

УДК 547-304.2

Статья посвящается юбилею академика РАН Ирины Петровны Белецкой

НОВЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ ПОДХОД К ПОЛУЧЕНИЮ АНИЛОВ (+)-КАМФОРЫ И (–)-ФЕНХОНА В УСЛОВИЯХ ГОМОГЕННОГО КАТАЛИЗА

© 2023 г. А. А. Вернигора^{1,*}, Р. В. Брунилин¹, В. В. Бурмистров¹, А. В. Давиденко¹,
М. Б. Навроцкий², Н. А. Салыкин¹, В. В. Чернышов^{2,3}, академик РАН И. А. Новаков¹

Поступило 28.11.2022 г.

После доработки 30.06.2023 г.

Принято к публикации 06.07.2023 г.

Разработан эффективный подход к синтезу анилов (+)-камфоры и (–)-фенхона, заключающийся во взаимодействии соответствующих бициклических монотерпеноидных кетонов с замещенными анилинами в присутствии полученного *in situ* комплекса $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$ в качестве гомогенного катализатора и $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ в качестве дегидратирующего агента. Преимущество предложенного способа заключается не только в получении целевых продуктов с хорошими выходами и высокой чистотой, но и в упрощенной процедуре их выделения. Данные продукты представляют потенциальный интерес в качестве фармакологически активных соединений, противостарителей для резиновых смесей и компонентов составов для 3D-печати.

Ключевые слова: анилы, (+)-камфора, (–)-фенхон, конденсация, гомогенный катализ

DOI: 10.31857/S2686953522600775, **EDN:** JZAGIZ

Монотерпены и монотерпеноиды, благодаря особенностям строения, доступности и высокой энантиомерной чистоте, а также нативной фармакологической активности, представляют собой перспективный исходный материал для химических модификаций [1, 2]. В частности, (+)-камфора в сочетании с низкой токсичностью обладает рядом ценных фармакологических свойств, среди которых особенно выделяется аналептическая активность [3]. Структурная модификация соединений, обладающих ценными видами фармакологической активности и при этом низкой токсичностью, является перспективным подходом к поиску потенциальных субстанций эффективных лекарственных препаратов [4]. Такая стратегия нередко приводит к получению соединений, обладающих совершенно новым спектром фарма-

кологических свойств, по сравнению с прототипом. Например, (+)-камфанимины, полученные из алифатических аминов разнообразного строения, обладают высокой противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа А, в то время как (+)-камфора данной активностью не обладает [5–7]. В то же время модификация этих производных камфоры за счет конъюгирования с алкалоидом (–)-цитизином приводит к ослаблению противовирусных свойств [8, 9]. Известны примеры анилов (+)-камфоры, подавляющих рост *Mycobacterium tuberculosis* ATCC 27294 [10]. Кроме этого, (+)-камфан и (–)-фенханимины интересны в качестве средств, замедляющих старение резиновых смесей, и компонентов составов для 3D-печати [11, 12].

Анилы (+)-камфоры и (–)-фенхона могут рассматриваться как основные интермедиаты для функциональных ариламинов, содержащих монотерпеноидный фрагмент каркасного строения. Соответствующие продукты восстановления анилов представляют интерес в качестве биоисторических структурных аналогов известного отечественного актопротектора “Бромантана” (рис. 1), которые способны выгодно отличаться от него по совокупности биологических свойств.

¹Волгоградский государственный технический университет, 400005 Волгоград, Россия

²Научно-технологический университет “Сириус”, 354340 федеральная территория “Сириус”, Россия

³Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 630090 Новосибирск, Россия

*E-mail: vernigora.andrey@gmail.com

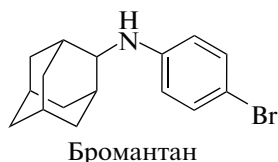


Рис. 1. Структурная формула бромантана.

Представленные выше примеры демонстрируют актуальность исследований, направленных как на изучение фармакологических свойств азотсодержащих производных монотерпеноидов, так и на разработку высокоэффективных и технологичных способов получения производных этого ряда.

