

# КОНКУРС МОЛОДЕЖНЫХ ПОИСКОВЫХ ПРОЕКТОВ ИК СОРАН 2015-2016

## ИТОГОВЫЙ ОТЧЕТ

### Аминирование терпеновых спиртов в присутствии нанесенных Au катализаторов для синтеза новых биологически активных соединений

Ю.С. Демидова, Е.В. Суслов

Амины являются ценными строительными блоками, входящими в структуру многих фармакологических агентов, используемых для лечения общих психических расстройств, депрессивных состояний, болезней различного генеза, а также хронических нервных заболеваний, вызванных прогрессирующими нарушениями в деятельности центральной нервной системы. Одним из перспективных подходов для синтеза новых биологически активных аминов является получение азотсодержащих соединений на основе монотерпеноидов [1, 2]. Эффективным способом получения аминов, содержащих сложные структурные фрагменты, является прямое аминирование спиртов, которое в общем виде включает три последовательных стадии: дегидрирование спирта в карбонильное соединение, конденсация карбонильного соединения с амином с образованием имина и его последующее гидрирование водородом, образовавшимся на первой стадии (Схема 1).

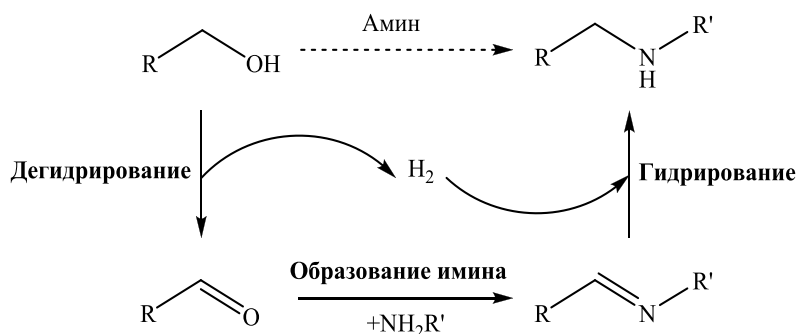


Схема 1. Схема реакции аминирования спиртов.

Основной целью настоящей работы является разработка методики направленного синтеза перспективных биологически активных аминов заданной структуры на основе монотерпеновых спиртов.

Основными задачами проекта являются:

1. Изучение влияния структуры исходных субстратов на закономерности протекания реакции аминирования терпеновых спиртов;
2. Оптимизация методики синтеза сложных аминов заданной структуры путем каталитического аминирования спиртов в присутствии золотосодержащих катализаторов;
3. Исследование биологической активности ряда синтезированных аминов для установления зависимости структура-активность.

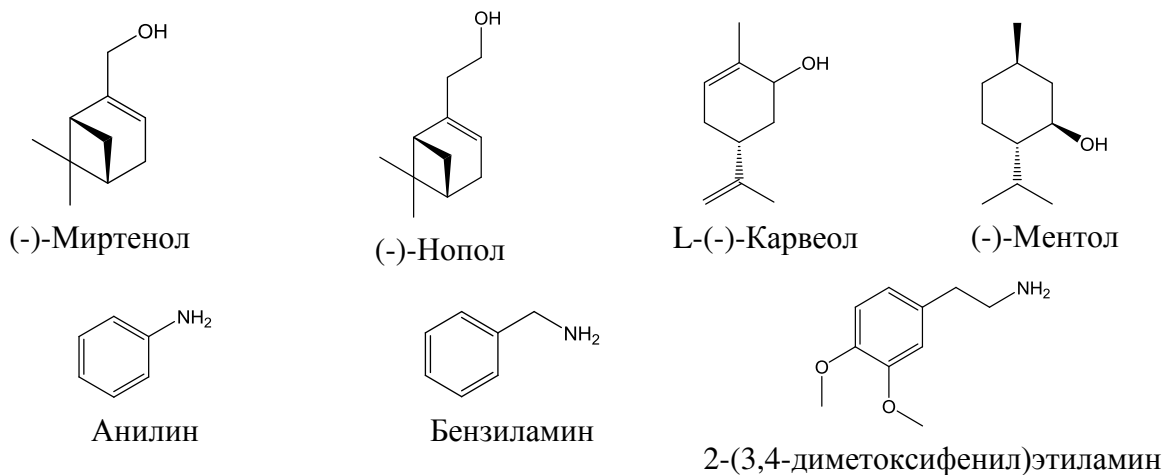
Для достижения поставленной цели предлагаются следующие подходы:

1. Исследование влияние структуры исходного терпенового спирта и амина на протекание реакции в присутствии наиболее активного золотосодержащего катализатора. Варьирование структуры исходных субстратов с использованием первичных и вторичных терпеновых спиртов, а также аминов различной структуры. При необходимости также будет проведено варьирование условий проведения реакции с целью повышения выходы целевого продукта.
2. Для установления строения получаемых соединений будут задействованы современные физические методы исследования, включая  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, элементный анализ и др.
3. Полученные амины будут использованы для исследования их биологической активности. Биологическая активность соединений будет изучаться с использованием релевантных животных моделей на грызунах.

