (м, 2 H, C(3)_{Ar}H, C(5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ^{13}C (C₆D₆, δ , м.д.): 12.67 (C(1)Me камфан), 20.89 (C(7)Me камфан), 20.97 (C(7)Me камфан), 20.98 (C(4)_{Ar}Me), 28.01 (C(5) камфан), 37.18 (C(6) камфан), 41.30 (C(3) камфан), 45.82 (C(4) камфан), 47.57 (C(1) камфан), 49.29 (C(7) камфан), 62.32 (C(2) камфан), 113.82 (C(2)_{Ar}, C(6)_{Ar}), 126.12 (C(4)_{Ar}), 130.33 (C(3)_{Ar}, C(5)_{Ar}), 146.84 (C(1)_{Ar}).

(1*R*,2*R*,4*R*)-*N*-(2,5-Диметилфенил)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (42).



Желтоватое масло. Выход 66%. $R_f = 0.60$ (*c*-Hex :

EtOAc = 19 : 1 (по объёму)). Масс-спектр, найдено: m/z

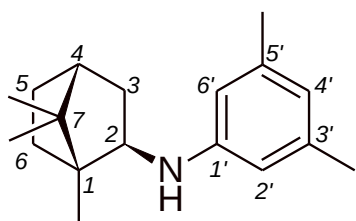
257.2135 $[\text{M}]^+$ C₁₈H₂₇N. Вычислено: 257.2138. Спектр

ЯМР ^1H (300.13 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.91 (с, 3 H,

C(7)Me камфан), 0.98 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 1.10 (с, 3 H, C(7)Me камфан),

1.16 – 1.40 (м, 2 Н, C(5)H_{эндо}, C(6)H_{эндо} камфан), 1.52 – 1.87 (м, 4 Н, C(3)H_{эндо}, C(4)H, C(5)H_{экзо}, C(6)H_{экзо} камфан), 1.95 (дд, $J=12.7$, 8.5 Гц, C(3)H_{экзо} камфан), 2.10 (с, 3 Н, C(5')_{Ar}CH₃), 2.32 (с, 3 Н, C(2')_{Ar}CH₃), 3.34 (дд, $J=8.5$, 4.5 Гц, C(2)H камфан), 3.69 (с, 1 Н, NH), 6.43 (с, 1 Н, C(6')_{Ar}), 6.45 (д, $J=7.6$ Гц, 1 Н, C(3')_{Ar}), 6.95 (д, $J=7.6$ Гц, 1 Н, C(4')_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (75.47 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 12.4, 17.0, 20.5, 20.6, 21.7, 27.5, 36.9, 41.0, 45.4, 47.3, 48.7, 61.1, 110.4, 116.6, 118.4, 129.9, 136.7, 145.7.

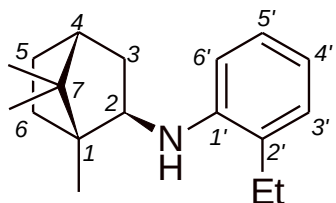
(1*R*,2*R*,4*R*)-*N*-(3,5-Диметилфенил)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (43).



Зеленоватые кристаллы. Выход 83%. $R_f=0.64$ (*c*-Hex : *t*-BuOMe, 13 : 1 (по объему)). Масс-спектр, найдено: m/z 257.2136 $[M]^+$ C₁₈H₂₇N. Вычислено: 257.2138. Спектр ЯМР ¹H (600.2 МГц, C₆D₆, δ, м.д.):

0.73 (с, 3Н, C(7)Me камфан), 0.86 (с, 3Н, C(1)Me камфан), 0.94 (с, 3Н, C(7)Me камфан), 1.00-1.04 (м, 1Н, C(5)H камфан), 1.08-1.12 (м, 1Н, C(6)H камфан), 1.44-1.48 (м, 1Н, C(6)H камфан), 1.57-1.65 (м, 3Н, C(3)H камфан, C(4)H камфан, C(5)H камфан), 1.73-1.77 (м, 1Н, C(3)H камфан), 2.24-2.24 (м, 6Н, C(3)_{Ar}Me, C(5)_{Ar}Me), 3.25-3.27 (м, 1Н, C(2)H камфан), 3.46 (уш. с, 1Н, C(2)NH_{exo}), 6.25-6.25 (м, 2Н, C(2,6)_{Ar}H), 6.43-6.44 (м, 1Н, C(4)_{Ar}H).

(1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(2-этилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (44).

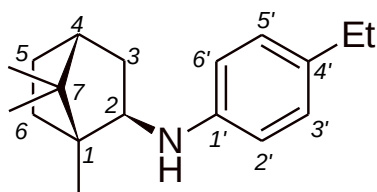


Желтоватые кристаллы. Выход 62%. Т.пл. 46.2–46.9 °С (*c*-Hex). $R_f = 0.20$ (*c*-Hex). Масс-спектр, найдено: m/z 257.2140 $[M]^+$ C₁₈H₂₇N. Вычислено: 257.2138. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д.): 0.73 (с, 3 Н, C(7)Me камфан),

0.83 (с, 3 Н, C(1)Me камфан), 0.98 (с, 3 Н, C(8)Me камфан), 1.00-1.14 (м, 2 Н, C(5)H и C(6)H камфан), 1.12 (т., 3 Н, CH₃, C(2)CH₂CH₃ камфан, $J = 7.6$ Гц), 1.43-1.50 (м., 1 Н, C(6)H камфан), 1.58-1.67 (м, 3 Н, C(3)H, C(4)H и C(5)H камфан), 1.72 (д.д., 1 Н, C(3)H камфан, $J = 12.1$ и 8.1 Гц), 2.34 (кв., 2 Н, C(2)_{Ar}CH₂CH₃, $J = 7.6$ Гц), 3.21 (м, 1 Н, C(2)H камфан), 3.66 (с, 1 Н, NH), 6.66

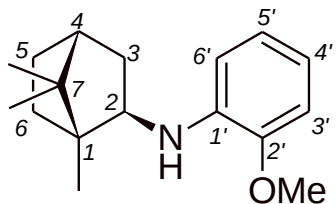
(д., 1 H, C(6)_{Ar}H, $J = 7.9$ Гц), 6.81 (т., 1 H, C(4)_{Ar}H, $J = 7.4$ Гц), 7.07 (д., 1 H, C(3)_{Ar}H, $J = 7.4$ Гц), 7.21 (д.д., 1 H, C(5)_{Ar}H, $J = 7.9$ и 7.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 12.35 (C(1)Me камфан), 13.14 (C(2)CH₂CH₃ кафман), 20.53 (C(7)Me камфан), 20.63 (C(7)Me камфан), 24.61 (C(2)_{Ar}CH₂CH₃), 27.69 (C(5) кафман), 36.92 (C(6) кафман), 41.17 (C(3) кафман), 45.59 (C(4) кафман), 47.27 (C(7) кафман), 48.79 (C(1) кафман), 61.30 (C(2) кафман), 110.68 (C(6)_{Ar}), 117.01 (C(4)_{Ar}), 127.21 (C(2)_{Ar}), 127.39 (C(5)_{Ar}), 128.38 (C(3)_{Ar}), 145.48 (C(1)_{Ar}).

(1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(4-этилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (45).



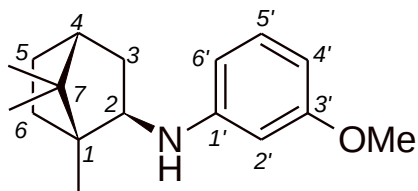
Порошок/масло. Выход 78%. $R_f = 0.87$ (с-Нех : *t*-BuOMe, 13 : 1 (по объему)). Масс-спектр, найдено: m/z 255.1981 $[M]^+$ C₁₈H₂₅N. Вычислено: 255.1982. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д.): 0.72 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.83 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 0.91 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.99-1.03 (м, 1 H, C(5)H_{эндо} камфан), 1.06-1.11 (м, 1 H, C(6)H_{эндо} камфан), 1.20 (т, 3 H, C(4)_{Ar}CH₂CH₃, $J = 7.6$ Гц), 1.43-1.47 (м, 1 H, C(6)H_{экзо} камфан), 1.54-1.65 (м, 3 H, C(3)H_{экзо}, C(4)H, C(5)H_{экзо} кафман), 1.69-1.72 (м, 1 H, C(3)H_{эндо} камфан), 2.55 (к, 2 H, C(4)_{Ar}CH₂CH₃, $J = 7.6$ Гц), 3.18-3.20 (м, 1 H, C(2)H_{эндо} кафман), 3.43 (шир. с, 1 H, NH), 6.50-6.53 (м, 2 H, C(2)_{Ar}H, C(6)_{Ar}H), 7.04-7.06 (м, 2 H, C(3)_{Ar}H, C(5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 12.67 (C(1)Me камфан), 16.88 (C(4)_{Ar}CH₂CH₃), 20.88 (C(7)Me камфан), 20.96 (C(7)Me камфан), 28.01 (C(5) кафман), 28.86 (C(4)_{Ar}CH₂CH₃), 37.19 (C(6) кафман), 41.35 (C(3) кафман), 45.83 (C(4) кафман), 47.59 (C(1) кафман), 49.28 (C(7) кафман), 62.37 (C(2) кафман), 113.86 (C(2)_{Ar}, C(6)_{Ar}), 129.16 (C(3)_{Ar}, C(5)_{Ar}), 133.04 (C(4)_{Ar}), 147.07 (C(1)_{Ar}).

(1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(2-метоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (46).



Белые кристаллы. Выход 72%. $R_f = 0.82$ (*c*-Hex : *t*-BuOMe, 13 : 1 (по объему)). Масс-спектр, найдено: m/z 259.1929 $[M]^+$ $C_{17}H_{25}NO$. Вычислено: 259.1931. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6 , δ , м.д.): 0.73 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.93 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 1.03 (ддд, 1 H, C(5)H_{эндо} камфан, $J = 12.5, 9.4, 4.4$ Гц), 1.05 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 1.11 (ддд, 1 H, C(6)H_{эндо} камфан, $J = 12.5, 9.4, 3.8$ Гц), 1.47 (ддд, 1 H, C(6)H_{экзо} камфан, $J = 12.5, 11.6, 4.4$ Гц), 1.58 (дд, 1 H, C(4)H камфан, $J = 4.3$ Гц), 1.59-1.70 (м, 2 H, C(3)H_{экзо}, C(5)H_{экзо} камфан), 1.75 (дд, 1 H, C(3)H_{эндо}, $J = 12.8, 8.3$ Гц), 3.25 (ддд, 1 H, C(2)H_{эндо} камфан, $J = 8.3, 6.1, 4.8$ Гц), 3.34 (с, 3 H, C(2)_{Ar}OMe), 4.54 (д, 1 H, NH $J = 6.1$), 6.59 (дд, 1 H, C(3)_{Ar}H, $J = 7.9, 1.4$ Гц), 6.70 (дд, 1 H, C(6)_{Ar}H, $J = 7.9, 1.4$ Гц), 6.73 (ддд, 1 H, C(4)_{Ar}H, $J = 7.9, 7.5, 1.5$ Гц), 7.01 (ддд, 1 H, C(5)_{Ar}H, $J = 7.9, 7.5, 1.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 12.74 (C(1)Me камфан), 20.95 (C(7)Me камфан), 20.99 (C(7)Me камфан), 28.05 (C(5) камфан), 37.21 (C(6) камфан), 41.52 (C(3) камфан), 45.92 (C(4) камфан), 47.64 (C(1) камфан), 49.40 (C(7) камфан), 55.46 (C(2)_{Ar}OMe), 61.91 (C(2) камфан), 110.16 (C(3)_{Ar}), 110.68 (C(6)_{Ar}), 116.35 (C(4)_{Ar}), 122.16 (C(5)_{Ar}), 122.16 (C(5)_{Ar}), 139.12 (C(1)_{Ar}), 147.41 (C(2)_{Ar}).

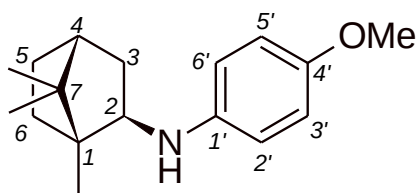
(1*R*,2*R*,4*R*)-*N*-(3-Метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (47).



Желтоватое масло. Выход 70%. $R_f = 0.24$ (*t*-BuOMe – *n*-гептан, 1 : 29 (по объёму)). $n_D^{21} = 1.5555$. Масс-спектр, найдено: m/z 259.1928 $[M]^+$ $C_{17}H_{25}NO$. Вычислено: 259.1931. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6 , δ , м.д.): 0.69 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.80 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 0.86 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.93-1.07 (м, 2 H, C(5)H и C(6)H камфан), 1.38-1.44 (м, 1 H, C(6)H камфан), 1.49-1.64 (м, 3 H, C(3)H, C(4)H и C(5)H камфан), 1.64-1.71 (м., 1 H, C(3)H камфан), 3.16-3.20 (м, 1 H, C(2)H камфан), 3.42 (с, 3 H, OMe), 3.52 (с, 1 H, NH), 6.19 (д.д, 1 H, C(6)_{Ar}H, $J = 8.1$ и 2.1 Гц), 6.29 (т, 1 H, C(2)_{Ar}H, $J =$

2.2 Гц), 6.32 (д.д, 1 Н, C(4)_{Ar}H, $J = 8.1$ и 2.4 Гц), 7.09 (т., 1 Н, C(5)_{Ar}H, $J = 8.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 12.23 (C(1)Me камфан), 20.45 (C(7)Me камфан), 20.53 (C(7)Me камфан), 27.55 (C(5) камфан), 36.71 (C(6) камфан), 40.84 (C(3) камфан), 45.37 (C(4) камфан), 47.19 (C(7) камфан), 48.88 (C(1) камфан), 54.66 (OMe), 61.63 (C(2)), 99.66 (C(2)_{Ar}), 102.22 (C(4)_{Ar}), 106.61 (C(6)_{Ar}), 130.11 (C(5)_{Ar}), 149.92 (C(1)_{Ar}), 161.60 (C(3)_{Ar}).

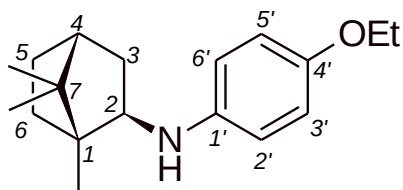
(1*R*,2*R*,4*R*)-*N*-(4-Метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (48).



Желтоватые кристаллы. Выход 81%. $R_f = 0.19$ (*t*-BuOMe – *n*-гептан 1 : 29 (по объёму)). Т.пл. 46.3–47.0 °C (*t*-BuOMe – *n*-гептан). Масс-спектр, найдено: m/z 259.1934 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}$. Вычислено:

259.1931. Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6 , δ , м.д.): 0.73 (с, 3 Н, C(7)Me камфан), 0.83 (с, 3 Н, C(1)Me камфан), 0.93 (с, 3 Н, C(7)Me камфан), 0.99-1.12 (м, 2 Н, C(5)H и C(6)H камфан), 1.42-1.49 (м, 1 Н, C(6)H камфан), 1.53-1.72 (м, 4 Н, C(3)H₂, C(4)H и C(5)H камфан), 3.11-3.15 (м, 1Н, C(2)H камфан), 3.24 (с, 1Н, NH), 3.43 (с, 3Н, OMe), 6.44-6.48 (м, 2Н, C(2,6)H_{Ar}), 6.82-6.86 (м, 2Н, C(3,5)H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 12.30 (C(1)Me камфан), 20.54 (C(7)Me камфан), 20.60 (C(7)Me камфан), 27.66 (C(5) камфан), 36.85 (C(6) камфан), 40.96 (C(3) камфан), 45.47 (C(4) камфан), 47.21 (C(7) камфан), 48.89 (C(1) камфан), 55.39 (OMe), 62.58 (C(2) камфан), 114.41 (C(2,6)_{Ar}), 115.21 (C(3,5)_{Ar}), 142.97 (C(1)_{Ar}), 152.50 (C(4)_{Ar}).

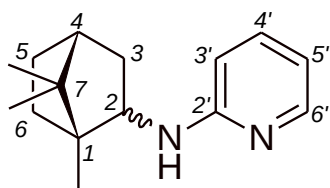
(1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-Триметил-*N*-(4-этоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (49).



Оранжевые кристаллы. Выход 83%. Т.пл. 47.6 °C (*c*-Hex). $R_f = 0.58$ (*c*-Hex : *t*-BuOMe, 13 : 1 (по объёму)). Масс-спектр, найдено: m/z 273.2089 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}$. Вычислено: 273.2087. Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6 , δ , м.д.): 0.74 (с, 3 Н, C(7)Me камфан), 0.84 (с, 3 Н, C(1)Me камфан), 0.95 (с, 3 Н, C(7)Me камфан), 1.01-1.05 (м, 1 Н, C(5)H_{эндо} камфан), 1.08-1.12 (м, 1 Н,

C(6)H_{эндо} камфан), 1.20 (т, 3 H, C(4)_{Ar}OCH₂CH₃, $J = 7.0$ Гц), 1.44-1.49 (м, 1 H, C(6)H_{экзо} камфан), 1.56-1.66 (м, 3 H, C(3)H_{экзо}, C(4)H, C(5)H_{экзо} камфан), 1.68-1.73 (м, 1 H, C(3)H_{эндо} камфан), 3.13-3.15 (м, 1 H, C(2)H_{эндо} камфан), 3.26 (с, 1 H, NH), 3.37 (к, 2 H, C(4)_{Ar}OCH₂CH₃, $J = 7.0$ Гц), 6.47-6.49 (м, 2 H, C(2)_{Ar}H, C(6)_{Ar}H), 6.86-6.89 (м, 2 H, C(3)_{Ar}H, C(5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 12.70 (C(1)Me камфан), 15.55 (C(4)_{Ar}OCH₂CH₃), 20.93 (C(7)Me камфан), 20.99 (C(7)Me камфан), 28.05 (C(5) камфан), 37.25 (C(6) камфан), 41.38 (C(3) камфан), 45.87 (C(4) камфан), 47.60 (C(1) камфан), 49.27 (C(7) камфан), 62.99 (C(2) камфан), 64.28 (C(4)_{Ar}OCH₂CH₃), 114.81 (C(2)_{Ar}, C(6)_{Ar}), 116.39 (C(3)_{Ar}, C(5)_{Ar}), 143.34 (C(1)_{Ar}), 152.17 (C(4)_{Ar}).

***N*-[(1*R*,2*RS*,4*R*)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиридин-2-амин (50).**

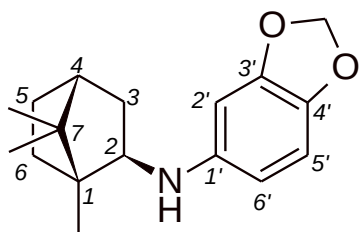


Желтоватое масло. Выход 68%. $n_D^{21} = 1.5480$, $R_f = 0.22$ (*t*-BuOMe – *c*-Hex 1 : 1 (по объёму)). Масс-спектр, найдено: m/z 230.1777 $[M]^+$ C₁₅H₂₂N₂. Вычислено: 230.1778. Смесь двух диастереомеров с

конфигурациями 1*R*,2*S*,4*R* и 1*R*,2*R*,4*R* ~ в соотношении 1:1 (обозначим соответственно **A** и **B**). Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д.): 0.68 (с, 3 H, C(7)AMe камфан), 0.72-0.77 (м, 1 H, C(3)_BH камфан), 0.74 (с, 3 H, C(7)BMe камфан), 0.81 (с, 3 H, C(1)BMe камфан), 0.83 (с, 3 H, C(7)AMe камфан), 0.84 (с, 3 H, C(1)AMe камфан), 0.85 (с, 3 H, C(7)BMe камфан), 0.97-1.04 (м, 2 H, C(5)_AH и C(5)_BH камфан), 1.12-1.22 (м, 2 H, C(6)_AH и C(6)_BH камфан), 1.40-1.62 (м, 6 H, C(3)_AH, C(4)_AH, C(5)_AH, C(5)_BH, C(6)_AH и C(6)_BH камфан), 1.71-1.77 (д.д., 1 H, C(3)_AH камфан, $J = 12.5$ и 8.7 Гц), 2.26-2.34 (м, 1 H, C(3)_BH камфан), 3.70-3.76 (м, 1 H, C(2)_AH камфан), 4.12-4.19 (м, 1 H, C(2)_BH камфан), 6.07 (д, 1 H, C(3)_AH пиридин, $J = 8.4$ Гц), 6.10 (д, $J = 8.4$ Гц, 1 H, C(3)_BH), 6.34 (м, 2 H, C(4)_AH и C(4)_BH пиридин), 7.09 (м, 2 H, C(5)_AH и C(5)_BH пиридин), 8.22 (м, 2 H, C(6)_AH и C(6)_BH пиридин). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): стереоизомер **A** (1*R*,2*S*-) – 12.18 (C(1)Me камфан), 20.35 (C(7)Me камфан), 20.48 (C(7)Me камфан), 27.49 (C(5) камфан), 36.57 (C(6) камфан), 40.40 (C(3) камфан), 45.26 (C(4) камфан),

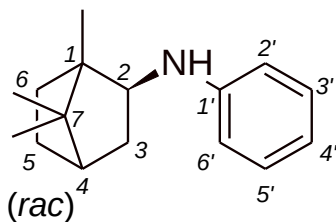
47.18 (C(7) камфан), 48.96 (C(1) камфан), 59.43 (C(2) камфан), 106.52 (C(3) пиридин), 112.56 (C(4) пиридин), 136.92 (C(5) пиридин), 148.82 (C(6) пиридин), 159.24 (C(2) пиридин); стереоизомер **B** (1*R*,2*R*-) – 14.25 (C(1)Me камфан), 18.74 (C(7)Me камфан), 19.97 (C(7)Me камфан), 28.08 (C(6) камфан), 28.56 (C(5) камфан), 38.66 (C(3) камфан), 45.26 (C(4) камфан), 48.11 (C(7) камфан), 49.61 (C(1) камфан), 56.15 (C(2) камфан), 106.83 (C(3) пиридин), 112.56 (C(4) пиридин), 136.92 (C(5) пиридин), 148.82 (C(6) пиридин), 159.95 (C(2) пиридин).

