

УДК 547.46'054.4:66.095.115

СИНТЕЗ НОВЫХ АМИДОВ КАМФАНОВОГО РЯДА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ АДАПТОГЕНОВ

© 2019 г. И. А. Новаков^а, Р. В. Брунилин^а, Г. М. Бутов^б, А. А. Вернигора^{а, *},
М. Б. Навроцкий^а, А. С. Яблоков^а, С. Н. Волобоев^с

^а Волгоградский государственный технический университет, пр. Ленина 28, Волгоград, 400005 Россия
*e-mail: vernigora@vstu.ru

^б Волжский политехнический институт, филиал Волгоградского государственного технического университета,
Волжский, Россия

^с ООО «ЛУКОЙЛ-Волгограднефтепереработка», Волгоград, Россия

Поступило в Редакцию 26 июля 2018 г.

После доработки 26 июля 2018 г.

Принято к печати 2 августа 2018 г.

На примере реакции ацилирования моноаминов камфанового ряда установлено существенное влияние пространственного фактора на эффективность 3,5-диметил-1*H*-пиразолида как ацилирующего агента. Получением 4-хлорбензоильных производных подтвержден ведущий вклад элемента каталитического гидрирования как составляющего реакции Швенка–Папа.

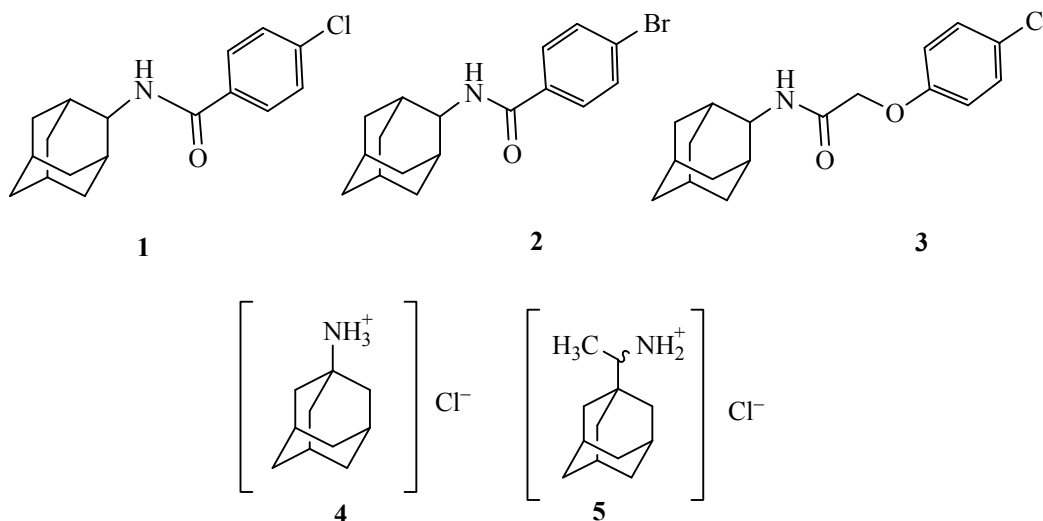
Ключевые слова: камфан-2-амины, ацилирование, Хлодантан, реакция Швенк–Папа

DOI: 10.1134/S0044460X19030053

Ацилированные производные аминов содержащих фрагмент адамантана представляют значительный интерес с точки зрения различных видов фармакологической активности. Особое место среди прочих соединений этого ряда занимают так называемые синтетические адаптогены экстренного действия. К их числу относятся *N*-(адамантан-2-ил)-4-хлорбензамид (**1**, Хлодантан, АДК-910) [1], *N*-(адамантан-2-ил)-4-бромбензамид (**2**, АДК-918) и *N*-(адамантан-2-ил)-2-(4-хлорфенокси)ацетамид

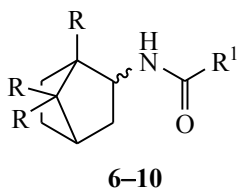
(**3**, АДК-957) [2]. Последнее вещество примечательно тем, что обладает фригопротекторным действием, т. е. повышает выносливость организма в условиях резкого переохлаждения.