Согласно результатам ранее проведенных исследований,  $\text{Au/ZrO}_2$  катализатор, прошедший окислительную термообработку, был выбран в качестве оптимального катализатора для разработки методики направленного синтеза перспективных биологически активных аминов [3].  $\text{Au/ZrO}_2$  катализатор с содержанием золота 3 вес. % был синтезирован в Universidad Nacional Autónoma de México методом нанесения-осаждения согласно методике, подробно описанной в [4], с использованием в качестве предшественника  $\text{HAuCl}_4$  (Alfa-Aesar). Для удаления остаточного содержания ионов хлора ( $\text{Cl}^-$ ) образец промывали раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$  согласно [5, 6]. После этого образец тщательно промывали дистиллированной водой, отфильтровывали и высушивали на воздухе при комнатной температуре в течение 24 ч. Высушенный образец подвергали термообработке в окислительной атмосфере путем постепенного подъема температуры до 623 К.

Реакцию каталитического жидкофазного аминирования терпеновых спиртов проводили в автоклаве, снабженной электромагнитной мешалкой, системой дозирования газов и системой отбора проб в ходе реакции. Для проведения стандартного эксперимента в автоклав загружали терпеновый спирт (1 ммоль), первичный амин (1 ммоль), толуол (10 мл), пентадекан (0,160 мл) в качестве внутреннего стандарта и  $\text{Au/ZrO}_2$  катализатор (0,092 г). Реакцию проводили при температуре 180°C и давлении азота 9 атм. В случае экспериментов с введением в систему водорода его парциальное давление составляло 1-2 атм при общем давлении в системе 9 атм. Добавление водорода в систему осуществляли как до начала реакции, так и при практически полной конверсии исходного терпенового спирта – (-)-миртенола. Реакцию проводили при температуре 100°C (при добавлении водорода после превращения (-)-миртенола) и 180°C в обоих случаях. Метанол и изопропанол добавляли в реакционную смесь в количестве 0,040 и 0,076 мл (1 ммоль),

соответственно, а также 1 мл для обоих спиртов. Для исследования влияния структуры исходного терпенового спирта и амина на протекание реакции качестве исходных субстратов были выбраны (-)-миртенол (SAFC,  $\geq 95\%$ ), (-)-нопол (Aldrich, 98%), L-(-)-карвеол (SAFC, смесь *цис*- и *транс*-изомеров, *цис*-/*транс*- = 54:46,  $\geq 95\%$ ), (-)-ментол (Sigma-Aldrich, 99%), бензиламин (Sigma-Aldrich,  $\geq 99\%$ ), анилин (Sigma-Aldrich,  $\geq 99\%$ ), 2-(3,4-диметоксифенил)этиламин (Aldrich,  $\geq 97\%$ ) (Рис. 1).



**Рис. 1.** Терпеновые спирты и амины, выбранные для исследования закономерностей реакции аминирования.

С заданной периодичностью по времени проводили отбор проб и анализировали состав реакционной смеси методом газожидкостной хроматографии с использованием внутреннего стандарта пентадекана для количественного анализа реакционных смесей (SLB-5ms, SE-30, HP-5). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений в растворе  $\text{CDCl}_3$  регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500 (Германия) ( $^1\text{H}$ : 500,13 МГц,  $^{13}\text{C}$ : 125,76 МГц) в Новосибирском институте органической химии СО РАН. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы хлороформа ( $\delta_{\text{H}}$  7,24,  $\delta_{\text{C}}$  76,90 м.д.). Строение полученных соединений устанавливали на основе анализа спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  с привлечением спектров двойного резонанса  $^1\text{H} - ^1\text{H}$ , двумерных спектров гомоядерной  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  корреляции ( $^1\text{H} - ^1\text{H}$  COSY) и двумерных спектров гетероядерной  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  корреляции на прямых (C – H COSY,  $^1J_{\text{C,H}}$  160 Гц) и дальних константах спин-спинового взаимодействия (COLOC,  $^{2,3}J_{\text{C,H}}$  10 Гц). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  определяли по спектрам, записанным в режиме *J*-модуляции (JMOD). Угол оптического вращения измеряли на приборе *polAAr 3005* для метанольного раствора, концентрация приведена в г/100 мл, угол удельного вращения приведен как (градус\*мл)/(г\*дцм). Элементный состав соединений определяли по данным масс-спектров, зарегистрированных на DFS спектрометре Thermo Scientific (США) в режиме полного сканирования в диапазоне 0-500 *m/z*, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Анализ реакционных смесей и

индивидуальных продуктов осуществляли методом хромато-масс-спектрометрии на приборе Agilent 7890 А с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 5975С в качестве детектора, кварцевая капиллярная колонка HP-5MS.

