

DOI: 10.15643/swipc-2024-21

Микроволновая активация в $[\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}]$ -катализируемой реакции норборнена с органическими нитрилами

К. С. Фролова¹, И. Р. Рамазанов^{1,2*}

¹ Институт Нефтехимии и Катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141

² ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

Россия, Республика Башкортостан, 450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1

* E-mail: ilfir.ramazanov@gmail.com

Предложена эффективная каталитическая система, состоящая из 20 мол. % $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 20 мол. % *p*-толуолсульфоновой кислоты, для амидирования норборнена в растворе толуола с помощью органических нитрилов в условиях микроволнового синтеза. Реакция проходит при температуре 95 °С за 1 час.

Ключевые слова: амидирование, железосодержащий катализатор, катализ, норборнен, Риттера реакция

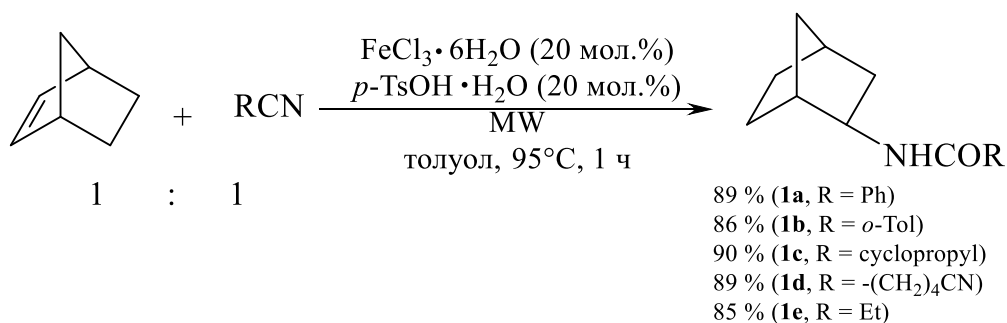
Включение каркасного углеводородного фрагмента в молекулы различных биологически активных соединений значительно влияет на их фармакологическое действие [1]. Амины и амиды, содержащие каркасные фрагменты, обладают различной биологической активностью. Так, азотсодержащие производные адамантана обладают противопаркинсонической, противовирусной и противомикробной активностью и используются для лечения и профилактики тяжелых заболеваний (гриппа, герпеса, воспаления легких и т.д.). Например, римантадин и мидантан используют в качестве лекарственных препаратов [2-4]. Гетерофункциональные производные адамантана нашли применение в качестве агонистов и антагонистов серотониновых рецепторов. Структура амидов лежит в основе новых ВИЧ-ингибирующих средств. Биологическая активность сульфонамидов с каркасными фрагментами норборнена, норборнана, адамантана во многом определяется их углеродным остовом, близким по структуре к природным бициклическим терпеноидам [5]. На основе каркасных аминов получены сульфонамиды – антагонисты тромбксана, обладающие сосудорасширяющим действием [6-8], способные ингибировать

синтез ТХА₂ или блокировать воздействие тромбоксанов на рецепторы живых организмов. В работах [9,10] показана связь активности соединений с их конформационными свойствами, определяющимися большим объемом и жесткостью норборнанового каркаса. В связи с вышесказанным очевидна актуальность разработки удобных методов амидирования норборнена и получения амидопроизводных каркасных соединений, полезных в синтезе фармакологически важных соединений.

Взаимодействие нитрилов с олефинами (реакция Риттера) широко используется для синтеза *N*-замещенных амидов [11]. Амидирование олефинов ацетонитрилом катализируется минеральными кислотами, такими как H₂SO₄, PhSO₃H, HF и олеумом, а также гетерополикислотами [12-15]. Катализаторами данной реакции могут быть комплексы и соли переходных металлов: Co [16], Cu [17], Nb [18] или Fe [19]. Амидирование норборнена различными нитрилами под действием каталитических количеств FeCl₃·6H₂O позволило получить *N*-(экто-2-норборнил)ациламида с высоким выходом [20]. Типично реакции проходят при температуре 140-145 °С за 6 часов, что требует использование автоклава. Ранее нами была разработана эффективная бинарная каталитическая система, состоящая из 20 мол. % FeCl₃·6H₂O и 20 мол. % трифторметансульфоновой кислоты, для амидирования бинора-S в растворе толуола с помощью органических нитрилов в условиях микроволнового синтеза [21]. Использование бинарной каталитической системы позволило уменьшить температуру проведения реакции до 100 °С, а время – до 15 минут по сравнению с аналогичной реакцией без применения *p*-толуолсульфоновой кислоты и микроволнового облучения [22]. Мы надеемся, что использование аналогичной бинарной системы в случае реакции амидирования норборнена также позволит уменьшить температуру и время проведения реакции. В данной статье нами сообщается об амидировании норборнена органическими нитрилами в присутствии каталитической системы, состоящей из FeCl₃·6H₂O и *p*-толуолсульфоновой кислоты в условиях микроволновой активации.