***N*-[(1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-амин (**51**).**



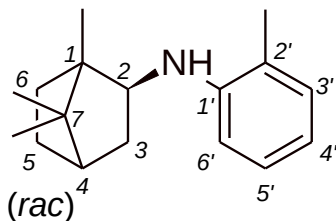
Желтоватые кристаллы. Выход – 78%. Масс-спектр, найдено: m/z 273.1725 $[M]^+$ C₁₅H₂₂N₂. Вычислено: 273.1723. Спектр ЯМР ¹H (600.2 МГц, C₆D₆, δ, м.д.): 0.71 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.79 (с, 3H, C(1)Me камфан), 0.88 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.95-1.00 (м, 1H, C(5)H_{endo} камфан), 1.00-1.04 (м, 1H, C(6)H_{endo} камфан), 1.39-1.44 (м, 1H, C(6)H_{exo} камфан), 1.49-1.53 (м, 1H, C(3)H_{exo} камфан), 1.54 (д.д, $J \sim 4.4$ и 4.4 , 1H, C(4)H камфан), 1.56-1.62 (м, 1H, C(5)H_{exo} камфан), 1.61 (д.д, 1H, $J = 12.6$ - АВ-система, $J = 8.2$ Гц, C(3)H_{endo} камфан), 3.04 (д.д, 1H, $J = 8.2$, $J = 4.7$ Гц, C(2)H_{endo} камфан), 3.27 (уш. с, 1H, C(2)NH_{exo}), 5.40 (с, 2H, OCH₂O), 5.90 (д.д, 1H, $J = 8.3$, $J = 2.3$ Гц, C(6)_{Ar}H), 6.22 (д, 1H, $J = 2.3$ Гц, C(2)_{Ar}H), 6.69 (д, 1H, $J = 8.3$ Гц C(5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (150.9 МГц, C₆D₆, δ, м.д.): 12.61 (C(1)Me камфан), 20.85 (C(7)Me камфан), 20.92 (C(7)Me камфан), 27.95 (C(5) камфан), 37.15 (C(6) камфан), 41.17 (C(3) камфан), 45.79 (C(4) камфан), 47.56 (C(7) камфан), 49.21 (C(1) камфан), 62.88 (C(2) камфан), 96.70 (C(2)_{Ar}), 100.89 (OCH₂O), 105.26 (C(6)_{Ar}), 109.33 (C(5)_{Ar}), 140.12 (C(4)_{Ar}), 144.88 (C(1)_{Ar}), 149.39 (C(3)_{Ar}).

(1*RS*,2*R*,4*RS*)-1,7,7-триметил-*N*-фенилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (52).



Желтоватое масло. Выход – 84%. $R_f = 0.63$ (*t*-BuOMe – *c*-Hex, 1:7 (по объему)). $n_D^{32} = 1.5270$. Масс-спектр, найдено: m/z 229.1822 $[M]^+$ $C_{16}H_{21}N$. Вычислено: 229.1825. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 0.71 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.80 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 0.88 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.98-1.02 (м, 1 H, C(5)H камфан), 1.04-1.08 (м, 1 H, C(6)H камфан), 1.41-1.46 (м, 1 H, C(6)H камфан), 1.49-1.53 (м, 1 H, C(3)H камфан), 1.55 (т, 1 H, C(4)H камфан, $J = 4.4$ Гц), 1.57-1.63 (м, 1 H, C(5)H камфан), 1.65-1.69 (м, 1 H, C(3)H камфан), 3.14-3.17 (м, 1 H, C(2)H камфан), 3.46 (уш. с, 1 H, NH), 6.49-6.52 (м, 2 H, C(2,6)_{Ar}H), 6.77 (т, 1 H, C(4)_{Ar}H, $J = 7.3$ Гц), 7.17-7.20 (м, 2 H, C(3,5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 12.62 (C(1)Me камфан), 20.85, C(7)Me камфан), 20.93 (C(7)Me камфан), 27.95 (C(5) камфан), 37.13 (C(6) камфан), 41.24 (C(3) камфан), 45.78 (C(4) камфан), 47.60 (C(7) камфан), 49.26 (C(1) камфан), 62.00 (C(2) камфан), 113.65 (C(2,6)_{Ar}), 117.56 (C(4)_{Ar}), 129.85 (C(3,5)_{Ar}), 148.94 (C(1)_{Ar}).

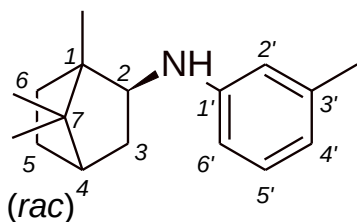
(1*RS*,2*R*,4*RS*)-1,7,7-триметил-*N*-(2-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (53).



Белые кристаллы. Выход 76%. $R_f = 0.59$ (*t*-BuOMe – *c*-Hex, 1:7 (по объему)). Т.пл. 56.4-57.6 (*c*-Hex). Масс-спектр, найдено: m/z 243.1982 $[M]^+$ $C_{17}H_{25}N$. Вычислено: 243.1980. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 0.73 (с, 3 H, C(7)Me камфан); 0.80 (с, 3 H, C(1)Me камфан); 0.94 (с, 3 H, C(7)Me камфан); 1.01-1.13 (м, 2 H, C(5)H, C(6)H камфан); 1.43-1.50 (м, 1 H, C(6)H камфан); 1.58-1.67 (м, 3 H, C(3)H, C(4)H, C(5)H камфан); 1.68-1.74 (м, 1 H, C(3)H камфан); 1.94 (с, 3 H, C(2)_{Ar}Me); 3.21 (м, 1 H, C(2)H камфан); 3.50 (с, 1 H, NH); 6.63 (д, 1 H, C(6)_{Ar}H, $J = 8.1$), 6.77 (т, 1 H, C(4)_{Ar}H, $J = 7.4$), 7.05 (д, 1 H, C(3)_{Ar}H, $J = 7.4$), 7.22 (д.д, 1 H, C(5)_{Ar}H, $J = 8.1$, $J = 7.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 12.45 (C(1)Me камфан), 17.32 (C(2)_{Ar}Me), 20.47 (C(7)Me камфан), 20.68 (C(7)Me камфан), 27.81 (C(5) камфан), 36.99 (C(6) камфан), 41.15 (C(3)

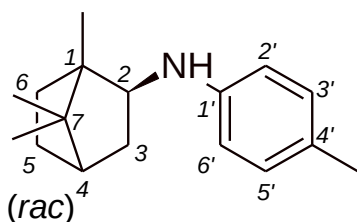
камфан), 45.62 (C(4) камфан), 47.29 (C(7) камфан), 48.83 (C(1) камфан), 61.40 (C(2) камфан), 110.56 (C(6)_{Ar}), 116.73 (C(4)_{Ar}), 121.38 (C(2)_{Ar}), 127.55 (C(5)_{Ar}), 130.58 (C(3)_{Ar}), 146.30 (C(1)_{Ar}). Масс-спектр, найдено: m/z 230.1777 $[M]^+$, вычислено для C₁₅H₂₂N₂ 230.1778.

(1*RS*,2*R*,4*RS*)-1,7,7-триметил-*N*-(3-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (54).



Желтоватое масло. Выход – 88%. $R_f = 0.57$ (*t*-BuOMe – *c*-Hex, 1:7 (по объему)). $n_D^{32} = 1.5260$. Масс-спектр, найдено: m/z 243.1978 $[M]^+$ C₁₇H₂₅N. Вычислено: 229.1825. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д., J/Гц): 0.72 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.83 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 0.91 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.99-1.03 (м, 1 H, C(5)H камфан), 1.06-1.10 (м, 1 H, C(6)H камфан), 1.42-1.47 (м, 1 H, C(6)H камфан), 1.51-1.58 (м, 2 H, C(3)H, C(4)H камфан), 1.58-1.63 (м, 1 H, C(5)H камфан), 1.70-1.73 (м, 1 H, C(3)H камфан), 2.23 (с, 3 H, C(3)_{Ar}Me), 3.19-3.22 (м, 1 H, C(2)H камфан), 3.38 (уш. д, 1 H, NH, $J = 6.3$ Гц), 6.35-6.37 (м, 1 H, C(2)_{Ar}H), 6.39 (дд, 1 H, C(6)_{Ar}H, $J = 8.0, 2.7$ Гц), 6.61 (д, 1 H, C(4)_{Ar}H, $J = 7.4$ Гц), 7.17-7.20 (т, 1 H, C(5)_{Ar}H, $J = 7.4$ Гц). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 12.68 (C(1)Me камфан), 20.88, C(7)Me камфан), 20.95 (C(7)Me камфан), 22.22 (C(3)_{Ar}Me), 28.00 (C(5) камфан), 37.18 (C(6) камфан), 41.35 (C(3) камфан), 45.81 (C(4) камфан), 47.61 (C(7) камфан), 49.27 (C(1) камфан), 62.02 (C(2) камфан), 110.82 (C(6)_{Ar}), 114.62 (C(2)_{Ar}), 118.55 (C(4)_{Ar}), 129.79 (C(5)_{Ar}), 139.08 (C(3)_{Ar}), 149.00 (C(1)_{Ar}).

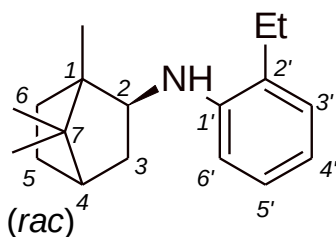
(1*RS*,2*R*,4*RS*)-1,7,7-триметил-*N*-(4-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (55).



Желтоватое масло. Выход – 79%. $R_f = 0.59$ (*t*-BuOMe – *c*-Hex, 1:7 (по объему)). $n_D^{32} = 1.5265$. Масс-спектр, найдено: m/z 243.1982 $[M]^+$ C₁₇H₂₅N. Вычислено: 243.1980. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д., J/Гц): 0.72 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.82 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 0.91 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.99-1.03 (м, 1 H, C(5)H камфан), 1.05-1.10 (м, 1 H, C(6)H камфан),

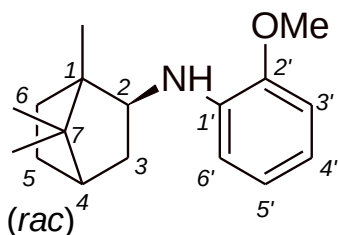
1.42-1.47 (м, 1 H, C(6)H камфан), 1.53-1.57 (м, 2 H, C(3)H, C(4)H камфан), 1.58-1.63 (м, 1 H, C(5)H камфан), 1.68-1.71 (м, 1 H, C(3)H камфан), 2.23 (с, 3 H, C(4)_{Ar}Me), 3.17-3.20 (м, 1 H, C(2)H камфан), 3.38 (уш. д, 1 H, NH, $J = 6.1$ Гц), 6.48-6.50 (м, 2 H, C(2,6)_{Ar}H), 7.00-7.03 (м, 2 H, C(3,5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 12.67 (C(1)Me камфан), 20.89, C(7)Me камфан), 20.96 (C(7)Me камфан), 20.99 (C(4)_{Ar}Me), 28.01 (C(5) камфан), 37.17 (C(6) камфан), 41.30 (C(3) камфан), 45.81 (C(4) камфан), 47.60 (C(7) камфан), 49.29 (C(1) камфан), 62.32 (C(2) камфан), 113.85 (C(2,6)_{Ar}), 126.18 (C(4)_{Ar}), 130.36 (C(3,5)_{Ar}), 146.87 (C(1)_{Ar}). Масс-спектр, найдено: m/z 243.1982 [M]⁺, вычислено для C₁₇H₂₅N 243.1980.

(1*RS*,2*R*,4*RS*)-1,7,7-Триметил-*N*-(2-этилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (56).



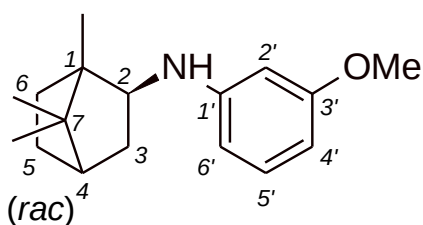
Белые кристаллы. Выход – 74%. $R_f = 0.23$ (*c*-Hex). Т.пл. 48.0-49.0 (*c*-Hex). Масс-спектр, найдено: m/z 257.2140 [M]⁺ C₁₈H₂₇N. Вычислено: 257.2138. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 0.72 (с, 3 H, C(7)Me камфан); 0.84 (с, 3 H, C(1)Me камфан); 0.99 (с, 3 H, C(7)Me камфан); 1.01-1.13 (м, 2 H, C(5)H, C(6)H камфан); 1.15 (т, 3 H, C(2)_{Ar}CH₂CH₃ камфан, $J = 7.6$); 1.44-1.51 (м, 1 H, C(6)H камфан); 1.59-1.68 (м, 3 H, C(3)H, C(4)H, C(5)H камфан); 1.73 (д.д, 1 H, C(3)H камфан, $J = 12.1$, $J = 8.1$); 2.35 (кв, 2 H, C(2)_{Ar}CH₂CH₃, $J = 7.6$); 3.22 (м, 1 H, C(2)H камфан); 3.65 (с, 1 H, NH); 6.67 (д, 1 H, C(6)_{Ar}H, $J = 7.9$); 6.82 (т, 1 H, C(4)_{Ar}H, $J = 7.4$); 7.08 (д, 1 H, C(3)_{Ar}H, $J = 7.4$); 7.22 (д.д, 1 H, C(5)_{Ar}H, $J = 7.9$, $J = 7.4$). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 12.45 (C(1)Me камфан), 13.21 (C(2)_{Ar}CH₂CH₃ камфан), 20.59 (C(7)Me камфан), 20.60 (C(7)Me камфан), 24.73 (C(2)_{Ar}CH₂CH₃), 27.76 (C(5) камфан), 37.02 (C(6) камфан), 41.28 (C(3) камфан), 45.66 (C(4) камфан), 47.39 (C(7) камфан), 48.90 (C(1) камфан), 61.38 (C(2) камфан), 110.80 (C(6)_{Ar}), 117.20 (C(4)_{Ar}), 127.29 (C(2)_{Ar}), 127.51 (C(5)_{Ar}), 128.49 (C(3)_{Ar}), 145.66 (C(1)_{Ar}). Масс-спектр, найдено: m/z 257.2140 [M]⁺, вычислено для C₁₈H₂₇N 257.2138.

(1*RS*,2*R*,4*RS*)-1,7,7-Триметил-*N*-(2-метоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (57).



Выход (70%). Т.пл. 113.2-113.7 °С (*c*-Hex). $R_f = 0.22$ (*t*-BuOMe – *n*-гептан, 1:29 (по объему)). Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.74 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.94 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 1.02 (ддд, 1 H, C(5)H камфан, $J = 12.5, 9.4, 4.4$ Гц), 1.05 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 1.13 (ддд, 1 H, C(6)H камфан, $J = 12.5, 9.4, 3.8$ Гц), 1.45 (ддд, 1 H, C(6)H камфан, $J = 12.5, 11.6, 4.4$ Гц), 1.60 (дд, 1 H, C(4)H камфан, $J = 4.3$ Гц), 1.59-1.70 (м, 2 H, C(3)H, C(5)H камфан), 1.75 (дд, 1 H, C(3)H, $J = 12.8, 8.3$ Гц), 3.26 (ддд, 1 H, C(2)H камфан, $J = 8.3, 6.1, 4.8$ Гц), 3.34 (с, 3 H, C(2)_{Ar}OCH₃), 4.54 (д, 1 H, NH $J = 6.1$), 6.59 (дд, 1 H, C(3)_{Ar}H, $J = 7.9, 1.4$ Гц), 6.69 (дд, 1 H, C(6)_{Ar}H, $J = 7.9, 1.4$ Гц), 6.74 (ддд, 1 H, C(4)_{Ar}H, $J = 7.9, 7.5, 1.5$ Гц), 7.02 (ддд, 1 H, C(5)_{Ar}H, $J = 7.9, 7.5, 1.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 12.77 (C(1)Me камфан), 20.98 (C(7)Me камфан), 21.01 (C(7)Me камфан), 28.08 (C(5) камфан), 37.26 (C(6) камфан), 41.55 (C(3) камфан), 45.90 (C(4) камфан), 47.64 (C(1) камфан), 49.45 (C(7) камфан), 55.50 (C(2)_{Ar}OCH₃), 61.92 (C(2) камфан), 110.20 (C(3)_{Ar}), 110.65 (C(6)_{Ar}), 116.40 (C(4)_{Ar}), 122.18 (C(5)_{Ar}), 122.17 (C(5)_{Ar}), 139.14 (C(1)_{Ar}), 147.43 (C(2)_{Ar}). Масс-спектр, найдено: m/z 259.1934 $[\text{M}]^+$, вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}$ 259.1931.

(1*RS*,2*R*,4*RS*)-1,7,7-Триметил-*N*-(3-метоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (58).

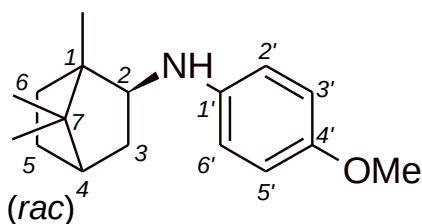


Выход (80%). $R_f = 0.23$ (*t*-BuOMe – *n*-гептан, 1:29 (по объему)). Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.70 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.81 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 0.87 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.92-1.09 (м, 2 H, C(5)H и C(6)H камфан), 1.36-1.43 (м, 1 H, C(6)H камфан), 1.50-1.72 (м, 4 H, C(3)H, C(3)H камфан, C(4)H и C(5)H камфан), 3.15-3.20 (м, 1 H, C(2)H камфан), 3.44 (с, 3 H, OCH₃), 3.54 (с, 1 H, NH), 6.20 (д.д, 1 H, C(6)_{Ar}H, $J = 8.1$ и 2.1 Гц), 6.30 (т, 1 H, C(2)_{Ar}H, $J = 2.2$ Гц), 6.32 (д.д, 1 H, C(4)_{Ar}H, $J = 8.1$ и 2.4 Гц), 7.10 (т., 1 H, C(5)_{Ar}H, $J = 8.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 12.27

(C(1)Me камфан), 20.46 (C(7)Me камфан), 20.54 (C(7)Me камфан), 27.56 (C(5) камфан), 36.73 (C(6) камфан), 40.86 (C(3) камфан), 45.39 (C(4) камфан), 47.20 (C(7) камфан), 48.90 (C(1) камфан), 54.67 (OCH₃), 61.64 (C(2)), 99.67 (C(2)_{Ar}), 102.24 (C(4)_{Ar}), 106.63 (C(6)_{Ar}), 130.15 (C(5)_{Ar}), 149.94 (C(1)_{Ar}), 161.61 (C(3)_{Ar}).