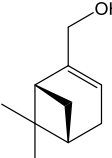
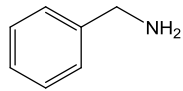
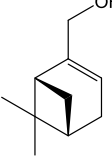
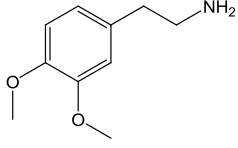
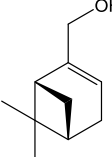
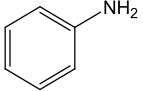
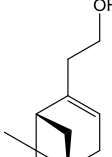
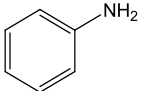
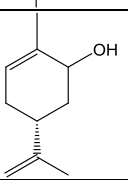
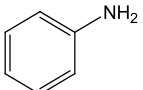
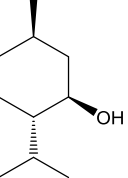
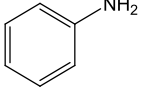
При необходимости разделение реакционных смесей проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Macherey-Nagel, 60-200  $\mu$ ), элюент – этилацетат в гексане, от 0 до 100%. Кроме того, для точной идентификации продуктов методом ГХ и ГХ-МС по времени выхода и спектрам молекулярного распада был проведен встречный синтез необходимых соединений с их последующей охарактеризацией (N-бензил-1-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метилимина, N-бензил-1-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метанамина, N-бензил-1-фенилметанимин, 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)этан-1-амин), 1-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-N-фенетилметанимин, 1-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-N-фенетилметанамин, 1-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-N-(пиридин-3-ил)метанимин, 1-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-N-(пиридин-3-ил)метанамин, (R)-N-((4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)анилин. Шесть соединений из синтезированных нами ранее не были описаны в литературе.

Для проведения исследований влияния структуры исходного терпенового спирта и амина на протекание реакции был выбран ряд субстратов различного строения. Были использованы первичные бициклические ((-)-миртенол, (-)-нопол) и вторичные моноциклические (L-карвеол, (-)-ментол) монотерпеновые спирты, а также амины, среди которых анилин, бензиламин и 2-(3,4-диметоксифенил)этиламин.

Как видно из Таблицы 1, в случае варьирования структуры исходного спирта наибольшая скорость превращения в реакции аминирования анилином наблюдалась для миртенола и карвеола. Основными продуктами аминирования миртенола анилином являлись соответствующий имин и амин с селективностью образования целевого амина 53 % при практически полной конверсии миртенола через 16 часов. В свою очередь аминирование вторичного моноциклического спирта карвеола, наряду с образованием на первой стадии карвона и далее соответствующего ими́на и амина, сопровождалось побочной реакцией гидрирования карвона в дигидрокарвон. Ранее в нашей работе была показана высокая активность золотосодержащих катализаторов в реакции селективного гидрирования сопряженной ненасыщенной C=C связи в присутствии несопряженной олефиновой двойной связи карвона с образованием промышленно важного дигидрокарвона [7]. В этом случае селективность образования целевого амина и соответствующего ими́на составила около 14 и 16%, соответственно, при 100% конверсии карвеола. Кроме того, была обнаружена одинаковая реакционная

способность *транс*- и *цис*-карвеола (в исходном карвеоле *цис*-/*транс*- = 54:46) на первой стадии дегидрирования.

**Таблица 1.** Влияние структуры исходных субстратов на каталитическую активность Au/ZrO<sub>2</sub> в реакции аминирования терпеновых спиртов.

Спирт	Амин	R*, моль· л <sup>-1</sup> ·ч <sup>-1</sup>	Время, ч	Конверсия спирта, %	Селективность, %		
					Вторичный амин	Имин	Альдегид/ кетон
		2,3·10 <sup>-2</sup>	2	48	36	26	1·10 <sup>-1</sup>
			8	98	3	0	0
		7·10 <sup>-4</sup>	16	13	72	27	0
		3,3·10 <sup>-2</sup>	2	79	39	50	0
			8	96	50	36	0
			16	98	53	35	0
		1,5·10 <sup>-3</sup>	8	10	74	22	0
			16	40	76	19	0
		4,3·10 <sup>-2</sup>	2	95	8	1	29
			8	98	10	8	8
			16	100	14	16	2
		2,4·10 <sup>-3</sup>	8	20	0	1·10 <sup>-1</sup>	86
			16	33	1	13	74

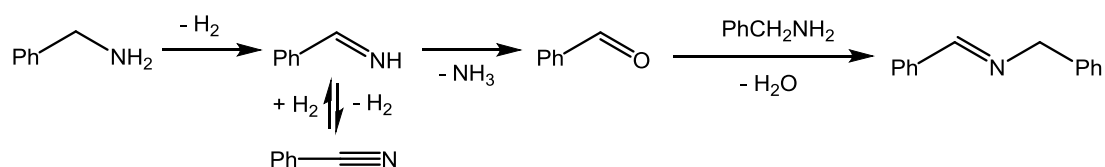
\*Начальная скорость превращения терпенового спирта.

По сравнению с карвеолом значительное снижение каталитической активности Au/ZrO<sub>2</sub> наблюдалось для ментола, вторичного моноциклического монотерпенового спирта, с более стерически затрудненным положением гидроксильной группы в циклогексановом кольце по сравнению с карвеолом. В ходе реакции аминирования ментола наблюдалось значительное накопление соответствующего кетона - ментона. Последующее взаимодействие ментона с анилином, вероятно, является стерически

затрудненным, что приводило к низкой селективности образования целевого амина и имина.

В свою очередь, дополнительная  $\text{CH}_2$ -группа между циклогексановым кольцом и спиртовым гидроксилем в структуре нопола по сравнению с миртенолом, несмотря на то, что приводит к снижению скорости дегидрирования спирта на первой стадии, значительно увеличивает селективность образования целевого амина и его имина, а также исключает протекание побочного процесса гидрирования  $\text{C}=\text{C}$  ненасыщенной двойной связи в структуре нопола. Вероятно, отсутствие или наличие сопряжения карбонильной группы с  $\text{C}=\text{C}$  связью, приводит к изменению вклада побочных процессов.

