

**ВО ТХИ ЛЕ КУЕН**

**РАЗРАБОТКА ОДНОРЕАКТОРНЫХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА  
ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОНОВЫХ И ИМИДОВЫХ КИСЛОТ  
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЛЕКСА  
ТРИХЛОРИДА ФОСФОРА С 4-ДИМЕТИЛАМИНОПИРИДИНОМ**

2.6.10 – Технология органических веществ

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата

химических наук

Работа выполнена на кафедре «Технология органического и нефтехимического синтеза» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный технический университет».

**Научный руководитель** доктор химических наук, доцент  
**Шишкин Евгений Вениаминович.**

**Официальные оппоненты:** **Кошель Георгий Николаевич,**  
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», кафедра «Общая и физическая химия», профессор;  
**Волобоев Сергей Николаевич,**  
кандидат химических наук, ООО «ЛУКОЙЛ-Волгограднефтепереработка», отдел развития производства и сопровождения проектов, начальник отдела.

**Ведущая организация** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «**Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева**», г. Москва.

Защита состоится «17» декабря 2021 г. в 9<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета 24.2.282.01, созданном на базе Волгоградского государственного технического университета по адресу: 400005, г. Волгоград, пр. Ленина, 28, ауд. 209.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского государственного технического университета и на сайте [www.vstu.ru](http://www.vstu.ru) по ссылке <https://www.vstu.ru/nauka/dissertatsionnye-sovety/grafik-zashchit/>.

Автореферат разослан «25» октября 2021 г.

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

Дрябина Светлана Сергеевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Известно, что производные бензойной и адамантанкарбоновой кислот привлекают большое внимание исследователей в связи с их широким спектром фармакологической активности и теоретическим интересом для установления связи строения и реакционной способности веществ, для изучения механизмов реакций. Они имеют широкий диапазон применения, в основном в качестве противовирусных агентов, в том числе против COVID-19. Включение адамантанового фрагмента в молекулы различных биологически активных соединений значительно изменяет их фармакологическое действие. Уникальность этого компактного каркасного фрагмента для биологического применения обусловлена его липофильностью и способностью обеспечивать химическую стабильность лекарственного средства, что приводит к усилению фармакокинетики модифицированных лекарственных препаратов-кандидатов. Амиды адамантанкарбоновой кислоты, замещенные по атому азота, оказывают выраженное седативное действие и используются в качестве антиаллергических, противопаркинсонических и снотворных средств. Адамантилсодержащие производные имидовых кислот, в молекулах которых одновременно находятся адамантильная и имидоильная группы, обладают психотропными свойствами.

Вместе с тем известно, что существующие методы получения таких соединений состоят из нескольких стадий и включают синтез хлорангидридов карбоновых и имидовых кислот, которые характеризуются низкой гидролитической устойчивостью. При этом важное значение имеет выбор хлорирующего агента с точки зрения его доступности, безопасности и эффективности использования хлора. Очевидно, что эти методы обладают существенным недостатком, связанным с многостадийностью процесса синтеза и, как следствие, выход целевых соединений в пересчете на исходное вещество не превышает 50%. Другим недостатком является образование значительного количества побочных, особенно хлорсодержащих продуктов, обусловленное низкой гидролитической устойчивостью промежуточных продуктов и низкой эффективностью хлорирующих агентов.

В связи с этим поиск высокоэффективного хлорирующего агента и разработка на его основе новых одnoreакторных превращений бензойной и 1-адамантанкарбоновой кислот для получения амидов, имидоилхлоридов и амидинов в одну стадию без выделения и очистки промежуточных веществ определяет актуальность темы данной работы.

**Степень разработанности темы исследования.** До нашего времени исследованиями в области химии производных адамантана занимаются многие

российские и зарубежные ученые. Это обуславливается высокой практической ценностью этих соединений. На кафедре ТОНС ВолгГТУ в течение ряда лет ведутся работы по получению новых структур производных адамантана и изучению их свойств.

Однако в области химии и технологии производных адамантана еще много не изучено. Так синтез производных карбоновых и имидовых кислот ряда адамантана является многостадийным и выход по целевому веществу, как правило, весьма невелик. Одним из путей повышения эффективности синтеза многостадийных реакций является создание однореакторных технологий.

**Цель и задачи работы.** Цель работы заключается в разработке новых однореакторных превращений бензойной и 1-адамантанкарбоновой кислот в производные карбоновых и имидовых кислот с использованием комплекса трихлорида фосфора с 4-диметиламинопиридином (DMAP).

Для достижения поставленной цели предстояло решить следующие **задачи:**

– Изучение взаимодействия трихлорида фосфора с DMAP с целью получения молекулярных комплексов различного состава.

– Разработка однореакторного метода синтеза амидов бензойной и 1-адамантанкарбоновой кислот на основе взаимодействия кислот с ариламинами с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP.

– Изучение возможности синтеза N-арилбензимидаилхлоридов и N-арил-1-адамантанкарбоксамидоилхлоридов реакцией хлорирования вторичных ариламидов с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP.

– Разработка однореакторного метода синтеза N-арилбензамидинов и N-арил-1-адамантанкарбоксамидинов на основе взаимодействия кислот с ариламинами с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP.

– Изучение RAGE (рецептор конечных продуктов гликозилирования - Receptor for advanced glycation end products)-ингибирующей активности синтезированных соединений для лечения патологий, вызванных сахарным диабетом и болезнью Альцгеймера.

– Разработка технологических основ однореакторного синтеза амидинов.

**Научная новизна работы:**

– Впервые показано, что при взаимодействии трихлорида фосфора с DMAP образуются молекулярные комплексы состава 1:1, 1:2, 1:3 и, что вероятность образования этих комплексов одинакова в связи с тем, что они носят безбарьерный характер.

– Впервые показано, что комплекс трихлорида фосфора с DMAP состава 1:1 может служить хлорирующим агентом при синтезе имидоилхлоридов из вторичных ариламинов. Предложен механизм реакции.

– Разработан новый одnoreакторный метод синтеза N-арилбензимидаилхлоридов и N-арил-1-адамантанкарбоксамидоилхлоридов с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP состава 1:1.

– Впервые установлено, что использование комплекса трихлорида фосфора с DMAP позволяет в одну стадию с высокими выходами получать амиды из бензойной и 1-адамантанкарбоновой кислот и ариламинов.

– Разработан новый одnoreакторный метод синтеза N-арилбензамидинов и N-арил-1-адамантанкарбоксамидинов взаимодействием карбоновых кислот с ариламинами с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP.

**Теоретическая и практическая значимость.** Полученные результаты развивают теоретические представления в области создания новых технологий получения органических веществ на основе одnoreакторного синтеза многостадийных реакций с использованием трех- и более реагентов, что является перспективным направлением тонкого органического синтеза. Использование комплекса трихлорида фосфора с DMAP соотношения 1:1 при хлорировании карбоновых кислот и вторичных амидов имеет практическую значимость т. к. значительно расширяет синтетические возможности при получении хлорангидридов карбоновых и имидовых кислот, а также продуктов, получаемых на их основе. Кроме того было показано, что одnoreакторное взаимодействие бензойной и 1-адамантанкарбоновой кислот с ариламинами в присутствии комплекса трихлорида фосфора с DMAP может быть использовано для синтеза разнообразных вторичных амидов и амидинов, в том числе и несимметричных.

**Методология и методы исследования.** Методология работы заключается в целенаправленном синтезе новых веществ, с практически полезными свойствами, а также разработке оригинальных, эффективных и технологичных методов их получения. При исследовании реакций, изучении свойств и строения соединений использовались методы хромато-масс-спектрометрии, ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии, ИК-спектроскопии, элементного анализа, ТСХ.

**Положения, выносимые на защиту:**

– Одnoreакторный метод синтеза амидов взаимодействием бензойной и 1-адамантанкарбоновой кислоты с ариламинами в одну стадию с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP.

– Метод синтеза N-арилбензимидаилхлоридов и N-арил-1-адамантанкарбоксамидоилхлоридов с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP.

