УДК 547.599:542.942.5 + 615

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АДАПТОГЕНЫ: V.¹ РЕАКЦИЯ ШВЕНКА-ПАПА В СИНТЕЗЕ МОНОАМИНОВ КАРКАСНОГО СТРОЕНИЯ

© 2019 г. И. А. Новаков^{*a*}, М. Б. Навроцкий^{*a*}, А. С. Мкртчян^{*a*}, С. Н. Волобоев^{*b*}, О. В. Вострикова^{*a*}, А. А. Вернигора^{*a*}, *, Р. В. Брунилин^{*a*}

^а ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет», 400005, Россия, г. Волгоград, пр. им. Ленина 28

^b ООО «ЛУКОЙЛ-Волгограднефтепереработка», 400029, Россия, г. Волгоград, ул. 40 лет ВЛКСМ 55 *e-mail: vernigoraa@vstu.ru

> Поступила в редакцию 21 мая 2018 г. После доработки 09 сентября 2019 г. Принята к публикации 12 сентября 2019 г.

Изучение восстановления кетоксимов каркасного строения в условиях реакции Швенка-Папа позволило установить, что оксимы D,L-, D- и L-камфоры гладко восстанавливаются в соответствующие амины с высоким выходом. В то же время, оксим – D,L-норкамфоры и адамантан-2-оноксим претерпевает частичное каталитическое деоксимирование с образованием смеси соответствующих аминов и спиртов.

Ключевые слова: моноамины каркасного строения, оксимы, восстановление, реакция Швенка-Папа.

DOI: 10.1134/S051474921911017X

В продолжение начатых нами ранее работ [1, 2] по направленному конструированию структурных аналогов синтетических адаптогенов – Хлодантана [3] и Бромантана [4] (схема 1) были предложены к синтезу их биоизостеры (схема 2), содержащие фрагмент камфана и норкамфана, взамен адамантанового каркаса (схема 3).

Целесообразность такой модификации структуры веществ-прототипов была продиктована следующими обстоятельствами. Во-первых, согласно данным академика О.И. Киселёва и соавторов [5], негативным побочным эффектом препаратов ряда адамантана может быть возникновение синдрома Рея, как проявление гепатотоксического действия. В то же время, соответствующие производные камфанового ряда лишены этой особенности [5]. С другой стороны, описан ряд примеров фармакологически-активных соединений [6], в том числе – обладающих противовирусными свойствами, в которых замена адамантильного радикала на камфанильный ведет к увеличению целевого вида активности, без повышения токсичности. Кроме этого, следует отметить, что похожие соединения были недавно получены и изучены китайскими учеными на предмет фунгицидной активности [7, 8].

Таким образом, задачей настоящей работы было получение ключевых интермедиатов синтеза целевых структур: первичных аминов каркасного строения, на основе D,L-, D, L-камфоры и D,L-норкамфоры, а также – выполнение сравнительной оценки условий их получения, с получением адамантан-2-амина (исходя из адамантан-2-она).

Восстановительное аминирование некоторых из этих веществ было описано в литературе ранее с использованием реакции Лейкарта-Валлаха [9, 10, 11, 12]. Этот метод, однако, реализуется в очень жестких условиях. Более мягким вариантом яв-



¹ Сообщение IV см. [1].



ляется первоначальное оксимирование указанных кетонов, с последующим восстановлением полученных оксимов по методу Вышнеградского-Ладенбурга [13, 14, 15] (натрием в кипящем спирте) или путем каталитического гидрирования [16, 17].

В свою очередь, следует отметить, что нашей группой в ходе синтеза производных каркасных соединений ряда норкамфана [18, 19, 20] и адамантана [21], широко использовалась реакция Швенка-Папа [22], сочетающая в себе достоинства каталитического гидрирования и восстановления водородом *in statu nascendi*. Метод препаративно прост и заключается в обработке субстрата никельалюминиевым сплавом в слабом водном растворе щелочи (с добавкой, при необходимости, органического сорастворителя).

