ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ МОНОМЕРОВ

УДК 547.51-[304.2+327+32]
DOI: 10.35211/1990-5297-2021-5-252-7-10

И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, Р. В. Брунилин,
А. А. Горбункова, А. А. Вернигора, Е. А. Потаенкова

ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ ШВЕНКА-ПАПА ДЛЯ СИНТЕЗА ВИЦИНАЛЬНОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАНОВ*

Волгоградский государственный технический университет
E-mail: brunilin@vstu.ru

Впервые изучено влияние строения вицинальнозамещенных бицикло[2.2.1]гептанов на выход продуктов гидрирования в условиях реакции Швенка-Папа. Показано, что реакция Швенка-Папа позволяет проводить одностадийное восстановление кратных связей бициклического фрагмента, двойных связей боковых алкильных заместителей, а также нитро-, циано- и оксимных групп при их совместном присутствии. В то же время карбоксильные и амидные группы не восстанавливаются в данных условиях.

Ключевые слова: реакция Швенка-Папа, восстановление нитро-, цианосоединений, оксимов, производные бицикло[2.2.1]гептана, несимметричные бициклодсодержащие диамины, никель-алюминиевый сплав.

Функциональные производные бицикло[2.2.1]гептана находят применение в медицине, как активное начало различных лекарственных препаратов [1, 2], а также представляют интерес как перспективные мономеры для поликонденсационных полимеров [3, 4]. Это стимулирует поиск и разработку эффективных способов получения как новых, так и известных соединений этого ряда.

Авторами были разработаны способы восстановления различных функциональных производных бицикло[2.2.1]гептана с использованием реакции Швенка-Папа на стадии гидрирования промежуточных соединений: нитросоединений, нитрилов, оксимов, карбоновых кислот, амидов:

где 1a: X=NO₂, Y=H; 2a: X=NO₂, Y=3-NO₂; 3a: X=NO₂, Y=4-NO₂; 4a: X=CN, Y=3-NO₂; 5a: X=CN, Y=4-NO₂; 6a: X=CHNOH, Y=3-NO₂; 7a: X=CHNOH, Y=4-NO₂; 8a: X=C₂H₂NO₂, Y=3-NO₂;

9a: X=C₂H₂NO₂, Y=4-NO₂; 10a: X=C₂H₂CN, Y=3-NO₂; 11a: X=C₂H₂CN, Y=4-NO₂; 12a: X=CONH₂, Y=H; 13a: X=COOH, Y=H; 1b: X=NH₂, Y=H; 2b: X=NH₂, Y=3-NH₂; 3b: X=NH₂, Y=4-NH₂; 4b: X=CH₂NH₂, Y=3-NH₂; 5b: X=CH₂NH₂, Y=4-NH₂; 6b: X=CH₂NH₂, Y=3-NH₂; 7b: X=CH₂NH₂, Y=4-NH₂; 8b: X=C₂H₄NH₂, Y=3-NH₂; 9b: X=C₂H₄NH₂, Y=4-NH₂; 10b: X=C₃H₆NH₂, Y=3-NH₂; 11b: X=C₃H₄NH₂, Y=4-NH₂; 12b: X=CONH₂, Y=H; 13b: X=COOH, Y=H.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР регистрировали на приборах Varian Mercury-300 ВВ (300,73 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ГМДС.

Хромато-масс-спектрометрический анализ был выполнен на приборе Saturn 2100T/GC 3900 (Varian).

Общая методика получения аминопроизводных бицикло[2.2.1]гептана

В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, загружают исходное алициклическое производное, рассчитанное количество КОН (квалификации ч.д.а.) и смесь тетрагидрофурана с водой (объемное соотношение ТГФ : Н₂О = 1 : 1) в таком количестве, чтобы концентрация КОН в реакционной смеси составляла 0,5 моль/л.

© Новаков И. А., Орлинсон Б. С., Брунилин Р. В., Горбункова А. А., Вернигора А. А., Потаенкова Е. А., 2021.

* Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках базовой части государственного задания и с использованием оборудования ЦКП ФХМИ ФГБОУ ВО ВолГТУ.