Изменение структуры исходного амина также оказало существенное влияние на закономерности протекания реакции аминирования миртенола. Использование бензиламина в качестве аминирующего агента сопровождалось побочной реакцией образования N-бензил-1-фенилметанамина (Схема 2) протекающей, по-видимому, через последовательные стадии дегидрирования бензиламина до имина, гидролиз имина до бензальдегида и его взаимодействие с исходным бензиламином. В данном случае возможно также побочное образование фенилнитрила, однако в настоящий момент по данным ГХ-МС данное соединение в реакционных смесях идентифицировано не было. Предполагается, что дополнительный водород, образовавшийся в системе в результате побочной реакции, участвует в гидрировании  $\text{C}=\text{C}$  двойной связи в структуре целевого амина и соответствующего имина, что приводит к значительному снижению селективности целевого продукта с увеличением времени проведения реакции (Таблица 1).

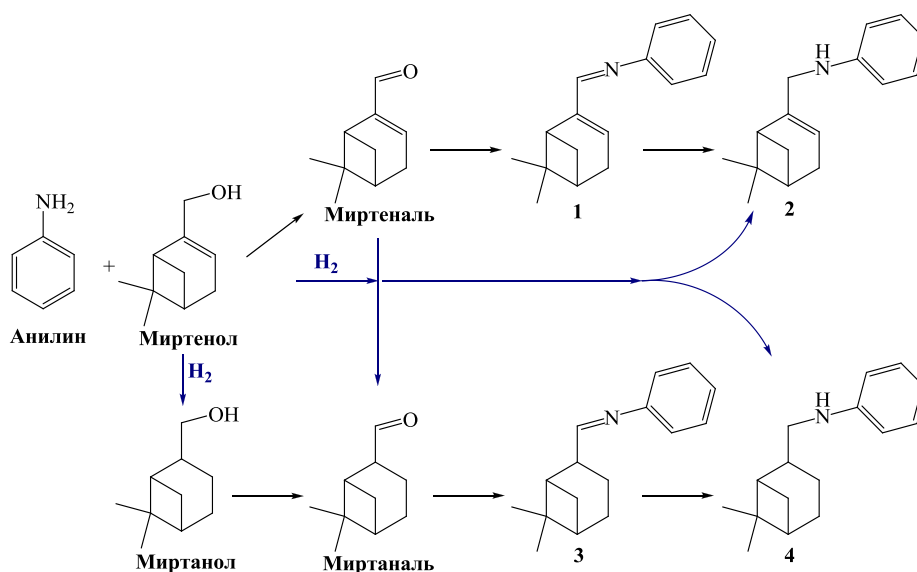


**Схема 2.** Схема реакции образования N-бензил-1-фенилметанамина.

Реакция аминирования (-)-миртенола 2-(3,4-диметоксифенил)этиламином протекала с более низкой скоростью в сравнении с аминами с более простой структурой. Вместе с тем, селективность образования целевого амина значительно увеличивалась и составила 72% при конверсии миртенола 13% через 16 часов.

Таким образом, структура исходных субстратов, терпенового спирта и амина, оказывает существенное влияние на закономерности протекания реакции. Введение объемных заместителей, удлинение углеродного скелета функциональных групп, а также стерически затрудненное положение функциональных групп приводит к снижению скорости реакции, однако, вместе с тем, в ряде случаев приводит к увеличению селективности образования целевого продукта.