Ранее было показано, что производные аминов ряда адамантана, в отличие от их структурных аналогов – производных аминов камфанового ряда, обладают гепатотоксическими свойствами и способны приводить к возникновению синдрома



Рея [3]. Кроме этого было установлено, что замена адамантанового каркаса на камфановый в структуре известных противовирусных средств – Амантадина **4** и Ремантадина **5** приводит к получению соединений, обладающих более высокой противовирусной активностью и более низкой токсичностью [4].

В продолжение начатых нами ранее исследований по направленному конструированию, синтезу и исследованию структурных аналогов синтетических адаптогенов – Хлоданта и Бромантана [5–8], принимая в учет представленные данные, было принято решение получить и исследовать структурные аналоги указанных выше производных адамантанового ряда **6–10** ($R^1 = H, Me, R^2 = 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, \text{транс-2-фенилциклопропил}$) с конфигурацией хиральных центров *1RS, 2RS* (**6–8**) и *1R, 2RS* (**9, 10**).



Основным отличием химической структуры целевых веществ от прототипов должна была стать биоизостерическая замена адамантан-2-ила на фрагменты камфана или норкамфана. Кроме этого, был рассмотрен вариант синтеза аналога АДК-957, в структуре которого 2-(4-хлорфенокси)ацетильный фрагмент заменен на [(*транс-2-фенилциклопропил*)карбонильный]. Такой вариант структурной модификации вещества-прототипа был обусловлен двумя факторами. С одной стороны, 1,2-циклопропилиденный линкер между фенильной и карбонильной группами приводит к фиксации пространственного расположения этих фрагментов относительно плоскости циклопропанового кольца, тем самым снижая возможные энтропийные потери при взаимодействии с биологической мишенью [9]. С другой стороны,

«банановые» связи циклопропанового фрагмента создают в той или иной мере изоэлектронную линкеру OCH_2 структуру, имитируя облако повышенной электронной плотности неподеленных пар электронов атома кислорода.

Кроме того, необходимо было решить задачу выбора ацилирующих агентов для соответствующих каркасных аминов. В случае ароматических карбоновых кислот выбор в пользу соответствующих хлорангидридов как ацилирующих агентов был очевиден ввиду их доступности и высокой реакционной способности. В случае *транс-2-фенилциклопропан-1-карбоновой* кислоты выбор был не столь очевиден, так как необходимо было использовать чистую пару *транс-энантиомеров*. В этой связи, разделение *цис-* и *транс-*форм было выполнено посредством фракционной кристаллизации соответствующих гидразидов по методу Гринштейна и Андерсона [10], позволяющему получить хорошо воспроизводимые результаты. С целью сокращения пути синтеза полученный гидразид *транс-2-фенилциклопропан-1-карбоновой* кислоты был превращен в одну стадию в мягкий ацилирующий агент – (3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)(*транс-2-фенилциклопропил-1*)метанон **12** – с практически количественным выходом (схема 1).

Ацилирование соответствующих каркасных аминов проводили путем генерирования их *in situ* из соответствующих солянокислых солей под действием триэтиламина в среде безводного ацетонитрила с последующей обработкой ацилирующим агентом при комнатной температуре или при температуре кипения растворителя (схема 2).

Для ацилирования указанных каркасных аминов не использовали классическую реакцию Шоттена–Баумана, так как в этих условиях щелочной гидролиз преобладает над *N*-ацилированием ввиду пространственного экранирования аминогруппы. Применение пиридина в качестве основания и растворителя в этой реакции (вариант ацилиро-

Схема 1.