Масс-спектр, найдено: m/z 259.1934 [M]⁺, вычислено для C₁₇H₂₅NO 259.1931.

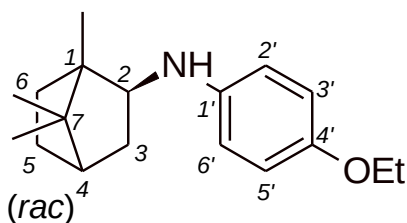
(1*RS*,2*R*,4*RS*)-1,7,7-Триметил-*N*-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (59).



Белые кристаллы. Выход (84%). Т. пл. 69.8 °С (*c*-Hex). R_f = 0.21 (*t*-BuOMe – *n*-гептан, 1:29 (по объему)). Масс-спектр, найдено: m/z 259.1934 [M]⁺, вычислено для C₁₇H₂₅NO 259.1931. Спектр

ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д., *J*/Гц): 0.74 (с, 3 H, C(7)Me камфан); 0.82 (с, 3 H, C(1)Me камфан); 0.94 (с, 3 H, C(7)Me камфан); 0.98-1.11 (м, 2 H, C(5)H, C(6)H камфан); 1.43-1.50 (м, 1 H, C(6)H камфан); 1.52-1.72 (м, 4 H, C(3)H, C(3)H, C(4)H, C(5)H камфан); 3.12-3.15 (м, 1 H, C(2)H камфан); 3.24 (с, 1 H, NH); 3.43 (с, 3 H, OMe); 6.43-6.47 (м, 2 H, C(2,6)_{Ar}H); 6.83-6.87 (м, 2 H, C(3,5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 12.40 (C(1)Me камфан), 20.61 (C(7)Me камфан), 20.70 (C(7)Me камфан), 27.55 (C(5) камфан), 36.79 (C(6) камфан), 41.12 (C(3) камфан), 45.57 (C(4) камфан), 47.34 (C(7) камфан), 49.20 (C(1) камфан), 55.43 (OMe), 62.09 (C(2) камфан), 114.53 (C(2,6)_{Ar}), 115.46 (C(3,5)_{Ar}), 142.77 (C(1)_{Ar}), 152.49 (C(4)_{Ar}).

(1*RS*,2*R*,4*RS*)-1,7,7-Триметил-*N*-(4-этоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (60).

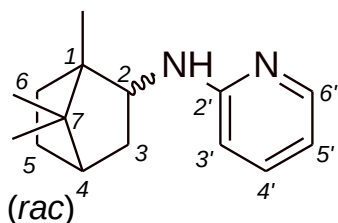


Белые кристаллы. Выход (89%). Т. пл. 43.6-44.7 (*c*-Hex). R_f = 0.28 (*t*-BuOMe – *n*-гептан, 1:29 (по объему)). Масс-спектр, найдено: m/z 273.2085 [M]⁺, вычислено для C₁₈H₂₇NO 273.2087. Спектр ЯМР ¹H

(C₆D₆, δ, м.д., *J*/Гц): 0.74 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 0.84 (с, 3 H, C(1)Me камфан), 0.95 (с, 3 H, C(7)Me камфан), 1.00-1.12 (м, 2 H, C(5)H, C(6)H камфан), 1.20 (т, 3 H, OCH₂CH₃, *J* = 7.0 Гц), 1.43-1.50 (м, 1 H, C(6)H камфан), 1.53-1.73 (м, 4 H,

C(3)H, C(3)H, C(4)H камфан, C(5)H), 2.23 (с, 3 H, C(4)_{Ar}Me), 3.13-3.16 (м, 1 H, C(2)H камфан), 3.26 (с, 1 H, NH), 3.72 (к, 2 H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$ Гц), 6.48-6.50 (м, 2 H, C(2,6)_{Ar}H), 6.87-6.91 (м, 2 H, C(3,5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 12.71 (C(1)Me камфан), 15.56 (OCH₂CH₃), 20.93, C(7)Me камфан), 20.99 (C(7)Me камфан), 28.05 (C(5) камфан), 37.22 (C(6) камфан), 41.36 (C(3) камфан), 45.83 (C(4) камфан), 47.60 (C(7) камфан), 49.25 (C(1) камфан), 62.94 (C(2) камфан), 64.22 (OCH₂CH₃), 114.78 (C(2,6)_{Ar}), 116.32 (C(3,5)_{Ar}), 143.31 (C(1)_{Ar}), 152.14 (C(4)_{Ar}).

***N*-[(1*RS*,2*RS*,4*RS*)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиридин-2-амин (61).**

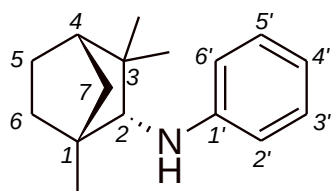


Желтоватое масло. Выход (61%). $R_f = 0.23$ (*t*-BuOMe – *c*-Hex 1 : 1 (по объёму)). Масс-спектр, найдено: m/z 230.1777 [M]⁺ C₁₅H₂₂N₂. Вычислено: 230.1778. Два стереоизомера (**A** (*экзо*-) : **B** (*эндо*-)) в соотношении ~

1 : 1. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д., J /Гц): 0.68 (с, 3 H, C(7)_AMe камфан), 0.73-0.76 (м, 1 H, C(3)_BH камфан), 0.75 (с, 3 H, C(7)_BMe камфан), 0.81 (с, 3 H, C(1)_BMe камфан), 0.82 (с, 3 H, C(7)_AMe камфан), 0.84 (с, 3 H, C(1)_AMe камфан), 0.86 (с, 3 H, C(7)_BMe камфан), 0.97-1.03 (м, 2 H, C(5)_AH камфан, C(5)_BH камфан), 1.15-1.21 (м, 2 H, C(6)_AH камфан, C(6)_BH камфан), 1.44 (т.д, 1 H, C(6)_AH камфан, $J = 12.2$ Гц, $J = 4.5$ Гц), 1.47-1.62 (м, 6 H, C(3)_AH, C(4)_AH, C(4)_BH, C(5)_AH, C(5)_BH, C(6)_BH, камфан), 1.73-1.77 (д.д, 1 H, C(3)_AH камфан, $J = 12.9$ Гц, $J = 8.7$ Гц), 2.28-2.34 (м, 1 H, C(3)_BH камфан), 3.73-3.77 (м, 1 H, C(2)_AH камфан), 4.16-4.20 (м, 1 H, C(2)_BH камфан), 4.50 (уш.д, 1 H, N_AH, $J = 7.7$ Гц), 4.58 (уш.д, 1 H, N_BH, $J = 8.2$ Гц), 6.07 (д, 1 H, C(3)_AH пиридин, $J = 8.4$ Гц), 6.10 (д, 1 H, C(3)_BH пиридин, $J = 8.4$ Гц), 6.34-6.66 (м, 2 H, C(4)_AH, C(4)_BH пиридин), 7.08-7.11 (м, 2 H, C(5)_AH, C(5)_BH пиридин), 8.23-8.25 (м, 2 H, C(6)_AH, C(6)_BH пиридин). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.) : **A** – изомер : 12.58 (C(1)Me камфан), 20.74, C(7)Me камфан), 20.87 (C(7)Me камфан), 27.88 (C(5) камфан), 36.96 (C(6) камфан), 40.80 (C(3) камфан), 45.64 (C(4) камфан), 47.57 (C(7) камфан), 49.35 (C(1) камфан), 59.81 (C(2) камфан), 106.92 (C(3) пиридин),

112.97 (C(4) пиридин), 137.30 (C(5) пиридин), 149.25 (C(6) пиридин), 159.63 (C(2) пиридин); **В** – изомер : 14.65 (C(1)Me камфан), 19.14, C(7)Me камфан), 20.37 (C(7)Me камфан), 28.46 (C(6) камфан), 28.95 (C(5) камфан), 39.07 (C(3) камфан), 45.65 (C(4) камфан), 48.50 (C(7) камфан), 50.00 (C(1) камфан), 56.52 (C(2) камфан), 107.23 (C(3) пиридин), 112.99 (C(4) пиридин), 137.31 (C(5) пиридин), 149.26 (C(6) пиридин), 160.33 (C(2) пиридин).

(1R,2R,4S)-1,3,3-Триметил-N-фенилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (62).

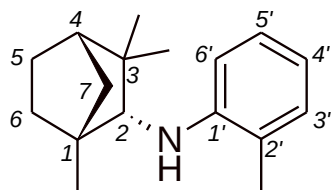


Желтоватые кристаллы. Выход 70%. $R_f = 0.18$ (с-Нex).

Т.пл. 40.2–41.2 °C (*t*-BuOMe – *n*-гептан). Масс-спектр, найдено: m/z 229.1822 $[M]^+$ C₁₆H₂₃N. Вычислено: 229.1825. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д.): 0.71 (с, 3 H,

C(3)Me фенхан, *эндо*-), 0.92 (т.д.д, 1 H, $J = 12.8, 3.7$ и 1.6 Гц, C(6)H фенхан), 1.01-1.04 (м, 1 H, C(7)H фенхан), 1.01 (с, 3 H, C(1)Me фенхан), 1.04 (с, 3 H, C(3)Me фенхан, *экзо*-), 1.15-1.23 (м, 3 H, C(6)H фенхан), 1.29 (т.д.д, 1 H, $J = 12.5, 5.5$ и 4.1 Гц, C(5)H фенхан), 1.48 (д, 1 H, $J = 9.9$ Гц, C(7)H фенхан), 1.50-1.57 (м, 1 H, C(5)H и C(4)H фенхан), 3.06 (д, 1 H, $J = 8.4$ Гц, 2-H), 3.49 (д, 1 H, $J = 8.4$ Гц, NH), 6.56 (м, 2H, C(2,6)_{Ar}H), 6.71 (т, 1 H, $J = 7.3$ Гц, C(6)_{Ar}H), 7.15 (м, 2 H, C(3,5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 20.29 (C(1)Me фенхан), 21.02 (C(3)Me фенхан, *эндо*-), 26.20 (C(5) фенхан), 27.05 (C(6) фенхан), 31.74 (C(3)Me фенхан, *экзо*-), 39.96 (C(3) фенхан), 42.84 (C(7) фенхан), 49.07 (C(4) фенхан), 49.34 (C(1) фенхан), 67.66 (C(2) фенхан), 113.44 (C(2,6)_{Ar}), 117.07 (C(4)_{Ar}), 129.56 (C(3,5)_{Ar}), 149.75 (C(1)_{Ar}).

(1R,2R,4S)-1,3,3-Триметил-N-(2-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (63).



Желтоватое масло. Выход 60%. $R_f = 0.25$ (с-Нex).

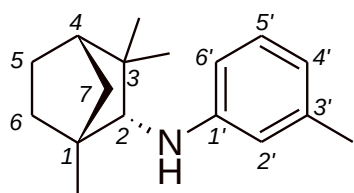
Масс-спектр, найдено: m/z 243.1984 $[M]^+$ C₁₇H₂₅N.

Вычислено: 243.1982. Спектр ЯМР ¹H (300.13 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.87 (с, 3 H, C(3)Me_{эндо} камфан), 1.16 (с,

3 H, C(1)Me камфан), 1.18 – 1.34 (м, 2 H, C(7) C(5)H_{эндо}, C(6)H_{эндо} камфан), 1.25 (с, 3 H, C(3)Me_{экзо} камфан), 1.47 – 1.61 (м, 2 H, C(5)H_{эндо}, C(6)H_{эндо} камфан), 1.69

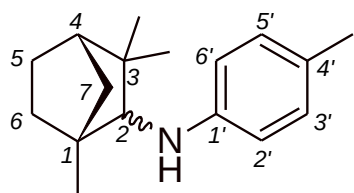
– 1.86 (м, 3 H, C(4)H, C(5)H_{экзо}, C(6)H_{экзо} камфан), 2.23 (с, 3 H, C(2')_{Ar}CH₃), 3.19 – 3.35 (м, 1 H, C(2)H камфан), 3.71 (с, 1 H, NH), 6.56 – 6.75 (м, 2 H, C(3')_{Ar}, C(5')_{Ar}), 7.02 – 7.18 (м, 2 H, C(4')_{Ar}, C(6')_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (75.47 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 17.6, 20.4, 20.9, 26.0, 27.0, 27.3, 31.6, 39.7, 42.8, 49.0, 49.6, 67.1, 109.8, 115.7, 121.0, 127.1, 130.1, 147.1.

(1R,2R,4S)-1,3,3-Триметил-N-(3-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (64).



Желтоватое масло. Выход (70%). $R_f = 0.19$ (с-Нex). $n_D^{31} = 1.5240$. Масс-спектр, найдено: m/z 243.1981 [M]⁺ C₁₇H₂₅N. Вычислено: 243.1982. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д., J/Гц): 0.76 (с, 3 H, C(3)Me фенхан), 0.95 (т.д.д, 1 H, C(6)H фенхан, $J = 12.7$ Гц, $J = 3.8$ Гц, $J = 1.8$ Гц), 1.05 (д.д, 1 H, C(7)H фенхан, $J = 10.0$ Гц, $J = 1.5$ Гц), 1.06 (с, 3 H, C(1)Me фенхан), 1.08 (с, 3 H, C(3)Me фенхан), 1.21-1.26 (м, 1 H, C(6)H фенхан), 1.28-1.34 (м, 1 H, C(5)H фенхан), 1.50 (д, 1 H, C(7)H фенхан, $J = 10.0$ Гц), 1.54-1.59 (м, 2 H, C(4)H, C(5)H фенхан), 2.21 (с, 3 H, C(3)_{Ar}Me), 3.12 (д, 1 H, C(2)H фенхан, $J = 9.2$ Гц), 3.50 (уш.д, 1 H, NH, $J = 9.2$ Гц), 6.42-6.43 (м, 1 H, C(2)_{Ar}H), 6.46 (д.д, 1 H, C(6)_{Ar}H, $J = 8.1$ Гц, $J = 2.8$ Гц), 6.46 (д, 1 H, C(4)_{Ar}H, $J = 7.4$ Гц), 7.12 (д.д, 1 H, C(5)_{Ar}H, $J = 8.1$ Гц, $J = 7.4$ Гц). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 20.71 (C(1)Me фенхан), 21.44, C(3)Me фенхан), 22.17 (C(3)_{Ar}Me), 26.61 (C(5) фенхан), 27.47 (C(6) фенхан), 32.15 (C(3)Me фенхан), 40.41 (C(3) фенхан), 43.24 (C(7) фенхан), 49.47 (C(4) фенхан), 49.75 (C(1) фенхан), 68.00 (C(2) фенхан), 110.96 (C(6)_{Ar}), 114.81 (C(2)_{Ar}), 118.44 (C(4)_{Ar}), 129.91 (C(5)_{Ar}), 139.23 (C(3)_{Ar}), 150.21 (C(1)_{Ar}).

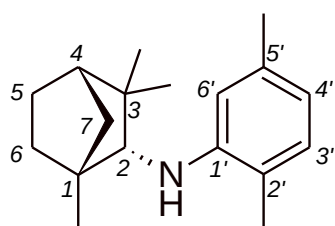
(1R,2RS,4S)-1,3,3-триметил-N-(4-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (65).



Белые кристаллы. Выход 74%. $R_f = 0.22$ (с-Нex). Т.пл. 70.2–71.2 °С (*t*-BuOMe – *n*-гептан). Масс-спектр, найдено: m/z 243.1981 [M]⁺ C₁₇H₂₅N. Вычислено: 243.1982. В составе два диастереомера в соотношении ~ 4:1. Конфигурация основного компонента: 1R,2R,4S- (согласно 2D-NOESY).

Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.76 (с, 3 H, C(3)Me фенхан), 0.95 (д.д.д.д, 1 H, C(6)H фенхан, $J = 13.0 \text{ Гц}$, $J = 12.6 \text{ Гц}$, $J = 3.6 \text{ Гц}$, $J = 1.7 \text{ Гц}$), 1.04 (д.д, 1 H, C(7)H фенхан, $J = 10.0 \text{ Гц}$, $J = 1.7 \text{ Гц}$), 1.06 (с, 3 H, C(1)Me фенхан), 1.07 (с, 3 H, C(3)Me фенхан), 1.21-1.26 (м, 1 H, C(6)H фенхан), 1.28-1.34 (м, 1 H, C(5)H фенхан), 1.49-1.51 (м, 1 H, C(7)H фенхан), 1.54-1.59 (м, 2 H, C(4)H, C(5)H фенхан), 2.21 (с, 3 H, C(4)_{Ar}Me), 3.09 (с, 1 H, C(2)H фенхан), 3.42 (уш.д, 1 H, NH), 6.53-6.55 (м, 2 H, C(2,6)_{Ar}H), 6.97-7.00 (м, 2 H, C(3,5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 20.74 (C(1)Me фенхан), 20.93 (C(4)_{Ar}Me), 21.45, C(3)Me фенхан), 26.63 (C(5) фенхан), 27.45 (C(6) фенхан), 32.20 (C(3)Me фенхан), 40.41 (C(3) фенхан), 43.25 (C(7) фенхан), 49.49 (C(4) фенхан), 49.76 (C(1) фенхан), 68.42 (C(2) фенхан), 114.06 (C(2,6)_{Ar}), 126.06 (C(4)_{Ar}), 130.45 (C(3,5)_{Ar}), 148.02 (C(1)_{Ar}). Конфигурация минорного компонента: 1*R*,2*S*,4*S*- (согласно 2D-NOESY). Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84 (с, 3 H, C(3)Me фенхан), 0.88 (д.т., 1 H, C(6)H фенхан, $J = 10.2 \text{ Гц}$, $J = 1.6 \text{ Гц}$), 1.01 (с, 3 H, C(1)Me фенхан), 1.04 (с, 3 H, C(3)Me фенхан), 1.16-1.19 (м, 1 H, C(7)H фенхан), 1.31-1.34 (м, 3 H, C(4)H фенхан, C(5)H фенхан, C(6)H фенхан), 1.35-1.38 (м, 1 H, C(6)H фенхан), 1.58-1.62 (м, 1 H, C(5)H фенхан), 2.21 (с, 3 H, C(4)_{Ar}Me), 2.84 (д, 1 H, C(2)H фенхан, $J = 8.5 \text{ Гц}$), 3.22 (д, 1 H, NH, $J = 10.3 \text{ Гц}$), 6.47-6.50 (м, 2 H, C(2,6)_{Ar}H), 6.98-7.01 (м, 2 H, C(3,5)_{Ar}H), 7.12 (д.д, 1 H, C(5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 18.92 (C(1)Me фенхан), 20.93 (C(4)_{Ar}Me), 24.62 (C(3)Me фенхан), 26.25 (C(5) фенхан), 28.07 (C(3)Me фенхан), 36.86 (C(7) фенхан), 42.46 (C(6) фенхан), 44.77 (C(3) фенхан), 49.33 (C(4) фенхан), 49.48 (C(1) фенхан), 69.76 (C(2) фенхан), 113.38 (C(2,6)_{Ar}), 125.68 (C(4)_{Ar}), 130.49 (C(3,5)_{Ar}), 147.93 (C(1)_{Ar}).

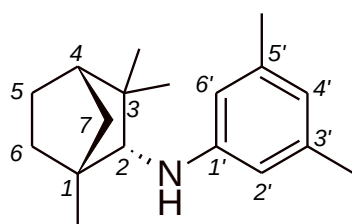
(1*R*,2*R*,4*S*)-*N*-(2,5-Диметилфенил)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (66).