Данные последней обзорной работы [23], к удивлению, свидетельствуют о том, что реакция

Швенка-Папа ни разу не использовалась для восстановления оксимов в амины. В то же время, данные более ранней обзорной работы [24], говорят о том, что эта реакция находила некоторое использование при восстановлении оксимов. При этом, один из первоисточников [25] говорит о том, что в этом случае реакция может проходить неоднозначно. С одной стороны, реализуется восстановление оксима в амин, а с другой стороны – деоксимирование. В свою очередь, данные Т. Катеtani и Ү. Nomura свидетельствуют о том, что получить первичные амины из кетоксимов этим авторам удалось лишь с невысоким выходом [26]. Так, циклогексиламин был получен из соответствующего оксима с выходом лишь ~ 49%.

Принимая во внимание удобства этого метода, а также – структуры целевых соединений, нами была впервые осуществлена попытка превращения оксимов кетонов каркасного строения в соответствующие амины, с использованием реакции Швенка-Папа, причем, в качестве основания был использован КОН, а не NaOH [25, 26]. Исходные оксимы были получены по уточненному методу К. Auwers [27], путем обработки спиртового раствора соответствующего каркасного кетона концентрированным водным раствором H₂NOH·HCl в присутствии спиртовой щелочи, с последующим выделением продуктов реакции. Описанные превращения представлены на схеме 4.

Все оксимы были получены с хорошим выходом и в дополнительной очистке не нуждались.

Восстановление полученных оксимов **6–8** в условиях реакции Швенка-Папа привело к желаемым аминам с чистотой свыше 99%, которые были выделены и охарактеризованы в виде



Конфигурация хиральных центров: 1, 4, 6, 9 – (1*RS*), 2, 7 – (1*R*), 3, 8 – (1*S*).



Конфигурация хиральных центров: 6, 11, 16 – (1RS, 2RS), 7, 12, 17 – (1R, 2RS), 8, 13, 18 – (1S, 2RS).

солянокислых солей. Описанные превращения представлены на схеме 5.

В случае восстановления адамантан-2-оноксима и оксима норкамфоры была получена смесь аминов и соответствующих спиртов, что может быть объяснено протеканием процессов каталитического деоксимирования и восстановления образующихся кетонов, как показано на схеме 6.

Помимо этого, в случае оксима норкамфоры фиксируется образование небольших количеств

N,*N*-ди[(1*RS*,2*RS*)-норкамфан-2-ил]амина, образующегося, по-видимому, в ходе реакции восстановительного аминирования, как показано на схеме 7.

Выделение (1*RS*,2*RS*)-норкамфан-2-амина и адамантан-2-амина было достигнуто путем осаждения их хлористоводородных солей из смеси *t*-BuOMe– THF током сухого HCl. Различия в поведении оксимов **6–8** и оксимов **9**, **10** в условиях реакции Швенка-Папа, очевидно, связаны с лучшей сорбцией последних на поверхности активных центров катализатора, за счет меньшего экранирования



ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 55 № 11 2019



фрагмента гидроксиламина. Это, в свою очередь, предрасполагает к снижению селективности процесса гидрирования и его осложнению побочной реакцией деоксимирования. Следует отметить, что эти результаты хорошо согласуются с результатами работ [25, 26], а также – с данными об осложнениях при получении Дейтифорина, путем каталитического гидрирования оксима 1-[(1RS,2RS)норкамфан-2-ил]-1-этанона [5].

Некоторые из полученных аминов и их солянокислых солей обладают антивирусной активностью в отношении вирусов гриппа [28], и превосходящей активность сопоставимой Кроме этого, все полученные амантадина. вещества представляют собой ключевые интермедиаты синтеза новых биоизостерических аналогов Хлодантана, а также – экспериментального препарата АДК-918 [3].

Таким образом, было показано, что реакция Швенка-Папа может быть с успехом использована для получения библиотек первичных аминов на основе оксимов кетонов, содержащих пространственно экранированную группу C=NOH в мягких условиях, и представляет собой практическую альтернативу другим способам восстановления.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления полученных соединений были определены на приборе Висhi М-565 при скорости нагрева 1°С/мин (приведены корректированные значения). В случае гидрохлоридов аминов **15–19** эти значения не являются характеристическими, так как представляют собой температуры разложения, зависящие от скорости нагревания. Спектры ЯМР ¹Н регистрировали на приборе Varian Mercury 300 ВВ при рабочей частоте 300 МГц [внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан (ГМДС)]. ИК спектры были записаны на приборе Nicolet-6700 (Тегто Electron Co). ГЖХ-МС анализ выполняли на приборе Varian Saturn-2100 в условиях ионизации электронным ударом интенсивностью 70 эВ. Элементный анализ выполнен на приборе Vario EL Cube.