Опираясь на результаты предыдущих исследований реакции бинора-S с нитрилами [21], в качестве растворителя использовали толуол. Реакция норборнена с бензонитрилом в условиях микроволновой активации при эквимольном соотношении реагентов в присутствии 20 мол. % FeCl₃·6H₂O и 20 мол. % моногидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты при 95 °С в течение 1 часа давала *N*-(экто-2-норборнил)бензамид **1a** с выходом 89 % (схема 1). В качестве побочных продуктов по результатам масс-спектрометрии был зафиксирован хлорнорборнан **2** в количестве 7 %, представляющий собой, вероятно, *экто*-2-хлорнорборнан, который мог образоваться при взаимодействии норборнана с HCl, образующимся при частичном гидролизе хлорида железа. Снижение температуры проведения реакции до 50 °С приводило к резкому уменьшению выхода продукта амидирования **1a** до 30 %. В отсутствие микроволнового облучения высокого выхода соединения **1a** (89 %) удалось достичь лишь при проведении реакции в течение 6 часов. При снижении количества используемого FeCl₃·6H₂O и моногидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты до 10 мол. % наблюдалось уменьшение выхода продукта амидирования **1a** до 45 %.

Схема 1.



При проведении реакции в среде кипящего дихлорэтана или гексана выход продукта амидирования **1a** резко падает вследствие, как полагаем, более низкой температуры кипения этих растворителей по сравнению с толуолом. В случае дихлорэтана он составлял 65 %, а гексана – 55 %.

Реакция норборнена с толунитрилом проходила за 1 ч в тех же условиях как и с бензонитрилом, давая *N*-(экзо-2-норборнил)метилбензамид **1b** с выходом 86 %. Аналогично с хорошим выходом продукта амидирования **1c,d** проходят реакции норборнена с циклопропилнитрилом и дицианобутаном в условиях микроволновой активации. Увеличение количества норборнена, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и моногидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты в два раза не способствовало вовлечению в реакцию второй циано-группы дицианобутана. Мы связываем это с дезактивирующим электроноакцепторным влиянием формирующейся амидной группы, которая снижает нуклеофильность циано-группы в соединении **1d**.

В качестве катализаторов процесса амидирования были также испытаны соли других металлов: $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NiCl_2 , CuCl_2 в количестве 20 мол. % с одновременной добавкой 1 эквивалента воды в присутствии 20 мол. % моногидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты. Замена соли железа на соли упомянутых металлов в аналогичных условиях (толуол, MW, 95 °C) в случае реакции с бензонитрилом привела к снижению конверсии норборнена до 25, 40 и 30 % соответственно.

Таким образом, показано, что ранее разработанная для амидирования бинора-*S* бинарная система катализаторов [21], состоящая из 20 мол. % $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 20 мол. % *p*-толуолсульфоновой кислоты, может быть успешно применена для амидирования норборнена в условиях микроволновой активации.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FMRS-2022-0076).

Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.