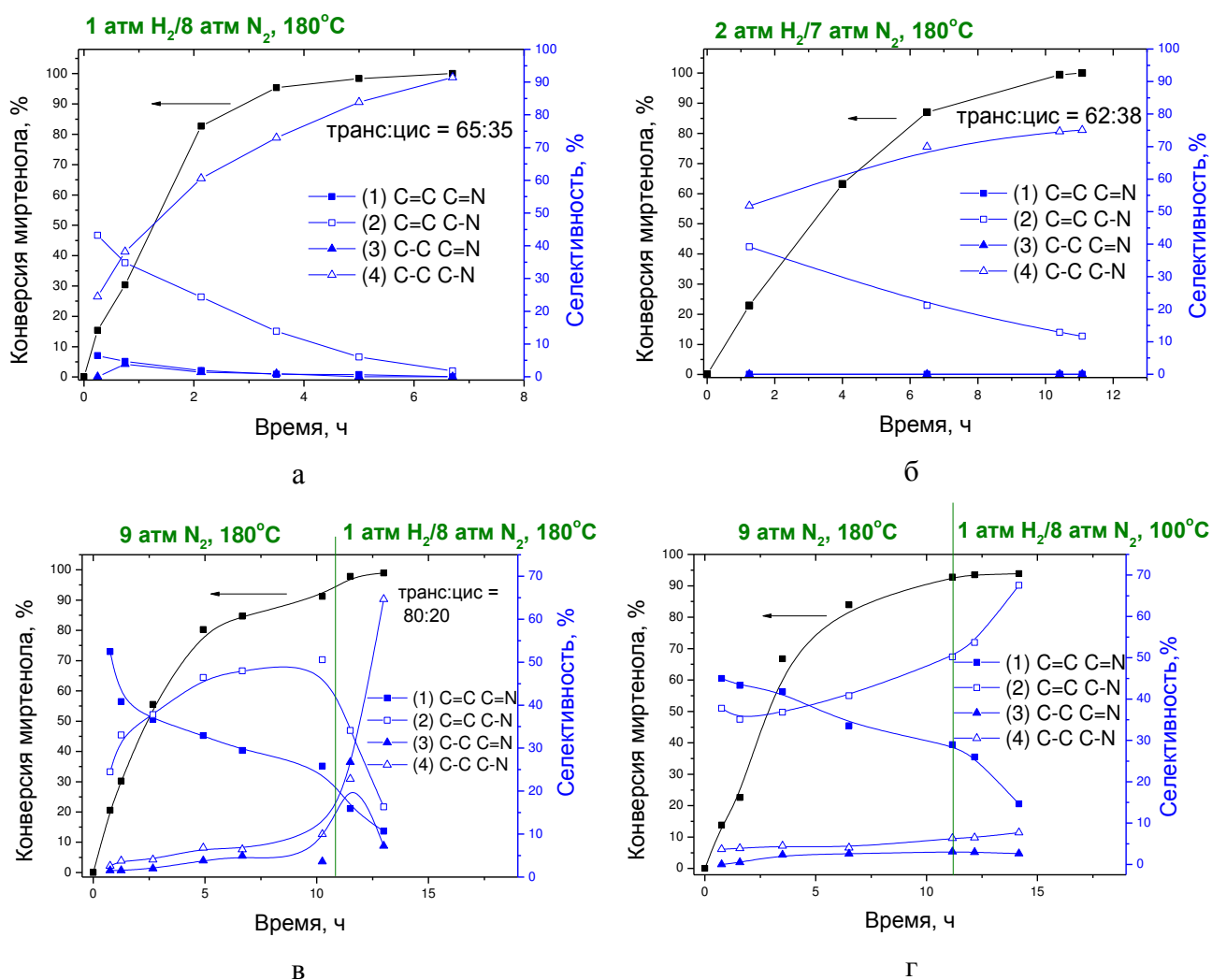
Дальнейшие исследования, проведенные в рамках проекта, были направлены на оптимизацию условий проведения реакции с целью повышения выхода целевого продукта. Ранее в рамках исследования кинетических закономерностей реакции аминирования миртенола [8] и бензилового спирта [9] анилином было показано, что лимитирующей стадией процесса является перенос водорода на ненасыщенную C=N связь, что приводит к накоплению соответствующего имида в реакционной смеси. Следует отметить, что согласно установленной схеме реакции аминирования миртенола в присутствии Au/ZrO<sub>2</sub> катализатора помимо миртеналья и соответствующего имида (1) и амина (2), дополнительно наблюдалось образование небольшого количества миртанола, а также миртаналья с насыщенной C-C связью и соответствующего имида (3) и амина (4) (Схема 3).



**Схема 3.** Схема реакции аминирования миртенола анилином в присутствии золотосодержащих катализаторов в атмосфере азота.

Для увеличения выхода целевого амина на примере реакции аминирования миртенола анилином была проведена оптимизация условий проведения реакции путем введения дополнительного источника водорода – молекулярного водорода и спиртов, таких как метанол и изопропанол. Прежде всего, было исследовано влияние присутствия молекулярного водорода на селективность образования целевого продукта. Введение молекулярного водорода осуществляли как до начала реакции, так и в ходе реакции при конверсии исходного миртенола близкой к полной, варьируя давление водорода в системе и температуру. В результате было показано, что добавление водорода при температуре 180°C приводит к неконтролируемому гидрированию C=N и C=C связи с селективным образованием амина с насыщенной C-C связью в структуре исходного миртенола (Рис.2 а, в). Увеличение давления водорода до 2 атм в случае его добавления в исходную систему приводило к снижению скорости дегидрирования миртенола (Рис.2 б). Следует отметить, что в случае восстановления

C=C связи в бициклическом фрагменте молекулы возникает новый асимметрический центр, что может приводить к образованию смеси диастереомеров. Так, в результате анализа реакционных смесей методами ГХ-МС, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  наблюдалось образование двух диастереомеров N-((6,6-диметиби-цикло[3.1.1]гептан-2-ил)метил)анилина (4), соотношение между которыми зависело от времени введения водорода (до или после превращения миртенола). В случае добавления водорода после превращения миртенола диастереомерный избыток (*de*) составил около 60%, в то время как присутствие водорода в исходной системе приводило к снижению значения до 30% при полной конверсии миртенола. В обоих случаях по данным ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  основным диастереомером являлся амин с транс расположением фенильной группы относительно гемдиметильного фрагмента.