Целью настоящей работы являлась разработка нового технологического подхода к получению анилов (+)-камфоры и (–)-фенхона, позволяющего получать целевые продукты с хорошими выходами и чистотой. Учитывая, что указанные монотерпеноиды имеют каркасное строение, существует вероятность как перегруппировок по типу Вагнера–Меервейна, так и разрыва их бициклического каркаса с образованием производных цикlopentана [13].

Классические способы получения анилов (+)-камфоры, как правило, заключаются в конденсации кетона с замещенными анилинами в присутствии кислот Льюиса или Бренстеда с добавлением в некоторых случаях агентов, необходимых для связывания побочных продуктов, например: $\text{TiCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ [14], $p\text{-TsOH}$ [15], $\text{Si}(\text{OEt})_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ [16], HCl [17]. В аналогичных условиях синтезируют и симметричные анилы, содержащие два монотерпеновых остатка, из диаминов различного строения [18, 19]. Также в литературе описан способ синтеза анилов (+)-камфоры в присутствии молекулярных сит и алюмосиликатного катализатора [20].

Стоит отметить, что при использовании $\text{Si}(\text{OEt})_4$ целевой продукт загрязняется олигосилоксанами, избавляться от которых приходится путем дополнительной щелочной обработки, что затрудняет выделение продукта в чистом виде и его очистку, также этот способ не пригоден для веществ, чувствительных к воздействию щелочи. Применение TiCl_4 , являющегося сильной кислотой Льюиса, требует использования большого избытка амина для связывания выделяющегося HCl .

Наиболее близким к разработанному нами является способ, основанный на взаимодействии (+)-камфоры с $2\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CN}$ в присутствии $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ с выходом чистого продукта 48% [21]. Недостатками этого способа являются низкая чистота полученного продукта, невысокий выход в пересчете на чистое вещество, трудоемкое выде-

ление, а также неприменимость для получения веществ, молекулы которых содержат функциональные группы, лабильные по отношению к щелочному гидролизу.

Получение анилов (–)-фенхона представляет собой более сложную задачу в связи с большим экранированием карбонила за счет иного расположения двух метильных групп в молекуле, по сравнению с камфорой. Единичные примеры получения анилов (–)-фенхона заключаются во взаимодействии фенхан-2-тиона (или фенхан-2-селона) с PhN_3 [22] или реакции $2\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ и (–)-фенхона, катализируемой TiCl_4 [23]. В работе [22] применение этого метода ограничено использованием труднодоступных и токсичных исходных соединений. Недостатками способа, предложенного в работе [23], является необходимость применения многократного избытка 2-броманилина, расходующегося на образование его солянокислой соли под действием HCl , которая образуется при гидролизе TiCl_4 , а также невысокими выходами, ограниченной применимостью к получению веществ, лабильных к действию TiCl_4 , сложной процедурой выделения и необходимостью применения колоночной хроматографии для выделения целевых продуктов в чистом виде.

Предложенный в настоящей работе способ получения анилов (+)-камфоры и (–)-фенхона заключается во взаимодействии исходного кетона, ArNH_2 и $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ в мольном соотношении 1 : 1.1 : 0.55–1.1 соответственно, в присутствии полученного *in situ* из $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ и TfOH – комплексного соединения, выполняющего роль гомогенного кислотного катализатора, – в отсутствие растворителя, при 175–180°C (схема 1).

Суть данного подхода к получению анилов терпеноидных кетонов заключается в конденсации карбонильного соединения **1** или **3** с ArNH_2 , катализируемой комплексом $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$ **5**, полученным *in situ* из $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ и TfOH . В этой реакции $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ также является конденсирующим агентом, который под действием воды, образующейся в ходе реакции, гидролизуется до TiO_2 , выпадающего в осадок, и $i\text{-PrOH}$, который отгоняется из реакционной смеси в процессе образования целевых продуктов (схема 2).

Применение комплекса **5** [24] в качестве катализатора конденсации кетонов **1** и **3** с ариламинами в сочетании с $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ не является традиционным. Данная комбинация направлена на мягкий катализ реакции, сочетающийся со связыванием выделяющейся воды и постоянным удалением образующегося при этом $i\text{-PrOH}$ из реакционной смеси, что делает процесс образования целевых анилов практически необратимым, а также исключает необходимость применения большого избытка ArNH_2 .