Литература

1. Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов // Волгоград: Волгоградская мед. Академия, 2001. - 320 с.
2. Зайцева А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций // *Consilium Medicum*. 2008. 10. С. 80-86.
3. Лазарева С.И., Жданова О.И., Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А. Клиническая эффективность новой формы римантадина у детей "групп риска" тяжелого течения гриппа и острых респираторных заболеваний // *Лечащий врач*. 2010. Т. 2. С. 83-87.
4. Федякина И.Т., Шелканов М.Ю., Дерябин П.Г. Изучение чувствительности пандемических вирусов гриппа А 2009 H1N1 и высоковирулентных вирусов гриппа птиц А (H5N1) к противогриппозным химиопрепаратам // *Антибиотики и химиотерапия*. 2011. Т. 56. С. 3-4.
5. Krieger H. Arzneimittelforschung an Norbornan-Derivaten. 3. Mitteilung // *Arzneim. – Forsch.* 1968. Bd. 18. P. 487-493.
6. Masakazu M., Shigekazu I. Asymmetric synthesis of a chiral norbornene derivative by lipase-catalyzed transesterification of cis-endo-5-norbornene-2,3-dimethanol and its application to the synthesis of an optically active TXA2 antagonist // *Chem. Pharm. Bull.* 1990. 8. 2329-2331.
7. Narisada M., Ohtani M., Watanabe F. Synthesis and in vitro activity of various derivatives of a novel thromboxane receptor antagonist, (+-)-(5Z)-7-[3-endo[(phenylsulfonyl)amino]bicyclo[2.2.1]hept-2-exo-yl]heptenoic acid // *J. Med. Chem.* 1988. V. 9. P. 1847-1854.
8. Nagasaki T., Watanabe F., Katsuyama Y. Synthesis of [14C]- and [3H]-labelled (+)-[1R-[1 α ,2 α (Z),3 β ,4 α]-7-[3-[(Phenylsulfonyl)amino]bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-heptenoic acid, ((+)-S-145) and its calcium salt (S-1452) // *J. Labell. Comp. Radiopharm.* 1992. V. 1. 23-38.
9. Ohtani M., Narisada M. (+-)-(5Z)-7-[3-endo-[(phenylsulfonyl)amino]bicyclo[2.2.1]hept-2-exo-yl]heptenoic acid // *J. Med. Chem.* 1990. V. 9. P. 1027-1031.
10. Hamanaka N., Seko T., Miyazaki I., Nura M. The synthesis of potent thromboxane A2/ prostaglandin endoperoxide receptor antagonist // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 18. P. 2399-2402.
11. Зильберман Е.Н. Некоторые реакции нитрилов, приводящие к образованию новой азот-углеродной связи // *Усп. хим.* 1960. Т. 6. С. 709-735.
12. Baum J.C., Milne J.E., Murry J.A., Thiel O.R. An Efficient and Scalable Ritter Reaction for the Synthesis of tert-Butyl Amides // *J. Org. Chem.* 2009. V. 74. P. 2207-2209.
13. Sasaki T., Eguchi S., Ishii T. Reactions of isoprenoids. IX. Ritter reaction of 5,5-dimethyl-1-vinylbicyclo[2.1.1]hexane // *J. Org. Chem.* 1970. V. 35. P. 2257-2263.
14. Norell J.R. Organic reactions in liquid hydrogen fluoride. I. Synthetic aspects of the Ritter reaction in hydrogen fluoride // *J. Org. Chem.* 1970. V. 35. P. 1611-1618.
15. Reddy K.L. An efficient method for the conversion of aromatic and aliphatic nitriles to the corresponding N-tert-butyl amides: a modified Ritter reaction // *Tetrahedron Lett.* 2003. V. 44. P. 1453-1455.
16. Mukhopadhyay M., Reddy M.M., Maikap G.C., Iqbal J. Cobalt(II)-Catalyzed Conversion of Allylic Alcohols/Acetates to Allylic Amides in the Presence of Nitriles // *J. Org. Chem.* 1995. V. 60. P. 2670-2676.
17. Zhu N., Wang T., Ge L., Li Y. γ -Amino Butyric Acid (GABA) Synthesis Enabled by Copper-Catalyzed Carboamination of Alkenes // *Org. Lett.* 2017. V. 19. P. 4718-4721.

18. Yasuda K., Obora Y. NbCl₅-mediated amidation of olefins with nitriles to secondary amides // J. Organomet. Chem. 2015. V. 775. P. 33–38.
19. Feng C., Yan G., Yin J. Fe(ClO₄)₃·H₂O-Catalyzed Ritter Reaction: A Convenient Synthesis of Amides from Esters and Nitriles // Synlett. 2018. V. 29. P. 2257–2264.
20. Khusnutdinov R.I., Oshnyakova T.M. Amidation of norbornene with organic nitriles in the presence of water catalyzed by iron compounds // Tetrahedron Lett. 2015. V. 56. P. 6368–6369.
21. Фролова К.С., Зосим Т.П., Ахмерова А.В., Рамазанов И.Р. Микроволновая активация реакции бинора-*S* с нитрилами под действием каталитической системы [FeCl₃ – TfOH] // Башкирский химический журнал. 2023. Т. 2. С. 21-25.
22. Khusnutdinov R.I., Egorova T.M., Khalilov L.M., Meshcheriakova E.S., Dzhemilev U.M. Direct and Stereoselective Iron-Catalyzed Amidation of Binor-*S* with Alkyl and Aryl Cyanides in Water // Synthesis. 2018. V. 50. P. 1555–1559.

Microwave activation in [FeCl₃·6H₂O -TsOH·H₂O]-catalyzed reaction of norbornene with organic nitriles

K. S. Frolova¹, I. R. Ramazanov^{1,2*}

¹Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

²Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450062, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

* E-mail: ilfir.ramazanov@gmail.com

An efficient catalytic system, consisting of 20 mol. % of FeCl₃·6H₂O and 20 mol. % of *p*-trifluoromethanesulfonic acid, for amidation of norbornene in a solution of toluene using organic nitriles under microwave synthesis was developed. Typically the reaction proceeds at 95 °C in 1 hour.

Keywords: amidation, catalysis, iron-containing catalyst, norbornene, Ritter reaction