Желтоватые кристаллы. Выход 59%. $R_f = 0.41$ (*t*-BuOMe – *c*-Hex 1 : 19 (по объёму)). Масс-спектр, найдено: m/z 257.2136 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}$. Вычислено: 257.2138. Спектр ЯМР ^1H (600.2 МГц, C_6D_6 , δ , м.д.):

0.78 (с, 3H, C(3)Me_{эндо} фенхан), 0.98-1.04 (м, 1H, C(6)H_{экзо} фенхан), 1.08 (д.д, $J = 10.0$, $J = 1.7$, 1H, C(7)H фенхан), 1.08 (с, 3H, C(1)Me), 1.14 (с, 3H, C(3)Me_{экзо} фенхан), 1.30-1.39 (м, 2H, C(5)H_{экзо} фенхан, C(6)H_{эндо} фенхан), 1.54-1.56 (м, 1H, C(7)H фенхан), 1.58-1.64 (м, 2H, C(4)H фенхан, C(5)H_{эндо} фенхан), 2.00 (с, 3H, C(2)_{Ar}Me), 2.29 (с, 3H, C(5)_{Ar}Me), 3.25 (д.д, 1H, $J = 9.2$, $J = 1.7$ Гц, C(2)H_{экзо} фенхан), 3.56 (уш.д, 1H, $J = 9.2$ Гц, C(2)NH_{эндо}), 6.57 (д, 1H, $J = 7.4$ Гц, C(4)_{Ar}H), 6.68 (с, 1H, C(6)_{Ar}H), 6.98 (д, 1H, $J = 7.4$ Гц, C(3)_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (150.9 МГц, C₆D₆, δ, м.д.): 20.35 (C(1)Me фенхан), 21.09 (C(3)Me_{эндо} фенхан), 21.73 (C(3,5)_{Ar}Me₂), 26.25 (C(5) фенхан), 27.12 (C(6) фенхан), 31.81 (C(3)Me_{экзо} фенхан), 40.08 (C(3) фенхан), 42.89 (C(7) фенхан), 49.12 (C(4) фенхан), 49.38 (C(1) фенхан), 67.62 (C(2) фенхан), 111.59 (C(2,6)_{Ar}), 119.19 (C(4)_{Ar}), 138.64 (C(3,5)_{Ar}), 149.83 (C(1)_{Ar}).

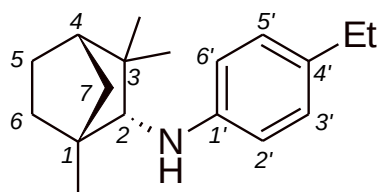
(1*R*,2*R*,4*S*)-N-(3,5-Диметилфенил)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (67).



Сине-зеленое масло. Выход 83%. $R_f = 0.49$ (*t*-BuOMe – *n*-гептан 1 : 29 (по объёму)). $n_D^{21} = 1.5405$. Масс-спектр, найдено: m/z 257.2134 $[M]^+$ C₁₈H₂₇N. Вычислено: 257.2138. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д.):

0.77 (с, 3H, C(3)Me фенхан, *эндо*-), 0.91-1.00 (м, 1H, C(6)H фенхан), 1.04-1.07 (м, 1H, C(7)H фенхан), 1.07 (с, 3H, C(1)Me фенхан), 1.10 (с, 3H, C(3)Me фенхан, *экзо*-), 1.22-1.36 (м, 2H, C(6)H и C(5)H фенхан), 1.51 (д, 1H, C(7)H фенхан, $J = 9.9$ Гц), 1.54-1.62 (м, 2H, C(5)H и C(4)H фенхан), 2.21 (с, 6H, C(3)_{Ar}Me и C(5)_{Ar}Me), 3.15 (д, 1H, C(2)H фенхан, $J = 7.6$ Гц), 3.47 (д, 1H, NH, $J = 7.6$ Гц), 6.28 (с, 2H, C(2,6)_{Ar}H), 6.37 (с, 1H, C(4)_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 20.35 (C(1)Me фенхан), 21.09 (C(3)Me фенхан, *эндо*-), 21.73 (C(3)_{Ar}Me и C(5)_{Ar}Me), 26.25 (C(5) фенхан), 27.12 (C(6) фенхан), 31.81 (C(3)Me фенхан, *экзо*-), 40.08 (C(3) фенхан), 42.89 (C(7) фенхан), 49.12 (C(4) фенхан), 49.38 (C(1) фенхан), 67.62 (C(2) фенхан), 111.59 (C(2,6)_{Ar}), 119.19 (C(4)_{Ar}), 138.64 (C(3,5)_{Ar}), 149.83 (C(1)_{Ar}).

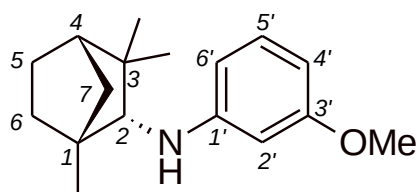
(1*R*,2*R*,4*S*)-1,3,3-Триметил-*N*-(4-этилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (68).



Белые кристаллы. Выход 72%. $R_f = 0.72$ (*c*-Hex – *t*-BuOMe 1 : 13 (по объёму)). Масс-спектр, найдено: m/z 257.2135 $[M]^+$ $C_{18}H_{27}N$. Вычислено: 257.2138. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6 , δ , м.д.): 0.75 (с, 3H, C(3)Me_{эндо}-

фенхан), 0.92-0.98 (м, 1H, C(6)H фенхан), 1.04-1.05 (м, 4H, C(1)Me фенхан, C(7)H фенхан), 1.08 (с, 3H, C(3)Me_{экзо}- фенхан), 1.19 (т, 3H, $J = 7.6$ Гц, C(4)_{Ar}CH₂CH₃), 1.21-1.26 (м, 1H, C(6)H фенхан), 1.29-1.34 (м, 1H, C(5)H фенхан), 1.49-1.52 (м, 1H, C(7)H фенхан), 1.54-1.59 (м, 2H, C(5)H фенхан, C(4)H фенхан), 2.52 (к, 2H, $J = 7.6$ Гц, C(4)_{Ar}CH₂CH₃), 3.09 (д, 1H, $J = 7.3$ Гц, C(2)H фенхан), 3.44 (ушир. д, 1H, $J \sim 7$ Гц, NH), 6.55-6.57 (м, 2H, C(2,6)H_{Ar}), 7.00-7.02 (м, 2H, C(3,5)H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 16.80 (C(4)_{Ar}CH₂CH₃), 20.73 (C(1)Me фенхан), 21.46 (C(3)Me_{эндо}- фенхан), 26.63 (C(5) фенхан), 27.47 (C(6) фенхан), 28.81 (C(4)_{Ar}CH₂CH₃), 32.18 (C(3)Me_{экзо}- фенхан), 40.39 (C(3) фенхан), 43.26 (C(7) фенхан), 49.51 (C(4) фенхан), 49.77 (C(1) фенхан), 68.42 (C(2) фенхан), 114.00 (C(2,6)_{Ar}), 129.26 (C(3,5)_{Ar}), 132.87 (C(4)_{Ar}), 148.20 (C(1)_{Ar}).

(1*R*,2*R*,4*S*)-*N*-(3-метоксифенил)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (69).

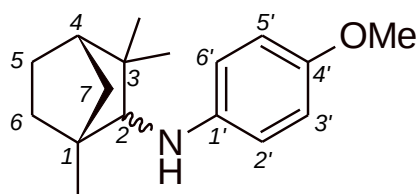


Желтоватое масло. Выход 2.15 г (83%). $R_f = 0.28$ (*t*-BuOMe – *n*-гептан, 1 : 29 (по объёму)). $n_D^{21} = 1.5485$. Масс-спектр, найдено: m/z 259.1933 $[M]^+$ $C_{17}H_{25}NO$. Вычислено: 259.1931. Спектр ЯМР 1H

(C_6D_6 , δ , м.д.): 0.73 (с, 3 H, C(3)Me фенхан, *эндо*-), 0.91 (т.д.д, 1 H, C(6)H фенхан, $J = 12.8, 3.7$ и 1.6 Гц), 1.01 (д.д, 1 H, C(7)H фенхан, $J = 9.9$ и 1.7 Гц), 1.02 (с, 3 H, C(1)Me фенхан), 1.06 (с, 3 H, C(3)Me фенхан, *экзо*-), 1.14-1.21 (м, 3 H, C(6)H фенхан), 1.28 (т.д.д, 1 H, C(5)H фенхан, $J = 12.5, 5.5$ и 4.1 Гц), 1.47 (д, 1 H, C(7)H фенхан, $J = 9.9$ Гц), 1.49-1.56 (м, 2 H, C(5)H и C(4)H фенхан), 3.08 (д, 1 H, C(2)H фенхан, $J = 8.4$ Гц), 3.42 (с, 3 H, OMe), 3.57 (д, 1 H, NH, $J =$

8.4 Гц), 6.25 (д.д.д, 1 H, C(4)_{Ar}H, $J = 8.0, 2.2$, и 0.8 Гц), 6.29 (д.д.д, 1 H, C(6)_{Ar}H, $J = 8.2, 2.4$, и 0.8 Гц), 6.36 (т, 1 H, C(2)_{Ar}H, $J = 2.3$ Гц), 7.07 (т, 1 H, C(5)_{Ar}H, $J = 8.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 20.27 (C(1)Me фенхан), 20.99 (C(3)Me фенхан, *эндо*-), 26.18 (C(5) фенхан), 27.08 (C(6) фенхан), 31.72 (C(3)Me фенхан *экзо*), 40.00 (C(3) фенхан), 42.84 (C(7) фенхан), 49.09 (C(4) фенхан), 49.31 (C(1) фенхан), 54.65 (OMe), 67.67 (C(2) фенхан), 99.79 (C(2)_{Ar}), 102.18 (C(6)_{Ar}), 106.70 (C(4)_{Ar}), 130.24 (C(5)_{Ar}), 151.14 (C(1)_{Ar}), 161.70 (C(3)_{Ar}).

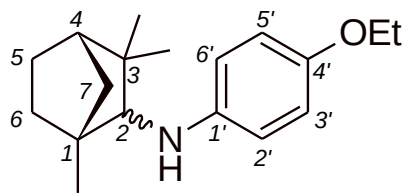
(1*R*,2*RS*,4*S*)-*N*-(4-Метоксифенил)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (70).



Желтоватое масло. Выход 80%. $R_f = 0.22$ (*t*-BuOMe – *n*-гептан, 1 : 29 (по объёму)). $n_D^{21} = 1.5465$. Масс-спектр, найдено: m/z 259.1933 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}$. Вычислено: 259.1931. В составе два

диастереомера в соотношении $\sim 100:7$. Конфигурация основного компонента: 1*R*,2*R*,4*S*- (согласно 2D-NOESY). Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6 , δ , м.д.): 0.76 (с, 3 H, C(3)Me фенхан, *эндо*-), 0.91-1.00 (м, 1 H, C(6)H фенхан), 1.03-1.07 (м, 1 H, C(7)H фенхан), 1.07 (с, 6 H, C(1)Me и C(3)Me фенхан, *экзо*-), 1.22-1.36 (м, 2 H, C(6)H и C(5)H фенхан), 1.47 (д, 1 H, C(7)H фенхан, $J = 9.9$ Гц), 1.54-1.61 (м, 2 H, C(5)H и C(4)H фенхан), 3.02 (с, 1 H, C(2)H фенхан), 3.28 (с, 1 H, NH), 3.42 (OMe), 6.51 (м, 2 H, C(2,6)_{Ar}H), 6.80 (м, 2 H, C(3,5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ , м.д.): 20.40 (C(1)Me фенхан), 21.09 (C(3)Me фенхан, *эндо*-), 26.26 (C(5) фенхан), 27.06 (C(6) фенхан), 31.87 (C(3)Me фенхан, *экзо*-), 39.99 (C(3) фенхан), 42.86 (C(7) фенхан), 49.13 (C(4) фенхан), 49.40 (C(1) фенхан), 55.37 (OMe), 68.89 (C(2) фенхан), 114.66 (C(2,6)_{Ar}), 115.28 (C(3,5)_{Ar}), 144.06 (C(1)_{Ar}), 161.70 (C(4)_{Ar}).

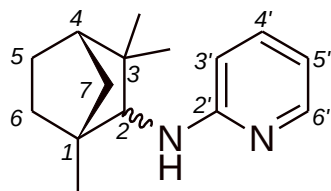
(1*R*,2*RS*,4*S*)-1,3,3-Триметил-*N*-(4-этоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (71).



Желтоватые кристаллы. Выход 73%. R_f 0.30 (*t*-BuOMe – *n*-гептан, 1 : 29 (по объёму)). Т.пл. 41.2–42.2 °С (*t*-BuOMe – *n*-гептан). Масс-спектр, найдено: m/z 273.2089 $[M]^+$ C₁₈H₂₇NO. Вычислено:

273.2087. В составе два диастереомера в соотношении ~ 100:3. Конфигурация основного компонента: 1*R*,2*R*,4*S*- (согласно 2D-NOESY). Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, δ, м.д.): 0.77 (с, 3 H, C(3)Me фенхан, *эндо*-), 0.91-1.00 (м, 1 H, C(6) фенхан), 1.03-1.07 (м, 1H, C(7) фенхан), 1.07 (с, 6 H, C(1)Me и C(3)Me фенхан, *экзо*-), 1.18 (т, 3 H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$ Гц), 1.22-1.36 (м, 2 H, C(6)H и C(5)H фенхан), 1.47 (д, 1 H, C(7)H фенхан, $J = 9.9$ Гц), 1.54-1.61 (м, 2 H, C(5)H и C(4)H фенхан), 3.02 (с, 1 H, C(2)H фенхан), 3.28 (с, 1 H, NH), 3.70 (кв., 2 H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$ Гц), 6.52 (м, 2 H, C(2,6)_{Ar}H), 6.83 (м, 2 H, C(3,5)_{Ar}H). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, δ, м.д.): 15.17 (OCH₂CH₃), 20.41 (C(1)Me фенхан), 21.11 (C(3)Me фенхан, *эндо*-), 26.27 (C(5) фенхан), 27.06 (C(6) фенхан), 31.88 (C(3)Me фенхан, *экзо*-), 39.99 (C(3) фенхан), 42.87 (C(7) фенхан), 49.13 (C(4) фенхан), 49.41 (C(1) фенхан), 63.88 (OCH₂CH₃), 68.91 (C(2) фенхан), 114.67 (C(2,6)_{Ar}), 116.06 (C(3,5)_{Ar}), 144.04 (C(1)_{Ar}), 151.59 (C(4)_{Ar}).

***N*-[(1*R*,2*RS*,4*S*)-1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиридин-2-амин (72).**



Желтоватое масло. Выход 47%. $R_f = 0.24$ (*t*-BuOMe – *c*-Hex 1 : 1 (по объёму)). Масс-спектр, найдено: m/z 230.1776 $[M]^+$ C₁₅H₂₂N₂. Вычислено: 230.1778. Два стереоизомера (**A** (*экзо*-) : **B** (*эндо*-)) в соотношении ~

2 : 1. Спектр ЯМР ¹H (600.2 МГц, C₆D₆, δ, м.д.): 0.76 (с, 0.67 × 3H, C(3)Me фенхан – **A**), 0.83 (с, 0.33 × 3H, C(3)Me фенхан – **B**), 0.86-0.88 (д.м, 0.33 × 1H, $J = 10.3$ Гц, C(7)H фенхан – **B**), 0.90-0.96 (м, 0.67 × 1H, C(6)H фенхан – **A**), 1.00 (с, 0.33 × 3H, C(1)Me фенхан – **B**), 1.03 (с, 0.67 × 3H, C(1)Me фенхан – **A**), 1.03-1.05 (м, 0.67 × 1H, C(7)H фенхан – **A**), 1.11 (с, 0.33 × 3H, C(3)Me фенхан – **B**),

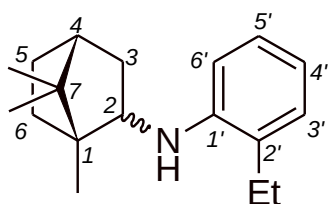
1.19 (с, $0.67 \times 3\text{H}$, C(3)Me фенхан – **A**), 1.18-1.32 (м, $0.67 \times 2\text{H}$, C(5)H фенхан, C(6)H фенхан – **A**; $0.33 \times 3\text{H}$, C(5)H фенхан, C(6)H фенхан, C(6)H фенхан – **B**), 1.34-1.37 (д.м, $0.33 \times 1\text{H}$, $J = 10.3$ Гц, C(7)H фенхан – **B**), 1.50-1.51 (м, $0.33 \times 1\text{H}$, C(4)H фенхан – **B**), 1.52-1.57 (м, $0.67 \times 2\text{H}$, C(7)H фенхан, C(5)H фенхан – **A**), 1.59-1.63 (м, $0.67 \times 1\text{H}$, C(4)H фенхан – **A**, $0.33 \times 1\text{H}$, C(5)H фенхан – **B**), 3.46 (уш.д, $0.33 \times 1\text{H}$, $J = 10.7$ Гц, C(2)H фенхан – **B**), 3.68 (уш.д, $0.67 \times 1\text{H}$, $J = 10.2$ Гц, C(2)H фенхан – **A**), 4.44 (уш.д, $0.33 \times 1\text{H}$, $J = 10.7$ Гц, C(2)NH_{экзо} – **B**), 4.56 (уш.д, $0.67 \times 1\text{H}$, $J = 10.2$ Гц, C(2)NH_{эндо} – **A**), 6.08 (д, $0.33 \times 1\text{H}$, C(3)H пиридин – **B**), 6.14 (д, $0.67 \times 1\text{H}$, C(3)H пиридин – **A**), 6.29-6.32 (м, 1H, C(5)H пиридин – **A** и **B**), 7.05-7.08 (м, 1H, C(4)H пиридин – **A** и **B**), 8.18-8.19 (м, 1H, C(6)H пиридин – **A** и **B**). ¹³C ЯМР (150.9 МГц, C₆D₆, δ, м.д.): Стереизомер **A** – 20.52 (C(1)Me фенхан), 21.67 (C(3)Me фенхан), 26.63 (C(5) фенхан), 27.58 (C(6) фенхан), 31.78 (C(3)Me фенхан), 40.20 (C(3) фенхан), 43.28 (C(7) фенхан), 49.22 (C(4) фенхан), 49.35 (C(1) фенхан), 65.86 (C(2) фенхан), 107.36 (C(3) пиридин) 112.86 (C(5) пиридин), 137.34 (C(4) пиридин), 149.10 (C(6) пиридин), 160.66 (C(2) пиридин); Стереизомер **B** – ¹³C ЯМР (150.9 МГц, C₆D₆): δ 18.73 (C(1)Me, фенхан), 24.93 (C(3)Me, ехо-, фенхан), 26.27 (C(5) фенхан), 27.79 (C(3)Me фенхан), 36.61 (C(6) фенхан), 42.46 (C(7) фенхан), 44.45 (C(3) фенхан), 49.14 (C(1) фенхан), 49.16 (C(4) фенхан), 67.38 (C(2) фенхан), 106.93 (C(3) пиридин), 112.64 (C(5) пиридин), 137.42 (C(4) пиридин), 149.10 (C(6) пиридин), 160.35 (C(2) пиридин).

3.3 Общая методика восстановления анилов с помощью ВН₃, полученного *in situ*

К раствору из 10 ммоль (+)-анила камфоры и 25 мл абсолютного ТГФ в атмосфере сухого аргона прибавляли 0.95 г (25 ммоль) NaBH₄. Далее полученную смесь обрабатывали раствором I₂ (2.54 г, 10 ммоль) в абсолютном ТГФ (25 мл) при интенсивном перемешивании. Прибавление раствора I₂ проводили по каплям при 0°C. По окончании прибавления раствора I₂ реакционную смесь перемешивали при 0°C еще один час, а после оставили на

ночь при комнатной температуре. На следующий день реакционную массу кипятили при перемешивании в атмосфере аргона 2 часа, охлаждали в бане из льда с NaCl до 0°C и обрабатывали 30 мл 6N HCl, прибавляя последнюю по каплям. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут, после чего реакционную массу доводили до комнатной температуры при пониженном давлении, доводили до сильнощелочной среды (pH~1) прибавлением 40%-ого водного NaOH, после чего отгоняли ТГФ. Остаток извлекали Et₂O (3x50 мл). Объединенные растворы целевого вещества в Et₂O промывали раствором Na₂S₂O₅ (2x50 мл), водой (2x50 мл) и сушили Na₂SO₄, после чего фильтровали и выпарили досуха. Далее путём колоночной хроматографии на силикагеле с гравитационным элюированием циклогексаном разделяли *экзо*- и *эндо*-диастереомеры целевого продукта.