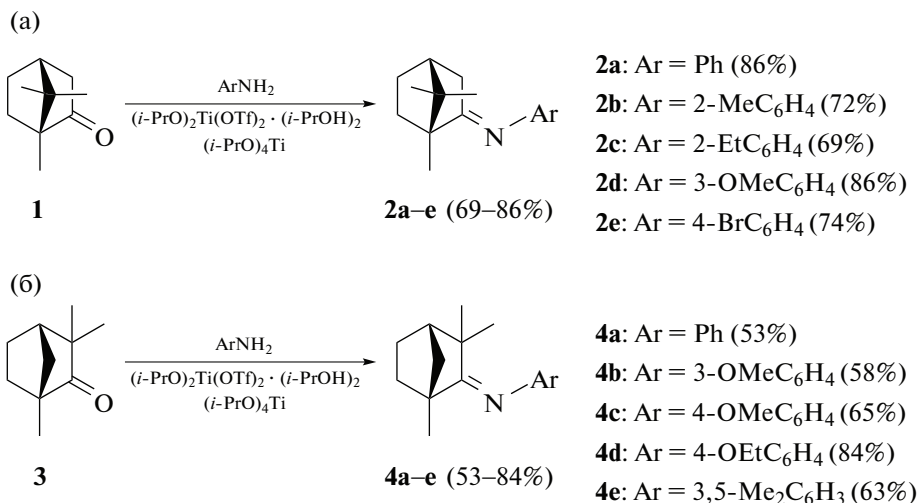


Схема 1. Получение анилов (+)-камфоры **2a–e** (а) и (–)-фенхона **4a–e** (б).

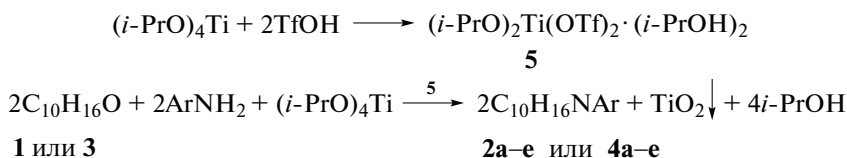


Схема 2

Чтобы оценить влияние комплекса **5** в качестве катализатора на эффективность протекания реакции, была проведена серия экспериментов с использованием предложенного катализатора и без него в одинаковых условиях (табл. 1). На примере взаимодействия монотерпеноидных кетон **1** и **3** с простейшим представителем гомологического ряда ариламинов — анилином — удалось показать, что использование катализатора действительно обеспечивает увеличение выходов целевых продуктов. Наличие комплекса **5** в реакционной массе в большей степени повышает эффективность реакции конденсации (–)-фенхона с соответствующим ариламином. Данные закономерности будут распространяться и на взаимодействия с замещенными анилинами.

Необходимость применения избытка $(i-PrO)_4Ti$ обусловлена его гидролитической лабильностью и возможностью частичного гидролиза в ходе проведения реакции. Кроме этого, по мере протекания процесса $(i-PrO)_4Ti$ расходует на связывание образующейся воды, а его избыток позволяет предупредить существенное замедление реакции во второй ее половине. На примере получения соединений **2b,c** на основе *орто*-производных анилина, содержащих наиболее экранированную аминогруппу, исследовано влияние

соотношения исходных реагентов на выход целевых продуктов реакции (табл. 2).

Таким образом, установлено, что использование 0.825 экв. $(i-PrO)_4Ti$ по отношению к исходному кетону является оптимальным условием, позволяющим получать целевые анилы **2b,c** с максимальным выходом (72 и 69% соответственно). Содержание 0.55 экв. $(i-PrO)_4Ti$ в реакции снижает выход целевых анилов **2b,c** до 59 и 50%, а 1.1 экв. $(i-PrO)_4Ti$ — до 61 и 43% соответственно. Другими словами, как разбавление реакционной массы $(i-PrO)_4Ti$, так и значительное уменьшение количества конденсирующего агента (за счет ухудшения связывания воды, выделяющейся в

Таблица 1. Влияние комплекса **5** в качестве катализатора на выход целевых продуктов **2a** и **4a**