– Однореакторный метод синтеза N-арилбензамидинов и N-арил-1-адамантанкарбоксамидинов взаимодействием карбоновых кислот с ариламинами с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP.

– Результаты прогноза на RAGE-ингибирующую активность для синтезированных соединений.

– Принципиальная технологическая схема получения N,N'-ди-*o*-метилфенил-1-адамантанкарбоксамидина.

**Достоверность полученных результатов** обусловлена применением современных методов исследования и анализа, воспроизводимостью экспериментальных данных, широкой апробацией результатов.

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались и обсуждались на конференциях: V Международная конференция-школа по химической технологии ХТ'16 (г. Волгоград, 16-20 мая 2016 г.); XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (г. Екатеринбург, 26-30 сентября 2016 г.); Смотр-конкурс научных, конструкторских и технологических работ студентов ВолгГТУ (г. Волгоград, 16-19 мая 2017 г.); Конкурс научно-исследовательских проектов молодых учёных, направленных на реализацию приоритетных направлений Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (СНТР РФ): первый форум молодых учёных Юга России «Лидеры перемен» (г. Волгоград, 13-16 ноября 2018 г.); XXIII Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области (г. Волгоград, 11-14 декабря 2018 г.); XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (г. Санкт-Петербург, 9-13 сентября 2019 г.); XXI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 21-24 сентября 2020 г.); XXV региональная конференция молодых ученых и исследователей Волгоградской области (г. Волгоград, 24-27 ноября 2020 г.).

**Публикация результатов.** По результатам диссертационной работы опубликовано 15 работ, в том числе 4 статьи в научных журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных ВАК, из них 2 публикации зарегистрированы в базах Scopus и Web of Science, 9 тезисов научных докладов, получено 2 патента РФ.

**Личный вклад автора** заключается в разработке методов синтеза производных карбоновых и имидовых кислот с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP; обобщении и обсуждении литературных данных по теме исследования; получении экспериментальных результатов, в том числе выполнении синтетических экспериментов и изучении свойств полученных веществ; проведении инструментальных исследований методом хромато-масс-спектрометрии; анализа и расшифровки спектров ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии, ИК-спектроскопии; подготовке рукописей статей и диссертации, представлении результатов на конференциях различного уровня.

**Объём и структура работы.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы, включающего 110 наименований. Работа изложена на 127 стр. машинописного текста, содержит 23 таблицы, 14 рисунков.

**Благодарности.** Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.х.н., профессору Е. В. Шишкину за всестороннюю поддержку работы; коллективу кафедры ТОНС ВолгГТУ, в частности профессорам Ю. В. Попову, Ю. Л. Зотову за оказанную помощь при осуждении полученных результатов; заведующему лабораторией информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств Научного центра инновационных лекарственных средств ВолгГМУ П. М. Васильеву за помощь в проведении виртуального скрининга на наличие RAGE-ингибирующей активности полученных химических соединений; профессору В. А. Бабкину за помощь в проведении квантово-химического расчета реакции комплексообразования. Автор признателен магистрам Т. Л. Нгуен и М. А. Демкину за помощь в проведении экспериментов.

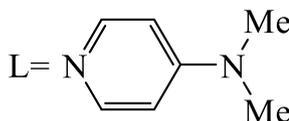
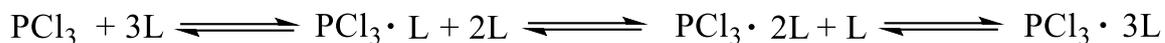
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**В первой главе** проведен обзор методов синтеза производных карбоновых и имидовых кислот, в частности амидов карбоновых кислот, имидоилхлоридов и амидинов, а также приведены сведения о перспективах применения таких соединений.

**Вторая глава** посвящена разработке одnoreакторных методов синтеза производных карбоновых и имидовых кислот с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP.

## 1. Синтез комплексов трихлорида фосфора с DMAP

Из литературы известно, что взаимодействие трихлорида фосфора с DMAP, приводит к образованию комплексов различного состава от 1:1, 1:2, 1:3 или даже больше. До наших исследований эти комплексы не выделялись, описывались только в составе реакционной смеси методом ЯМР  $^{31}\text{P}$ .



До настоящего времени энергетика формирования этих комплексов на электронном уровне не изучена. В связи со сложностью экспериментальной оценки энергетики реакции комплексообразования трихлорида фосфора с DMAP стехиометрического состава 1:1, 1:2, 1:3 логично было изучить энергетические барьеры и тепловые эффекты реакции квантово-химическими методами, и в частности, *ab initio*. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Энергетические барьеры и тепловые эффекты реакции комплексообразования  $\text{PCl}_3$  с DMAP стехиометрического состава 1:1, 1:2, 1:3

№ п/п	Стехиометрический состав $\text{PCl}_3$ с DMAP	Энергетический барьер реакций (кДж/моль)	Тепловой эффект (кДж/моль)
1	1:1	Нет	+60 (экзотермический)
2	1:2	5	+14 (экзотермический)
3	1:3	Нет	+142 (экзотермический)

Анализ энергетических барьеров взаимодействия трихлорида фосфора с DMAP стехиометрического состава 1:1, 1:2, 1:3, показывает, что вероятность образования этих комплексов одинакова в связи с тем, что они носят безбарьерный характер.

В ходе проведенных исследований нами были получены комплексы трихлорида фосфора с DMAP стехиометрического состава 1:1, 1:2, 1:3. Комплексы получали в среде сухого толуола при комнатной температуре добавлением соответствующих количеств трихлорида фосфора к раствору DMAP. Во всех случаях реакция сопровождалась выделением значительного количества тепла и относительно быстрым (5-10 минут) образованием комплекса в виде белого кристаллического осадка, который выделялся фильтрованием. Условия образования и выход комплексов трихлорида фосфора с DMAP состава 1:1, 1:2, 1:3 проведены в таблице 2.

Таблица 2 – Условия образования и выход комплексов  $PCl_3$  с DMAP  
состава 1:1, 1:2, 1:3

$PCl_3$ , г	$PCl_3$ , ммоль	DMAP, г	DMAP, ммоль	$PCl_3$ : DMAP	Комплекс, г	Выход комплекса 1:1, %	Выход комплекса 1:2, %	Выход комплекса 1:3, %
0,75	5,3	2	16	1:3	1,86			68
1,13	8	2	16	1:2	2,91		93	
2,25	16	2	16	1:1	4,02	95		
4,5	32	2	16	2:1	3,92	92		

Из таблицы видно, что продукты взаимодействия трихлорида фосфора с DMAP при их мольном соотношении 1:1 и 1:2 образуются с высокими выходами 92-95%. И только продукт взаимодействия трихлорида фосфора с DMAP при мольном соотношении 1:3 образовался с выходом 68%. Мы исследовали состав маточного раствора, полученного после фильтрования белого кристаллического осадка и после отгонки толуола выделили 0,6 г DMAP. Как следует из данных материального баланса взаимодействия трихлорида фосфора с DMAP при их мольном соотношении 1:3 (таблица 3), количество непревращенного DMAP (0,66 г) практически соответствует количеству DMAP, выделенному экспериментально.

Таблица 3 – Материальный баланс реакции образования комплекса  
 $PCl_3$  с DMAP состава 1:3

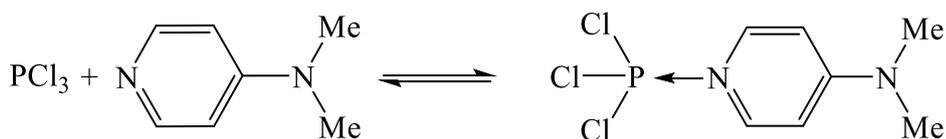
Приход				Расход			
Компонент	ммоль	г	%, масс	Компонент	ммоль	г	%, масс
$PCl_3$	5,3	0,75	71	$PCl_3 \cdot 3DMAP$	3,7	1,86	68
DMAP	16	2,00	29	$PCl_3$ (Непрорег.)	1,6	0,23	8
				DMAP (Непрорег.)	5,4	0,66	24
Всего	21,3	2,75	100	Всего	10,7	2,75	100

Таким образом выход продукты взаимодействия трихлорида фосфора с DMAP при их мольном соотношении 1:3 в пересчете на превращенный DMAP составил 96%.