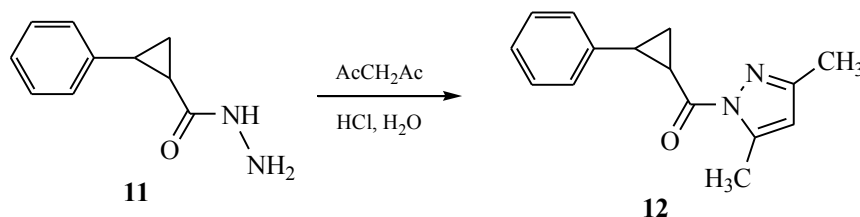
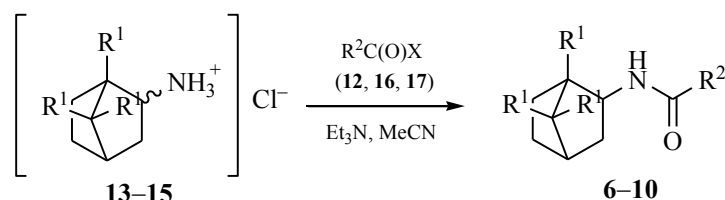


Схема 2.



X=Cl (16, 17), 3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил (12); R¹=H (6, 7, 13), Me (8–10, 14, 15); R²= 4-ClC₆H₄ (6, 8, 9, 16), 4-BrC₆H₄ (7), *транс*-2-фенилциклопропил (10, 12).

вания по Айнхорну) дало значительно худшие результаты, чем использование системы Et₃N–MeCN. Наблюдаемое явление, очевидно, обусловлено значительно меньшей основностью пиридина по сравнению с триэтиламино (рK = 5.23 и 10.53 [11]), способностью пиридина к кватернизации ацилгалогенидами (в случае 4-хлор- и 4-бромбензоилхлоридов), а также повышением диэлектрической проницаемости среды при использовании ацетонитрила в качестве растворителя. При этом исходные амины были получены путем восстановления соответствующих оксимов с использованием реакции Швенка–Папа. Примечательно, что соединение **12** показало себя как ацилирующий агент с худшей стороны. В целом, 3,5-диметил-1*H*-пиразолиды карбоновых кислот зачастую оказываются ацилирующими агентами выбора даже в реакциях с низкоосновными ароматическими аминами [12, 13]. Очевидно, в данном случае решающим является пространственный фактор как в структуре исходного амина, так и соответствующего ацилирующего агента.

Кроме того, обращает на себя внимание также факт серьезного различия в свойствах соединения **9**, полученного нами и описанного ранее китайскими исследователями [14]. Наблюдаемое несоответствие, очевидно, кроется в различном диастереомерном составе исходного (1*R*,2*RS*)-камфан-2-амина. В работе китайских исследователей это вещество было получено путем восстановления оксима D-камфоры по реакции Ланденбурга–Вышнеградского натрием в кипящем спирте. Иными словами, восстановителем в реакции выступал водород полученный *in situ nascendi*, а процесс носил некаталитический характер. В рассмотренном нами случае, соответствующий оксим был восстановлен с использованием реакции Швенка–Папа, сочетающей в себе элемент каталитического гидрирования на скелетном никелевом катализаторе и элемент

восстановления водородом *in situ nascendi*. В этой связи, характер сорбции восстанавливаемого субстрата на катализаторе в ходе процесса гидрирования вполне мог оказать влияние на энантиомерный состав полученного амина и, соответственно, продукта его ацилирования.

Структура и чистота всех полученных соединений были подтверждены данными методов ИК и ЯМР спектроскопии, ГЖХ-МС-спектрометрии, ВЭЖХ и элементного анализа. Примечательно то, что, несмотря на использование ахиральной стационарной фазы, метод ВЭЖХ-анализа оказался более информативным с точки зрения разделения отдельных диастереомеров полученных продуктов ацилирования в случае производных камфан-2-амина, в то время как ГЖХ-МС-анализ оказался предпочтительнее при исследовании производных норкамфан-2-амина.

Все синтезированные вещества в настоящее время находятся на стадии биологических исследований *in vivo* на предмет наличия актопротекторных свойств, а также противовирусной активности *in vitro* как структурные аналоги производных камфана, описанных ранее [15].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы реагенты производства компаний «Fisher Scientific» и «Merck», а также растворители производства компании «Компонент-Реактив». Очистку и осушку реагентов и растворителей выполняли по стандартным методикам [16].