Соединение	Наличие катализатора в системе	Выход, %
2a	–	32
	+	86
4a	–	15
	+	53

Таблица 2. Влияние соотношения реагентов на выход целевых продуктов **2b** и **2c**

Соединение	Соотношения исходных реагентов (+)-камфора : AgNH_2 : $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$	Выход, %
2b	1 : 1.1 : 0.55	59
	1 : 1.1 : 0.825	72
	1 : 1.1 : 1.1	61
2c	1 : 1.1 : 0.55	50
	1 : 1.1 : 0.825	69
	1 : 1.1 : 1.1	43

ходе реакции) приводит к понижению выхода целевых веществ.

Таким образом, разработан эффективный способ получения анилов (+)-камфоры и (–)-фенхона, которые могут представлять интерес ввиду ряда ценных практических свойств. Предложенный метод заключается во взаимодействии монотерпеноидных кетонов с AgNH_2 без растворителя в присутствии $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ в соотношении 1 : 1.1 : 0.825 соответственно и комплексного катализатора $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$. Найденное оптимальное соотношение реагентов позволяет получать целевые продукты с хорошими выходами и чистотой.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР соединений **2d–e**, **4a–e** регистрировали на спектрометре Bruker AV600 (США) (600 и 150 МГц соответственно) в CDCl_3 . Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР соединений **2a–c** регистрировали на спектрометре Bruker AV600 (США) (600 и 150 МГц соответственно) в C_6D_6 . 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 ^1H – ^{13}C HSQC соединений **2a–e**, **4a–e** регистрировали с использованием методики Z-градиентных импульсов (время смешивания 700 мс).

Для проведения тонкослойной хроматографии использовали пластинки Polygram Sil G/UV254 (Macherey-Nagel, Германия), визуализация пятен соединений в УФ-свете. Значения R_f веществ указаны для элюента (циклогексан : EtOAc = 19 : 1 (об.)).

Масс-спектры высокого разрешения соединений **2a–e**, **4a–e** регистрировали на приборе Bruker Maxis (США).

Показатель преломления измеряли на рефрактометре ИРФ-454Б2М (Россия).

Для синтеза использовали реагенты фирмы “Alfa Aesar” и растворители фирмы “Компонент-Реактив”.

Общая методика получения анилов (+)-камфоры 2a–e и (–)-фенхона 4a–e. К 12.2 мл $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ (11.72 г, 41.25 ммоль) последовательно добавляли 0.25 мл $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ (0.42 г, 2.75 ммоль), 7.61 г монотерпеноидного кетона **1** или **3** (50 ммоль) и соответствующее производное анилина (55 ммоль). Полученную смесь нагревали с нисходящим холодильником и защитой от влаги воздуха при температуре бани 175–180°C до практически полной отгонки расчетного количества $i\text{-PrOH}$. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали $t\text{-BuOMe}$ и выливали в 100 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 . После интенсивного перемешивания в течение 15 мин смесь фильтровали от осадка TiO_2 на воронке Бюхнера. Осадок на фильтре промывали $t\text{-BuOMe}$ и хорошо отжимали. От фильтрата отделяли органический раствор, промывали его насыщенным водным раствором NaCl , фильтровали через тонкий слой силикагеля для тонкослойной хроматографии и отгоняли растворитель при пониженном давлении. Кубовый остаток фракционировали в вакууме.

***N*–[(1*R*)-камфан-2-илиден]-анилин 2a.** Выход 9.71 г (86%). $n_D^{23} = 1.5430$. $R_f = 0.35$. $T_{\text{кип.}} = 134–139^\circ\text{C}$ (5 мм рт.ст.) (ср. $T_{\text{кип.}} = 164.5–166^\circ\text{C}$ (15 мм рт.ст.) [25], 225°C (65 мм рт.ст.) [26]). ^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 (тт, J 7.2, 4.7 Гц, 1H, C(4)^{Ar}H), 7.20–7.23 (м, 2H, C(3,5)^{Ar}H). Спектр ^1H ЯМР согласуется с представленным в литературе [27]. ^{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. Масс-спектр, m/z : 228.1747 [$\text{M} + \text{H}$]⁺; вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}$, $\text{M} + \text{H}$: 228.1744.

