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-нор-камфоры, 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-

Cxema 1.

H

Br

O

¹ Сообщение IV см. [1].

Бромантан Хлодантан

Схема 2.

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. Катетапі 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

CXEMA 4.

R
R
O
$$+ H_2NOH \cdot HCl + NaOH$$
 $-2NaCl, -3H_2O$

R
NONa
 $-AcONa$
 $-AcONa$

R
NOH

 $-AcONa$

NOH

 $-AcONa$
 $-AcONA$

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

Схема 5.

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

Выделение (1RS,2RS)-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

NOH + 4KOH + 2Ni-Al₂ + 9H₂O
$$\xrightarrow{\text{THF}}$$
 3 $\xrightarrow{\text{NH}_2}$ + 4K[Al(OH)₄] + 4K[Al(OH)₄] $\xrightarrow{\text{NOH}}$ $\xrightarrow{\text{Ni}_{CK}}$ $\xrightarrow{\text{H}_2O}$ $\xrightarrow{\text{THF}}$ 3 $\xrightarrow{\text{OH}}$ + 2K[Al(OH)₄] $\xrightarrow{\text{NOH}}$ $\xrightarrow{\text{NOH}}$ + 4KOH + 2Ni-Al₂ + 9H₂O $\xrightarrow{\text{THF}}$ 3 $\xrightarrow{\text{NH}_2}$ + 4K[Al(OH)₄] $\xrightarrow{\text{NOH}}$ $\xrightarrow{\text{NOH}}$

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 55 № 11 2019

CXEMA 7.

$$O + VH_{2} \longrightarrow VH_{2$$

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 С=NOH в мягких условиях, и представляет собой практическую альтернативу другим способам восстановления.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления полученных соединений были определены на приборе Вuchi M-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 (Termo 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 реагенты производства компаний Alfa Aesar, Sigma Aldrich и растворители производства компании «Компонент-Реактив».

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

р. С. 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°C. 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°C. Содержание основного вещества по ГЖХ 97.1%, τ_R 11.394 мин. ИК спектр, v, см $^{-1}$: 3260, 2956, 1687, 1441, 1372, 1248, 921, 863, 852. Спектр ЯМР 1 Н, 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_{отн}, %): 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. C₁₀H₁₇NO. 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%, τ_R 11.407 мин. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3262, 2956, 1688, 1442, 1372, 1249, 921, 864, 853. Спектр ЯМР ¹H соответствует данным литературы [30]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 168 (100) [M]⁺, 150 (20), 109 (17). Найдено, %: С 72.01; H 10.25; N 8.40. $C_{10}H_{17}$ NO. Вычислено, %: С 71.86; H 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%, τ_R 11.439 мин. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3284, 2957, 1685, 1437, 1369, 1247, 921, 863, 852. Спектр ЯМР 1 Н, 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 Γ ц), 1.98 д (1H, CH₂, J 18.0 Γ ц), 2.49 д (1H, CH, J 17.7 Γ ц), 8.45 с (1H, NOH). Массспектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 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; H 10.00; N 8.39. $C_{10}H_{17}$ NO. Вычислено, %: С 71.86; H 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 Na_2SO_4 , фильтровались и упаривались. Оставшийся в кубе оксим имел достаточную чистоту для дальнейших превращений и образовывался с выходом, близким к количественному. Спектр ЯМР ¹H, масс-спектр и ИК спектр соответствуют литературным данным [31]. Найдено, %: С 66.98; H 9.01; N 11.24. $C_7H_{11}NO$. 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%, τ_R 14.048 мин. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 166 (25.2) [M] $^{+}$, 147 (85), 132 (71.6), 105 (33.4), 91 (66), 79 (100), 69 (50), 65 (29). Спектр ЯМР 1 Н 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 М 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 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 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: $\sim 56.3\%$ ($\tau_R 5.176$ мин) и $\sim 43.7\%$ (τ_R 5.297 мин)]. ИК спектр, ν , 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 ($I_{\text{отн}}$, %): 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 ¹H, δ , 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 (1H, CH₂), 1.95–2.01 m (1H, CH₂), 2.15-2.23 m (1H, СН₂), 3.05 д (1H, СН, *J* 4.9 Гц), 8.23 уш.с (3H, NH_3^+). Масс-спектр свободного основания, m/z $(I_{\text{OTH}}, \%)$: 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. С₁₀H₂₀ClN. 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, ν , 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, %: C 65.21; H 10.17; N 7.42. $C_{10}H_{20}$ CIN. Вычислено, %: C 63.26; H 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%, τ_R 8.645 мин. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2985, 2883, 2608, 2032, 1600, 1523, 1458, 1381, 1083, 1062, 1046. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.82 кв (9H, 3CH₃, J_1 17.1 Γ ц, J_2 10.4 Γ ц), 1.05 д (1H, CH, J 12.8 Γ ц), 1.27 д (1H, CH₂, J 9.8 Γ ц), 1.51–1.69 м (4H, 4CH₂), 2.09 т (1H, CH₂, J 12.5 Γ ц), 3.17 д (1H, CH, J 10.4 Γ ц), 8.04

уш.с (3H, $\mathrm{NH_3}^+$). Масс-спектр свободного основания, m/z ($I_{\mathrm{отн}}$, %): 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. $\mathrm{C_{10}H_{20}CIN}$. 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%, τ_R 6.744 мин. Масс-спектр свободного основания, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 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

- 1. 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
- 2. Новаков И.А., Яблоков А.С., Вернигора А.А., Орлинсон Б.С., Навроцкий М.Б., Волобоев С.Н. *Изв. 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.
- 4. Морозов И.С., Иванова И.А., Лукичева Т.А. *Хим.-фарм. ж.* **2001**, *35*, 3. [Morozov 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.]
- 6. 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
- 7. 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
- 10. 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.
- 13. 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.
- 18. 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
- 19. 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

- 20. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Брунилин Р.В., Навроцкий М.Б., Еремийчук А.С. Пат. 2307826 (2007). РФ.
- 21. 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
- 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
- 28. 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
- 29. 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.
- 30. 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
- 33. 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