При перемешивании, поддерживая умеренное газовыделение, порциями в течение 3 ч присыпают рассчитанное количество Ni/Al-сплава (сплава Ренея), после этого нагревают до кипения и выдерживают еще 3 ч. Затем реакционную массу охлаждают до 60 °С, фильтруют и осадок промывают горячим тетрагидрофураном.

Фильтрат, состоящий из двух фаз, разделяют. Водный слой экстрагируют три раза толуолом. Органический слой упаривают и остаток растворяют в вытяжках толуола. Полученную органическую фазу промывают один раз водой и три раза экстрагируют 10 %-ным раствором соляной кислоты. К полученному раствору соли амина приливают 40 %-ный раствор NaOH до сильно щелочной реакции. Выпавший продукт три раза экстрагируют толуолом, сушат твердым NaOH, затем фильтруют, упаривают толуол, остаток очищают подходящим способом.

3-Фенилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (1b) получают из 11,4 г (0,053 моль) 5-нитро-6-фенилбицикло[2.2.1]гепт-2-ена, 18,4 г (0,276 моль) KOH (квалификации ч.д.а.) и 75,6 г Ni/Al-сплава. Продукт перегоняют, $T_{\text{кип}} = 174\text{--}175\text{ }^{\circ}\text{C} / 20\text{ мм рт. ст.}$ Выход 8,5 г (86 %).

Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$): 239 (5 %); 238 (35 %); 237 (M^+ , 100 %); 236 (14 %); 220 (23 %); 208 (26 %); 165 (21 %); 141 (15 %); 95 (17 %); 56 (23 %).

3-(3-Аминофенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (2b) и **3-(4-аминофенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (3b)** получают из 5,2 г (0,02 моль) 5-нитро-6-(3-нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ена или 5-нитро-6-(4-нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ена, 13,4 г (0,2 моль) KOH (квалификации ч.д.а.) и 50,4 г Ni/Al-сплава.

3-(3-аминофенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин очищают вакуумной перегонкой, $T_{\text{кип}} = 170\text{--}172\text{ }^{\circ}\text{C} / 4\text{ мм рт. ст.}$ Выход 2,8 г (69 %).

Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$): 202 (M^+ ; 100 %), 185 (41 %), 173 (40 %), 157 (21 %); 144 (27 %); 107 (41 %); 106 (27 %), 70 (16 %); 65 (14 %); 56 (33 %).

3-(4-аминофенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин очищают вакуумной перегонкой, $T_{\text{кип}} = 178\text{--}180\text{ }^{\circ}\text{C} / 4\text{ мм рт. ст.}$ Выход 2,4 г (60 %).

Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$): 202 (M^+ ; 47 %), 185 (17 %), 144 (100 %), 56 (5 %); 170 (5 %); 159 (7 %); 158 (40 %), 144 (6 %); 130 (4 %); 106 (13 %).

3-[3-(Аминометил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-анилин (4b, 6b) и **4-[3-(аминометил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилин (5b, 7b).**

Вариант А. Получают из 12,4 г (0,052 моль) 3-(3-нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-кар-

бонитрила или 3-(4-нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбонитрила, 28,2 г (0,59 моль) KOH (квалификации ч.д.а.) и 111,6 г Ni/Al-сплава.

3-[3-(Аминометил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-анилин очищают молекулярной перегонкой при давлении 2 мм. рт. ст. и температуре 160 °С. Выход 5,6 г (50 %).

4-[3-(Аминометил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-анилин очищают перегонкой, $T_{\text{кип}} = 178\text{--}179\text{ }^{\circ}\text{C} / 2\text{ мм. рт. ст.}$ Выход 6,1 г (55 %).

Вариант Б. Получают из 6 г (0,023 моль) (Е)-N-гидрокси-1-[3-(3-нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил]метанимина или (Е)-N-гидрокси-1-[3-(4-нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил]метанимина, 14,23 г (0,21 моль) KOH (квалификации ч.д.а.), 50 г Ni/Al-сплава.

3-[3-(Аминометил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-анилин очищают аналогично способу в предыдущем варианте. Выход 2,16 г, (43 %).

4-[3-(Аминометил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-анилин очищают аналогично способу в предыдущем варианте. Выход 2,27 г (42 %).

Масс-спектр 3-[3-(аминометил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилина, m/e ($I_{\text{отн}}$): 217 (M^+ , 44 %); 216 (M^+ , 13 %); 199 (100 %); 158 (68 %); 106 (21 %).