***N*–[(1*R*)-камфан-2-илиден]-2-метиланилин 2b.** Выход 8.70 (72%). $n_D^{23} = 1.5345$. $R_f = 0.38$. $T_{\text{кип.}} = 137–143^\circ\text{C}$ (5.1 мм рт.ст.). ^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). ¹³C ЯМР (150 МГц, C₆D₆, 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. Спектры ¹H, ¹³C ЯМР согласуются с представленными в литературе [16]. Масс-спектр, *m/z*: 242.1903 [M + H]⁺; вычислено для C₁₇H₂₃N, M + H: 242.1910.

N-[(1*R*)-камфан-2-илиден]-2-этиланилин **2с**.

Выход 8.81 г (69%). *n*_D²⁴ = 1.5370. *R*_f = 0.43. *T*_{кип.} = 128–135°C (2.3 мм рт.ст.). ¹H ЯМР (600 МГц, C₆D₆, δ, м. д., *J*, Гц): 0.76 (с, 3H, C(7)CH₃ камфан), 0.78 (с, 3H, C(7)CH₃ 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)CH₃ 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. Масс-спектр, *m/z*: 256.2060 [M + H]⁺; вычислено для C₁₈H₂₅N, M + H: 256.2052.

N-[(1*R*)-камфан-2-илиден]-3-метоксианилин **2д**.

Выход 11.12 г (86%). *n*_D²³ = 1.5450. *R*_f = 0.20. *T*_{кип.} = 142–162°C (4.1 мм рт.ст.) (ср. *T*_{кип.} = 246–249°C (350 мм рт.ст.) [26]). 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, 122.49, 106.50, 129.70, 149.30, 160.22, 182.94. Масс-спектр, *m/z*: 258.1852 [M + H]⁺; вычислено для C₁₇H₂₃NO, M + H: 258.1854.

4-Бром-*N*-[(1*R*)-камфан-2-илиден]анилин **2е**.

Выход 11.30 г (74%). *n*_D²⁴ = 1.5660. *R*_f = 0.39. *T*_{кип.} = 130–135°C (1.1 мм рт.ст.). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃, δ, м. д., *J*, Гц): 0.88 (с, 3H, C(7)CH₃ камфан), 0.99 (с, 3H, C(7)CH₃ камфан), 1.07 (с, 3H, C(1)CH₃ камфан), 1.14–1.29 (м, 1H, C(5)H камфан), 1.46–1.53 (м, 1H, C(4)H камфан), 1.68–1.78 (м, 2H, C(5,6)H камфан), 1.81–1.91 (м, 2H,

C(3,6)H камфан), 2.13–2.20 (м, 1H, C(3)H камфан), 6.58–6.63 (м, 2H, C(2,6)^{Ar}H), 7.35–7.39 (м, 2H, C(3,5)^{Ar}H). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃, 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. Масс-спектр, *m/z*: 306.0852 [M + H]⁺, C₁₆H₂₀⁷⁹BrN; 308.0831 [M + H]⁺, C₁₆H₂₀⁸¹BrN; вычислено для C₁₆H₂₀BrN, M + H: 307.2481.

N-[(1*R*)-фенхан-2-илиден]анилин **4а**. Смесь изомеров. Выход 5.98 г (53%). *n*_D²³ = 1.5410. *R*_f = 0.43. *T*_{кип.} = 124–128°C (4.4 мм рт.ст.) (ср. *T*_{кип.} = 154–156°C (11 мм рт.ст.) [28]). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃, δ, м. д., *J*, Гц): 0.72 (с, 3H, C(1)CH₃ фенхан), 0.87 (с, 3H, C(3)CH₃ фенхан), 1.05 (с, 3H, C(3)CH₃ фенхан), 1.16–1.32 (м, 3H, C(6,7,7)H фенхан), 1.44–1.70 (м, 1H, C(5)H фенхан), 1.80–1.92 (м, 2H, C(5,6)H фенхан), 1.99–2.02 (1H, м, C(4)H фенхан), 6.72 (д, *J* 7.8 Гц, 2H, C(2,6)^{Ar}H), 6.95 (т, *J* 7.2 Гц, 1H, C(4)^{Ar}H), 7.20 (т, *J* 7.4 Гц, 2H, C(3,5)^{Ar}H). 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. Масс-спектр, *m/z*: 228.1747 [M + H]⁺; вычислено для C₁₆H₂₁N, M + H: 228.1744.