Температуры плавления определены на приборе Buchi M-565 при скорости нагрева 1 град/мин (приведены скорректированные значения). Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе Varian Mercury 300 ВВ при рабочей частоте 300 МГц (внутренний стандарт – ГМДС). ИК спектры записывали на

приборе Nicolet-6700 (Thermo Electron Co.). ГЖХ-МС-анализ выполняли на приборе Varian Saturn-2100 в условиях ионизации электронным ударом (70 эВ). Элементный анализ выполняли на приборе Vario EL Cube.

Анализ методом ВЭЖХ выполняли с использованием хроматографической системы, состоящей из насосного блока Jasco PU-980, УФ/ВИД-детектора Jasco UV-975 и системы ввода Rheodyne 7725i в следующих условиях: колонка Reprosil C18 AQ (150 мм × 4.6 мм × 3 мкм), скорость потока элюента – 1 мл·мин⁻¹, λ = 220 нм, t = 40°C, подвижная фаза – H₂O–MeCN–H₃PO₄ (240:160:1, условия 1), H₂O–MeCN–H₃PO₄ (280:120:1, условия 2).

N-{{(1R,2RS)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-4-хлорбензамид (9)}. Смесь 2 г (~11 ммоль) гидрохлорида **15**, 50 мл безводного MeCN и 6 мл (4.37 г, 43 ммоль) безводного Et₃N перемешивали 20 мин при комнатной температуре, после чего обрабатывали 1.5 мл (2.03 г, ~12 ммоль) хлорангидрида **16** в 25 мл безводного MeCN. Полученную смесь разбавляли 25 мл безводного MeCN и перемешивали 72 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали на воронке Шотта, фильтрат упаривали при пониженном давлении досуха. Осадок с фильтра суспендировали в воде, и полученную взвесь вновь фильтровали. Осадок дополнительно промывали водой и сушили на воздухе до постоянной массы. Выход 1.9 г (60%), т. пл. 179.1–181.9°C (с-C₆H₁₂). Методом ВЭЖХ (условия 1) выделяли 2 диастереомера. Диастереомер 1, содержание 85.8%, t_{R1} = 6.855 мин; диастереомер 2, содержание 14.2%, t_{R2} = 7.436 мин. ГЖХ-МС, содержание 99.87%, t_R = 12.570 мин. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3291 (NH), 2954 (C–H), 2868 (CH₂), 1906 (CH₃), 1625 (C=O), 1589 (C–C_{Ar}), 1532 [δ(N–H)], 1451 [δ(CH₂)], 1316 [δ(CH₃)], 758 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 0.82 с (3H, CH₃), 0.84 с (3H, CH₃), 0.94 д (3H, CH₃, J = 6.0), 1.19 уш. с (2H, CH₂), 1.36–1.50 м (2H, CH₂), 1.62–1.76 м (2H, CH₂), 2.38 уш. с (1H, CH), 4.38 уш. с (1H, CH), 6.05 уш. с (1H, NH), 7.34 д (2H, 2CH^{3,5}_{Ar}, J = 8.1), 7.64 д (2H, 2CH^{2,6}_{Ar}, J = 8.1). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 291 (23.2), 141 (32.0), 139 (100), 121 (37.6), 111 (34.7), 95 (29.0). Найдено, %: C 70.79; H 7.48; N 4.72. C₁₇H₂₂NOCl. Вычислено, %: C 69.98; H 7.54; N 4.80.

Водный фильтрат смешивали с остатком после упаривания MeCN, раствор отделяли декантацией. Осадок растворяли в толуоле, полученный раствор последовательно промывали 1 н. раствором HCl,

1 н. раствором NaOH, водой (до нейтральной среды) и сушили отгонкой водного азеотропа толуола с насадкой Дина–Старка. Полученный раствор упаривали в вакууме досуха, остаток смешивали с полученным ранее осадком и перекристаллизовывали из циклогексана. Выход 2.7 г (88%). ВЭЖХ (порция 2, условия 1): диастереомер 1, содержание 37.4%, t_{R1} = 6.734 мин; диастереомер 2, содержание 62.6%, t_{R2} = 7.349 мин.