Концентрирование растворов после реакций и экстракций выполнялось с использованием ротационного испарителя Heidolph Hei-VAP Precision. В синтезах были использованы pearentы производства компаний Alfa Aesar, Sigma Aldrich и растворители производства компании «Компонент-Реактив».

Дополнительная осушка и очистка растворителей проводилась в соответствии со стандартными методами [29].

D,L-Камфоры оксим (6). К раствору 10 г (~ 66 ммоль) D.L-камфоры в 95%-ном EtOH (100 мл) прибавлялся раствор 9.12 г (~ 131 ммоль) H₂NOH·HCl в воде (10 мл). Полученный раствор обрабатывался раствором 16 г (0.4 ммоль) NaOH в 95%-ном EtOH (180 мл) при перемешивании. При этом происходило разогревание смеси и выделение осадка NaCl. Реакционная смесь перемешивали еще 1 ч, после чего оставили при комнатной температуре с защитой от СО2 воздуха. Окончание реакции определяли путем смешивания небольшой аликвоты реакционной массы с 10-ти кратным объемом воды (отсутствие помутнения указывает на окончание реакции), либо - путем хроматографического анализа подкисленной пробы реакционной массы. По окончании реакции, реакционная смесь разбавлялась 2-х кратным объемом воды и нейтрализовалась расчетным количеством ледяной АсОН. Этиловый спирт отгонялся в вакууме водоструйного насоса на ротационном испарителе, при температуре бани < 40°С. Кристаллизовавшийся при этом из реакционной массы оксим, отделялся от охлажденного раствора фильтрованием, промывлся водой на фильтре и сушился на воздухе до постоянной массы. Выход 8 г (73%), т.пл. 116.7-117.5°С. Содержание основного вещества по ГЖХ 97.1%, т_в 11.394 мин. ИК спектр, v, см⁻¹: 3260, 2956, 1687, 1441, 1372, 1248, 921, 863, 852. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 0.74 с (3H, CH₃), 0.85 с (3H, CH₃), 0.94 с (3H, CH₃), 1.13–1.22 м (1H, CH), 1.35–1.44 м (1H, CH₂), 1.59–1.68 м (1H, CH₂), 1.72–1.82 м (1H, CH₂), 1.85 т (1H, CH₂, *J* 4.3 Гц), 1.98 д (1H, CH₂, *J* 17.7 Гц), 2.45–2.53 м (1H, CH), 8.47 д (1H, NOH, *J* 7.9 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{0тн}, %): 168 (71.3) [*M*]⁺, 150 (64.7), 124 (100), 110 (74), 94 (51), 79 (51.5), 67 (58.7), 41 (60). Найдено, %: С 72.01; H 10.24; N 8.39. С₁₀Н₁₇NO. Вычислено, %: С 71.86; H 10.18; N 8.38.

D-Камфоры оксим (7). Получался аналогично **6**, за исключением использования *D*-камфоры, взамен D,L-камфоры. Выход 87%, т.пл. 118.9– 119.5°С. Содержание основного вещества по ГЖХ 98.7%, $\tau_{\rm R}$ 11.407 мин. ИК спектр, v, см⁻¹: 3262, 2956, 1688, 1442, 1372, 1249, 921, 864, 853. Спектр ЯМР ¹Н соответствует данным литературы [30]. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\rm отн}$, %): 168 (100) [*M*]⁺, 150 (20), 109 (17). Найдено, %: С 72.01; Н 10.25; N 8.40. С₁₀Н₁₇NO. Вычислено, %: С 71.86; Н 10.18; N 8.38.