3-Метокси-*N*-[(1*R*)-фенхан-2-илиден]анилин **4б**.

Смесь изомеров. Выход 7.54 г (58%). *n*_D²³ = 1.5460. *R*_f = 0.19 (син-форма), *R*_f = 0.27 (анти-форма). *T*_{кип.} = 155–167°C (5.9 мм рт.ст.). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃, δ, м. д., *J*, Гц): 0.78 (с, 3H, C(1)CH₃ фенхан), 0.90 (с, 3H, C(3)CH₃ фенхан), 1.04 (с, 3H, C(3)CH₃ фенхан), 1.17–1.27 (м, 3H, C(6,7,7)H фенхан), 1.44–1.67 (м, 1H, C(5)H фенхан), 1.80–1.91 (м, 2H, C(5,6)H фенхан), 1.96–2.01 (м, 1H, C(4)H фенхан), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 6.28–6.33 (м, 2H, C(2,6)^{Ar}H), 6.52 (д, *J* 7.9 Гц, 1H, C(4)^{Ar}H), 7.06–7.12 (м, 1H, C(5)^{Ar}H). 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. Масс-спектр, *m/z*: 258.1852 [M + H]⁺; вычислено для C₁₇H₂₃NO, M + H: 258.1854.

4-Метокси-*N*-[(1*R*)-фенхан-2-илиден]анилин **4с**.

Смесь изомеров. Выход 8.45 г (65%). *n*_D²³ = 1.5460. *R*_f = 0.18. *T*_{кип.} = 145–155°C (4 мм рт.ст.). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃, δ, м. д., *J*, Гц): 0.72 (с, 3H, C(1)CH₃ фенхан), 0.86 (с, 3H, C(3)CH₃ фенхан), 1.03 (с, 3H, C(3)CH₃ фенхан), 1.16–1.26 (м, 3H, C(6,7,7)H фенхан), 1.42–1.69 (м, 2H, C(5,6)H фенхан), 1.78–1.90 (м, 2H, C(4,5)H фенхан), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 6.63 (д, *J* 8.4 Гц, 2H, C(2,6)^{Ar}H), 6.75–6.80 (м, 2H, C(3,5)^{Ar}H). ¹³C 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. Масс-спектр, m/z : 258.1852 $[\text{M} + \text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}$, $\text{M} + \text{H}$: 258.1854.

4-Этокси-N-[(1R)-фенхан-2-илиден]анилин **4d**.

Смесь изомеров. Выход 11.40 г (84%). $n_D^{23} = 1.5380$. $R_f = 0.21$. $T_{\text{кип.}} = 135\text{--}145^\circ\text{C}$ (2.8 мм рт.ст.). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 0.72 (с, 3H, C(1) CH_3 фенхан), 0.86 (с, 3H, C(3) CH_3 фенхан), 1.02 (с, 3H, C(3) CH_3 фенхан), 1.16–1.20 (м, 3H, C(6,7,7)H фенхан), 1.26 (т, J 13.8, 6.0 Гц, 3H, OCH_2CH_3), 1.35–1.54 (м, 2H, C(5,6)H фенхан), 1.58–1.89 (м, 2H, C(4,5)H фенхан), 3.93–4.00 (м, 2H, OCH_2), 6.57–6.62 (м, 2H, C(2,6) $^{\text{ArH}}$), 6.74–6.77 (м, 2H, C(3,5) $^{\text{ArH}}$). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3 , 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. Масс-спектр, m/z : 272.2009 $[\text{M} + \text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}$, $\text{M} + \text{H}$: 272.2009.