Масс-спектр 4-[3-(аминометил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилина, m/e ($I_{\text{отн}}$): 217 (M^+ , 80 %); 216 (M^+ , 14 %); 199 (100 %); 158 (78 %); 106 (96 %).

3-[3-(2-Аминоэтил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-анилин (8b) и **4-[3-(2-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилин (9b)** получают из 4,70 г (0,016 моль) 5-[(Е)-2-нитроэтил]-6-(3-нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ена или 5-[(Е)-2-нитроэтил]-6-(4-нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ена, 12,69 г (0,19 моль) KOH (квалификации ч.д.а.) и 47,48 г Ni/Al-сплава. Целевые амины очищают молекулярной перегонкой при 2 мм. рт. ст. и температуре 180 °С. Выходы 1,84 г, (50 %).

Масс-спектр 3-[3-(2-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилина, m/e ($I_{\text{отн}}$): 232 (M^+ , 16 %); 231 (M^+ , 100 %); 230 (M^+ , 67 %); 199 (M^+ , 50 %); 186 (22 %); 158 (25 %); 106 (13 %); 44 (87 %).

Масс-спектр 4-[3-(2-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилина, m/e ($I_{\text{отн}}$): 232 (M^+ , 15 %); 231 (M^+ , 100 %); 230 (M^+ , 24 %); 199 (M^+ , 40 %); 158 (26 %); 106 (9 %); 44 (33 %).

3-[3-(3-Аминопропил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилин (10b) и **4-[3-(3-аминопропил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилин (11b)** полу-

чают из 3,72 г (0,014 моль) (2Е)-3-[3-(3-нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил]проп-2-еннитрила или (2Е)-3-[3-(4-нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил]проп-2-еннитрила, 8,76 г (0,130 моль) КОН (квалификации ч.д.а.) и 35,18 г Ni/Al-сплава. Целевые амины очищают молекулярной перегонкой при 2 мм. рт. ст. и температуре 200 °С. Выход 1,89 г (55 %) и 1,95 г (57 %) соответственно.

Масс-спектр 3-[3-(3-аминопропил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилина, *m/e* ($I_{\text{отн.}}$): 245 ($M+1$, 100 %), 244 ($M+$, 59 %); 243 ($M-1$, 30 %); 227 ($M-17$, 32 %); 199 (10 %); 198 (17 %); 184 (13 %); 158 (10 %); 106 (26 %); 70 (31 %).

Масс-спектр 4-[3-(3-аминопропил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]анилина, *m/e* ($I_{\text{отн.}}$): 245 ($M+1$, 100 %), 244 ($M+$, 65 %); 243 ($M-1$, 67 %); 227 ($M-17$, 33 %); 213 ($M-31$, 25 %); 199 (15 %); 198 (25 %); 184 (27 %); 170 (15 %); 158 (12 %); 106 (32 %); 70 (34 %).

3-Фенилбицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксиамид (12b) получают из 3,6 г (0,017 моль) 3-фенилбицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксиамида, 1,3 г (0,019 моль) КОН (квалификации ч.д.а.) и 5,83 г Ni/Al-сплава.

Методика получения данного соединения отличается от синтеза бициклических диаминов стадией выделения.

После фильтрования реакционной массы от использованного Ni/Al-сплава, маточный раствор упаривают досуха, остаток растворяют в 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывают водой до нейтральной реакции среды, сушат сульфатом натрия. Этилацетат отгоняют, остаток перекристаллизуют из смеси петролейный эфир ($T_{\text{кип}} = 40-70$ °С) – хлороформ 10 : 1 (об. ч.). Выход 3-фенилбицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксиамида 3,3 г (90 %). $T_{\text{пл}} = 137-138$ °С.

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1,30-1,62 (м., 5 Н $\text{C}^{5,6,7}\text{H}$ (биц.)), 1,73 (д., $J = 10,26$ Гц, 1 Н, C^5H (биц.)), 2,27-2,56 (м., 2 Н $\text{C}^{1,4}\text{H}$ (биц.)), 2,65 (т., $J = 4,92$ Гц, 1 Н, C^3H (биц.)), 3,14 (д., $J = 5,98$ Гц, 1 Н, C^2H (биц.)), 5,40 (уш. с., 1 Н (амид.)), 5,84 (уш. с., 1 Н (амид.)), 7,06-7,25 (м. 5 Н (аром.)).