Исходя из всех полученных высоких выходов продуктов взаимодействия трихлорида фосфора с DMAP следует отметить, что в зависимости от соотношения  $PCl_3$ : DMAP образуются комплексы состава 1:1, 1:2, 1:3. Все полученные комплексы, внешне очень похожи и представляют собой белые, кристаллические вещества, которые не плавятся при температуре 200 °С. Вместе с тем они заметно отличаются гидролитической устойчивостью. Так, если одновременно поместить образцы всех комплексов на чашку Петри, то комплекс состава 1:1 через полчаса разжижается,

комплекс состава 1:2 становится аморфным, а комплекс состава 1:3 остается твердым.

При соотношении реагентов  $\text{PCl}_3$ : DMAP = 1:1 или при использовании трихлорида фосфора в избытке состав комплекса трихлорида фосфора с DMAP подтвержден данными элементного анализа, которые свидетельствуют, что этот комплекс близок к составу  $\text{PCl}_3$ : DMAP, равному 1:1. Найдено, %: С 38.27, Н 5.17, N 12.53. Вычислено, % С 37.53, Н 4.50, N 12.50.

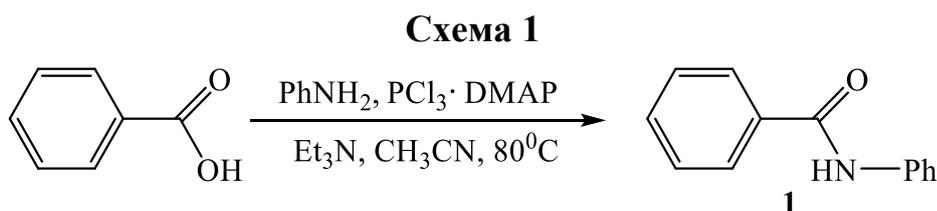


## 2. Разработка одnoreакторного метода получения амидов с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP

Большинство методов получения амидов карбоновых кислот основано на превращении карбоновой кислоты в хлорангидрид с его дальнейшим взаимодействием с аммиаком или амином. Очевидным недостатком метода является то, что он протекает в две стадии и включает в себя стадию получения хлорангидридов, которые легко гидролизуются в присутствии влаги воздуха. Амиды карбоновых кислот широко получают путем прямого амидирования карбоновых кислот аминами при температуре не ниже 180-190 °С, но такой метод характерен лишь для низших карбоновых кислот, и неприменим для получения амидов 1- адамантанкарбоновой кислоты.

Мы предположили, что использование комплекса трихлорида фосфора с 4-диметиламинопиридином состава 1:1 позволит провести синтез амидов в одну стадию. С целью установления условий одnoreакторного синтеза амидов при использовании комплекса трихлорида фосфора с 4-диметиламинопиридином, исследования начали с получения бензанилида.

Синтезы бензанилида проводили при мольном соотношении реагентов  $\text{PhCOOH}$ :  $\text{PCl}_3$ : DMAP:  $\text{PhNH}_2$ :  $\text{Et}_3\text{N}$  = 1: 1: 1: 1: 1-5 в среде ацетонитрила при 80 °С в течение 2-8 ч (схема 1).



Изменяя условия синтеза удалось увеличить выход бензанилида (**1**) с 30 до 81%. Условия синтеза и выход бензанилида приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Условия синтезов и выход бензанилида при 80 °С

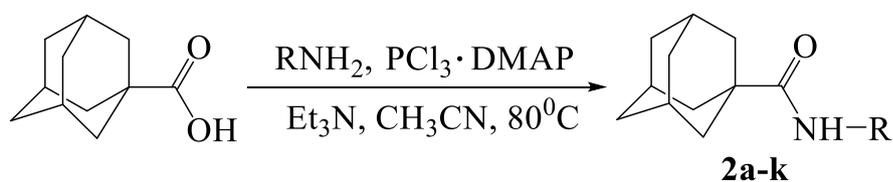
PCl <sub>3</sub> , моль	DMAP, моль	Et <sub>3</sub> N, моль	Время, ч	Выход амида, %
1 (комплекс PCl <sub>3</sub> ·DMAP)		5	2	30
1	1	1	2	74
1	1	1	4	74
1	1	1	5	75
1	1	1	6	78
1	1	1	8	81

Установлено, что если количество Et<sub>3</sub>N уменьшить с 5-и молей до одного моля и не готовить комплекс PCl<sub>3</sub>·DMAP заранее, а получать его *in situ* то выход бензанилида увеличивается с 30% до 74%. Увеличение времени реакции с 2 ч до 8 ч приводит к увеличению выхода амида с 74% до 81%.

Вместе с тем, увеличение выхода бензанилида на 7% при увеличении времени реакции с 2 ч до 8 ч нельзя назвать значительным. Поэтому для дальнейшего получения амидов одnoreакторным синтезом мы остановились на 2 ч.

Амиды 1-адамантанкарбоновой кислоты (**2a-k**) получали с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP в условиях, разработанных для синтеза бензанилида, а именно: в среде ацетонитрила при мольном соотношении реагентов AdCOOH: PCl<sub>3</sub>: DMAP: амин: Et<sub>3</sub>N = 1: 1: 1: 1 в одну стадию при температуре 80 °С в течение 2 ч по **схеме 2**.

Схема 2



R = Ph (**2a**), *p*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2b**), *m*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2c**), *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2d**), *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2e**), *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2f**), *o*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2g**), *m*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2h**), *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2i**), *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2j**), Ph-CH<sub>2</sub> (**2k**).

Выход амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Выход N-ариламидов 1-адамантанкарбоновой кислоты

Амид	Выход, %	Амид	Выход, %
AdC(O)NHPh ( <b>2a</b> )	75	AdC(O)NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me- <i>o</i> ( <b>2g</b> )	62
AdC(O)NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Bu- <i>p</i> ( <b>2b</b> )	94	AdC(O)NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me- <i>m</i> ( <b>2h</b> )	82
AdC(O)NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> - <i>m</i> ( <b>2c</b> )	90	AdC(O)NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me- <i>p</i> ( <b>2i</b> )	77
AdC(O)NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> - <i>p</i> ( <b>2d</b> )	91	AdC(O)NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe- <i>p</i> ( <b>2j</b> )	75
AdC(O)NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br- <i>p</i> ( <b>2e</b> )	93	AdC(O)NHCH <sub>2</sub> Ph ( <b>2k</b> )	75
AdC(O)NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl- <i>p</i> ( <b>2f</b> )	87		

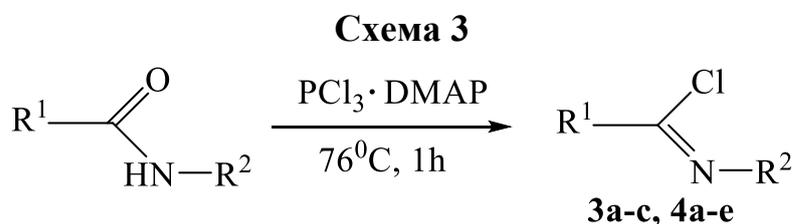
Как видно из таблицы амиды 1-адамантанкарбоновой кислоты получены с выходом 62-94%.

Таким образом, разработан метод синтеза амидов карбоновых кислот на основе взаимодействия карбоновой кислоты с амином с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP, который позволяет получать амиды с высоким выходом в одну стадию без промежуточного выделения хлорангидридов.

### 3. Разработка одnoreакторного метода получения имидоилхлоридов с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP

Имидоилхлориды представляют собой важные полупродукты в синтезе биологически активных веществ. Наиболее распространенный метод синтеза имидоилхлоридов состоит в нагревании вторичных амидов карбоновых кислот с хлорирующими агентами ( $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{COCl}_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{CCl}_4$ ). Во всех случаях образуются побочные хлорсодержащие продукты, в том числе хлористый водород. Использование трихлорида фосфора для получения имидоилхлоридов до нашего исследования в литературе известно не было.