3,5-Диметил-N-[(1R)-фенхан-2-илиден]анилин **4e**. Смесь изомеров. Выход 7.99 г (63%). $R_f = 0.56$. $T_{\text{кип.}} = 145\text{--}151^\circ\text{C}$ (6.1 мм рт.ст.). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м. д., J , Гц): 0.77 (с, 3H, C(1) CH_3 фенхан), 0.88 (с, 3H, C(3) CH_3 фенхан), 0.98 (с, 3H, C(1) CH_3 фенхан), 1.23–1.27 (м, 3H, C(6,7,7)H фенхан), 1.52–1.57 (м, 1H, C(5)H фенхан), 1.73–1.81 (м, 2H, C(5,6)H фенхан), 1.87–1.92 (м, 1H, C(4)H фенхан), 2.25 (с, 6H, C(3,5) $^{\text{ArCH}_3}$), 6.33 (м, 1H, C(2,6) $^{\text{ArH}}$), 6.58 (д, J 7.9 Гц, 1H, C(4) $^{\text{ArH}}$). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 11.13, 18.92, 19.03, 19.45, 19.66, 27.31, 31.95, 36.10, 43.66, 47.08, 53.84, 118.35, 119.34, 122.96, 152.00, 184.71. Масс-спектр, m/z : 256.2060 $[\text{M} + \text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}$, $\text{M} + \text{H}$: 256.2062.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием парка приборов Центра коллективного пользования (ЦКП) Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Российского Научного Фонда № 22-13-20062, <https://rscf.ru/project/22-13-20062/> и гранта Администрации Волгоградской области по соглашению № 2 от 10.06.2022 г.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chernyshov V.V., Popadyuk I.I., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F. // Top. Curr. Chem. 2022. V. 380. № 5. P. 42. <https://doi.org/10.1007/s41061-022-00399-1>
2. Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F. // Russ. Chem. Rev. 2021. V. 90. № 4. P. 488–510. <https://doi.org/10.1070/RCR4969>
3. Маишковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Изд-во Новая волна, 2012. 1216 с.
4. Zielińska-Błajet M., Feder-Kubis J. // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 19. P. 7078. <https://doi.org/10.3390/ijms21197078>
5. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Baev D.S., Shernyukov A.V., Shtro A.A., Zarubaev V.V., Salakhutdinov N.F. // Eur. J. Med. Chem. 2017. V. 127. P. 661–670. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.10.035>
6. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Shernyukov A.V., Gatilov Y.V., Razumova Y.V., Zarubaev V.V., Tretiak T.S., Pokrovsky A.G., Kiselev O.I., Salakhutdinov N.F. // Eur. J. Med. Chem. 2015. V. 105. P. 263–273. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.10.010>
7. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Shernyukov A.V., Pokrovsky M.A., Pokrovsky A.G., Lavrinenko V.A., Zarubaev V.V., Tretiak T.S., Anfimov P.M., Kiselev O.I., Beklemishev A.B., Salakhutdinov N.F. // Bioorg. Med. Chem. 2013. V. 21. № 21. P. 6690–6698. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.08.014>
8. 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., Zarubaev V.V., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F., Brel V.K. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. V. 27. № 10. P. 2181–2184. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.051>
9. Artyushin O.I., Moiseeva A.A., Zarubaev V.V., Slita A.V., Galochkina A.V., Muryleva A.A., Borisevich S.S., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F., Brel V.K. // Chem. Biodivers. 2019. V. 16. № 11. P. e1900340. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900340>
10. Da Silva E., Da Silva Araújo A., Moraes A., De Souza L., Silva Lourenço M., De Souza M., Wardell J., Wardell S. // Sci. Pharm. 2016. V. 84. № 3. P. 467–483. <https://doi.org/10.3390/scipharm84030467>
11. Вернигора А.А., Нулидин Д.А., Давиденко А.В., Фан Нзок Ту, Губин С.Г., Губина Е.В., Ваниев М.А., Новиков И.А. // Изв. ВолгГТУ. 2021. V. 252. № 5. С. 47–52. <https://doi.org/10.35211/1990-5297-2021-5-252-47-52>
12. Winfield S. Age resistor. Патент US 2211629A. 1936.