3-Фенилбицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксильную кислоту (13b) получают из 5 г (0,023 моль) 3-фенилбицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксильной кислоты, 3,36 г КОН (квалификации ч.д.а.) (0,05 моль) и 15,12 г Ni/Al-сплава.

В данном случае синтез проводят без использования тетрагидрофурана. Полученный после фильтрования от использованного Ni/Al-

сплава водный раствор переносят в стакан, разводят 200 мл H_2O и при перемешивании, приливают порциями 10 %-ный раствор HCl (400 мл). Выпавший продукт фильтруют, затем промывают водой до нейтральной реакции среды промывных вод. Осадок высушивают при 50 °С, переносят в экстрактор Сокслета и экстрагируют гексаном. Выход 3,28 г (65 %).

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1,19-1,80 (м., 6 Н $\text{C}^{7,7,6,6,5,5}\text{H}$ (биц.)), 2,45 (д., $J = 2,44$ Гц, 1 Н, $\text{C}^{1\text{A}}\text{H}$ (биц.)), 2,50 (уш. с., 1 Н, $\text{C}^{1\text{B}}\text{H}$ (биц.)), 2,57 (уш. с., 1 Н, $\text{C}^{4\text{B}}\text{H}$ (биц.)), 2,60 (д., $J = 3,05$ Гц, 1 Н, $\text{C}^{2\text{B}}\text{H}$ (биц.)), 2,66 (уш. с., 1 Н, $\text{C}^{4\text{A}}\text{H}$ (биц.)), 2,82-2,88 (м., 1 Н, $\text{C}^{2\text{A}}\text{H}$ (биц.)), 3,10 (д., $J = 5,80$ Гц, 1 Н, $\text{C}^{3\text{A}}\text{H}$ (биц.)), 3,50 (уш. с., 1 Н, $\text{C}^{3\text{B}}\text{H}$ (биц.)), 7,07-7,28 (м., 5 Н (аром.)), 9,55-12,39 (м., 1 Н (ОН-гр.)). В спектре присутствуют сигналы двух изомеров в соотношении А:В = 1,76:1.

Обсуждение результатов

Традиционно в качестве растворителя в реакции Швенка-Папа используют водно-спиртовые смеси. Однако при получении бицикло-содержащих аминов использование низших спиртов в качестве растворителя включает в себе опасность возможного *N*-алкилирования продукта реакции спиртом в присутствии никеля Ренея. В связи с этим в качестве соразтворителя в синтезах с водонерастворимыми веществами использовали тетрагидрофуран.

Влияние условий проведения реакции на выход целевых продуктов изучали на примере восстановления 2-нитро-3-фенилбицикло-[2.2.1]-гепт-5-ена (1a). В ходе исследования варьировали избыток водорода, образующегося при выщелачивании Ni/Al-сплава и продолжительность синтеза. Избыток водорода регулировали, изменяя количество Ni/Al-сплава. Установлено, что снижение избытка водорода ниже шестикратного приводит к существенному снижению выхода продуктов гидрирования, а наилучшие результаты получены при десятикратном избытке. Дальнейшее увеличение избытка водорода не приводило к заметному повышению выхода продуктов восстановления. Слишком быстрое введение Ni/Al-сплава в реакционную массу также приводило к снижению выхода, а также обильному газовыделению и вспениванию. Наилучшие результаты получены при внесении Ni/Al-сплава равными порциями в течение трех часов.

Результаты применения реакции Швенка-Папа для получения вицинальнозамещенных

производных бицикло[2.2.1]гептана приведены в таблице.

Выход продуктов гидрирования вицинальнозамещенных производных бицикло[2.2.1]гептана с использованием реакции Швенка-Папа

Продукт реакции	Выход, %	Продукт реакции	Выход, %
1b	86	8b	50
2b	69	9b	50
3b	60	10b	55
4b	50	11b	57
5b	55	12b	90
6b	43	13b	65
7b	42		

Из данных таблицы видно, что наибольший выход реакции наблюдается при восстановлении 3-фенилбицикло[2.2.1]гепт-5-ена-2-карбоксиамида – 90 %, минимальные выходы – при восстановлении N-гидрокси-1-[3-(3-нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил]метанимина и N-гидрокси-1-[3-(4-нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил]метанимина – 43 % и 42 % соответственно, что вероятно объясняется протеканием побочных процессов в сильнощелочной среде. Восстановление других используемых авторами соединений позволило получить соответствующие конечные продукты с выходом в интервале 50–86 %.