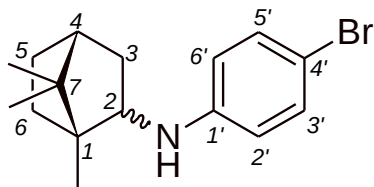
(1*R*,2*RS*,4*R*)-1,7,7-триметил-*N*-(2-этилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (44).



Методом колоночной хроматографии получили индивидуальные *экзо*- и *эндо*-диастереомеры в соотношении 1.27 : 1 (1.69 г и 1.30 г соответственно). Общий выход смеси геометрических изомеров составил 42%. *Экзо*-диастереомер (конфигурация стереогенных центров 1*R*,2*R*,4*R*) – *R*_f = 0.20 (*c*-Hex). Масс-спектр (*экзо*-форма) (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн} (%)): 257 [M] (84), 186 (90), 132 (100), 95 (67), 41 (11). Физико-химические данные *экзо*-формы полностью совпадают с приведенными выше для продукта 44. *Эндо*-диастереомер (конфигурация стереогенных центров 1*R*,2*S*,4*R*) – *R*_f = 0.11 (*c*-Hex). Масс-спектр (*эндо*-форма) (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн} (%)): 257 [M] (84), 216 (11), 186 (96), 132 (92), 95 (94), 41 (24).

(1*R*,2*RS*,4*R*)-*N*-(4-бромфенил)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (73).

Методом колоночной хроматографии получили индивидуальные *экзо*- и *эндо*-диастереомеры в соотношении 1.0 : 1.7 (0.69 г и 1.38 г соответственно). Общий выход смеси геометрических изомеров составил 61%. *Экзо*-диастереомер



(конфигурация стереогенных центров $1R,2R,4R$) – $R_f = 0.27$ (*c*-Hex). Масс-спектр, найдено: m/z 307.0929 ($C_{16}H_{22}^{79}BrNO_2$)⁺. Вычислено: 307.0930. Спектр ЯМР 1H (600.2 МГц, C_6D_6 , δ , м.д.): 0.70 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.72 (с, 3H, C(1)Me камфан), 0.81 (с, 3H, C(7)Me камфан), 0.94-1.01 (м, 2H, C(5) $H_{эндо}$ камфан, C(6) $H_{эндо}$ камфан), 1.37-1.42 (м, 1H, C(6) $H_{экзо}$ камфан), 1.37-1.41 (м, 1H, C(3) $H_{экзо}$ камфан), 1.53 (д.д, 1H, $J \sim 4.3$ и 4.3 Гц, C(4)H камфан), 1.55-1.61 (м, 1H, C(5) $H_{экзо}$ камфан), 1.61 (д.д, 1H, $J = 12.9, J = 8.4$ Гц, C(3) $H_{эндо}$ камфан), 2.96 (д.д, 1H, $J = 8.4, J = 4.7$ Гц, C(2) $H_{эндо}$ камфан), 2.96 (с, 1H, C(2)NH $_{экзо}$), 6.09-6.12 (м, 2H, C(2,6) $_{Ar}$ H), 7.22-7.25 (м, 2H, C(3,5) $_{Ar}$ H). Спектр ЯМР ^{13}C (150.9 МГц, C_6D_6 , δ , м.д.): 12.51 (C(1)Me камфан), 20.75 (C(7)Me камфан), 20.85 (C(7)Me камфан), 27.87 (C(5) камфан), 37.00 (C(6) камфан), 40.80 (C(3) камфан), 45.66 (C(4) камфан), 47.57 (C(7) камфан), 49.23 (C(1) камфан), 61.82 (C(2) камфан), 108.95 (C(4) $_{Ar}$), 115.11 (C(2,6) $_{Ar}$), 132.52 (C(3,5) $_{Ar}$), 147.63 (C(1) $_{Ar}$). Экзо-диастереомер (конфигурация стереогенных центров $1R,2S,4R$) – $R_f = 0.17$ (*c*-Hex). Масс-спектр, найдено: m/z 307.0928 ($C_{16}H_{22}^{79}BrNO_2$)⁺. Вычислено: 307.0930.

3.4 Определение противовирусной активности *in vitro*

Используемые реактивы включали в себя:

- Культура клеток MDCK, нормальный эпителий почки собаки; женская особь, коккер-спаниель (ATCC; Кат. № CCL-34);
- Вирус гриппа, штамм A/Puerto Rico/8/34 (H1N1);
- Вирус гриппа, штамм A/mallard/Pennsylvania/10218834 (H5N2);
- Вирус гриппа, штамм B/Florida/04/06;
- Полная среда альфа-MEM, содержащая 2 mM L-глутамина, 250 мг/л гентамицина, 10% эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота (Биолот);
- Физиологический раствор (0.9% раствор NaCl в дистиллированной воде, стерильный, Биолот);

- Раствор трипсина 0.1 мг/мл (Sigma);
- 3-(4,5-диметилтиазолил-2) 2,5-дифенилтетразолия бромида (ICN Biochemicals Inc., Aurora, Ohio);
- Осельтамивира карбоксилат (LaRoche, Швейцария) – препарат сравнения.

Соответствующие навески исследуемых веществ растворяли в среде альфа-МЕМ (Биолот), и из полученных маточных растворов готовили серию трехкратных разведений от 600 до 7.4 мкг/мл, которые в дальнейшем использовали в опытах.

Клетки MDCK рассеивали в 96-луночные планшеты в количестве 10^4 кл./лунку и объеме 100 мкл/лунку полной среды МЕМ. Инкубацию проводили в течение суток в CO₂-инкубаторе при 36°C в 5% атмосфере CO₂. Непосредственно перед экспериментом клетки промывали средой МЕМ, дальнейшие манипуляции проводили в бессывороточной среде.

Изучение токсичности соединений проводили на основе оценки жизнеспособности клеток при помощи реакции восстановления тетразолиевого красителя МТТ (3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия бромид) клетками в культуре, интенсивность которой отражает степень жизнеспособности клеток в результате восстановления красителя митохондриальными и частично цитоплазматическими дегидрогеназами [113].

Исследуемые вещества в диапазоне концентраций 4-300 мкг/мл, растворённые в среде для культивирования клеток, вносили в лунки планшета в объёме 200 мкл и инкубировали в течение 72 часов при 36°C в атмосфере 5% CO₂. По истечении срока инкубации клетки промывали средой МЕМ и в лунки планшетов добавляли по 100 мкл раствора (0.5 мг/мл) 3-(4,5-диметилтиазолил-2) 2,5-дифенилтетразолия бромида на среде для клеток. Клетки инкубировали при 36°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 2 ч и промывали в течение 5 минут физиологическим раствором. Осадок растворяли в 100 мкл ДМСО на лунку, после чего оптическую плотность измеряли с помощью планшетного анализатора Multiscan FC (Thermo Scientific) при длине волны 540 нм. На

основании полученных данных рассчитывали 50% цитотоксическую концентрацию (CC_{50}), т.е. концентрацию соединения, снижающую оптическую плотность в лунках вдвое по сравнению с контрольными клетками без препаратов.

Исследуемые образцы в объеме 100 мкл вносили в лунки планшетов с монослоем клеток MDCK. Планшеты с клетками инкубировали в атмосфере 5% CO_2 при 36°C в течение 1 ч. После этого в лунки вносили по 0.1 мл вируса (m.o.i. 0.01) в среде альфа-MEM и инкубировали в течение 48 часов в атмосфере 5% CO_2 при 36°C. По истечении срока инкубации клетки промывали средой MEM и проводили анализ жизнеспособности клеток, как описано выше. На основании полученных данных рассчитывали значение 50% ингибирующей концентрации (IC_{50}) – той концентрации соединения, которая приводила к 50% снижению цитодеструктивного действия вируса.

Расчет значений 50% цитотоксической концентрации (CC_{50}) и 50% эффективной концентрации (IC_{50}) проводили при помощи пакета программ GraphPad. За рабочую модель для анализа принимали 4-параметрическое уравнение логистической кривой (пункты меню «Нелинейная регрессия» – «логарифм ингибитора – ответ»). На основании полученных данных для каждого соединения и каждого вируса рассчитывали индекс селективности (SI) – отношение CC_{50} к IC_{50} . Перспективными считали соединения, чей индекс селективности составлял 10 и выше [114].

3.5 Определение антибиотической активности *in vitro*

Были использованы следующие тест-культуры: грамположительные бактерии - коллекционная культура *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, чувствительная к антибиотикам, и два клинических изолята - штамм *Staphylococcus aureus* 5 (MRSA), устойчивый к пенициллинам, цефалоспорином, эритромицину и ряду других антибиотиков, а также штамм *Enterococcus faecium* 569, резистентный к цефалоспорином, гентамицину, доксициклину и ванкомицину. Представителями грамотрицательных бактерий

были штаммы *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella choleraesuis* ATCC 14028 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, обладающие множественной лекарственной устойчивостью (MDR), т.е. проявляющие резистентность ко многим антибиотикам, в частности, к карбенициллину, гентамицину, нитрофурану, имипенему и хлорамфениколу. Кроме того, тестирование проводилось в отношении грибов – дрожжевой культуры *Candida albicans* ATCC 14053 и культуры несовершенного гриба *Aspergillus niger* ATCC 16404.

Определение способности соединений к ингибированию биосинтеза стеролов и выявление у них потенциальных противоопухолевых свойств проводили в бактериальной модели *Halobacterium salinarum*, специально разработанной для поиска ингибиторов биосинтеза стеролов и противоопухолевых антибиотиков [94-96].

Микробные культуры выращивали на плотных питательных средах, что требовалось для их поддержания, а также для получения посевного материала, необходимого для постановки экспериментов. Бактериальные культуры выращивали на триптиказо-соевом агаре (Trypticase Soy Agar, BBL), для культивирования *Enterococcus faecium* и *Pseudomonas aeruginosa* использовали Колумбийский агар (Columbia Agar Base, BBL). Дрожжи *Candida albicans* выращивали на агаре Сабуро (пептон – 10 г, глюкоза – 40 г, агар – 20 г, дист. вода – 1 л, pH 6.0), грибную культуру *Aspergillus niger* - на картофельно-глюкозном агаре (картофель – 200 г, глюкоза – 20 г, агар – 15 г, дист. вода – 1 л, pH 5.5 – 6.0). Применяемые среды готовили из соответствующих ингредиентов и стерилизовали автоклавированием в течение 30 мин при 110°C, при 0.5 атм.

Определение антимикробной активности тестируемых соединений проводилось в жидких питательных средах. Антибактериальное действие оценивали в среде Мюллер-Хинтон, антифунгальное действие - в среде RPMI 1640 с L-глутамином, без бикарбоната натрия, которую готовили из сухой среды (ICN Biomedicals Inc., Ohio, USA) путем разведения в дистиллированной воде, последующего забуферивания с использованием 0.165 М морфолинпропансульфоновой кислоты (MOPS; ACROS ORGANICS, New

Jersey, США) и доведения pH среды до 7.0 с помощью 1 н раствора NaOH. Стерилизацию проводили фильтрацией под давлением через фильтры Sterivex-GV 0.22 мкм (Millipore, США).

Для постановки эксперимента требовалось получение посевного материала, которым служили клетки культур, выращенных на соответствующих плотных питательных средах. У грамположительных, грамотрицательных бактерий, а также дрожжей *S. albicans* с этой целью применяли суточные культуры, выращенные при 36°C, у грибов *A.niger* – культура, выращенная при 28°C в течение 7 суток, проявившая обильное спороношение. Приготовление суспензий бактериальных и дрожжевых клеток, а также приготовление суспензии спор *A.niger* проводили в стерильном изотоническом растворе NaCl, доводя плотность суспензий до определенных значений.

Плотность суспензий бактерий доводили до 0.5 по стандарту МакФарланда ($1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл). Затем полученный инокулят разводили до концентрации 5×10^5 КОЕ/мл бульоном Мюллера-Хинтон и использовали в течение 15 минут после приготовления. Чистоту бактериальных штаммов контролировали путем посева на селективные среды и последующего микроскопирования¹⁷.

Оптическую плотность суспензии дрожжей контролировали спектрофотометрически, добиваясь $D = 0.11$ при длине волны 530 нм. Такую суспензию дрожжевых клеток разводили 1:1000 стандартной средой (RPMI 1640) для получения суспензии инокулята, содержащего двукратную, по сравнению с опытом, концентрацию клеток. Конечная концентрация дрожжевых клеток в опыте составляла $1-5 \times 10^3$ клеток/мл.

Суспензию спор грибов доводили до оптической плотности 0.09 – 0.11 и разводили стандартной средой (RPMI 1640) в 100 раз. Конечная концентрация спор грибов в опыте составляла $0.4-5 \times 10^4$ клеток/мл. Количество клеток в инокуляте проверяли путем посева на агар Сабуро и подсчета выросших колоний [89-91].

Для оценки биологической активности испытуемых соединений их растворяли в ДМСО в исходной концентрации 6.4 мМ, после чего готовили серию двукратных разведений этих препаратов в том же растворителе вплоть до концентрации соединений 12.5 мкМ. После переноса указанных растворов в жидкую питательную среду и внесения посевного материала, происходило их разведение в 100 раз, а концентрация растворителя (ДМСО) снижалась до 1%. При этом конечная концентрация препаратов оказывалась в диапазоне от 64 до 0.125 мкМ.

Эксперименты по оценке антибиотической активности тестируемых препаратов проводили с использованием микрометода в стерильных 96-луночных плоскодонных планшетах¹⁸⁻²⁰. Объем проб в эксперименте составлял 200 мкл.

Постановка эксперимента. На предварительном этапе серии разведений каждого соединения, приготовленные в 100% ДМСО, разводили стандартной используемой для опыта жидкой питательной средой в 10 раз, после чего полученные разведения, содержащие 10% ДМСО, уже могли быть использованы для постановки эксперимента.

В ячейки опытных 96-луночных планшетов вносили по 80 мкл жидкой питательной среды, добавляли по 20 мкл растворов тестируемых препаратов из предварительно подготовленных серий разведений с 10% ДМСО. При этом происходило 5-кратное разведение, а содержание растворителя снижалось до 2%. После добавления по 100 мкл раствора инокулята тест-культуры происходило дальнейшее 2-кратное разведение и конечная концентрация препаратов в опыте достигала от 64 до 0.125 мкМ (ДМСО 1%).

Препаратами сравнения для оценки антимикробного действия тестируемых препаратов служили левофлоксацин («Белмедпрепараты РУП», Беларусь) (в отношении бактерий) и амфотерицин В (Sigma, США) (в отношении дрожжей и грибов).

Каждый препарат в эксперименте присутствовал не менее, чем в трех повторах. В панель эксперимента в качестве контроля включали лунки, не содержащие тестируемых препаратов или растворителя.

Планшеты инкубировали при 35°C (для бактерий 36°C). Оценку роста проводили визуально. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) определяли как минимальную концентрацию препарата, полностью предотвращающую рост тест-организма. МПК препаратов в отношении бактериальных культур и дрожжевой культуры *C. albicans* считывали через 24 час, для *A.niger* через 48 час культивирования.

В работе использовали одноразовые стерильные 96-луночные планшеты («Пан-Эко», Россия), пластиковые чашки Петри, пластиковые стерильные пипетки, пробирки («Пан-Эко», Россия), одноканальные и многоканальные дозаторы («Ленпипет», Россия), фильтры Sterivex-GV 0.22 мкм («Millipore», США).

Исследование биологических свойств соединений с помощью тест-системы, основанной на использовании *Halobacterium salinarum*, проводили, как описано ранее [94, 95]. Культуру *H.salinarum* ATCC 29341 выращивали в жидкой питательной среде следующего состава (в %): NaCl - 18.0, MgSO₄·7H₂O -0.1, K₂HPO₄ -0.1, дрожжевой экстракт -1.0, pH 7.0-7.2. Культивирование проводили в стерильных 96-луночных полистироловых планшетах с круглым дном, предназначенных для проведения иммунологических реакций («Медполимер», Россия) Объем питательной среды в каждой лунке (пробе) составлял 150 мкл. Инкубирование проводили в термостате при 37°C в течение 5-22 суток. Для предотвращения высыхания проб в термостате создавали условия повышенной влажности.

В качестве посевного материала использовали культуру *H. salinarum*, выращенную на агаризованных (2%) питательных средах в течение 1 недели. Клетки суспендировали в жидкой питательной среде с использованием вибратора «Вортекс ELMi» (Латвия) и разводили питательной средой до нужного объема. Начальная оптическая плотность посевного материала,

контролируемая в микрокалориметре МКМФ-1 (Россия), составляла 0.005 – 0.015 (в 1 см кюветах при 570 нм), что соответствовало начальной концентрации клеток в эксперименте в пределах 5×10^4 - 2×10^5 КОЕ/мл.

Исследуемые соединения для оценки их биологической активности растворяли в ДМСО в исходной концентрации 6.4 мМ, после чего готовили серию двукратных разведений этих препаратов в том же растворителе вплоть до концентрации соединений 12.5 мкМ. Препарат в каждой концентрации вносили в 2-3 повторах. При внесении в каждую ячейку препарата из расчета 3 мкл на 150 мкл среды конечное содержание этанола в эксперименте не превышало 2%, а конечная концентрация препаратов оказывалась в диапазоне от 64 до 0.125 мкМ.

Каждый препарат в эксперименте присутствовал не менее, чем в трех повторах. В качестве контроля включали лунки, не содержащие тестируемых веществ или растворителя. Препаратом сравнения служил ловастатин («MSD», США).

Используемый в тест-системе препарат лактона *D,L*-мевалоновой кислоты («Sigma», США) подвергали сапонификации - выдерживали в слабо щелочной среде для получения кислотной формы: 1 М раствор лактона в 0.1 н NaOH инкубировали при 50°C в течение 2 часов, либо при 37°C в течение 4 часов. Препарат мевалоновой кислоты вносили в конечной концентрации 3 мМ непосредственно в питательную среду в начале культивирования.

Выращивание *H. salinarum* проводили до оптической плотности 0.20-0.30. Рост культуры контролировали с использованием микроплейтфотометра вертикального сканирования ИФКО-2 (Латвия) после перемешивания содержимого лунок, а также визуально. В последнем случае рост клеток культуры наблюдался в виде плотного осадка красного цвета на дне лунки. О наличии у испытуемых соединений способности к ингибированию биосинтеза стеролов судили по подавлению роста культуры.

Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) определяли как минимальную концентрацию тестируемого соединения, полностью

предотвращающую рост микробной культуры (МПК₁₀₀), а также как минимальную концентрацию, при которой происходило подавление роста культуры на 50% (МПК₅₀).

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием компьютерных программ Statgraf и Microsoft Excel, рассчитывая средние арифметические значения, доверительные интервалы и стандартное отклонение. Достоверность различий между средними величинами оценивали с использованием t-критерия Стьюдента ($P < 0,05$).

3.6 Определение психотропной активности *in vivo*

Все исследования биологической активности выполнялись в соответствии с требованиями действующего руководства, в соответствии со ст. 11 ФЗ 61 от 12.04.2010 г. и согласно требованиям ЕАЭС.

Исследование психотропной активности выполнено на крысах-самцах линии Wistar возрастом 20-22 недели, массой 300-350 г. и на мышах 12 недель массой 24-28 г. Лабораторные животные получены из специализированного питомника «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область, Чеховский район, р. п. Столбовая). Условия содержания лабораторных животных соответствовали всем требованиям лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», [ГОСТ 33044–2014]; Межгосударственный стандарт Принципы надлежащей лабораторной практики. – М.: Стандартинформ, 2015. – 11 с.) и в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 №51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»).

После поступления животных в виварий Научного центра инновационных лекарственных средств Волгоградского государственного

медицинского университета они проходили 14-ти дневный карантин. Животные имели свободный доступ к пище (гранулированный корм ГОСТ Р 51849–2001, ООО «Лабораторкорм», Москва, Россия) и воде (ГОСТ «Вода питьевая» 2874–82 и СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения»). Крысы содержались в пластиковых клетках (545×395×200 мм, Тип: Т/4В, ООО «МЭСТ», г. Москва), при температурном режиме 20-22°C, относительной влажности 40–60%. В качестве подстила использовались мягкие древесные стружки. Световой режим составлял 12 ч света и 12 ч темноты. Соединения тестировались на животных в эквивалентных дозах, взятых пропорционально молекулярной массе вещества: 1/100, 1/30 и 1/10 от молекулярной массы (таблица 10).