В ходе исследований нами было установлено, что использование комплекса трихлорида фосфора с DMAP, полученного *in situ*, позволяет из вторичных амидов синтезировать N-арилбензимидаилхлориды и N-арил-1-адамантанкарбоксамидоилхлориды (схема 3).



$\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$  (**3a**),  $p\text{-MeC}_6\text{H}_4$  (**3b**),  $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  (**3c**);

$\text{R}^1 = \text{Ad}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$  (**4a**),  $p\text{-MeC}_6\text{H}_4$  (**4b**),  $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  (**4c**),  $p\text{-BuC}_6\text{H}_4$  (**4d**),  $p\text{-BrC}_6\text{H}_4$  (**4e**).

Разработку нового высокоэффективного метода синтеза имидоилхлоридов мы начали с получения N-фенилбензимидаилхлорида. Реакцию проводили в различных растворителях, таких как ЧХУ, бензол, диоксан. В результате проведенных синтезов нами было установлено, что выход N-фенилбензимидаилхлорида при мольном соотношении бензанилид:  $\text{PCl}_3$ : DMAP = 1: 0,4: 1 мало зависит от типа растворителя и составляет 38-45%. Увеличение количества трихлорида фосфора от 0,4 до 1 моля позволило повысить выход N-фенилбензимидаилхлорида в среде растворителя до 59-65%. Однако максимальный выход N-фенилбензимидаилхлорида в 72% был достигнут при проведении процесса в среде трихлорида фосфора. Кроме того это оказалось удобным для контроля полноты протекания реакции из-за того, что

бензанилид не растворим в трихлориде фосфора, и поэтому его расход можно контролировать визуально. Наоборот, N-фенилбензимидаилхлорид хорошо растворим в трихлориде фосфора даже при комнатной температуре.

Таким образом, наиболее эффективным условием для получения N-фенилбензимидаилхлорида является проведение процесса в среде трихлорида фосфора при мольном соотношении амид: DMAP равном 1:1 при температуре 76 °С в течение 1 часа.

В этих условиях были получены N-арилбензимидаилхлориды (**3a-3c**) и N-арил-1-адамантанкарбоксимидоилхлориды (**4a-4e**) Выходы имидоилхлоридов составили 63-99% (таблица 6).

Таблица 6 – Выходы N-арилбензимидаилхлоридов и N-арил-1-адамантанкарбоксимидоилхлоридов

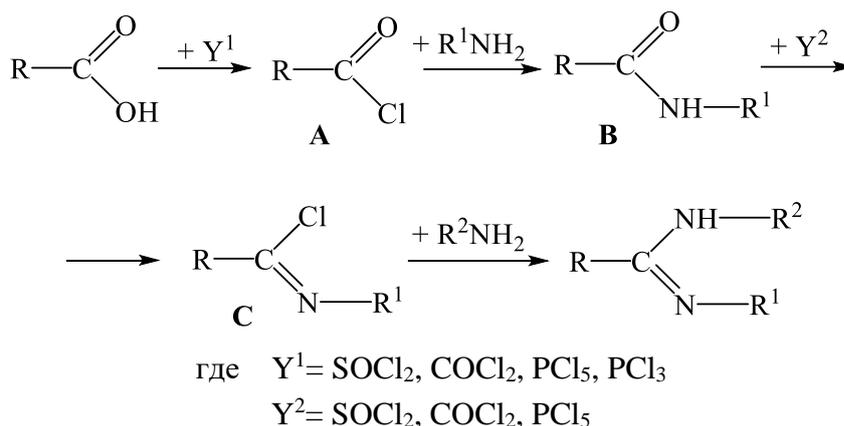
Имидоилхлорид	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход,%	Имидоилхлорид	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход,%
<b>3a</b>	Ph	Ph	72	<b>4a</b>	Ad	Ph	63
<b>3b</b>		<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88	<b>4b</b>		<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85
<b>3c</b>		<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	99	<b>4c</b>		<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	97
				<b>4d</b>		<i>p</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95
				<b>4e</b>		<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73

Установлено, что выход имидоилхлоридов зависит от природы заместителя в N-фенильном кольце. Так электронодонорные заместители в пара-положении увеличивают выход имидоилхлоридов, а электроноакцепторные – снижают. При этом N-(*p*-нитрофенил)-бензимидаилхлорид и N-(*p*-нитрофенил)-1-адамантанкарбоксимидоилхлорид получить не удалось.

#### 4. Разработка одnoreакторного метода получения амидинов с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP

Одним из наиболее распространенных методов получения амидинов является метод их получения из карбоновых кислот в 4 стадии с последовательным образованием хлорангидридов карбоновых кислот **A**, амидов карбоновых кислот **B** и имидоилхлоридов **C** с выходом амидинов 40-50% на исходную кислоту (**схема 4**).

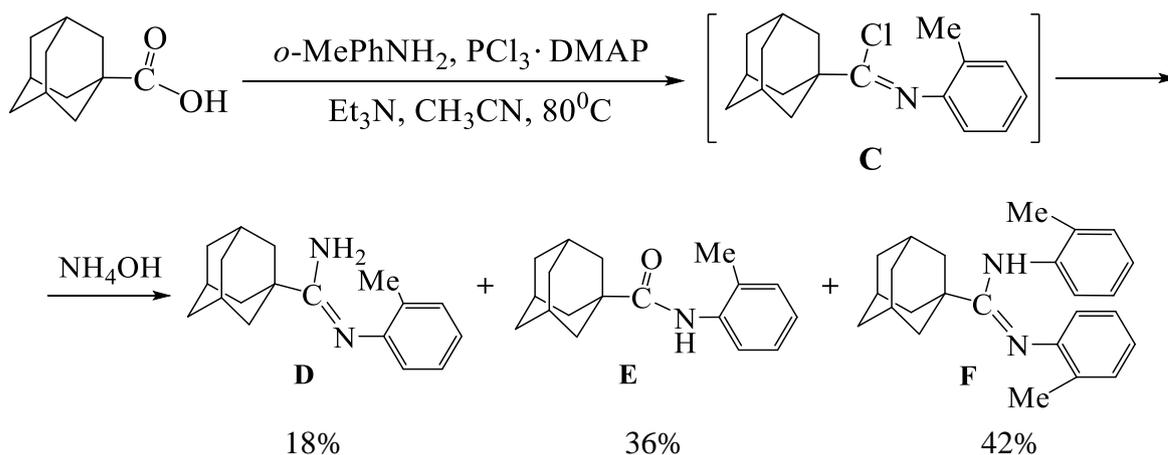
### Схема 4



Недостатками метода является многостадийность синтеза, низкий выход продукта, а также большая чувствительность промежуточно образующихся хлорангидридов **A** и **C** к влаге.

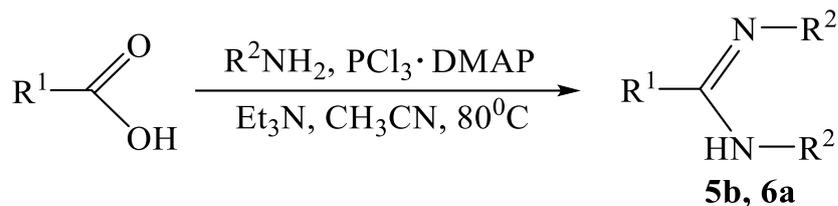
Нами исследована возможность синтеза монозамещенного амидина из 1-адамантанкарбоновых кислот с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP в две стадии. Для этого на первой стадии в среде ацетонитрила провели реакцию 1-адамантанкарбоновой кислоты с *o*-толуидином в присутствии комплекса при температуре 80 °С и мольном соотношении реагентов AdCOOH: PCl<sub>3</sub>: DMAP: *o*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>: Et<sub>3</sub>N = 1: 1,5: 1,5: 1: 1 в течение 4 ч. На второй стадии реакционную массу, предположительно содержащую имидоилхлорид **C**, без выделения последнего, смешали с водным раствором аммиака (схема 5).