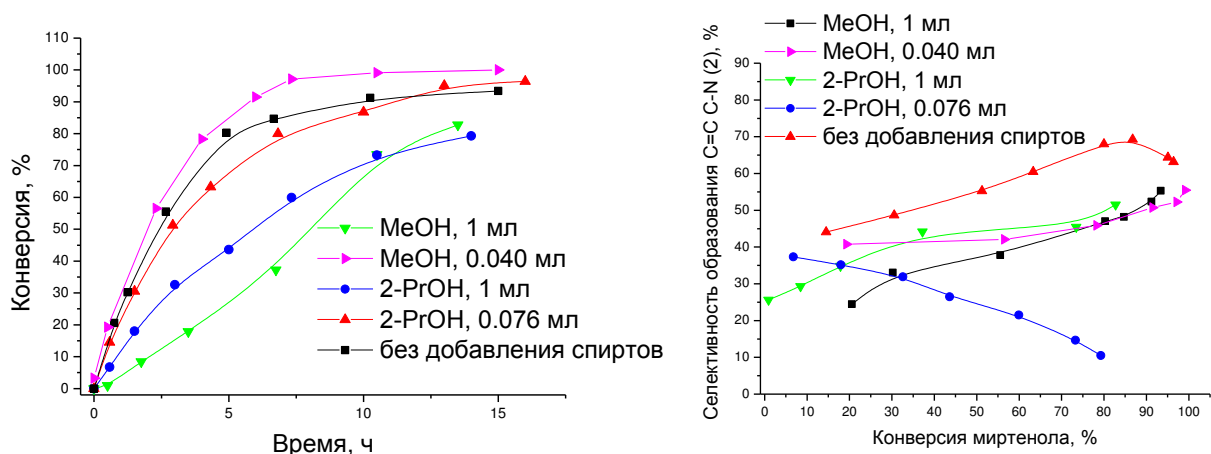
**Рис. 2.** Влияние присутствия молекулярного водорода на конверсию миртенола и селективность образования продуктов 1-4 (Схема 3) в реакции аминирования миртенола анилином. Условия реакции: а – 8 атм  $\text{N}_2$ , 1 атм  $\text{H}_2$ , 180°C; б – 7 атм  $\text{N}_2$ , 2 атм  $\text{H}_2$ , 180°C; в - 9 атм  $\text{N}_2$ , 180°C/8 атм  $\text{N}_2$ , 1 атм  $\text{H}_2$ , 180°C; г - 9 атм  $\text{N}_2$ , 180°C/8 атм  $\text{N}_2$ , 1 атм  $\text{H}_2$ , 100°C.



С целью дополнительного изучения закономерностей реакции гидрирования соединения (1) в присутствии Au/ZrO<sub>2</sub> катализатора гидрирование имида (1), синтезированного встречным синтезом с использованием анилина и миртенала, было исследовано в стандартных условиях при 180° и давлении азота 9 атм. Было установлено, что образование продукта (4) происходит путем последовательного гидрирования C=N, а затем C=C связи с образованием промежуточного амина (2). Диастереомерный избыток (*de*) для амина (4) в случае гидрирования имида (1) составил около 60% (конверсия имида (1) достигла 100% через 3 ч), причем дальнейшее выдерживание соединения (4) в условиях реакции в течение 8 ч привело к снижению *de* до 50%, по-видимому, вследствие изомеризации. Поскольку *de* амина (4) в случае взаимодействия миртенола и анилина в присутствии Au/ZrO<sub>2</sub> зависел от времени добавления водорода, предполагается, что изменение *de* соединения (4) может быть связано не с особенностями восстановления имида (1) в присутствии Au/ZrO<sub>2</sub> катализатора, а с преимущественным образованием одного диастереомера при гидрировании C=C связи в миртеноле и/или миртенале, однако полная схема реакции будет установлена в результате более детального изучения закономерностей образования данных продуктов.

Вместе с тем, добавление водорода при более низкой температуре (100°С) при конверсии миртенола 93% позволило снизить скорость реакции гидрирования и, в результате, привело к более контролируемому протеканию реакции и значительному увеличению селективности образования целевого амина (2) (Рис. 2 г).

Второй стратегией увеличения выхода целевого амина являлось добавление в реакционную смесь спиртов, таких как метанол и изопропанол, в качестве источника водорода.



**Рис. 3.** Эффект добавления метанола (0,040 и 1 мл) и изопропанола (0,076 и 1 мл) в реакционную смесь на конверсию миртенола и селективность образования целевого амина 2 (Схема 3).

Использование избытка спиртов (1 мл) приводило к значительному снижению скорости дегидрирования миртенола, по-видимому, в связи с блокировкой активных центров, а также образованию продуктов реакции (3) и (4) с насыщенной С-С связью и, кроме того, продукта взаимодействия анилина и ацетона – изопропиланилина (Рис. 3). Добавление стехиометрического количества изопропанола не влияло на скорость дегидрирования миртенола, однако заметно увеличивало скорость образования целевого амина (2). В результате добавление стехиометрического количества изопропанола позволило увеличить выход целевого продукта на 10% с максимальным значением 62%. В свою очередь добавление стехиометрического количества метанола не оказало существенного влияния на закономерности протекания реакции, за исключением небольшого увеличения скорости переноса водорода на начальном этапе.

Таким образом, предложенные подходы для реакции прямого аминирования миртенола анилином в присутствии Au/ZrO<sub>2</sub> катализатора позволяют осуществлять направленный синтез аминов как с ненасыщенной, так и насыщенной алифатической С-С связью, что обеспечивает возможность получения широкого спектра продуктов на основе одного исходного субстрата. Более того, было установлено, что диастереомерный избыток амина с насыщенной алифатической С-С связью зависит от условий проведения реакции. Предложенные подходы в дальнейшем будут использованы для ряда других субстратов с целью увеличения выхода целевого амина.