L-Камфоры оксим (8). Получался аналогично 7, за исключением использования L-камфоры, взамен D-камфоры. Выход 82%, т.пл. 118.8–119.5°С. Содержание основного вещества по ГЖХ 98.8%, $\tau_{\rm R}$ 11.439 мин. ИК спектр, v, см⁻¹: 3284, 2957, 1685, 1437, 1369, 1247, 921, 863, 852. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 0.74 с (3H, CH₃), 0.85 с (3H, CH₃), 0.94 с (3H, CH₃), 1.15–1.22 м (1H, CH₂), 1.35–1.41 м (1H, CH₂), 1.59–1.69 м (1H, CH₂), 1.73-1.81 м (1H, CH₂), 1.85 т (1H, CH₂, *J* 4.4 Гц), 1.98 д (1H, CH₂, *J* 18.0 Гц), 2.49 д (1H, CH, *J* 17.7 Гц), 8.45 с (1H, NOH). Массспектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 168 (46.4) [*M*]⁺, 150 (57.4), 134 (38.3), 124 (100), 110 (67), 94 (55), 79 (65.7), 67 (66), 41 (62). Найдено, %: С 72.10; Н 10.00; N 8.39. С₁₀Н₁₇NO. Вычислено, %: С 71.86; Н 10.18; N 8.38.

D,L-Норкамфоры оксим (9). Получался аналогично оксиму D,L-камфоры **6**, за исключением того, что продукт реакции не кристаллизовался из раствора в ходе отгонки спирта. Охлажденный кубовой раствор извлекался *t*-ВиОМе. Объединенные органические вытяжки сушились Na₂SO₄, фильтровались и упаривались. Оставшийся в кубе оксим имел достаточную чистоту для дальнейших превращений и образовывался с выходом, близким к количественному. Спектр ЯМР ¹Н, масс-спектр и ИК спектр соответствуют литературным данным [31]. Найдено, %: С 66.98; Н 9.01; N 11.24. C₇H₁₁NO. Вычислено, %: С 67.20; H 8.80; N 11.20. Адамантан-2-она оксим (10). Получался аналогично оксиму D,L-камфоры 6, за исключением использования адамантан-2-она взамен D,L-камфоры. Выход 95%, т.пл. 167.8–168.3°С. Содержание основного вещества по ГЖХ 99.3%, $\tau_{\rm R}$ 14.048 мин. Масс-спектр, m/z ($I_{\rm отн}$, %): 166 (25.2) [M]⁺, 147 (85), 132 (71.6), 105 (33.4), 91 (66), 79 (100), 69 (50), 65 (29). Спектр ЯМР ¹Н соответствует литературным данным [32].

(1RS,2RS)-Норкамфан-2-амина гидрохлорид (19). К раствору 5.7 г (~ 46 ммоль) оксима 9 в 50 мл ТГФ прибавлялся 250 мл 1 M раствора КОН в воде. К полученной смеси, при интенсивном перемешивании, порциями по 2.5 г с интервалами по 20 мин, прибавлялся никель-алюминиевый сплав. В общей сложности прибавлялось 10 г сплава, причем за счет тепловыделения в ходе реакции смесь начинала слабо кипеть. По окончании прибавления всего сплава, реакционную смесь перемешивали еще 30 мин, повторно доводили до кипения и кипятили при интенсивном перемешивании еще 2 ч. После этого нагревание отключали, реакционную массу охлаждали при перемешивании до комнатной температуры, разбавляли 50 мл ТГФ и фильтровали. Осадок катализатора на фильтре (обладает пирофорными свойствами!) промывали ТГФ (3×50 мл) и немедленно высыпали в воду. Фильтрат извлекался 3×100 мл t-BuOMe, фаза отбрасывалась, а органические водная вытяжки объединялись и сушились КОН при кипячении. Охлажденный раствор отделялся от осушителя декантацией и упаривался при нормальном, а затем – пониженном давлении на водяной бане с защитой от СО2 воздуха. В кубе осталась смесь аминов и норборнеолов, которую растворили в смеси безводного *t*-BuOMe и ТГФ и обработали полученный раствор током сухого HCl при перемешивании, до достижения слабо кислой среды в смеси. Выделявшийся объемистый белый гидрохлорида амина 19 отделили осадок фильтрованием, промыли на фильтре безводным t-BuOMe и сушили на воздухе до постоянной массы. Выход 2.8 г (42%). Содержание основного продукта 14, полученного из осажденной соли обработкой щелочью, по ГЖХ ~ 100% [соотношение между парами диастереомеров: ~ 56.3% (т_в 5.176 мин) и ~ 43.7% (т_R 5.297 мин)]. ИК спектр, v, см⁻¹: 2950, 2869, 2596, 1968, 1598, 1498, 1451, 1099, 1052, 1032. Спектр ЯМР ¹Н соответствует данным литературы [33]. Масс-спектр свободного основания, *m/z* (*I*_{отн}, %): Пара диастереомеров 1: 112