Выводы

В результате исследований было показано, что реакция Швенка-Папа позволяет успешно восстанавливать кратные связи бициклического и боковых алкильных фрагментов, а также нитро- циано- и оксимные группы при сохранении карбоксильных и амидных групп, а также бен-

зольного кольца фенильного фрагмента. При этом процесс проводится в мягких условиях: при атмосферном давлении и температуре кипения водного азеотропа тетрагидрофурана.

Применение данной реакции позволяет получать широкий спектр несимметричных производных бицикло[2.2.1]гептана в одну стадию с хорошим выходом (42÷90 %).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Deutsch H.M. // J. Med. Chem. 1999. Vol. 42. № 5. P. 882.
2. Parham W.E., Hunter W.T., Hanson R. // J. Am. Chem. Soc. 1951. Vol. 73. № 11. P. 5068.
3. / Новаков И. А., Орлинсон Б. С., Брунилин Р. В., Потаенкова Е. А. // Высокомолекулярное соединение (Б). 2010. Т. 52. № 10. С. 1861; Novakov I.A., Orlinson B.S., Brunilin R.V., Potaenkova E.A. // Polymer Sci. (B). 2010. Vol. 52. № 9–10. P. 609.
4. / Новаков И. А., Орлинсон Б. С., Брунилин Р. В., Потаенкова Е. А. // Изв. Волгоградск. гос. техн. ун-ва. Сер. хим. и технол. элементоорг. мономеров и полимерных материалов. 2008. Вып. 5. № 1. С. 158.
5. E. Schwenk, D. Papa, B. Whitman, and H. Ginsberg // J. Org. Chem., 9 (1). – 1943. – P. 175-177.

REFERENCES

1. Deutsch H.M. // J. Med. Chem. 1999. Vol. 42. № 5. P. 882.
2. Parham W.E., Hunter W.T., Hanson R. // J. Am. Chem. Soc. 1951. Vol. 73. № 11. P. 5068.
3. Novakov I.A., Orlinson B.S., Brunilin R.V., Potayonkova E.A. // Vy'sokomol. soed. (B). 2010. T. 52. № 10. C. 1861; Novakov I.A., Orlinson B.S., Brunilin R.V., Potaenkova E.A. // Polymer Sci. (B). 2010. Vol. 52. № 9–10. P. 609.
4. Novakov I.A., Orlinson B.S., Brunilin R.V., Potayonkova E.A. // Izv. Volgogradsk. gos. texn. univ. Ser. xim. i texnol. e'lementoorg. monomerov i polimerny'x materialov. 2008. Vy'p. 5. № 1. S. 158.
5. E. Schwenk, D. Papa, B. Whitman, and H. Ginsberg // J. Org. Chem., 9 (1). – 1943. – P. 175-177.

*I. A. Novakov, B. S. Orlinson, R. V. Brunilin, A. A. Gorbunkova,
E. A. Potaenkova, A. A. Vernigora*

APPLICATION OF THE SCHWENK-PAPA REACTION FOR THE SYNTHESIS OF VICINALLY SUBSTITUTED BICYCLO[2.2.1]HEPTANES

Volgograd State Technical University

Abstract. For the first time, the influence of the structure of vicinally substituted bicyclo [2.2.1] heptanes on the yield of hydrogenation products under the Schwenk-Papa reaction conditions was studied. It has been shown that the Schwenk-Papa reaction allows one-step reduction of multiple bonds of the bicyclic fragment, double bonds of side alkyl substituents, as well as nitro- cyano- and oxime groups with their joint presence. At the same time, carboxyl and amide groups are not reduced under these conditions.

Keywords: Schwenk-Papa reaction, reduction of nitro compounds, reduction of cyano compounds, reduction of oximes, derivatives of bicyclo[2.2.1]heptane, asymmetric bicyclic diamines, nickel-aluminum alloy.