В настоящее время для ряда полученных аминов, среди которых N-бензил-1-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метанамина, 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)этан-1-амина)) и 1-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-N-фенетилметанамин, проводится исследование их биологической активности - противовирусных свойств (грипп, герпес, вирус Марбург), противораковых (меланома). В настоящее время ожидаются результаты этих исследований.

К настоящему моменту для данных соединений также проводились исследования по их действию на центральную нервную систему (ЦНС) подопытных животных (мыши). Показано, что в дозе 30 мг/кг данные соединения не проявляют анальгезирующей активностью. Следует отметить, что соединение 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)этан-1-амина)) по своей структуре схоже с некоторыми нейромедиаторами, такими как дофамин, адреналин и др. Нарушение функции нейромедиаторов может приводить ко многим нейродегенеративным заболеваниям, например, таким как болезни Паркинсона и Альцгеймера. В связи с этим были проведены исследования активности 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)этан-1-амина)) на различных животных моделях болезни Паркинсона, однако биологической активности в данной области обнаружено не было. Также данное соединение не проявило противосудорожной

активность в тестах никотиновой и каразоловой токсичности. Однако в ходе биологических экспериментов было обнаружено, что 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)этан-1-амин)) проявляет ЦНС стимулирующие свойства. В тесте “открытое поле” у подопытных животных достоверно возрастала исследовательская активность, что выражалось в увеличении количества вертикальных стоек. В настоящее время продолжаются биологические исследования этого соединения.

В результате, в рамках данного проекта было исследовано влияния структуры исходных субстратов на закономерности протекания реакции аминирования терпеновых спиртов, предложены подходы, позволяющие увеличивать селективность и осуществлять направленный синтез необходимого амина, а также разработаны методики количественного анализа реакционных смесей, впервые проведено описание ряда полученных соединений методом ЯМР. Биологическая активность, главным образом действие на ЦНС, исследована для ряда соединений и обнаружено, что 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)этан-1-амин)) проявляет ЦНС стимулирующие свойства. В настоящее время также проходит исследование противовирусных свойств (грипп, герпес, вирус Марбург) и противораковых (меланома) для ряда полученных соединений.

Полученные результаты, несомненно, послужат основой для проведения дальнейших исследований, направленных на разработку селективных каталитических методик синтеза сложных аминов, включающих монотерпеноидный фрагмент, и поиска новых структур, обладающих биологической активностью, с целью установления зависимости структура-активность.

В ходе выполнения проекта работа была представлена на российских и международных конференциях:

1. Ю.С. Демидова, И.Л. Симакова, Е.В. Суслов, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов, А.В. Симаков, Д.Ю. Мурзин, Аминирование терпеновых спиртов в присутствии нанесенных Au катализаторов для синтеза биологически активных соединений // Реактив 2015, Новосибирск, 28 сентября-1 октября, 2015, устный доклад;

2. Yu.S. Demidova, I.L. Simakova, S. Beloshapkin, J. Wärnå, E.V. Suslov, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, A.V. Simakov, D.Yu. Murzin, One-pot natural alcohol amination catalyzed by gold-containing catalysts // XIIth European Congress on Catalysis (EuropaCat-XII), Kazan, 2015, V-OP-20, pp. 1693-1694, oral presentation;

3. Yu.S. Demidova, I.L. Simakova, S. Beloshapkin, E.V. Suslov, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, A.V. Simakov, D.Yu. Murzin, One-pot natural monoterpene alcohol amination to biologically valuable compounds over gold catalysts // MedChem 2015, Novosibirsk, July 5-10, 2015, poster presentation.

## Литература

- [1] D.I. Park, H.G. Kim, W.R. Jung, M.K. Shin, K.L. Kim, *Neuropharmacology*, 61 (2011) 276-282.
- [2] A.A. Silver, R.D. Shytle, K.H. Sheehan, D.V. Sheehan, A. Ramos, P.R. Sanberg, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 40 (2001) 1103–1110.
- [3] Yu.S. Demidova, I.L. Simakova, M. Estrada, S. Beloshapkin, E.V. Suslov, D.V. Korchagina, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, A.V. Simakov, D.Yu. Murzin, *Appl. Catal. A: Gen.* 464-465 (2013) 348-356.
- [4] R. Zanella, S. Giorgio, C.R. Henry, C. Louis, *J. Phys. Chem.* 106 (2002) 7634-7642.
- [5] S. Ivanova, V. Pitchon, Y. Zimmermann, C. Petit, *Appl. Catal. A: Gen.* 298 (2006) 57-64.
- [6] E. Smolentseva, B.T. Kusema, S. Beloshapkin, M. Estrada, E. Vargas, D.Yu. Murzin, F. Castillon, S. Fuentes, A. Simakov, *Appl. Catal. A: Gen.* 392 (2011) 69-79.
- [7] Yu.S. Demidova, E.V. Suslov, O.A. Simakova, I.L. Simakova, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, D.Yu. Murzin, *Catal. Tod.* 241 B (2015) 189-194.
- [8] Yu.S. Demidova, I.L. Simakova, J. J. Wärnä, A.V. Simakov, D.Yu. Murzin, *Chem. Eng. J.* 238 (2014) 164-171.
- [9] A. Corma, T. Ródenas, M.J. Sabater, *Chem. Eur. J.* 16 (2010) 254-260.