Для оценки психофизиологического состояния животных использовали общепринятые тесты «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Распознавание нового объекта» (РНО), «Тест экстраполяционного избавления» (ТЭИ), «Питьевой конфликтный тест Фогеля» (Vogel), «Подвешивание мышей за хвост» (ПМХ) и «Подвешивание на горизонтальном верёвочном канате» (Канатик).

Двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных оценивали в тесте ОП. Установка для теста «Открытое поле» для крыс представляет собой круглую площадку диаметром 97 см ограниченную бортами высотой 40 см, разделенную разметкой на 25 равных секторов, на пересечении которых находятся 16 отверстий (диаметром 2 см). Установка освещается равномерным светом (400 люкс). Для очистки установки и снижения влияния на поведение посторонних запахов (вследствие пребывания предыдущего животного) перед каждым тестированием установка протирается последовательно салфеткой, смоченной водой, после этого, салфеткой, смоченной 5% раствором спирта и сухой ветошью. Следующее животное тестируется после полного высыхания поверхности установки.

После помещения тестируемого животного в центр установки в течение 3-х минут регистрировали следующие показатели: количество пересеченных квадратов (спонтанная двигательная активность), суммарное количество стоек и обследованных отверстий-норок (ориентировочно-исследовательская активность), а также количество пересечений центральных квадратов установки [115].

Для оценки анксиолитической активности исследуемых соединений используется тест «Приподнятый крестообразный лабиринт», который позволяет оценить уровень тревожности животных.

Установка ПКЛ состоит из крестообразно расходящихся от центральной площадки (10×10 см) под прямым углом 4-х рукавов размерами 50×14 см каждый: два противоположных, открытых, без стенок (высота бортика 1 см) и два закрытых, темных, огороженных по бокам стенками высотой 30 см. Крестообразная арена лабиринта устанавливается на тележку со стопорами, обеспечивающую подъем арены на высоту 55 см. Установка освещается равномерным светом (400 люкс). Перед посадкой следующего животного установка обрабатывалась так же, как обрабатывалось «Открытое поле».

При посадке животных на центральную, ярко освещённую, приподнятую площадку мы создаём для них аверсивную среду, из которой они стремятся перейти в более комфортный закрытый рукав. После ознакомления с закрытым рукавом, которых для них опасности не несёт, срабатывает рефлекс любопытства и оценки возможной опасности в других зонах крестообразного лабиринта.

Тестируемое животное помещается на центральную площадку ПКЛ головой к открытому рукаву и в течение 3-х минут регистрируются параметры поведения грызунов в условиях переменной стрессогенности (при свободном выборе комфортных условий): латентный период выхода с центральной площадки в какой-либо рукав, количество заходов и время пребывания в открытых рукавах - потенциально стрессогенную зону установки, частота заходов и время пребывания животных в закрытых рукавах, сумма переходов

между рукавами установки. Время выхода с центральной площадки (латентный период) может трактоваться как показатель скорости принятия решения, помимо этого центральная зона ПКЛ так же является освещенным пространством, и время нахождения в ней суммируется со временем в открытых рукавах [116].

Когнитивную функцию оценивали с помощью теста «Распознавание нового объекта» («Спонтанное распознавание нового объекта»). Тест построен на новизне и любопытстве животных и состоит из двух сессий: обучение и воспроизведение. В сессии обучения в домашнюю клетку без верхней сетки помещают два одинаковых предмета на расстоянии в 10 см друг от друга и 10 см от каждой из стенок ящика, и животное исследует ящик и предметы, в нем находящиеся, в течение 3-х минут. При этом регистрируется время, связанное с исследованием каждого предмета. После обучения животные помещаются в домашние клетки. В сессии воспроизведения через 1 час после обучения животных повторно помещали в домашнюю клетку без верхней сетки, но один из предметов заменяли новым. Предметы отличаются формой, цветом и текстурой, но примерно одного размера. Посаженное в клетку животное свободно исследует предметы и окружающую среду в течение 3-х минут. Животное считает новый объект интереснее старого, памятный след о котором позволяет уделять новому объекту (предпочтение новизны) больше внимания. Время, проведенное на исследование каждого предмета, фиксируется. После каждого теста ящик обрабатывается 5% раствором спирта. Время исследования объектов представлено в секундах. Тест РНО отражает состояние эпизодической памяти [117].

Для оценки когнитивных функций в стрессовых условиях использовали «Тест экстраполяционного извлечения». Установка для ТЭИ представляет собой цилиндрическую емкость (высота 40 см, диаметр 35 см), в которую до определенного уровня наливается вода температурой 18 – 19 °С. В центре емкости вертикально закреплен цилиндр, нижняя часть которого опущена в воду на 2,5 см. Тест проводится в 3 этапа: обучение, первое воспроизведение

и второе воспроизведение. На этапе «обучения» животное помещается хвостом вниз во внутренний цилиндр и в течение 3-х минут оно должно решить задачу: поднырнуть под край цилиндра, после чего оно извлекается из установки. Спустя 24 часа, при первом воспроизведении исключаются животные, которые не смогли в течение 3-х мин решить «экстраполяционную задачу». «Воспроизведение №2» проводится через 24 ч после первого воспроизведения, то есть через 48 часов после обучения.

В тесте ТЭИ фиксируются следующие показатели: латентный период (ЛП) подныривания, время иммобилизации, число прыжков (стремительных движений телом вверх). Более короткое время, затраченное на решение задачи ТЭИ животных одной группы, получавших исследуемое вещество, по сравнению с животными контрольной группы, расценивается, как лучшее запоминание и выполнение стратегии избавления от авersive среды. Повышение латентного периода подныривания, трактуется как потеря (забывание) животным навыка активного избавления от авersive среды [118].

Наличие миорелаксирующего действия оценивали по результатам теста «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате». Для проведения теста нейлоновый веревочный канат диаметром 0,5 см располагается горизонтально на высоте 95 см от поддона клетки, заполненной на 5 см слоем стружки. Передние лапы животного помещают на канат и отпускают задние конечности. Фиксируется время удержания крысы на веревочном канате. Для каждой крысы проводили 3 повторные посадки с разрывом в 10 сек. Длительность удержания суммировалась. Большее время удержания на канатике в сравнении с таковой у животных контрольной расценивается как повышение силы и отсутствие миорелаксирующего действия, и наоборот меньшее время удержания на канатике свидетельствует о снижении силы и/или миорелаксирующем действии исследуемого вещества [118].

«Питевой конфликтный тест Фогеля» основан на утолении жажды и избегании наказания. Используется для определения анксиолитического

действия исследуемых веществ. Животное лишается приёма воды в течении 18 часов. Через 18 часов в камеру подают поилку, к которой подходят животные для взятия воды, но при этом получают слабый электрический удар. Регистрируется количество подходов животных контрольной группы, получавших за 60 минут до тестирования физиологический раствор или исследуемые вещества. Под влиянием веществ с анксиолитическим действием животные делают больше подходов к поилке для взятия воды [118].

Тест «Подвешивание мышей за хвост» – классический тест для определения антидепрессивного действия веществ. Установка для выполнения теста – прямоугольная камера высотой 46 см и шириной 30 см. При проведении теста животное липкой лентой подвешивали за 1/3 хвоста на высоте 10-15 см от земли. Продолжительность наблюдения составляет 6 минут. Оценивается продолжительность иммобилизации (поведение отчаянья, животное не совершает двигательных движений, просто свисает вниз) в секундах. Учитывается суммарная продолжительность иммобилизации на протяжении 6 минут тестирования. Если животное взбирается по хвосту, то оно исключается из эксперимента. При проведении теста использовали видеофиксацию проведения тестирования, что дает возможность наблюдать за животным, находясь вне поля его зрения, а также возможность осуществлять дополнительный анализ поведения животного по видеозаписи [118].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m); данные на рисунках представлены в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критериев Шапиро-Уилка и Данна, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

3.7 Приготовление ФПК с предложенным УФ-абсорбером и 3D-печать изделий по технологии DLP

Модельная ФПК состояла из олигокарбонатметакрилата ОКМ-2 (бис-(метакрилоксиэтиленкарбонат)-диэтиленгликоля, «Поликетон», Россия),

фотоинициатора bis-acylphosphine oxide (BAPO) (фенилбис(2,4,6-триметилбензоил)-фосфиноксид, Omnirad 819, IGM Resins, Нидерланды), в качестве сравнительного образца УФ-абсорбера использовали производное триазола (далее триазол) (2-(2-гидрокси-5-метилфенил)бензотриазол, Токуо Chemical Industry Co., Япония). Для определения теоретического теплового эффекта термическую полимеризацию инициировали очищенным перекристаллизацией пероксидом бензоила («Вектон», Россия). Растворителем при УФ-спектроскопии служил циклогексан марки х.ч. («Вектон», Россия). Экспериментально определенные концентрации BAPO и УФ-абсорберов, позволяющие осуществлять 3D-печать при одинаковых настройках принтера, составили 1.0 и 0.5% от массы олигомера соответственно.

ФПК получали смешением ингредиентов, смеси выдерживали при температуре 50°C в течение 1–3 ч до формирования гомогенных растворов. Характеристические параметры процесса полимеризации полученных ФПК определялись в соответствии с ГОСТ Р 56755-20151 (ISO 11357-5) на дифференциальном сканирующем калориметре DSC 204 F1 Phoenix (Netzsch, Германия) с компрессорной системой охлаждения и приставкой УФ-облучения OmniCure S2000, оснащенной светофильтром, пропускающим в области 400–500 нм; при мощности облучения 1 Вт/см² в стандартных алюминиевых тиглях. Суммарный поток инертного газа (аргона) составлял 90 мл/мин.

Теоретический тепловой эффект полимеризации, значение которого использовалось для расчета степени превращения, определяли с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) в динамическом режиме (режиме сканирования по температуре), нагревая навеску олигомера ОКМ-2, содержащего растворенный пероксид бензоила (0.5%), до 170°C при скорости 5°C/мин. Среднее из 5 измерений составило 271.7 Дж/г, что достаточно хорошо согласуется с расчетными данными (271.0 Дж/г) на базе известных для метакрилатов тепловых эффектов [119]. Тепловые эффекты фотополимеризации определяли, выполняя два измерения, эквивалентные по

условиям засветки образца, и вычитая затем второе измерение из первого. Аналогичный метод расчета использовался в [120].

Все образцы печатали на 3D-принтере MiniCube ULTRA («Миникуб», Россия) оснащенном светодиодным источником излучения 405 нм. Подготовка и слайсинг заданий для печати осуществлялась в специализированном программном обеспечении MiniCube Studio. Заданная толщина слоя составляла 0.03 мм, количество слоев с учетом поддержек 2375. Образцы после печати отмывали изопропанолом, удаляли поддержки механическим путем, затем сушили при комнатной температуре в течение 30 мин. Дополимеризацию осуществляли при 60°C в течение 60 мин с каждой стороны на установке FormCure (Formlabs, США), снабженной светодиодами с длиной волны излучения 405 нм. УФ-спектры снимали на приборе UV-2600 (Shimadzu, Япония) в стандартных кварцевых кюветах с длиной оптического пути 10 мм.

Интенсивность светодиодного источника 3D-принтера на дне стандартного контейнера измеряли с помощью УФ-радиометра UVpad E (Opsytec Dr. Gröbel, Германия).

Линейную точность при печати оценивали по ГОСТ Р 59586-20212 (ISO 52902:2019).

Для определения количества гель-фракции проводили экстракцию кипящим толуолом в течение 24 ч с использованием аппарата Сокслета.

Прочностные характеристики образцов определяли с использованием универсальной испытательной машины Zwick Z5.0 (Zwick/Roell, Германия) в соответствии с ГОСТ 34370-20173 (ISO 527-1:2012): образца типа 4 (ГОСТ 11262-20174 (ISO 527-2:2012)) при скорости 100 мм/мин; образца типа брусок $80 \times 10 \times 4$ мм (ГОСТ 4648-20145 (ISO 178:2010)) — при скорости 2 мм/мин.

Определение деформационной теплостойкости (heat deflection temperature, HDT) проводили в соответствии с ГОСТ 12021-20176 (ISO 75-2:2013) на приборе Gotech HDT-HV-2000-3 (Gotech Inc., Китай), образец — брусок $80 \times 10 \times 4$ мм, скорость нагрева 2°C/мин, изгибающее напряжение 0.45 и 1.8 МПа.

Твердость по Шору Д измеряли в соответствии с ГОСТ 24621-20157 (ISO 868:2003) портативным твердомером TH210 (Time Group Inc., Китай).

3.8 Оценка стабилизирующей активности разработанных N-арилзамещенных камфан- и фенхан-2-аминов

Вулканизационные характеристики изучали с помощью безроторного реометра «MonTech MDR 3000 Professional» по ГОСТ Р 54547-2011 при температуре 140-150°C.

Физико-механические свойства резин определяли на испытательной машине «Zwick/Roell 5 kN Zwicki», скорость испытания 500 мм/мин по ГОСТ 270-75.

Твердость вулканизатов измеряли аналоговым твердомером Zwick\Roell в соответствии с ГОСТ 263-75.

Оценку стойкости резин к термическому старению в воздушной среде проводили в соответствии с ГОСТ 9.024-74 при температурах: 125°C в течение 72 ч, 100°C в течение 168 ч и в 80°C в течение 168 ч.

Натурные испытания образцов резин на территории испытательной станции Кон Зо (Хошимин, Вьетнам) проводили на растянутых с помощью трубочин образцах в виде полосок, вырубленных вдоль направления каландрового эффекта размером 10 × 120 мм. Стандартные пластины 120 × 140 мм и шайбы диаметром 60 мм и толщиной 8 мм подвергали экспозиции в недеформированном состоянии. Образцы размещали на открытой площадке с травяным покрытием на стендах, ориентированных под углом 45° к югу. Микробиологическую стойкость резин оценивали по изменению свойств резин после длительной экспозиции на микологических площадках, размещенных на испытательной станции.

Спектральные характеристики в инфракрасном диапазоне исследовали с помощью ИК Фурье-спектрометра «ФТ-801 Simex» с использованием универсальной приставки НПВО, укомплектованной элементом из алмаза. Полученные спектры обрабатывали в программном обеспечении ZaiR 3.5.

Индекса окисления (OI) определяли в соответствии со стандартом ASTM F2102-13 по определению.

Термогравиметрические и дифференциальные термогравиметрические кривые были получены на дериватографе Q-1500D системы Paulik-Paulik-Erdey с термопарой при нагревании образцов в керамических тиглях от комнатной температуры до 1000°C на воздухе при скорости нагревания 5°C в минуту. Масса навески образца составляла 100-120 мг.

Квантовохимические расчеты производили с использованием программного обеспечения программного обеспечения HyperChem v. 8.0 (HyperChem for Windows AC Release 8.0. HyperCube Inc. 2007 s/n 12-800-1501700060).

Характеристическую вязкость толуольных растворов каучука определяли на вискозиметре типа Уббелоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые предложено использование комплекса $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$ для получения анилов пространственно-затрудненных кетонов и продуктов их восстановления, обладающих совокупностью ценных практических свойств.

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- $\{[(1R,2EZ,4S)$ -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- $\{[(1R,2RS,4R)$ -камфан-2-ил]амино $\}$ пиридин показал высокую активность в исследованиях противомикробной активности *in vitro* и может представлять интерес в качестве потенциального противоопухолевого средства; *N*- $[(1R,2R,4R)$ -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 более безопасную альтернативу существующим компонентам резиновых смесей, повышающих их термоокислительную стабильность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yao, H. The structural modification of natural products for novel drug discovery. / H. Yao, J. Liu, S. Xu [et al.] *Expert Opinion on Drug Discovery*. – 2016. № 2. – P. 121-140. DOI: 10.1080/17460441.2016.1272757.
2. Zhu, Y. Sustainable polymers from renewable resources. / Y. Zhu, C. Romain, C. Williams // *Nature*. – 2016. № 7633. – P. 354-362. DOI: 10.1038/nature21001.
3. Zielińska-Błajet, M. Monoterpenes and their derivatives – recent development in biological and medical applications / M. Zielińska-Błajet, J. Feder-Kubis // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. № 19. – P. 1-38. DOI: 10.3390/ijms21197078.
4. Salakhutdinov, N. F. Monoterpenes as a renewable source of biologically active compounds / N. F. Salakhutdinov, K. P. Volcho, O. I. Yarovaya // *Pure and Applied Chemistry*. – 2017. – Vol. 89, No. 8. – P. 1105-1117.
5. Koziół A. An Overview of the Pharmacological Properties and Potential Applications of Natural Monoterpenes / A. Koziół, A. Stryjewska, T. Librowski [et al.] *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2014. № 14. – P. 1156–1168. DOI: 10.2174/1389557514666141127145820.
6. Koziół A. Synthesis of nitrogen-containing monoterpenoids with antibacterial activity / A. Koziół, E. Grela, K. Macegoniuk [et al.] *Natural Product Research*. – 2020. № 8. – P. 1074–1079. DOI: 10.1080/14786419.2018.1548456.
7. Guimarães A. G., Quintans J. S., Quintans-Junior L. J. Monoterpenes with Analgesic Activity—A Systematic Review // *Phytotherapy Research*. 2012. Vol. 27. No. 1. pp. 1-15.
8. de Cássia da Silveira e Sá R., Andrade L., De Sousa D. A Review on Anti-Inflammatory Activity of Monoterpenes // *Molecules*. 2013. Vol. 18. No. 1. pp. 1227-1254.
9. Marmulla R., Harder J. Microbial monoterpene transformations - a review // *Frontiers in Microbiology*. 2014. Vol. 5. P. 1–14.

10. Chen W., Vermaak I., Viljoen A. Camphor—A Fumigant during the Black Death and a Coveted Fragrant Wood in Ancient Egypt and Babylon—A Review // *Molecules*. 2013. Vol. 18. No. 5. pp. 5434-5454.
11. Ravid U. et al. Chiral gc analysis of enantiomerically pure fenchone in essential oils // *Flavour and Fragrance Journal*. 1992. Vol. 7. No. 3. p. 169-172.
12. Camphor: Synthesis, reactions and uses as a potential moiety in the development of complexes and organocatalysts / Al. H. S. Mahdy, S. E. Zayed, A. M. Abo-Bakr, E. A. Hassan // *Tetrahedron*. – 2022. – Vol. 121. – P. 132913.
13. Залевская, О. А. Терпеновые лиганды в координационной химии: синтез металлокомплексных соединений, стереохимия, каталитические свойства, биологическая активность / О. А. Залевская, Я. А. Гурьева, А. В. Кучин // *Успехи химии*. – 2019. – Т. 88, № 10. – С. 979-1012.
14. Гурьева, Я. А. Биологически активные комплексы палладия(II), цинка(II) и меди(II) с терпеновыми лигандами – потенциальные лекарственные препараты / Я. А. Гурьева, О. А. Залевская, А. В. Кучин // *Координационная химия*. – 2023. – Т. 49, № 10. – С. 603-623.
15. Page, P. C. B. Asymmetric electrophilic amination of various carbon nucleophiles with enantiomerically pure chiral N-H oxaziridines derived from camphor and fenchone / P. C. B. Page, C. Limousin, V. L. Murrell // *Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – Vol. 67, No. 22. – P. 7787-7796.
16. Яровая, О. И. Моно- и сесквитерпены в качестве стартовой платформы для создания противовирусных средств / О. И. Яровая, Н. Ф. Салахутдинов // *Успехи химии*. – 2021. – Т. 90, № 4. – С. 488-510.
17. Пат. 2211629 US, МПКС08К5/29 Age resistor / Winfield S.; заявл. 09.07.1936; опубл. 13.08.1940; заявитель Wingfoot Corporation.
18. Синтез и исследование каркасных азометиновых соединений в качестве ингредиентов резиновых смесей / В. Г. Кочетков, В. В. Бурмистров, В. С. Дьяченко [и др.] // *Журнал прикладной химии*. – 2020. – Т. 93, № 6. – С. 802-808.