N-{{(1RS,2RS)-Бицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-4-хлорбензамид (6)} получали аналогично с использованием гидрохлорида **13**. Выход 2.9 г (86%), т. пл. 191.0–192.1°C (с-C₆H₁₂). Содержание основного вещества по данным ВЭЖХ: порция 1 (условия 1), 99.5%, t_R = 3.711 мин; порция 2 (условия 1), 98.1%, t_R = 3.904 мин. ГЖХ-МС: диастереомер 1, содержание 28.47%, t_{R1} = 11.131 мин; диастереомер 2, содержание 71.05%, t_{R1} = 11.274 мин. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3279 (NH), 2952 (C–H), 2882 (CH₂), 1629 (C=O), 1595 (C–C_{Ar}), 1547 [δ(N–H)], 1456 [δ(CH₂)], 721 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.03–1.55 м (7H), 1.75–82 м (1H, CH), 2.01–2.21 м (1H, CH), 3.79 с (1H, CH), 4.18 д (1H, CH, J = 4.8), 5.82 с (1H, NH), 6.01 с (1H, NH), 7.26–7.30 м (2H, CH_{Ar}^{3,5}), 7.55–7.60 м (2H, CH_{Ar}^{2,6}). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): диастереомер 1, 251 (21.3), 250 (42.8), 249 (49.1), 141 (32.1), 139 (100), 111 (29.7); диастереомер 2, 252 (31.4), 251 (35.7), 250 (100), 249 (63.0), 141 (23.6), 139 (73.6). Найдено, %: C 67.94; H 6.05; N 5.54. C₁₄H₁₆NOCl. Вычислено, %: C 67.33; H 6.41; N 5.61.

N-{{(1RS,2RS)-Бицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-4-бромбензамид (7)} получали аналогично с использованием хлорангидрида **17**. Выход 3.4 г (85%), т. пл. 192.3–193.0°C (с-C₆H₁₂). Содержание основного вещества по данным ВЭЖХ: порция 1 (условия 1) 99.5%, t_R = 3.981 мин; порция 2 (условия 1) 99.5%, t_R = 3.838 мин. ГЖХ-МС: диастереомер 1, содержание 15.58 %, t_{R1} = 12.120 мин; диастереомер 2, содержание 84.42%, t_{R2} = 12.248 мин. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3317 (NH), 2950 (C–H), 2880 (CH₂), 1632 (C=O), 1594 (C–C_{Ar}), 1540 [δ(N–H)], 1457 [δ(CH₂)], 706 (C–Br). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.08–1.56 м (7H), 1.80–1.87 м (1H, CH), 2.07–2.26 м (2H, CH₂), 3.83 уш. с (1H, CH), 4.19–4.27 м (1H, CH), 5.85 с (1H, NH), 6.05 с (1H, NH), 7.47–7.58 м (4H, CH_{Ar}^{2,3,5,6}). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): диастереомер 1, 295 (51.5), 294 (26.0), 266 (26.9), 264 (25.3), 185 (100), 183 (91.9), 157 (25.3), 155 (26.8); диастереомер 2, 296 (30.5), 295 (66.4), 294 (33.8), 293 (63.3), 266 (33.1), 264 (31.6), 185 (100), 183

(96.2), 157 (26.3). Найдено, %: С 57.42; Н 5.13; N 4.63. $C_{14}H_{16}NOBr$. Вычислено, %: С 57.15; Н 5.44; N 4.76.