### Схема 5



В результате получена смесь продуктов: монозамещенный амидин **D**, амид **E** и дизамещенный амидин **F**, полученный с наибольшим выходом 42%. Это позволило предположить, что одnoreакторным синтезом можно получать дизамещенные амидины в одну стадию по **схеме 6**.

### Схема 6



$\text{R}^1 = \text{Ph}$  (**5b**),  $\text{Ad}$  (**6a**);  $\text{R}^2 = o\text{-MeC}_6\text{H}_4$ .

Сначала мы изучили влияние соотношения реагентов и времени реакции на выход дизамещенного  $\text{N,N}'$ -ди-*o*-метилфенилбензамидина (**5b**). В таблице 7 представлены результаты синтезов при температуре 80 °С.

Таблица 7 – Зависимость выхода  $\text{N,N}'$ -ди-*o*-метилфенилбензамидина и *N*-*o*-метилфенилбензамида от соотношения реагентов и времени реакции

Время, ч	PhCOOH, моль	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> , моль	PCl <sub>3</sub> , моль	DMAP, моль	Et <sub>3</sub> N, моль	Выход, %	
						Амидин	Амид
4	1	2	1	1	2	8	84
4	1	3	1	1	1	0,7	93
4	1	2	2	2	2	39	32
<b>8</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>56</b>	<b>15</b>

Установлено, что увеличение количества *o*-толуидина с 2-х до 3-х молей не приводит к увеличению выхода амидина, а увеличение соотношения PCl<sub>3</sub>: DMAP от 1:1 до 2:2 приводит к увеличению выхода амидина с 8% до 39%. Увеличение времени с 4 до 8 ч, позволило увеличить выход  $\text{N,N}'$ -ди-*o*-метилфенилбензамидина (**6a**) с 39% до 56%.

Далее мы изучили влияние соотношения реагентов и времени реакции на выход дизамещенного  $\text{N,N}'$ -ди-*o*-метилфенил-1-адамантанкарбоксамидина (**6a**). В таблице 8 представлены результаты синтезов при температуре 80 °С в течение 8 ч.

Таблица 8 – Зависимость выхода  $\text{N,N}'$ -ди-*o*-метилфенил-1-адамантанкарбоксамидина и *N*-*o*-метилфенил-1-адамантанкарбоксамидина от соотношения реагентов

AdCOOH, моль	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> , моль	PCl <sub>3</sub> , моль	DMAP, моль	Et <sub>3</sub> N, моль	Выход, %	
					Амидин	Амид
1	2	2	2	2	65	16
1	2	2	2	1	74	15
1	2	1,75	1,75	1	79	10
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1,5</b>	<b>1,5</b>	<b>1</b>	<b>84</b>	<b>6</b>
1	2	1,4	1,4	1	64	20

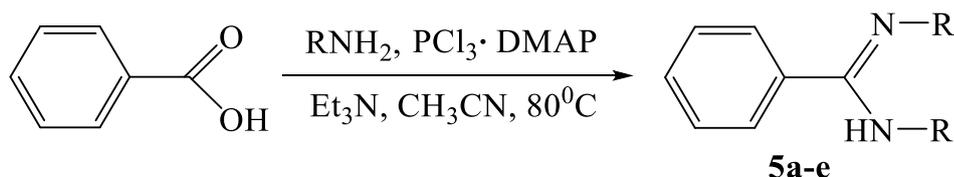
1	2	1,25	1,25	1	44	31
1	2	1	1	1	30	54
1	3	1,5	1,5	1	95	5

Из таблицы 8 видно, что уменьшение количества  $\text{PCl}_3$ : DMAP от 2:2 до 1,5:1,5 приводит к увеличению выхода амида от 65% до 84%, дальнейшее уменьшение приводит к снижению выхода амида с 84 до 30%.

В ходе проведенных исследований также было установлено, что увеличение количества *o*-толуидина позволяет повысить выход  $\text{N,N}'$ -ди-*o*-метилфенил-1-адамantanкарбоксамидина до 95%. Соотношение  $\text{AdCOOH}$ : *o*-толуидин = 1:3 соответствует кинетике процесса, поскольку известно, что реакция имидоилхлоридов с нуклеофилами может протекать по тримолекулярному маршруту с каталитическим содействием второй молекулы амина.

В этих условиях, был получен ряд  $\text{N,N}'$ -дизамещенных бензамидинов (схема 7).

Схема 7



R = Ph (**5a**), *o*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5b**), *m*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5c**), *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5d**), *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5e**).

Реакцию проводили в среде ацетонитрила при мольном соотношении  $\text{PhCOOH}$ :  $\text{PCl}_3$ : DMAP: амин:  $\text{Et}_3\text{N}$  = 1: 1,5: 1,5: 3: 1 при температуре 80 °C в течении 4 и 8 ч. Выходы амидинов представлены в таблице 9.

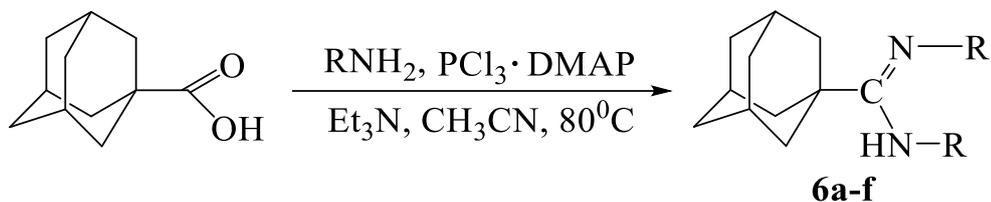
Таблица 9 – Зависимость выхода  $\text{N,N}'$ -дизамещенных бензамидинов от времени реакции

R	Выход, %	
	4 ч	8 ч
Ph ( <b>5a</b> )	82	99
<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>5b</b> )	70	93
<i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>5c</b> )	80	78
<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>5d</b> )	87	99
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>5e</b> )	79	80

В аналогичных условиях был получен ряд адамантилсодержащих амидинов с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP при мольном соотношении  $\text{AdCOOH}$ :  $\text{PCl}_3$ : DMAP: амин:  $\text{Et}_3\text{N}$  = 1: 1,5: 1,5: 2-3: 1 (схема 8). Зависимость выхода

N,N'-диарил-1-адамантанкарбоксамидинов от времени реакции и соотношения реагентов представлены в таблице 10.

### Схема 8



R = *o*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**6a**), *m*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**6b**), *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**6c**), *p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**6d**), *o*-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**6e**), *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**6f**).

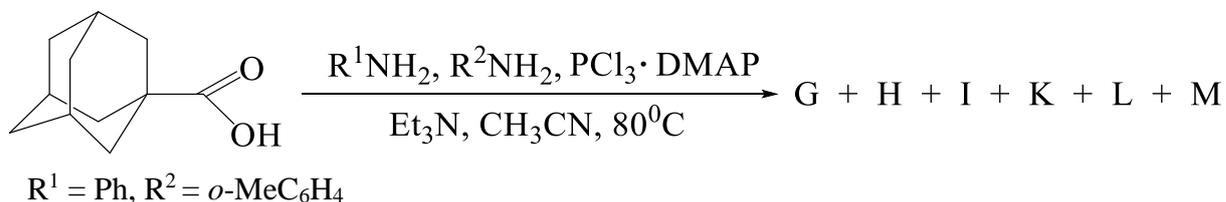
Таблица 10 – Зависимость выхода N,N'-диарил-1-адамантанкарбоксамидинов от времени реакции и соотношения реагентов

R	Выход амидина при AdCOOH: RNH <sub>2</sub> = 1:2, %		Выход амидина при AdCOOH: RNH <sub>2</sub> = 1:3, %	
	8ч		4 ч	8 ч
<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>6a</b> )	84		85	95
<i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>6b</b> )	53		90	91
<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>6c</b> )	51		93	94
<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>6d</b> )	45		82	86
<i>o</i> -PrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>6e</b> )	67		82	95
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>6f</b> )	74		78	85

Таким образом, оптимальным условием проведения процесса является его осуществление в среде ацетонитрила при мольном соотношении реагентов карбоновая кислота: трихлорид фосфора: 4-диметиламиноприридин: амин: триэтиламин = 1: 1,5: 1,5: 3: 1 при температуре 80 °С и времени реакции от 4 до 8 часов.