19. Camphor-based symmetric diimines as inhibitors of influenza virus reproduction / A. S. Sokolova, O. I. Yarovaya, D. V. Korchagina [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol. 22, No. 7. – P. 2141-2148.
20. Пат. 1302373 FR, C07C233/02, C07D295/16 Composés de la série de la diphénylamine et de la phénylbornylamine et leur préparation / Schmitt J.; заявл. 29.09.1960; опубли. 31.08.1962; заявитель Clin-Byla.
21. Пат. 6720338 US, A61K31/18; C07D239/26; C07D249/04; A61K31/445; C07D211/32 N-acylsulfonamide apoptosis promoters / Augeri D.J.; Baumeister S.A.; Bruncko M. [et al.]; заявл. 20.09.2001; опубли. 13.04.2004; заявитель ABBOTT LABORATORIES.
22. Direct Reductive Amination of Camphor Using Iron Pentacarbonyl as Stoichiometric Reducing Agent: Features and Limitations / O. I. Afanasyev, A. R. Fatkulin, D. Chusov [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 2020, No. 39. – P. 6289-6294.
23. Discovery of a new class of antiviral compounds: Camphor imine derivatives / A. S. Sokolova, O. I. Yarovaya, A. V. Shernyukov [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 105. – P. 263-273.
24. Reddelien, G. Über Kondensationsprodukte zwischen Anilin und hydro-aromatischen Ketonen. (Studien über Zinkchlorid als Kondensationsmittel, V) / G. Reddelien, O. Meyn // *Chemische Berichte*. – 1920. – Vol. 53. –p. 345-354.
25. Lipp P., Stutzinger G. Racemisierungs-Erscheinungen am Camphen und ihr Reaktions-Mechanismus (I. Mitteil.) // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*. 1932. Vol. 65. No. 2. pp. 241-248.
26. Rosser C. M., Ritter J. J. Dehydrogenation and Dealkylation of Some Secondary and Tertiary Amines with Sulfur // *Journal of the American Chemical Society*. 1937. Vol. 59. No. 11. pp. 2179-2181.
27. Nouveaux composés doués d'activité anti-fibrilante dérivant de la phényl-(hydroxy-2 phényl)-amine et de 1' ({hydroxy-2 phényl)-amino]-exo-2 bornane / Schmitt J., Suquet M., Callet R., Raveux G. // *Bulletin de la Société Chimique de France*. – 1962. – Vol. 2. – p. 444-455.

28. Westheimer F., Taguchi K. Catalysis by molecular sieves in the preparation of ketimines and enamines // *Journal of Organic Chemistry*. – 1971. – Vol. 36. No. 11. – p. 1570-1572.
29. Roelofsen D. P., van B. The synthesis of enamines and ketimines using molecular sieves // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. 2010. Vol. 91. No. 5. pp. 605-610.
30. Giumanini A. G. Amines as Dehalogenating Agents, III The Fate of N,N-Dimethylaniline in the Reductive Dehalogenation of 3-Bromocamphor/ Giumanini A. G., Musiani M. M. // *Zeitschrift fur Naturforschung - Section B Journal of Chemical Sciences*. – 1977. – Vol. 32. No. 11. – p. 1314-1324.
31. Delogu G. et al. Chiral variants of arylalkyl sulfur reagents. (R)-camphor ketimines of ogiovanna aminothioethers and oxides // *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*. – 1990. – Vol. 47. №. 3-4. – p. 417-425.
32. Cain C. M. et al. Asymmetric deprotonation of prochiral ketones using chiral lithium amide bases // *Tetrahedron*. 1990. Vol. 46. No. 2. pp. 523-544.
33. Strekowski L. et al. Further studies on the cyclization of aromatic azomethines ortho-substituted with a trifluoromethyl group: synthesis of 2,4-di- or 2,3,4-trisubstituted quinolines // *Journal of Organic Chemistry*. 1992. Vol. 57. No. 1. pp. 196-201.
34. Love B. E., Ren J. Synthesis of sterically hindered imines // *Journal of Organic Chemistry*. – 1993. – Vol. 58. №. 20. – p. 5556-5557.
35. Structural Properties of Some C₂-Symmetric Schiff Bases and Stereoselectivity in Cyclopropanation of Styrene by Their Cu(I) Complexes / Raza Z., Dakovic S., Vinkovic V., Sunjic V. // *Croatica Chemica Acta*. – 1996. – Vol. 69, № 4. – p. 1545-1559.
36. Love B. E. et al. A comparison of imine forming methodologies // *Organic Preparations and Procedures International*. – 1999. – Vol. 31. No. 4. – p. 399-405.

37. Kafka S., Aigner R., Kappe T. Reaction of malonates with camphorane synthesis of 4-hydroxy-2-pyridones attached to the bornane ring system // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2006. Vol. 43. No. 4. p. 1105-1109.
38. P,N-bidentate phosphites with a chiral ketimine fragment, their application in enantioselective allylic substitution and comparison with phosphine analogues / K. Gavrilov, S. Zheglov, V. Tsarev [et al.] // *Synthesis*. – 2007. – No. 11. – P. 1717-1723.
39. Первый P,N-бидентатный фосфит с хиральным кетиминным фрагментом. Каталитические свойства его комплексов с Rh^I и Pd^{II} и их сравнение со свойствами фосфиновых аналогов (117913, г. Москва В-334, ГСП-1, Ленинский просп., 47, secretary@ioc. ac. ru) / В. Н. Царев, С. Е. Любимов, С. В. Жеглов [и др.] // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2004. – № 9. – С. 1942-1945.
40. Komjáti B. et al. Systematic study on the TD-DFT calculated electronic circular dichroism spectra of chiral aromatic nitro compounds: A comparison of B3LYP and CAM-B3LYP // *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2016. Vol. 155. pp. 95-102.
41. Sun Z., Zhou J., Liu X. Facile Synthesis of Chiral Benzimidazolium Salts and the Application in Asymmetric Catalytic Borylation // *Heterocycles*. 2016. Vol. 92. No. 5. p. 944 -953.
42. Synthesis and biological activities of camphor hydrazone and imine derivatives / E. T. Da Silva, A. Da Silva Araújo, A. M. Moraes [et al.] // *Scientia Pharmaceutica*. – 2016. – Vol. 84, No. 3. – P. 467-483.
43. Camphor nitroimine: a key building block in unusual transformations and its applications in the synthesis of bioactive compounds / E. T. Da Silva, L. Da Silva Santos, G. F. De Andrade [et al.] // *Molecular Diversity*. – 2022. – Vol. 26. – P. 3463-3483.
44. Новые реакции (2-аминофенил)дифенилметанола с карбонильными соединениями / Е. В. Громачевская, К. С. Пушкарева, А. В.

Беспалов, В. Д. Стрелков // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54, № 8. – С. 1211-1214.

45. Guziec F. S., Moustakis C. A. Twofold extrusion reactions of selones and azides: the preparation of very sterically hindered imines // Journal of the Chemical Society Chemical Communications. 1984. Vol. 1. p. 63-64.

46. Suzuki, Y. A new chiral iminophosphine ligand derived from (1S,4S)-fenchone in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylations / Y. Suzuki, Y. Ogata, K. Hiroi // Tetrahedron: Asymmetry. – 1999. – Vol. 10, No. 7. – P. 1219-1222.

47. Hiroi, K. Palladium-catalyzed asymmetric Diels-Alder reactions with novel chiral imino-phosphine ligands / K. Hiroi, K. Watanabe // Tetrahedron: Asymmetry. – 2001. – Vol. 12, No. 22. – P. 3067-3071.

48. Felts A. S. et al. N-Alkylpyrido[1',2':1,5]pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-4-amines: A new series of negative allosteric modulators of mGlu1/5 with CNS exposure in rodents // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2016. Vol. 26. No. 8. pp. 1894-1900.

49. Ullmann F., Schmid A. Über die Einwirkung von Bornylchlorid auf aromatische Amine // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1910. Vol. 43. No. 3. pp. 3202-3209.

50. Стереохимия нуклеофильного замещения атома хлора 2-эндо-борнилхлорида аминогруппой / В.И. Лысенков, Т.И. Пехк, А.Ю. Ключев, Т.Л. Железняк // Журнал Органической Химии. – 1982. – Т. 18, № 12. – С. 2617.

51. Синтез *N*- и *C*-терпениланилинов и их свойства / И. Ю. Чукичева, О. А. Шумова, О. Г. Шевченко, А. В. Кучин // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2024. – Т. 73, № 3. – С. 580-587.

52. Giumanini, A. G. Hydrocarbons, N-Bornyl- and N-Isobornylaniline Formation in the Reaction between 3-Bromocarnphor and N-Methylaniline / A.G. Giumanini, M.M. Musiani // Journal fur praktische Chemie. – 1980. – Vol. 322; №. 3. – p. 423-428.

53. Periasamy M. P. et al. Synthesis of Amines by Reduction of Imines with the $MCl_2/NaBH_4$ ($M = Co, Ni$) System // *Synthetic Communications*. 1989. Vol. 19. No. 3-4. pp. 565-573.
54. Vetter A. H., Berkessel A. Nickel Complex Catalyzed Reduction of Imines // *Synthesis*. 1995. Vol. 1995. No. 04. pp. 419-422.
55. Heiden Z. M., Stephan D. W. Metal-free diastereoselective catalytic hydrogenations of imines using $B(C_6F_5)_3$. // *Chemical Communications*. 2011. Vol. 47. No. 20. p. 5729-5731.
56. Hitchhiker's Guide to Reductive Amination / E. Podyacheva, O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov [et al.] // *Synthesis*. – 2019. – Vol. 51, No. 13. – P. 2667-2677.
57. Tailoring Photoprotection of Polylactide with New Isobornyl Derivatives of Phenol and Aniline / V. A. Belyi, I. M. Kuzivanov, I. V. Fedorova [et al.] // *Polymers*. – 2023. – Vol. 15, No. 9. – P. 2141.
58. Synthetic camphor derivative (*E*)-2-((1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ylidene)amino)phenol: A novel anthelmintic drug candidate for visceral toxocariasis / D. C. Rodrigues, C. N. De Oliveira Da Cunha, A. M. Faria [et al.] // *Journal of Helminthology*. – 2025. – Vol. 99. – P. e19.
59. Pena J. C. et al. Bcl-xL and Bcl-2 expression in squamous cell carcinoma of the head and neck // *Cancer*. 1999. Vol. 85. No. 1. pp. 164-170.
60. Зефирова, О. Н. Об истории возникновения и развития концепции биоизостеризма / О. Н. Зефирова, Н. С. Зефиров // *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. – 2002. – Т. 43, № 4. – С. 251-256.
61. Морозов, И. С. Фармакология адамантанов / И. С. Морозов, В. И. Петров, С. А. Сергеева. – Волгоград : Волгоградская медицинская академия, 2001. – 320 с.
62. N-Адамантил производные ароматических аминов. Часть I. Синтез и нейротропная активность N-(адамантил-2-ил)анилинов / И.С. Морозов, Н.В. Климова, Л.Н. Лаврова [и др.] // *Хим.-фарм. ж.* – 1998. – Вып. 32, №. 1. – с. 1-4.

63. Патент № 1646256 СССР (SU), 2-(пара-Бромбензоил) или 2-(пара-хлорбензоил)аминоадамантины, повышающие резистентность организма к действию экстремальных факторов среды обитания и обладающие иммуностимулирующей активностью : № 4735457/04 заявл. 13.07.1989 : опубл. 10.06.1996 / Морозов И.С., Арцимович Н.Г., Климова Н.И. ; заявитель Институт иммунологии, Научно-исследовательский институт фармакологии АМН СССР.

64. Противогриппозный химиопрепарат Дейтифорин / С. Н. Тандура, В. В. Зарубаев, П. М. Анфимов, О. И. Киселев // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – Т. 58, № 1-2. – С. 36-48.

65. Zhao X. et al. Discovery of Highly Potent Pinanamine-Based Inhibitors against Amantadine- and Oseltamivir-Resistant Influenza A Viruses // Journal of Medicinal Chemistry. 2018. Vol. 61. No. 12. pp. 5187-5198.

66. Потенциальные синтетические адаптогены. II. Синтез и фармакологическая активность новых, конформационно подвижных аналогов бромантана - *N*-[(адамantan-1-ил)метил]-4-броманилинов / А. С. Бабушкин, М. Б. Навроцкий, И. А. Новаков [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 12. – С. 9-15.

67. Aniline-Based Inhibitors of Influenza H1N1 Virus Acting on Hemagglutinin-Mediated Fusion / R. Leiva, M. Barniol-Xicota, S. Codony [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 61, No. 1. – P. 98-118.

68. Motoyama, Y. Synthesis, structure, and high catalytic activity of cationic alkoxytitanium (IV) complexes in the Diels-Alder reaction / Y. Motoyama, M. Tanaka, K. Mikami // Inorganica Chimica Acta. – 1997. – Vol. 256, No. 2. – P. 161-163.

69. Патент № 2750161 C1 Российская Федерация, МПК C07C 249/02, C07C 251/20. Способ получения анилов D-камфоры : № 2020140906 : заявл. 11.12.2020 : опубл. 22.06.2021 / И. А. Новаков, Р. В. Брунилин, А. А. Вернигора [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования "Волгоградский государственный технический университет".

70. Патент № 2751773 С1 Российская Федерация, МПК С07С 249/02, С07С 251/20. Способ получения анилов L-фенхона : № 2020140936 : заявл. 11.12.2020 : опубл. 16.07.2021 / И. А. Новаков, Р. В. Брунилин, А. А. Вернигора [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный технический университет".

71. Новый эффективный подход к получению анилов (+)-камфоры и (–)-фенхона в условиях гомогенного катализа / А. А. Вернигора, Р. В. Брунилин, В. В. Бурмистров [и др.] // Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах. – 2023. – Т. 512, № 1. – С. 52-58.

72. Gardner J. A., Cockburn G. B. XXVII.—Researches on the terpenes. II. On the oxidation of fenchene // Journal of the Chemical Society Transactions. 1898. Vol. 73. pp. 275-280.

73. Wallach, O. (1891). Zur Kenntniss der Terpene und der ätherischen Oele. Ueber neue Verbindungen der Campherreihe und ein neues Terpen. Justus Liebigs Annalen Der Chemie, 263(2), 129–156.

74. Wallach, O., & Vivck, P. (1908). Zur Kenntniss der Terpene und der ätherischen Oele. Untersuchungen in der Fenchon-Reihe. Justus Liebigs Annalen Der Chemie, 362(2), 174–200.

75. Yoon N. M., Brown H. C. Selective reductions. XII. Explorations in some representative applications of aluminum hydride for selective reductions // Journal of the American Chemical Society. 1968. Vol. 90. No. 11. pp. 2927-2938.

76. Prasad A. S. B. et al. Convenient methods for the reduction of amides, nitriles, carboxylic esters, acids and hydroboration of alkenes using NaBH₄/I₂system // Tetrahedron. 1992. Vol. 48. No. 22. pp. 4623-4628.

77. Papa D., Schwenk E., Whitman B. Reductions with nickel-aluminum alloy and aqueous alkali // Journal of Organic Chemistry. 1942. Vol. 07. No. 6. pp. 587-590.

78. Усовершенствованный синтез N-(3-фенилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-N-этиламина гидрохлорида (фенкамфамина) / И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, Р. В. Брунилин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, № 7. – С. 41-43.

79. Gaskell A. J., Joule J. A. The zinc-acetic acid reduction of reserpine and other tetrahydro- β -carboline alkaloids // *Tetrahedron*. 1968. Vol. 24. No. 14. pp. 5115-5122.

80. Bolton R., Danks T. N., Paul J. M. Preparation and reduction of some camphor imines // *Tetrahedron Letters*. 1994. Vol. 35. No. 20. p. 3411-3412.

81. Исследование и сравнительная оценка методов восстановления (гет)арилиминов монотерпеноидных кетонов каркасного строения / Р. В. Брунилин, А. А. Вернигора, О. В. Вострикова [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2022. – Т. 71, № 8. – С. 1662-1669.

82. Discovery of a New Class of Inhibitors of Vaccinia Virus Based on (–)-Borneol from *Abies sibirica* and (+)-Camphor / A. S. Sokolova, O. I. Yarovaya, N. F. Salakhutdinov [et al.] // *Chemistry and Biodiversity*. – 2018. – Vol. 15, No. 9. – P. e1800153.

83. Synthesis and structure-activity relationships of novel camphene analogues as anti-influenza agents / O. I. Yarovaya, A. S. Sokolova, I. Y. Mainagashev [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2019. – Vol. 29, No. 23. – P. 126745.

84. Lovering F., Bikker J., Humblet C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 52. No. 21. pp. 6752-6756.

85. Synthesis and antiviral activity of camphene derivatives against different types of viruses / A. S. Sokolova, V. P. Putilova, O. I. Yarovaya [et al.] // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, No. 8. p. 2235.

86. Aliphatic and alicyclic camphor imines as effective inhibitors of influenza virus H1N1 / A. S. Sokolova, O. I. Yarovaya, D. S. Baev [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – Vol. 127. – P. 661-670.

87. Оценка противовирусной активности терпенофенолов и их некоторых *N*-, *O*-содержащих производных / И. Ю. Чукичева, Е. В. Буравлев, И. А. Дворникова [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2022. – Т. 71, № 11. – С. 2473-2481.

88. Рекомендации Национального Комитета Клинических Лабораторных Стандартов США (NCCLS), 2000 [NCCLS Reference Method for Broth Dilution Antibacterial Susceptibility Testing, USA, 2000].

89. CLSI M38-A2. Ed. 2. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standart. Clinical and Laboratory Standards Institute. Pensylvania, 2008.

90. CLSI M27-S3. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Clinical and Laboratory Standards Institute. Pensylvania, 2013.

91. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития России. Том Часть 1. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.

92. Evaluation of New Antimicrobial Agents Based on tris(1H-Indol-3-yl)methylum Salts: Activity, Toxicity, Suppression of Experimental Sepsis in Mice / A. S. Trenin, E. B. Isakova, M. I. Treshchalin [et al.] // Pharmaceuticals. – 2022. – Vol. 15, No. 2.

93. Производные анилина, содержащие каркасный монотерпеноидный фрагмент при атоме азота: синтез и исследование антибактериальных свойств / А. А. Вернигора, А. В. Давиденко, Н. А. Салыкин [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2024.

94. Тренин, А. С. Микробная модель *Halobacterium salinarum* для поиска ингибиторов биосинтеза стеролов / А. С. Тренин // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – Т. 58, № 5-6. – С. 3-10.

95. Микробная модель *Halobacterium salinarum* в отборе синтетических аналогов антибиотика турбомицина А, обладающих

противоопухолевым действием / А. С. Тренин, Е. А. Цвигун, О. П. Бычкова, С. Н. Лавренов // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – Т. 58, № 9-10. – С. 3-7.

96. Synthesis and study of cytotoxic activity of novel 3,3-bis(indol-3-yl)-1,3-dihydroindol-2-ones / S. N. Lavrenov, O. P. Bychkova, L. G. Dezhenkova [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2020. – Vol. 56, No. 6. – P. 741-746.

97. Тренин, А. С. Микробные метаболиты – ингибиторы биосинтеза стеролов, их химическое разнообразие и особенности механизма действия / А. С. Тренин // Биоорганическая химия. – 2013. – Т. 39, № 6. – С. 633.

98. Burt S. A. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review // International Journal of Food Microbiology. 2004. Vol. 94. No. 3. pp. 223-253.

99. 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 [и др.] // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 295-308.

100. Stewart S.A. The effects of benzodiazepines on cognition // J. Clin. Psychiatry. – 2005. – Vol. 66, Suppl. 2. – P. 9–13.

101. Gravielle M. C. Activation-induced regulation of GABAA receptors: Is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance? // Pharmacological Research. 2016. Vol. 109. pp. 92-100.

102. A review on Vat Photopolymerization 3D-printing processes for dental application / A. Lalatovic, M. A. Vaniev, N. V. Sidorenko [et al.] // Dental Materials. – 2022. – Vol. 38, No. 11. – P. e284-e296.

103. Патент № 2784351 С1 Российская Федерация, МПК В33У 10/00, В33У 70/00, С08F 2/04. Фотополимеризующая композиция для получения изделий пониженной горючести методом 3D-печати : № 2022121222 : заявл. 04.08.2022 : опубл. 23.11.2022 / Н. В. Сидоренко, А. Б. Кочнов, М. А. Ваниев, И. А. Новаков ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный технический университет».