**Рецензия на итоговый отчет по проекту Демидовой Ю.С. и Суслова Е.В.  
«Аминирование терпеновых спиртов в присутствии нанесенных Au катализаторов  
для синтеза новых биологически активных соединений»**

Проект Демидовой Ю.С. и Суслова Е.В. посвящен разработке методики направленного синтеза биологически активных аминов заданной структуры на основе монотерпеновых спиртов путем их прямого аминирования. Для выполнения поставленной цели предполагалось изучить влияние структуры субстратов (спирта и амина) и реакционных условий на закономерности протекания реакции аминирования спиртов в присутствии нанесенного 3% Au/ZrO<sub>2</sub> катализатора, а также исследовать биологическую активность синтезированных аминов.

Экспериментальная работа велась в соответствии с планом, полученные результаты соответствуют заявленной цели. Авторами проведена большая и трудоемкая работа по постановке методик качественного и количественного анализа получаемых сложных реакционных смесей с использованием комплекса физико-химических методов, исследовано влияние структуры исходных спирта и амина на ход реакции на примере четырех монотерпеновых спиртов и трех аминов. С целью оптимизации методики получения аминов, было изучено влияние введения дополнительного источника водорода (молекулярного водорода или спиртов) на ход реакции аминирования миртенола анилином, при этом максимальный достигаемый выход целевого амина составил 62%. Для ряда полученных аминов было изучено их действие на центральную нервную систему мышей, а также проводится проверка их противовирусной и противораковой активности. Таким образом, авторами были выполнены все поставленные цели и задачи проекта.

Очень приятно, что были учтены замечания, высказанные в рецензии к промежуточному отчету! Однако основным недостатком отчета остается сложность восприятия изложенной информации. На взгляд рецензента, многостраничные (11 страниц сплошного текста в данном случае) отчеты следует разделять на части (введение, экспериментальная часть, результаты и обсуждение, выводы).

Кроме того, хотелось бы уточнить, проверяли ли авторы стабильность катализатора в ходе реакции. А именно, отсутствие вымывания активного золота в реакционную смесь. Поскольку получаемые амины предполагается использовать как интермедиаты синтеза медицинских препаратов, то примесь катализатора в продукте была бы крайне нежелательна.

Рекомендуется финансирование работы в полном объеме.

*Рецензия на итоговый отчет по проекту КМПП ИК СО РАН 2015-2016 по теме:*

**Аминирование терпеновых спиртов в присутствии нанесенных Au катализаторов для синтеза новых биологически активных соединений**

**Соответствие полученных результатов объявленным в заявке целям и задачам**

Полученные результаты соответствуют объявленным в заявке целям и задачам.

**Степень новизны полученных результатов**

Степень новизны: "высокая".

Амины являются ценными строительными блоками, входящими в структуру многих фармакологических агентов, используемых для лечения общих психических расстройств, депрессивных состояний, болей различного генеза, а также хронических нервных заболеваний, вызванных прогрессирующими нарушениями в деятельности центральной нервной системы. Одним из перспективных подходов для синтеза новых биологически активных аминов является получение азотсодержащих соединений на основе монотерпеноидов. Эффективным способом получения аминов, содержащих сложные структурные фрагменты, является прямое аминирование спиртов, которое в общем виде включает три последовательных стадии: дегидрирование спирта в карбонильное соединение, конденсация карбонильного соединения с амином с образованием имина и его последующее гидрирование водородом, образовавшимся на первой стадии.

Для ряда терпеновых спиртов и аминов арильного ряда впервые исследовано протекание реакции прямого аминирования. Показано, что структура исходных субстратов, терпенового спирта и амина, оказывает существенное влияние на закономерности протекания реакции. Введение объемных заместителей, удлинение углеродного скелета функциональных групп, а также стерически затрудненное положение функциональных групп приводит к снижению скорости реакции, однако, вместе с тем, в ряде случаев приводит к увеличению селективности образования целевого продукта. Анализ распределения и структуры основных и побочных продуктов реакции в целом подтверждает предложенную кинетическую схему протекания реакции прямого аминирования спиртов на Au/ZrO<sub>2</sub> катализаторе. Для ряда побочных продуктов предложены механизмы образования.

Для ряда полученных соединений исследована биологическая активность, в том числе противовирусных (грипп, герпес, Марбург), противораковых, анальгезирующих, по отношению к нейродегенеративным заболеваниям, противосудорожным и др. свойств. Ряд исследований биологической активности находятся в стадии проведения. В целом можно отметить, что пока не удалось установить для исследованных соединений зависимости структура-биологическая активность.

В ходе выполнения процесса проекта получено очень большое количество новых знаний в области кинетики гетерогенных каталитических процессов тонкого органического синтеза, препаративной органической химии и медицинской химии. Проект был весьма успешен.

**Степень выполнения объявленных в проекте задач**

Все цели проекта выполнены. Таким образом, проект можно считать выполненным.