(32.5) [*M*]⁺, 111 (41), 82 (100), 79 (34); Пара диастереомеров 2: 112 (33) [*M*]⁺, 111 (39), 82 (100), 79 (44), 56 (33). Найдено, %: С 58.18; Н 8.87; N 9.56. С₇H₁₄ClN. Вычислено, %: С 56.90; Н 9.49; N 9.49.

(1RS,2RS)-Камфан-2-амина гидрохлорид (16). Получался аналогично 19. за исключением использования оксима 6, взамен оксима 9. Осаждение солянокислой соли амина вели из чистого t-ВиОМе. Выход 84%. Содержание основного вещества по ГЖХ (свободного основания 11) 98.9%, т_в 8.652 мин. ИК спектр, v, см⁻¹: 2984, 2882, 2607, 2030. 1600, 1519, 1458, 1381, 1085, 1061, 1046. Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 0.82–0.84 м (3H, CH₃), 0.94 д (3H, CH₃, J 4.9 Гц), 0.97 с (3H, CH₃), 1.11 д (1H, СН, Ј 4.3 Гц), 1.20-1.26 м (1Н, СН₂), 1.37-1.42 м (1Н, СН₂), 1.57 д (1Н, СН₂, *J* 11.0 Гц), 1.65–1.77 м (1Н, СН₂), 1.95–2.01 м (1Н, СН₂), 2.15-2.23 м (1Н, СН₂), 3.05 д (1Н, СН, J 4.9 Гц), 8.23 уш.с (3Н, NH_3^+). Масс-спектр свободного основания, m/z(*I*_{0TH}, %): 153 (54) [M], 121 (37), 110 (32), 95 (72), 82 (100), 67 (45), 43 (40). Найдено, %: С 64.77; Н 10.27; N 7.47. С₁₀Н₂₀СІN. Вычислено, %: С 63.26; Н 10.54; N 7.38.

(1*R*,2*RS*)-Камфан-2-амина гидрохлорид (17). Получался аналогично 19, за исключением использования оксима 7, взамен оксима 9. Осаждение солянокислой соли амина вели из чистого *t*-ВиОМе. Выход 81%. Содержание основного вещества по ГЖХ (свободного основания 12) 99.6%, τ_R 8.645 мин. ИК спектр, v, см⁻¹: 2985, 2884, 2609, 2031, 1601, 1523, 1458, 1381, 1084, 1062, 1046. Спектр ЯМР ¹Н свободного основания соответствует данным литературы [8]. Масс-спектр свободного основания, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 154 (42) [*M*]⁺, 153 (69), 121 (45), 110 (37), 108 (35), 95 (76), 93 (36), 82 (100), 43 (39). Найдено, %: С 63.26; Н 10.54; N 7.38.

(1*S*,2*RS*)-Камфан-2-амина гидрохлорид (18). Получался аналогично 19, за исключением использования оксима 8, взамен оксима 9. Осаждение солянокислой соли амина ведут из чистого *t*-ВиОМе. Выход 78%. Содержание основного вещества по ГЖХ (свободного основания 13) 99.5%, $\tau_{\rm R}$ 8.645 мин. ИК спектр, v, см⁻¹: 2985, 2883, 2608, 2032, 1600, 1523, 1458, 1381, 1083, 1062, 1046. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 0.82 кв (9H, 3CH₃, *J*₁ 17.1 Гц, *J*₂ 10.4 Гц), 1.05 д (1H, CH, *J* 12.8 Гц), 1.27 д (1H, CH₂, *J* 9.8 Гц), 1.51–1.69 м (4H, 4CH₂), 2.09 т (1H, CH₂, *J* 12.5 Гц), 3.17 д (1H, CH, *J* 10.4 Гц), 8.04 уш.с (3H, NH₃⁺). Масс-спектр свободного основания, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 153 (43) [M]⁺, 121 (35.5), 95 (76), 93 (35), 82 (100), 67 (44), 43 (38). Найдено, %: С 64.52; H 10.34; N 7.35. С₁₀H₂₀ClN. Вычислено, %: С 63.26; H 10.54; N 7.38.