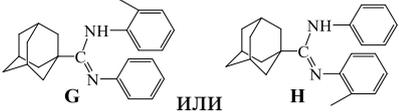
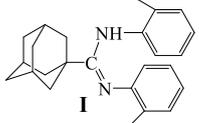
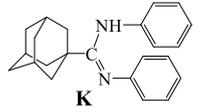
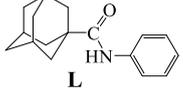
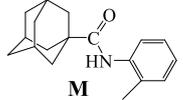
Для получения смешанных амидинов, проводили одnoreакторный синтез N,N'-диарил-1-адамантанкарбоксамидинов из двух разных аминов, в качестве аминов использовали анилин и *o*-толуидин при мольном соотношении AdCOOH: PhNH<sub>2</sub>: *o*-MePhNH<sub>2</sub>: PCl<sub>3</sub>: DMAP: Et<sub>3</sub>N = 1: 1-2: 1-2: 1,5: 1,5: 1, при температуре 80 °С в среде ацетонитрила (схема 9).

### Схема 9



Выходы продуктов реакции представлены в таблице 11.

Таблица 11– Выходы продуктов реакции (схема 9)

Продукты	PhNH <sub>2</sub> : <i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> = 1:2, (4 ч) (I)		PhNH <sub>2</sub> : <i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> = 2:1, (4 ч) (II)		a. 1 PhNH <sub>2</sub> (2 ч) b. <i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> (2 ч) (III)	
	Содержание, %	Выход, %	Содержание, %	Выход, %	Содержание, %	Выход, %
 G или H	48	41	45	40	54	41
 I	41	33	12	20	–	–
 K	10	18	42	38	16	26
 L	1	1	1	1	30	31
 M	–	–	–	–	–	–
Всего, %	100	93	100	99	100	98

В обоих случаях (I,II) получили практически одинаковое количество смешанных амидинов (G или H) с выходами 40, 41% соответственно. При этом получено примерно одинаковое количество несмешанных амидинов (I и K) с выходами 33, 38 % где бралось 2 моля анилина или 2 моля *o*-толуидина, и соответственно 18, 20% амидина, полученного из амина, который брался в количестве 1 моля.

Синтез (III) проводили по стадиям: сначала добавляли 1 моль анилина, проводили синтез в течение 2 ч, после чего добавляли 2 моля *o*-толуидина и проводили синтез еще 2 ч. В этом случае, не получили N,N'-ди-*o*-метилфенил-1-адамантанкарбоксамидин (I), потому что после 2 ч реакции карбоновая кислота превратилась в N-фенильные производные: либо амидин, либо имидоилхлорид, либо амид, поэтому после прибавления *o*-толуидина мог быть получен только смешанный амидин (G или H).

## 5. Прогноз RAGE-ингибирующей активности амидов и амидинов ряда адамантана

Так по данным ВОЗ в 2019 году сахарный диабет занимает девятое место в мире как причина высокой смертности пациентов. С применением методов искусственного интеллекта и молекулярного моделирования в Волгоградском государственном медицинском университете был выполнен виртуальный скрининг 148 соединений, представляющих собой производные карбоновых и имидовых кислот ряда адамантана на наличие высокой RAGE-ингибирующей активности. Ингибиторы RAGE являются новыми перспективными фармакологическими соединениями для лечения патологий, вызванных сахарным диабетом и болезнью Альцгеймера. По результатам прогноза было отобрано 18 образцов, показывающих перспективную активность от 3 до 9 баллов из 10. Все эти соединения были синтезированы и подготовлены для проведения испытаний на RAGE-ингибирующую активность путем экспериментального тестирования методом планшетного скрининга на трансфицированных клеточных культурах в Институте молекулярной и трансляционной медицины, г. Оломоуц, Чехия (Institute of Molecular and Translational Medicine, Olomouc, Czech Republic).

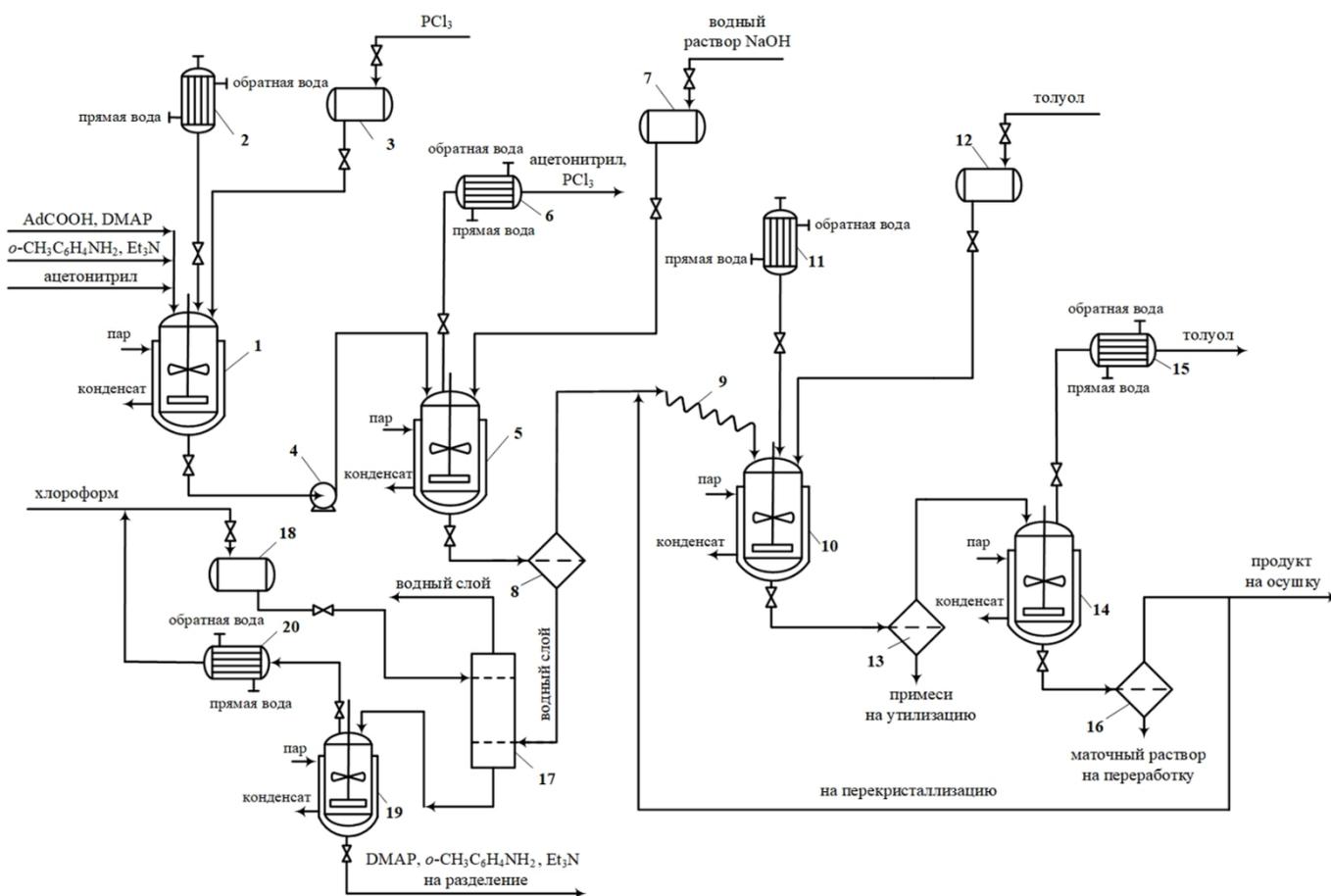
## 6. Основы технологии получения N,N'-ди-*o*-метилфенил-1-адамантанкарбоксамидина одnoreакторным методом

По результатам прогноза биологической активности лидером среди амидинов оказался N,N'-ди-*o*-метилфенил-1-адамантанкарбоксамидин (8 баллов). Для его получения была разработана принципиальная технологическая схема на основе одnoreакторного метода синтеза. Реакцию проводили при мольном соотношении реагентов AdCOOH: *o*-CH<sub>3</sub>PhNH<sub>2</sub>: PCl<sub>3</sub>: DMAP: Et<sub>3</sub>N = 1: 3 :1,5: 1,5: 1 в течение 8 ч в среде ацетонитрила. Материальный баланс стадии синтеза приведен в таблице 12.