***N*-{(1*RS*,2*RS*)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-4-хлорбензамид (8)** получали аналогично с использованием гидрохлорида **14**. Выход 2.6 г (84%), т. пл. 149.3–152.9°C (*c*- C_6H_{12}). ВЭЖХ: порция 1 (условия 1), диастереомер 1, содержание 76.1%, $t_{R1} = 6.734$ мин; диастереомер 2, содержание 23.9%, $t_{R2} = 7.211$ мин; порция 2 (условия 1), диастереомер 1, содержание 30.5%, $t_{R1} = 6.754$ мин; диастереомер 2, содержание 69.5%, $t_{R2} = 7.332$ мин. ГЖХ-МС: содержание 99.24%, $t_R = 12.576$ мин. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3294 (NH), 2956 (C–H), 2869 (CH_2), 1906 (CH_3), 1625 (C=O), 1593 (C– C_{Ar}), 1531 [$\delta(N-H)$], 1451 [$\delta(CH_2)$], 1316 [$\delta(CH_3)$], 701 (C–Cl). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.81 с (3H, CH_3), 0.84 с (3H, CH_3), 0.93 д (3H, CH_3 , *J* = 6.0), 1.19 секстет (2H, CH_2 , *J* = 4.5), 1.36–1.54 м (2H, CH_2), 1.64–1.76 м (2H, CH_2), 2.32–2.43 м (1H, CH), 3.97–4.06 м (1H, CH), 4.38 уш. с (1H, CH), 5.94–5.97 уш. с (1H, NH), 6.06 уш. с (1H, NH), 7.33 д (2H, $CH_{Ar}^{3,5}$, *J* = 8.4), 7.60 д. д (2H, $2CH_{Ar}^{2,6}$, *J*₁ = 8.4, *J*₂ = 11.1). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 291 (21.3), 141 (32.1), 139 (100), 121 (37.5), 111 (34.2), 95 (27.3). Найдено, %: С 71.50; Н 7.50; N 4.67. $C_{17}H_{22}NOCl$. Вычислено, %: С 69.98; Н 7.54; N 4.80.

***N*-{(1*R*,2*RS*)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-2-фенилциклопропан-1-карбоксамид (10)**. Смесь 2 г (~11 ммоль) гидрохлорида **15**, 50 мл безводного MeCN и 6 мл (4.37 г, 43 ммоль) безводного Et₃N перемешивали 20 мин при комнатной температуре, после чего добавляли 2.53 г (~11 ммоль) соединения **12**. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 7 сут, затем кипятили еще 7 сут. Фильтрат упаривали при пониженном давлении досуха. Остаток обрабатывали толуолом и 1 н. раствором HCl. Органическую фазу отделяли, промывали 1 н. HCl, водой, 1 н. раствором NaOH, снова водой (до нейтральной среды) и сушили отгонкой водного азеотропа толуола с насадкой Дина–Старка. Полученный раствор упаривали в вакууме досуха, остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход 1.8 г (58%), т. пл. 157.4–157.7°C (*c*- C_6H_{12}). Содержание по ВЭЖХ (условия 2): рацемат 1, 39.1%, $t_{R1} = 4.012$ мин; рацемат 2, 55.56%, $t_{R2} = 4.168$ мин. ГЖХ-МС: диастереомер 1, содержание 42.87%, $t_{R2} = 13.654$ мин; диастереомер 2, содержание 48.47%, $t_{R3} = 13.764$ мин; диастереомеры 3 и 4, содержание 8.60%, $t_{R1} = 13.538$ мин. ИК спектр,

ν , cm^{-1} : 3295 (NH), 2950 (C–H), 2878 (CH_2), 1627 (C=O), 1540 [$\delta(N-H)$], 1496 (C– C_{Ar}), 1457 [$\delta(CH_2)$], 1305 [$\delta(CH_3)$], 1017 [$\gamma(CH_2)$]. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.63–1.84 м (17H), 1.98 с (2H, CH_2), 4.18 д (1H, CH, *J* = 7.2), 6.30 д (1H, NH, *J* = 10.8), 7.33–7.46 м (3H), 7.65 д (2H, CH_{Ar} , *J* = 8.4), 8.01 к (1H, CH_{Ar} , *J* = 8.4). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): диастерео-мер 1, 298 (100), 297 (87.4), 162 (36.4), 145 (22.1), 134 (29.2), 117 (34.3) 115 (45.7); диастереомер 2, 298 (100), 297 (87.9), 296 162 (34.8), 152 (22.7), 134 (30.3), 117 (37.1), 115 (41.9); диастереомеры 3 и 4, 298 (59.1), 297 (100), 193 (30.9), 162 (62.7), 145 (61.8), 144 (47.8), 134 (46.6), 127 (51.6), 121 (33.7), 117 (84.1), 115 (78.9), 95 (43.6), 91 (53.3). Найдено, %: С 82.61; Н 8.46; N 4.51. $C_{20}H_{27}NO$. Вычислено, %: С 80.80; Н 9.09; N 4.72.