Адамантан-2-амина гидрохлорид (20). Получался аналогично 19, за исключением использования оксима 10, взамен оксима 9. Осаждение солянокислой соли амина ведут из чистого *t*-ВиОМе. Выход 71%. Содержание основного вещества по ГЖХ (свободного основания 15, выделенного из осажденной соли) 99.9%, $\tau_{\rm R}$ 6.744 мин. Масс-спектр свободного основания, *m/z* ($I_{\rm OTH}$, %): 151 (35.4) [M], 150 (100), 134 (27), 92 (30.5), 91 (34.4).

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ФХМИ ФГБОУ ВО «ВолгГТУ» и инжинирингового центра на базе ФГБОУ ВО «ВолгГТУ».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 16-13-00100.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бабушкин А.С., Навроцкий М.Б., Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Робинович М.Д., Шейкин Д. С., Волобоев С.Н. Хим.-фарм. ж. 2016, 50, 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, 50, 781.] doi 10.1007/s11094-017-1531-5
- Новаков И.А., Яблоков А.С., Вернигора А.А., Орлинсон Б.С., Навроцкий М.Б., Волобоев С.Н. Изе. АН. Сер. хим. 2017, 66, 1597. [Novakov I.A., Yablokov A.S., Vernigora A.A., Orlinson B.S., Navrotskii M.B., Voloboev S.N. Russ. Chem. Bull. 2017, 66, 1597.] doi 10.1007/s11172-017-1929-y
- 3. Морозов И.С., Арцимович Н.Г., Климова Н.И. Пат. 1646256 (**1991**). РФ. *Б.И.* **1996**, № 16.
- Морозов И.С., Иванова И.А., Лукичева Т.А. Хим.фарм. ж. 2001, 35, 3. [Могогоv I.S., Ivanova I.A., Lukicheva T.A. Pharm. Chem. J. 2001, 35, 235.] doi 10.1023/A:1011905302667

- 5. Тандура С.Н., Зарубаев В.В., Анфимов П.М., Киселев О.И. *Антибиот. химиотер.* **2013**, *58*, 36. [Tandura S.N., Zarubaev V.V., Anfimov P.M., Kiselev O.I. *Antibiotics Chemother.* **2013**, *58*, 36.]
- Шокова Э.А., Ким Дж. К., Ковалев В.В. ЖОрХ. 2016, 52, 471. [Shokova E.A., Kim J.K., Kovalev V.V. Russ. J. Org. Chem. 2016, 52, 459.] doi 10.1134/ S1070428016040011
- Lin G., Huang Y., Duan W., Cen B., Lei F. *Huaxue* Tongbao. 2015, 78, 722.
- Huang Y., Duan W., Lin G., Cen B., Wang F., Lei F. *Huaxue Tongbao*. 2014, 77, 878. doi 10.14159/ j.cnki.0441-3776.2014.09.003
- Ingersoll A.W., Brown J.H., Kim C.K., Beauchamp W.D., Jennings G. J. Am. Chem. Soc. 1936, 58, 1808. doi 10.1021/ja01300a089
- Leuckart R., Bach E. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1887, 20, 104. doi 10.1002/cber.18870200125
- 11. Griepenkerl J. *Liebigs Ann.* **1892**, *269*, 347. doi 10.1002/jlac.18922690211
- 12. Бардышев И.И., Козлов Н.Г. Доклады Академии Наук БССР. **1979**, 23, 630.
- Hückel W., Nerdel F. Liebigs Ann. 1937, 528, 57. doi 10.1002/jlac.19375280105
- 14. Ling Y., Yang X., Liu S. Huaxue Tongbao. 1996, 1, 39.
- 15. Крестинский В.Н., Бардышев И.И. ЖОХ. 1940, 10, 1894.
- 16. Kaye I., Linsk J. J. Chem. Soc. 1963, 6078.
- 17. Бардышев И.И., Козлов Н.Г., Геллер А.А. *Вести Академии Наук БССР*. **1979**, *3*, 116.
- Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Брунилин Р.В., Бакшаева А.А., Сорокина Е.В. *ЖОХ*. 2015, *85*, 511. [Novakov I.A., Orlinson B.S., Brunilin R.V., Bakshaeva A.A., Sorokina E.V. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2015, *85*, 761.] doi 10.1134/S1070363215030378
- Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Брунилин Р.В., Навроцкий М.Б., Еремийчук А.С., Думлер С.А., Гордеева Е.А. Хим.-фарм. ж. 2011, 45 (7), 41. [Novakov I.A., Orlinson B.S., Brunilin R.V., Navrotskii M.B., Eremiichuk A.S., Dumler S.A., Gordeeva E.A. Pharm. Chem. J. 2011, 45, 419.] doi 10.1007/s11094-011-0646-3

- Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Брунилин Р.В., Навроцкий М.Б., Еремийчук А.С. Пат. 2307826 (2007). РФ.
- Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Мамутова Н.Н., Савельев Е.Н., Потаенкова Е.А. *ЖОХ*. 2015, 85, 1076. [Novakov I.A., Orlinson B.S., Mamutova N.N., Saveliev E.N., Potaenkova E.A. *Russ. J. Gen. Chem.* 2015, 85, 1602.] doi 10.1134/S107036321507004X
- 22. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. М: Химия, 1976. 266 с.
- 23. Cho H., Schäfer C., Török B. *Curr. Org. Synth.* **2016**, *13*, 255. doi 10.2174/1570179413999151110122145
- 24. Keefer L.K., Lunn G. Chem. Rev. 1989, 89, 459. doi 10.1021/cr00093a002
- 25. Staskun B., van Es T. J. Chem. Soc. 1966, 531. doi 10.1039/j39660000531
- 26. Kametani T., Nomura Y. J. Pharm. Soc. Japan. 1954. 74, 413. doi 10.1248/yakushi1947.74.4_413
- 27. Auwers K., Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1889, 22, 604. doi 10.1002/cber.18890220259
- 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, 6, 727. doi 10.1039/c4md00515e
- Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории. М.: Мир, 1999, 704. [Tietze L., Eicher T. Reactionen und Synthesen im organischchemischen Praktikum und Forschungslaboratorium. Stutgart-New York: Georg Thieme Verlag, 1991.
- Zhou Y., Dong J., Zhang F., Gong Y. J. Org. Chem. 2011, 76, 588. doi 10.1021/jo102124d
- Hunt P.A., Moody C.J., Slawin A.M.Z., Williams D.J., Myers P.L., Smith C. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1992, 831. doi 10.1039/P19920000831
- 32. Suzuki K., Watanabe T., Murahashi S.-I. J. Org. Chem. 2013, 78, 2301. doi 10.1021/jo302262a
- Brown H. C., Kim K.-W., Srebnik M., Singaram B., *Tetrahedron.* 1987, 43, 4071. doi 10.1016/S0040-4020 (01)83445-1

Potential Synthetic Adaptogenes: V. Cage Monoamines Synthesis via Schwenk-Papa Reaction

I. A. Novakov^a, M. B. Nawrozkij^a, A. S. Mkrtchyan^a, S. N. Voloboev^b, O. V. Vostrikova^a, A. A. Vernigora^{a, *}, and R.V. Brunilin^a

^a Volgograd State Technical University, 400005, Russia, Volgograd, pr. Lenina 28 ^b LLC LUKOIL-Volgogradneftepererabotka, 400029, Russia, Volgograd, ul. 40 let VLKSM 55 *e-mail: vernigoraa@vstu.ru

Received May 21, 2019; revised September 9, 2019; accepted September 12, 2019

The study of the reduction of ketoximes of the framework structure under the conditions of the Schwenk-Papa reaction allowed us to establish that the D,L, D- and L-camphor oximes are smoothly reduced to the corresponding amines in high yield. At the same time, oxime D,L-norcamphor and adamantan-2-onoxime undergoes partial catalytic deoximation with the formation of a mixture of the corresponding amines and alcohols.

Keywords: cage amine, oxime, reduction, Schwenk-Papa reaction