Таблица 12 – Материальный баланс стадии синтеза N,N'-ди-*o*-метилфенил-1-адамантанкарбоксамидина с производительностью 100 кг/операцию.

Приход				Расход			
Компонент	кмоль/опер	кг/опер	%, масс	Компонент	кмоль/опер	кг/опер	%, масс
1. AdCOOH	0,29	52,2	11,2	1. Амидин гидрохлорид	0,28	110,5	23,7
2. <i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	0,87	93,1	19,9	2. Амид	0,01	2,7	0,6
3. PCl <sub>3</sub>	0,44	60,5	12,9	3. <i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> (в изб.)	0,30	32,1	6,9

4. DMAP	0,44	53,7	11,5	4. Et <sub>3</sub> N·HCl	0,29	39,9	8,5
5. Et <sub>3</sub> N	0,29	29,3	6,3	5. PCl(OH) <sub>2</sub> ·DMAP	0,29	64,6	13,8
6. Ацетонитрил	4,35	178,4	38,2	6. PCl <sub>3</sub> ·DMAP	0,15	39,0	8,3
				7. Ацетонитрил	4,35	178,4	38,2
Всего	6,68	467,2	100	Всего	5,67	467,2	100



1 – реактор; 2, 6, 11, 15, 20 – холодильники-конденсаторы; 3, 7, 12, 18 – мерные ёмкости; 4–насос; 5 – нейтрализатор; 8, 13, 16 – фильтры; 9 – шнек; 10 – аппарат для растворения продуктов; 14 – кристаллизатор; 17 – экстрактор; 19 – выпарной куб.

Рисунок – Принципиальная технологическая схема получения N,N'-ди-*o*-метилфенил-1-адамantanкарбоксамидина.

Описание технологической схемы: В периодический реактор поз. 1, снабженный рубашкой, мешалкой и холодильником-конденсатором поз. 2 загружают ацетонитрил, 1-адамantanкарбоновую кислоту, *o*-толуидин, DMAP и триэтиламин, после чего реакцию массу нагревают до температуры 50 °С и

перемешивают до полного растворения реагентов. Затем из мерника поз. 3 добавляют  $\text{PCl}_3$ , следя за тем, чтобы температура реакции не поднималась выше  $80^\circ\text{C}$  и проводят синтез при этой температуре в течение 8 ч.

Затем содержимое реактора охлаждают и образовавшуюся суспензию насосом поз. 4 направляют в аппарат поз. 5, снабженной мешалкой и рубашкой для отгонки непрореагировавшего  $\text{PCl}_3$  и ацетонитрила, которые после холодильника-конденсатора поз. 6 направляют на разделение и возвращают на стадию синтеза. Далее в аппарат поз. 5 при перемешивании из мерника поз. 7 добавляют 2% водный раствор едкого натра, а образовавшийся твердый осадок в виде суспензии, подают на фильтр поз. 8 после которого водный слой направляют на выделение DMAP, а твердый амидин-сырец шнеком 9 транспортируют на перекристаллизацию. Для перекристаллизации в аппарат поз. 10, снабженный мешалкой, рубашкой и холодильником-конденсатором поз. 11, загружают амидин-сырец и из мерника поз. 12 добавляют толуол, а образовавшийся раствор амидина подают на фильтр поз. 13 для отделения от механических примесей. Далее раствор амидина направляют в кристаллизатор поз. 14, снабженный рубашкой, мешалкой и холодильником-конденсатором поз. 15, в котором сначала отгоняют толуол, а остаток охлаждают и после кристаллизации амидина направляют на фильтр поз. 16. После фильтра маточный раствор подвергают дополнительной переработке для более полного извлечения амидина, а товарный амидин направляют на окончательную сушку. При необходимости амидин может направляться на повторную перекристаллизацию в аппараты поз. 10 и 14.

Водный слой после фильтра поз. 8 подают в нижнюю часть экстрактора поз. 17, где он движется вверх противотоком к хлороформу, вводимому в верхнюю часть экстрактора из мерника поз. 18. Пространства под и над местом ввода потоков играют роль сепараторов. Водный слой выводят из верхней части экстрактора на очистку. Органический слой поступает в выпарной куб поз. 19, откуда хлороформ отгоняют и после конденсатора поз. 20 возвращают в мерник поз. 18 на экстракцию. 4-Диметиламинопиридин, о-толуидин и триэтиламин из выпарного куба поз. 19 направляют на разделение и возвращают на стадию синтеза.

**В третьей главе** приведены сведения о приборах, характеристики использованных в работе исходных соединений, описаны методики синтезов и результаты экспериментов, приведены физико-химические данные полученных веществ, а также спектральные характеристики новых соединений.

## Заклучение

1. Впервые показано, что однореакторные превращения бензойной и 1-адамантанкарбоновой кислот с использованием комплекса трихлорида фосфора с DMAP, позволяют повысить эффективность синтеза таких важных с химической и практической точки зрения соединений как амиды, имидоилхлориды и амидины за счет проведения процесса в одну стадию без выделения и очистки промежуточных веществ.

2. Впервые экспериментально установлено, что при взаимодействии трихлорида фосфора с DMAP образуются молекулярные комплексы состава 1:1, 1:2, 1:3. Анализ энергетических барьеров взаимодействия трихлорида фосфора с DMAP показывает, что вероятность образования этих комплексов одинакова в связи с тем, что они носят безбарьерный характер.

3. Впервые показано, что применения молекулярного комплекса трихлорида фосфора с 4-диметиламинопиридином состава 1:1, полученного *in situ*, позволяет получать амиды, имидоилхлориды и амидины однореакторным синтезом в одну стадию.

4. Впервые установлено, что комплекс трихлорида фосфора с DMAP позволяет легко и с хорошим выходом получать вторичные амиды в одну стадию из карбоновых кислот и ариламинов. Установлено также, что выходы амидов повышаются, если в реакции использовать комплекс трихлорида фосфора с DMAP, полученный *in situ*. В среде ацетонитрила при мольном соотношении карбоновая кислота:  $PCl_3$ : DMAP: амин:  $Et_3N$  = 1: 1: 1: 1: 1 при температуре 80 °C в течение 2 ч получены амиды с выходами 62-94%.

5. Впервые показано, что комплекс трихлорида фосфора с DMAP может служить хлорирующим агентом при синтезе имидоилхлоридов из вторичных ариламидов. Новый однореакторный метод позволяет получать N-арилбензимидаилхлориды и N-арил-1-адамантанкарбоксимидоилхлориды в одну стадию на основе взаимодействия вторичных амидов бензойной и 1-адамантанкарбоновой кислот в присутствии комплекса трихлорида фосфора с DMAP, полученного *in situ* при мольном соотношении амид: DMAP = 1:1 в среде трихлорида фосфора при температуре 80 °C в течение 1 ч с выходом 63-99%.

6. Разработан новый однореакторный метод получения амидинов, который заключается в проведении процесса в одну стадию в среде ацетонитрила при соотношении карбоновая кислота:  $PCl_3$ : DMAP: амин:  $Et_3N$  = 1: 1,5: 1,5: 3: 1 при температуре 80 °C в течение 4-8 ч и получены новые адамантилсодержащие амидины с высокими выходами 78-95%. Смешанные амидины в этих условиях образуются с выходом 40-41 %.