(3,5-Диметил-1*H*-пиразол-1-ил)(*транс*-2-фенилциклопропил-1)метанол (12). К раствору гидразида **11** (39.2 г, 0.22 моль) в 440 мл 1 н. HCl, охлажденному до 2°C, в один прием при интенсивном перемешивании приливали раствор 22.5 мл (22 г, 0.22 моль) Ac_2CH_2 в 220 мл 95%-ного EtOH. При этом происходило резкое повышение температуры реакционной смеси до 15°C и выделение обильного белого осадка. Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин при охлаждении, после чего фильтровали на воронке Бюхнера. Осадок на фильтре промывали водой до нейтральной реакции, хорошо отжимали на фильтре и сушили на воздухе до постоянной массы. Выход 52.3 г (99%), т. пл. 84.5–85.0°C (C_6H_{14}). Содержание по данным ГЖХ-МС 99.99%, $t_R = 14.254$ мин. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 241 (76.2), 240 (63.6), 212 (79.1), 211 (100), 197 (25.4), 185 (34.4), 144 (45.7), 135 (38.3), 116 (54.1), 115 (71.7).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 16-13-00100) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Физико-химические методы исследования» и Инжинирингового центра Волгоградского государственного технического университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Морозов И.С., Арцимович Н.Г., Климова Н.В., Фадеева Т.А., Зайцева Н.М., Галушина Т.С., Быков Н.П., Пятин Б.М., Авдюнина Н.И., Щербакова О.В., Пушкарь Г.В., Капитанова В.В., Хлопушина Т.Г., Кузнецова Г.А., Иванова И.А., Лосев А.С., Ефимова Л.П., Барчуков В.Г., Сергеева С.А., Карпова Т.Д., Агафонова О.В., Краснова О.М., Середенин С.Б., Бадьштов Б.А. Пат. РФ 1646256 (1996).
2. Климова Н.В., Морозов И.С., Быков Н.П., Авдюнина Н.И., Пушкарь Г.В., Пятин Б.М., Карпова Т.Д. Пат. РФ 181941 (1993).
3. Тандура С.Н., Зарубаев В.В., Анфимов П.М., Киселев О.И. // Антибиотики и химиотерапия. 2013. Т. 58. № 1–2. С. 36.
4. Zhao X., Zhang Z.-W., Cui W., Chen S., Zhou Y., Dong J., Jie Y., Wan J., Xu Y., Hu W. // *Med. Chem. Comm.* 2015. Vol. 6. P. 727. doi 10.1039/C4MD00515E
5. Бабушкин А.С., Навроцкий М.Б., Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Робиневич М.Д., Шейкин Д.С., Волобоев С.Н. // *Хим.-фарм. ж.* 2016. Т. 50. № 12. С. 9; Babushkin A.S., Navrotskii M.B., Novakov I.A., Orlinson B.S., Robinovich M.D., Sheikin D.S., Voloboev S.N. // *Pharm.-Chem. J.* 2016. Vol. 50. N 12. P. 781. doi 10.1007/s11094-017-1531-5
6. Новаков И.А., Яблоков А.С., Вернигора А.А., Орлинсон Б.С., Навроцкий М.Б., Волобоев С.Н. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2017. Т. 66. № 9. С. 1597; Novakov I.A., Yablokov A.S., Vernigora A.A., Orlinson B.S., Navrotskii M.B., Voloboev S.N. // *Russ. Chem. Bull.* 2017. Vol. 66. N 9. P. 1597. doi 10.1007/s11172-017-1929-y
7. Новаков И.А., Волобоев С.Н., Андреев А.В., Мкртчян А.С., Навроцкий М.Б., Орлинсон Б.С., Сон В.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2016. № 5. С. 1336; Novakov I.A., Voloboev S.N., Andreev A.V., Mkrtychyan A.S., Navrotskii M.B., Orlinson B.S., Son V.V. // *Russ. Chem. Bull.* 2016. Vol. 65. N 5. P. 1336. doi 10.1007/s11172-016-1458-0