13. Chernyshov V.V., Yarovaya O.I., Vatsadze S.Z., Borisevich S.S., Trukhan S.N., Gatilov Yu.V., Peshkov R.Yu., Eltsov I.V., Martyanov O.N., Salakhutdinov N.F. // *European J. Org. Chem.* 2021. V. 2021. № 3. P. 452–463.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.202001397>
14. Zhou J., Liu X., Sun Z. // *Heterocycles*. 2016. V. 92. № 5. P. 944–953.
<https://doi.org/10.3987/COM-16-13434>
15. Strekowski L., Patterson S.E., Janda L., Wydra R.L., Harden D.B., Lipowska M., Cegla M.T. // *J. Org. Chem.* 1992. V. 57. № 1. P. 196–201.
<https://doi.org/10.1021/jo00027a037>
16. Love B.E., Ren J. // *J. Org. Chem.* 1993. V. 58. № 20. P. 5556–5557.
<https://doi.org/10.1021/jo00072a051>
17. Schmitt J., Suquet M., Callet G., Raveux R. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1962. P. 444–455.
18. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Korchagina D.V., Zarubaev V.V., Tretiak T.S., Anfimov P.M., Kiselev O.I., Salakhutdinov N.F. // *Bioorganic Med. Chem.* 2014. V. 22. № 7. P. 2141–2148.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.038>
19. Raza Z., Dakovic S., Vinkovic V., Sunjic V. // *Croat. Chem. Acta*. 1996. V. 69. P. 1545–1559.
20. Delogu G., De Lucchi O., Fois M.P., Valle G. // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* 1990. V. 47. № 3–4. P. 417–425.
<https://doi.org/10.1080/10426509008037997>
21. Love B.E., Boston T.S., Nguyen B.T., Rorer J.R. // *Org. Prep. Proced. Int.* 1999. V. 31. № 4. P. 399–405.
<https://doi.org/10.1080/00304949909355728>
22. Guziec F.S., Moustakis C.A. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984. № 1. P. 63–64.
<https://doi.org/10.1039/C39840000063>
23. Hiroi K., Watanabe K. // *Tetrahedron Asymmetry*. 2001. V. 12. № 22. P. 3067–3071.
[https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(01\)00546-8](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(01)00546-8)
24. Motoyama Y., Tanaka M., Mikami K. // *Inorg. Chim. Acta*. 1997. V. 256. № 2. P. 161–163.
[https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(97\)05471-6](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(97)05471-6)
25. Reddelien M. // *Chem. Ber.* 1920. V. 53. P. 352.
26. Saccardi L. // *Ann. Chim.* 1932. V. 22. P. 88.
27. Kafka S., Aigner R., Kappe T. // *J. Heterocycl. Chem.* 2006. V. 43. № 4. P. 1105–1109.
<https://doi.org/10.1002/jhet.5570430444>

NOVEL EFFICIENT SYNTHETIC PATHWAY (+)-CAMPHOR AND (–)-FENCHONE ANILS UNDER HOMOGENOUS CATALYSIS

A. A. Vernigora^{a, #}, R. V. Brunilin^a, V. V. Burmistrov^a, A. V. Davidenko^a, M. B. Nawrozki^b, N. A. Salykin^a,
V. V. Chernyshov^{b, c}, and Academician of the RAS I. A. Novakov^a

^a*Volgograd State Technical University, 400005 Volgograd, Russian Federation*

^b*Sirius University of Science and Technology, 354340 Krasnodar Krai, Sirius Federal Territory, Russian Federation*

^c*Novosibirsk State University, 630090 Novosibirsk, Russian Federation*

[#]*E-mail: vernigora.andrey@gmail.com*

An efficient approach to the synthesis of (+)-camphor and (–)-fenchone anils has been developed, which consists in the interaction of the corresponding bicyclic monoterpenoid ketones with substituted anilines in the presence of the $(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2 \cdot (i\text{-PrOH})_2$ complex obtained *in situ*, as a homophasic catalyst, and $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$, as a dehydrating agent. The advantage of the proposed method lies not only in obtaining target products with good yields and high purity, but also in a simplified procedure for isolating target substances, which, in turn, are of interest as pharmacologically active compounds, antioxidants for rubber compounds and components of compositions for 3D-print.

Keywords: anils, (+)-camphor, (–)-fenchone, irreversible condensation, Ti-catalysed reaction