104. Патент № 2794337 С1 Российская Федерация, МПК С07С 251/02, В29С 64/135, В33У 70/00. Использование анилов D-камфоры в качестве УФ-абсорберов фотополимеризующихся композиций для 3D-печати : № 2022132607 : заявл. 13.12.2022 : опубл. 17.04.2023 / Н. В. Сидоренко, Ю. М. Мкртчян, М. А. Ваниев [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный технический университет».

105. Современное состояние исследований в области конструкций устройств для 3D-печати с использованием фотополимерных композиций (обзор) / Е. С. Бочкарев, И. С. Торубаров, Ю. М. Мкртчян [и др.] // Пластические массы. – 2024. – № 5. – С. 42-48.

106. Влияние времени УФ-облучения и температуры при пост-обработке на свойства образцов, получаемых методом 3D-DLP печати / Ю. М. Мкртчян, А. Д. Алганова, О. В. Сучильникова [и др.] // Известия Волгоградского государственного технического университета. – 2025. – № 5(300). – С. 57-61.

107. *N*-[(1RS)-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 [и др.] // Тонкие химические технологии. – 2025. – Т. 20, № 2. – С. 137-145. – DOI 10.32362/2410-6593-2025-20-2-137-145.

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

109. Влияние анилов D,L-камфоры на термоокислительную стойкость резины на основе бутадиеннитрильного каучука / А. А. Вернигора, Д. А. Нилидин, А. В. Давиденко [и др.] // Известия Волгоградского государственного технического университета. – 2021. – № 5(252). – С. 47-52.

110. *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 [и др.] // Тонкие химические технологии. – 2024. – Т. 19, № 4. – С. 360-371.

111. Эластомеры на основе бутадиеннитрильного каучука, стабилизированные *N*-арилзамещенными Камфан-2 и фенхан-2-аминами / Д. А. Нилидин, М. А. Ваниев, А. А. Вернигора [и др.] // Высокомолекулярные соединения. Серия С. – 2024. – Т. 66, № 1. – С. 28-39.

112. Препаративная органическая химия: реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории [Текст] : пер. с нем. / Л. Титце, Т. Айхер. - М. : Мир, 2013. - 704 с. : ил. - (Методы в химии). - ISBN 978-5-03-003721-9.

113. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays // Journal of Immunological Methods. 1983. Vol. 65. No. 1-2. pp. 55-63.

114. Smee D. F. et al. Evaluation of cell viability dyes in antiviral assays with RNA viruses that exhibit different cytopathogenic properties. // Journal of Virological Methods. 2017. Vol. 246. pp. 51-57.

115. Prut L., Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review // European Journal of Pharmacology. 2003. Vol. 463. No. 1-3. pp. 3-33.

116. Pentkowski N. S. et al. Anxiety and Alzheimer's disease: Behavioral analysis and neural basis in rodent models of Alzheimer's-related neuropathology // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2021. Vol. 127. pp. 647-658.

117. Beldjoud H. et al. Noradrenergic activation of the basolateral amygdala enhances object recognition memory and induces chromatin remodeling in the insular cortex // Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2015. Vol. 9.

118. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. /Миронов А.Н. [и др.] // М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

119. Photopolymerization of Poly(ethylene glycol) dimethacrylates: The influence of ionic liquids on the formulation and the properties of the resultant polymer materials / S. A. Chesnokov, M. Y. Zakharina, G. A. Abakumov [et al.] // Journal of Polymer Science. Part A: Polymer Chemistry. – 2010. – Vol. 48, No. 11. – P. 2388-2409.

120. Синтез новых фотоотверждаемых фосфорсодержащих олигоэфирметакрилатов со спейсером в структуре / Б.А. Буравов, А. Аль-Хамзави, Е.С. Бочкарев [и др.] // Тонкие химические технологии. – 2022. – Т. 17, №. 5. – С. 410-426.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Общество с ограниченной ответственностью «Миникуб»

Юридический адрес: 400066, г. Волгоград, Волгоградская обл. ул. Скобелева д.5. Телефон/факс (8442)37-68-43, (903)370-31-01
ИНН/КПП: 3444202276/344401001, ОГРН: 1153443011105. Полное наименование банка: Филиал «Ростовский» АО «АЛЬФА-БАНК»,
р/с 40702810126010002739, к/с 30101810500000000207, БИК 046015207

[«10» июня 2024г.]

АКТ

производственных испытаний

**содержащей N-[(1RS)-камфан-2-илиден]анилин фотополимеризующейся
композиции, предназначенной для формирования изделий по
аддитивной технологии методом 3D-печати на DLP-принтере**

Комиссия в составе директора ООО «Миникуб» Шацилло Д.А. и представителей Волгоградского государственного технического университета (ВолгГТУ) к.т.н., доцента каф. ХТПЭ Сидоренко Н.В., ассистента каф. ХТПЭ Мкртчян Ю.М., студента группы ХТМАП-2 Салыкина Н.А. составили настоящий акт в том, что в период с 31.05.2024 по 04.06.2024 с использованием устройства 3D-прототипирования Minicube Pro (LED-DLP технология) производства ООО «Миникуб» была осуществлена пробная печать с использованием фотополимеризующейся композиции («фотополимера» по отраслевой терминологии), содержащей N-[(1RS)-камфан-2-илиден]анилин, разработанной в ВолгГТУ.

К фотополимеризующимся композициям такого назначения предъявляются следующие требования:

1. Невысокая вязкость, отсутствие запаха (минимальное количество летучих компонентов)
2. Высокая скорость фотополимеризации, возможность формирования за одну засветку слоя не более 0,25 мм толщиной, отсутствие паразитной фотополимеризации;
3. Хорошая адгезия к алюминиевой платформе, на которой происходит формирование модели, отличная межслоевая адгезия формируемого

полимера при отсутствии адгезии к поверхности оптически прозрачного слоя контейнера для фотополимера

Разработанный в ВолГТУ фотополимер, представляющий собой олигомерную композицию, содержащую N-[(1RS)-камфан-2-илиден]анилин, был использован для печати моделей при следующих параметрах:

1. Количество базовых слоев – 4; толщина базовых слоев 0,1 мм; время засветки базовых слоев 12 сек.; время засветки основных слоев 4 сек.; толщина основного слоя 0,03 мм.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный фотополимер обладает необходимой технологичностью и чувствительностью в соответствующей области спектра, что позволяет использовать его для получения изделий по аддитивной технологии методом 3D-печати на принтере Minicube Pro;
2. Изделие из данного фотополимера имеет отличные показатели детализации. Точность изделия по всем осям имеет отклонение от размера модели не более 3%.

От ООО «Миникуб»
Директор



Шацилло Д.А.

От ВолГТУ
К.т.н., доцент каф. ХТПЭ
Ассистент каф. ХТПЭ
Студент гр. ХТМАП-2

Сидоренко Н.В.
Мкртчян Ю.М.
Салыкин Н.А.

УТВЕРЖДАЮ
Директор Российской части
Южного отделения
Тропического центра



И.В. Палько

«___» сентября 2020 г.

УТВЕРЖДАЮ
Директор Вьетнамской части
Южного отделения
Тропического центра



Нгуен Ван Тхинь

сентября 2020 г.

АКТ № 20-20-1-5
осмотра образцов резин в деформированном состоянии

14 сентября 2020 г.

г. Хошимин, СРВ

Комиссией в составе: председателя – Губина С.Г. и членов комиссии: Нгуен Хыу Луен, Фан Нгок Ту, Ле Дык Мань и Губиной Е.В. составлен настоящий Акт о том, что на КИС «Кон Зо» в период с 14 августа по 10 сентября 2020 года в соответствии с программой «Разработка тепло-, озono-, и биостойких эластомерных материалов с высокой стойкостью к воздействию солнечной радиации для военной, специальной техники и судостроения» по задаче №1 «Натурные климатические испытания образцов резин в деформированном состоянии» были выполнены один раз в неделю осмотры образцов резин, поставленных на натурные испытания 12 июня 2020 года. Всего выполнено четыре осмотра.

Результаты осмотров и фотокаталоги приведены в приложениях 1 и 2.

Председатель комиссии:



С.Г. Губин

Члены комиссии:



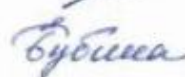
Нгуен Хыу Луен



Фан Нгок Ту



Ле Дык Мань



Е.В. Губина

УТВЕРЖДАЮ
Директор Российской части
Южного отделения
Тропического центра


« ____ » августа 2020 г. И.В. Палько

УТВЕРЖДАЮ
Директор Вьетнамской части
Южного отделения
Тропического центра




« ____ » августа 2020 г. Нгуен Ван Тхинь

АКТ № 20-20-1-4
осмотра образцов резин в деформированном состоянии

13 августа 2020 г.

г. Хошимин, СРВ

Комиссией в составе: председателя – Губина С.Г. и членов комиссии: Нгуен Хыу Луен, Фан Нгок Ту, Ле Дык Мань и Губиной Е.В. составлен настоящий Акт о том, что на КИС «Кон Зо» в период с 13 июля по 13 августа 2020 года в соответствии с программой «Разработка тепло-, озono-, и биостойких эластомерных материалов с высокой стойкостью к воздействию солнечной радиации для военной, специальной техники и судостроения» по этапу 1/1 «Натурные климатические испытания образцов резин в деформированном состоянии» были выполнены два раза в неделю осмотры образцов резин, поставленных на натурные испытания 12 июня 2020 года. Всего выполнено пять осмотров.

Результаты осмотров и фотокаталоги приведены в приложениях 1 и 2.

Председатель комиссии:



С.Г. Губин

Члены комиссии:



Нгуен Хыу Луен



Фан Нгок Ту



Ле Дык Мань



Е.В. Губина

УТВЕРЖДАЮ
Директор Российской части
Южного отделения
Тропического центра


И.В. Палько
«___» декабря 2022 г.

УТВЕРЖДАЮ
Директор Вьетнамской части
Южного отделения
Тропического центра


Нгуен Ван Тхинь
«___» декабря 2022 г.

АКТ № КЗ-39-22-1
постановки на натурные климатические испытания образцов резин
в деформированном состоянии
(партия 1.4)

19 декабря 2022 г.

г. Хошимин, СРВ

Комиссией в составе: председателя – Фан Нгок Ту и членов комиссии: С.Г. Губина и Нгуен Хыу Луен, составлен настоящий Акт о том, что на КИС «Кон Зо» 19 декабря 2022 года в соответствии с «Программой разработка тепло-, озono-, и биостойких эластомерных материалов с высокой стойкостью к воздействию солнечной радиации для военной, специальной техники и судостроения» задача 1 «Натурные климатические испытания образцов резин в деформированном состоянии» были поставлены на натурные испытания образцы резин второй партии (партия 1.4).

1. Объекты испытаний. Объектами испытаний являются 170 образцов резины в виде полосок с размером 100x10x2,1 и 120x10x2,1 мм.

2. Цель испытаний. Целью испытаний является проверки стойкости образцов эластомеров в естественных климатических условиях тропического региона (станция «Кон Зо», СРВ) в деформированном состоянии.

3. Условия испытаний. Испытания образцов проводятся в соответствии с рекомендациями ГОСТ 9.066-76. Образцы подвергаются деформации в струбинах на 10 и 20% и устанавливаются на открытой площадке с травяным покрытием под углом 45 град. на юг в соответствии с «Перечнем поставленных образцов».

4. Подготовка к испытаниям. Подготовка к проведению испытаний проходила в несколько этапов.

На первом этапе была выполнена разметка рабочих участков образцов. Длина рабочего участка составляла 60мм для образцов длиной 100мм и 80мм для образцов 120мм. Далее были подготовлены струбины в количестве 34 штук, для постановки в них образцов по пять штук, закрепления их и придания им деформации. Поверхность образцов протиралась ветошью, смоченной в спирте. На концы образцов наносился слой силиконового герметика черного цвета и образцы прижимались прижимной пластиной струбин. После высыхания герметика пластины прижимались винтами М5 на 1,5 оборота.

На втором этапе проводилась выдержка образцов в струбинах в условиях комнаты ТЦ в течение 3-х дней.

УТВЕРЖДАЮ
Директор Российской части
Южного отделения
Тропического центра



« ____ » ноября 2023 г. И.В. Палько

УТВЕРЖДАЮ
Директор Вьетнамской части
Южного отделения
Тропического центра



« ____ » ноября 2023 г. Нгуен Ван Тхинь

АКТ № КЗ-39-22-2
осмотра и съёма образцов резин в деформированном состоянии
(Партия 1.4)

07 ноября 2023 г.

г. Хошимин, СРВ

Комиссией в составе: председателя – Фан Нгок Ту и членов комиссии: Губина С.Г, Нгуен Хыу Луен, Губиной Е.В. и представителей Заказчика ВолгГТУ Ваниева М.А, Нилидина Д.А и Кочеткова В.Г составлен настоящий Акт о том, что на КИС «Кон Зо» 07 ноября 2023 года в соответствии с программой «Разработка тепло-, озono-, и биостойких эластомерных материалов с высокой стойкостью к воздействию солнечной радиации для военной, специальной техники и судостроения» по задаче №1 «Натурные климатические испытания образцов резин в деформированном состоянии» были выполнен осмотр и снятие образцов резин, поставленных на натурные испытания 19 декабря 2022 года (партия 1.4). Общая продолжительность экспозиции 10,5 месяцев.

Образцы сняты со струбцин, подготовлены к отправке и переданы Заказчику.

Председатель комиссии:

Члены комиссии:



Фан Нгок Ту



С.Г. Губин



Нгуен Хыу Луен



Е.В. Губина



М.А. Ваниев



Д.А. Нилидин



В.Г. Кочетков

УТВЕРЖДАЮ
Директор Российской части
Южного отделения
Тропического центра



«__ __» ноября 2023 г. И.В. Палько

УТВЕРЖДАЮ
Директор Вьетнамской части
Южного отделения
Тропического центра



«__ __» ноября 2023 г. Нгуен Ван Тхинь

АКТ № КЗ-42-23-1
постановки на натурные климатические испытания образцов эластомеров и
полиуретанов в недеформированном состоянии
(партии 2.4, 4.1, 6.1)

07 ноября 2023 г.

г. Хошимин, СРВ

Комиссией в составе: председателя Фан Нгок Ту и членов комиссии: Губина С.Г., Губиной Е.В. и представителей Заказчика ВолгГТУ Ваниева М.А., Нилидина Д.А и Кочеткова В.Г составлен настоящий Акт о том, что на КИС «Кон Зо» 7 ноября 2023 года в соответствии с программой «Разработка тепло-, озono- и биостойких эластомерных материалов с высокой стойкостью к воздействию солнечной радиации для военной, специальной техники и судостроения» задача 2 «Натурные климатические испытания образцов эластомеров и термопластов в недеформированном состоянии» были поставлены на натурные испытания образцы эластомеров и термопластов следующих партий: 2.4, 4.1 и 6.1. Перечень поставленных образцов эластомеров и термопластов приведены в Приложении № 1.

1. Объекты испытаний. Объектами испытаний являются:

- 19 композитных шайб размером Ø60х6 мм (партии 4.1 и 6.1);
- 63 композитных лопаток типа I по ГОСТ 270-75 (партия 4.1);
- 80 образцов эластомеров в виде пластин размером 120х140х2 мм (партии 2.4 и 6.1);
- 70 образцов композитных брусков размером 100х10х8мм. (партия 4.1);
- 6 композитных пластины 300х200х2 (партия 4.1);

2. Цель испытаний. Целью испытаний является проверка стойкости образцов эластомеров и термопластов в естественных климатических условиях тропического региона (станция «Кон Зо», СРВ) в недеформированном состоянии.

3. Условия испытаний. Испытания проводятся с размещением:

3.1. На открытой площадке с травяным покрытием на стенде 45° с ориентацией лицевой стороной на юг:

- 54 композитных лопаток типа I в соответствии с ГОСТ 270-75 из термопластичных полимеров (партия 4.1). Образцы закреплены сверху и снизу изолированным электрическим проводом с ориентацией лицевой стороной на юг под углом 45°. Лицевой стороной является сторона без маркировки;

- 9 композитных шайб из термопластичных полимеров (партия 4.1). Образцы установлены между тремя фарфоровыми изоляторами в свободном состоянии без создания дополнительных участков деформации, с ориентацией лицевой стороной на юг под углом 45°. Лицевой стороной является сторона без маркировки;

- 10 резиновых шайб из эластомерного огнетеплозащитного материала (партия 6.1). Образцы установлены между тремя фарфоровыми изоляторами в свободном состоянии без создания дополнительных участков деформации, с ориентацией лицевой стороной на юг под углом 45°. Лицевой стороной является сторона без маркировки;

- 35 образцов резиновых пластин размером 120x140x2 мм (партия 2.4) с установкой лицевой стороной на юг. Образцы закреплены сверху и снизу в 4-х углах изолированным электрическим проводом. Маркировка Заказчика находится на обратной стороне образца;

- 10 образцов резиновых пластин размером 120x140x2 мм (партия 6.1) с установкой лицевой стороной на юг. Образцы закреплены сверху и снизу в 4-х углах изолированным электрическим проводом. Маркировка Заказчика находится на обратной стороне образца;

- 70 композитных брусков из термопластичных полимеров (партия 4.1) размером 100x10x8 мм с установкой на открытой травяной площадке на стенде под углом 45° с ориентацией лицевой стороной на юг. Образцы закреплены сверху и снизу изолированным электрическим проводом. Маркировка Заказчика находится на обратной стороне образца;

- 3 композитные пластины 300x200x2 (партия 4.1);

3.2. В домике на микологической площадке размещены

- 35 образцов резиновых пластин размером 120x140x2 мм (партия 2.4);

- 9 композитных лопаток типа I по ГОСТ 270-75 (партия 4.1);

- 3 композитные пластины 300x200x2 (партия 4.1) (партия 4.1);

Все образцы подвешены на изолированном электрическом проводе. При фотографировании лицевой стороной будет считаться сторона с нанесенной маркировкой.

4. Постановка и осмотры в ходе экспозиции. Перед постановкой образцов было проведено фотографирование их исходного состояния (Приложение 2), осмотр внешнего состояния лопаток и измерение величины твердости шайб по Шор A(D), а также исходный вес шайб (Приложение 3).

Осмотры в ходе экспозиции проводить ежемесячно в течение первого года, далее 1 раз в 3 месяца от момента постановки образцов.

При проведении осмотра без применения технических средств отмечать следующие изменения:

- выделение ингредиентов на видимой поверхности;
- изменение цвета;
- появление пятен;
- появление липкости;
- появление коробления;
- появление трещин.

При осмотре образцы пластин, шайб и лопаток фотографировать с двух сторон (лицевая и обратная стороны) ежемесячно.

На экспонирующихся шайбах проводить измерение твердости по Шор А(В) в 3-х точках с лицевой стороны, а также определение веса шайб и брусков первые три месяца – ежемесячно, далее один раз в три месяца.

Результаты осмотров и измерений необходимо заносить в таблицы (Приложение 3).

5. Продолжительность испытаний. Продолжительность экспозиции составляет 12 месяцев с момента постановки и может быть продлена по решению Заказчика.

6. Порядок прекращения (прерывания) экспозиции.

При выявлении полного досрочного (до 12 месяцев) разрушения всех образцов эластомеров и термопластов составляется «Акт осмотра» с предложением об окончании испытаний и направляется ответственному исполнителю работы для принятия решения.

7. Действия после окончания продолжительности экспозиции.

По окончании экспозиции, при отсутствии указаний о продлении испытаний, составляется «Акт об окончании испытаний» и направляется ответственному исполнителю работы.

Образцы остаются на стендах до принятия решения Заказчиком по дальнейшим действиям. При отсутствии указаний в течение 6 месяцев образцы снимаются со стендов и утилизируются установленным порядком.

8. Форма отчетности в ходе выполнения работы и по её окончании:

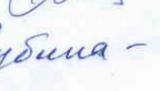
Формой отчетности являются Акты постановки, осмотров и снятия образцов, представляемые ответственному Исполнителю работы.

Для материалов испытаний открыто дело № 42 с записью в Журнале учета испытаний №48.

- Приложения:
1. Перечень образцов в недеформированном состоянии.
 2. Каталог фотоматериалов поставленных образцов.
 3. Таблицы испытаний недеформированных образцов.

Председатель комиссии:

Члены комиссии:

	Фан Нгок Ту
	С.Г. Губин
	М.А. Ваниев
	Д.А. Нилидин
	В.Г. Кочетков
	Е.В. Губина