8. Новаков И.А., Бабушкин А.С., Вернигора А.А., Мкртчян А.С., Навроцкий М.Б., Орлинсон Б.С., Волобоев С.Н. // *ЖОрХ.* 2017. Т. 53. Вып. 5. С. 657; Novakov I.A., Babushkin A.S., Vernigora A.A., Mkrtychyan A.S., Navrotskii M.B., Orlinson B.S., Voloboev S.N. // *Russ. J. Org. Chem.* 2017. Vol. 53. N 5. P. 663. doi 10.1134/S1070428017050049
9. Новаков И.А., Бабушкин А.С., Яблоков А.С., Навроцкий М.Б., Вострикова О.В., Шейкин Д.С., Мкртчян А.С., Балакин К.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2018. Т. 67. № 3. С. 395; Novakov I.A., Babushkin A.S., Yablokov A.S., Navrotskii M.B., Vostricova O.V., Sheikin D.S., Mkrtychyan A.S., Balakin K.V. // *Russ. Chem. Bull.* 2018. Vol. 67. N 3. P. 395. doi 10.1007/s11172-018-2087-6
10. Гринштейн В.Я., Андерсон М.Я. // *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.* 1963. № 1. С. 106.
11. Химическая энциклопедия / Под ред. И.Л. Кнунянца. М.: Советская энциклопедия, 1990. Т. 2. 671 с.
12. Ried W., Schleimer R. // *Lieb. Ann.* 1959. Vol. 626. N 1. P. 98. doi 10.1002/jlac.19596260111
13. Ried W., Schleimer R. // *Angew. Chem.* 1958. Vol. 70. N 6. P. 164. doi 10.1002/ange.19580700607
14. Huang Y., Duan W., Lin G., Cen B., Wang F., Lei F. // *Huaxue Tongbao.* 2014. Vol. 77. N 9. P. 878. doi 10.14159/j.cnki.0441-3776.2014.09.003
15. Artyushin O.I., Sharova E.V., Vinogradova N.M., Genkina G.K., Moiseeva A.A., Klemenkova Z.S., Orshanskaya I.R., Shtro A.A., Kadyrova R.A., Zarubayev V.V., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F., Brel V.K. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 27. N 10. P. 2181. doi 10.1016/j.bmcl.2017.03.051
16. Тутце Л., Аухер Т. *Препаративная органическая химия.* М.: Мир, 1999. 704 с.

Synthesis of New Amides of Camphane Series: Potential Synthetic Adaptogenes

I. A. Novakov^a, R. V. Brunilin^a, G. M. Butov^b, A. A. Vernigora^{a*}, M. B. Navrotskii^a,
A. S. Yablokov^a, and S. N. Voloboev^c

^a *Volgograd State Technical University, pr. Lenina 28, Volgograd, 400005 Russia*

*e-mail: vernigora@vstu.ru

^b *Volzhskii Polytechnic Institute, Branch of Volgograd State Technical University, Volzhskii, Russia*

^c *LLC LUKOIL-Volgogradneftepererabotka, Volgograd, Russia*

Received July 26, 2018; revised July 26, 2018; accepted August 2, 2018

By the example of the acylation reaction of monoamines of camphane series, a significant effect of the spatial factor on the activity of 3,5-dimethyl-1*H*-pyrazolide as an acylating agent was found. The determinant contribution of the catalytic hydrogenation as a component of the Schwenk–Papa reaction was confirmed by the synthesis of 4-chlorobenzoyl derivatives.

Keywords: camphane-2-amino, acylation, Chlodantan, Schwenk–Papa reaction