7. С применением методов искусственного интеллекта и молекулярного моделирования в Волгоградском государственном медицинском университете был выполнен виртуальный скрининг 148 соединений, представляющих собой производные карбоновых и имидовых кислот ряда адамантана на наличие высокой RAGE-ингибирующей активности для лечения патологий, вызванных сахарным диабетом и болезнью Альцгеймера. По результатам прогноза подготовлено 18 образцов для проведения испытаний на RAGE-ингибирующую активность путем экспериментального тестирования методом планшетного скрининга на трансфицированных клеточных культурах в Институте молекулярной и трансляционной медицины, г. Оломоуц, Чехия (Institute of Molecular and Translational Medicine, Olomouc, Czech Republic).

8. Предложена принципиальная технологическая схема получения N,N'-ди-*o*-метилфенил-1-адамантанкарбоксамидина (лидера прогноза на RAGE-ингибирующую активность) из 1-адамантанкарбоновой кислоты одnoreакторным синтезом, позволяющим практически вдвое повысить выход амидина в пересчете на исходную 1-адамантанкарбоновую кислоту.

#### **Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

##### **Статьи в журналах, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus:**

1. Синтез имидоилхлоридов с использованием трихлорида фосфора / Е.В. Шишкин, **Т.Л.К. Во**, Ю.В. Попов, Ю.Л. Зотов, Т.Л. Нгуен, В.Е. Шишкин // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – №. 5. – С.747-750.

2. Каталитический синтез N-арил-1-адамантанкарбоксамидов с использованием трихлорида фосфора / Е.В. Шишкин, **Т.Л.К. Во**, Ю.В. Попов, Ю.Л. Зотов, Т.Л. Нгуен, В.Е. Шишкин, Н.К. Соколов // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – №. 12. – С. 1953-1956.

##### **Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ:**

3. Синтез бензамидов и бензимидаилхлоридов с использованием трихлорида фосфора / Е.В. Шишкин, **Т.Л.К. Во**, Ю.В. Попов, Ю.Л. Зотов, Н.К. Соколов, В.Е. Шишкин // Известия ВолгГТУ. Сер. Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов. - Волгоград, 2019. - № 12 (235) Декабрь. – С. 70-73.

4. Реакционная способность N-замещённых имидоилхлоридов ряда адамантана в реакции с фенолом / Е.В. Шишкин, **Т.Л.К. Во**, Ю.В. Попов, Ю.Л. Зотов // Известия ВолгГТУ. Сер. Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов. - Волгоград, 2019. - № 5 (228) Май. - С. 28-33.

##### **Патенты РФ:**

5. Пат. 2698193 Российская Федерация, МПК С07С231/02, С07С233/57 Способ получения ароматических амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты / Е.В. Шишкин, Ю.В. Попов, **Тхи Ле Куен Во**, Тхи Лиен Нгуен; ВолгГТУ. - 2019.

6. Пат. 2712053 Российская Федерация, МПК С07С231/02, С07С233/65 Способ получения бензанилида / Е.В. Шишкин, Ю.В. Попов, **Тхи Ле Куен Во**, Тхи Лиен Нгуен; ФГБОУ ВО ВолгГТУ. - 2020.

##### **Публикации в других изданиях:**

7. **Во**, **Тхи Ле Куен** Синтез имидоилхлоридов и амидинов с использованием трихлорида фосфора / Тхи Ле Куен Во, Н.К. Соколов // XXV Региональная конференция молодых ученых и

исследователей Волгоградской области (г. Волгоград, 24–27 нояб. 2020 г.) : сб. материалов конф. / редкол.: С. В. Кузьмин (отв. ред.) [и др.] ; ВолгГТУ. - Волгоград, 2021. - С. 6-8.

8. **Во, Т.Л.К.** Каталитический синтез производных иминовых кислот с использованием трихлорида фосфора / Т.Л.К. Во, Н.к. Соколов // Химия и химическая технология в XXI веке (г.Томск, сентября 2020 г.): сб. тез. докл. XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых // Томский политехнический университет. - Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2020. - С. 167-168.

9. **Во, Тхи Ле Куен** Одностадийный синтез амидов и имидаилхлоридов с использованием трихлорида фосфора / Тхи Ле Куен Во // XXIII Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области (г. Волгоград, 11-14 декабря 2018 г.): тез. докл. / редкол.: А. В. Навроцкий (отв. ред.) [и др.] ; Комитет образования, науки и молодёжной политики Волгоградской обл., Совет ректоров вузов Волгоградской обл., Волгоградский гос. техн. ун-т. - Волгоград, 2019. - С. 9-10.

10. **Во, Тхи Ле Куен** Синтез производных карбоновых и иминовых кислот с использованием трихлорида фосфора / Тхи Ле Куен Во, Е.В. Шишкин // Конкурс научно-исследовательских проектов молодых учёных, направленных на реализацию приоритетных направлений Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (СНТР РФ) (г. Волгоград, 13-16 ноября 2018 г.) : первый форум молодых учёных Юга России «Лидеры перемен» : сб. ст. / сост.: С. Б. Гаманюк ; Федеральное агентство по делам молодёжи (Росмолодёжь), ФГБОУ ВО «Волгоградский гос. технический ун-т». - Волгоград, 2018. - С. 55-58.

11. Шишкин, Е.В. Синтез амидов карбоновых кислот с использованием трихлорида фосфора Synthesis of carboxylic acid amides using phosphorus trichloride / Е.В. Шишкин, **Т.Л.К. Во**, Ю.В. Попов // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (г. Санкт-Петербург, 9-13 сентября 2019 г.) : сб. тез. В 6 т. Т. 1 (Vol. 1) / РАН, РХО им. Д. И. Менделеева, Санкт-Петербургский гос. ун-т, Санкт-Петербургский горный ун-т, Ин-т физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН [и др.]. - Санкт-Петербург, 2019. - С. 476 (англ. 426).

12. Нгуен, Тхи Лиен Изучение реакций вторичных амидов с хлоридами фосфора / Тхи Лиен Нгуен, **Тхи Ле Куен Во** // Смотр-конкурс научных, конструкторских и технологических работ студентов Волгоградского государственного технического университета (г. Волгоград, 16-19 мая 2017 г.) : тез. докл. В 2 ч. Ч. 1 (направления 1-9) / редкол.: А.В. Навроцкий (отв. ред.) [и др.] ; ВолгГТУ. - Волгоград, 2017. - С. 119-120.

13. **Во, Тхи Ле Куен** Новый метод получения амидов карбоновых кислот / Тхи Ле Куен Во, Тхи Лиен Нгуен // Смотр-конкурс научных, конструкторских и технологических работ студентов Волгоградского государственного технического университета (г. Волгоград, 16-19 мая 2017 г.) : тез. докл. В 2 ч. Ч. 1 (направления 1–9) / редкол.: А.В. Навроцкий (отв. ред.) [и др.] ; ВолгГТУ. - Волгоград, 2017. - С. 120-121.

14. Получение имидаилхлоридов на основе трихлорида фосфора / Е.В. Шишкин, Ю.В. Попов, Н.Т. Лиен, **Тхи Ле Куен Во**, М.А. Демкин // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (г. Екатеринбург, 26-30 сент. 2016 г.) : тез. докл. В 5 т. Т. 2б. Секция «Химия и технология материалов, включая наноматериалы» / УрО РАН [и др.]. - Екатеринбург, 2016. - С. 198.

15. Новый способ получения имидаилхлоридов ряда адамантана / Е.В. Шишкин, Ю.В. Попов, Н.Т. Лиен, **Тхи Ле Куен Во**, М.А. Демкин // V Международная конференция-школа по химической технологии ХТ'16 : сб. тез. докл. сателлитной конф. XX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии (г. Волгоград, 16-20 мая 2016 г.). В 3 т. Т. 1 / ВолгГТУ [и др.]. - Волгоград, 2016. - С. 644.

Подписано в печать \_\_\_\_\_.21 г. Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Печ. л 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № \_\_\_\_\_.

Отпечатано в типографии ИУНЛ Волгоградского государственного технического университета.

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