



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 34693

(13) U

(51) МПК (2006)

C07C 209/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ N-ЗАМІЩЕНИХ ЕНДО-8, ЕКЗО-9-ДИГІДРОКСИ-4-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]ДЕКАНІВ

1

2

(21) u200714638

(22) 24.12.2007

(24) 26.08.2008

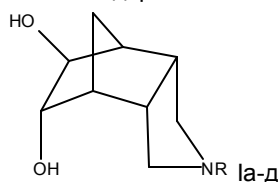
(46) 26.08.2008, Бюл. № 16, 2008 р.

(72) КАС'ЯН ЛІЛІЯ ІВАНІВНА, UA, ПАЛЬЧИКОВ  
ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, ТАРАБАРА ІГОР  
МИКОЛАЙОВИЧ, UA(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ, UA(57) Спосіб синтезу N-заміщених ендо-8, екзо-9-  
дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]деканів, який

включає відновлення вихідної речовини алюмогідридом літію в середовищі киплячого абсолютного розчинника під контролем тонкошарової хроматографії, який відрізняється тим, що використовують 2,9-3,1 мольний надлишок алюмогідриду літію, а реакцію проводять від 16 до 24 годин з використанням більш низькокиплячого тетрагідрофурану при його температурі кипіння 66 °С, потім продукти піддають хроматографічному очищенню в колонці, заповненій оксидом алюмінію.

Заявка стосується нового способу синтезу N-заміщених ендо-8, екзо-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]деканів - трициклічних дигідроксиамінів, які містять конденсовані норборнановий і пірролідиновий фрагменти.

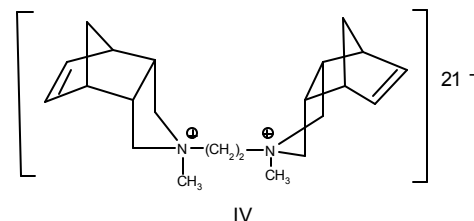
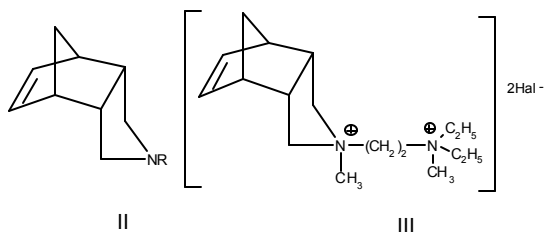
Корисна модель стосується нових хімічних сполук, а саме похідних ендо-8, екзо-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]декану, загальної формули (Ia-d). Сполуки, що заявляються, їх властивості і спосіб одержання в літературі не описані.



R = CH<sub>3</sub> (a), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (б), CH<sub>2</sub>PH (в), цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (г), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д).

Є багато підстав для прогнозування високої біологічної активності сполук цієї групи, які визначаються особливостями біологічної дії трициклічного каркасу. Так, серед похідних 4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дец-8-ену (II, R = H) Л. Райсом зі співробітниками [1, 2] знайдено речовини, які мають різні види фармакологічної дії (гіпотензивну, транквілізуючу, антиглікемічну). В числі перших були вивчені трициклічні аміни (II, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Гіпотензивну активність виявила також четвертинна сіль (III). Пізні-

ше ті ж автори описали інші б/очетвертинні солі (IV, n = 3-6, 9, 10), споріднені ізоіндолу [3].

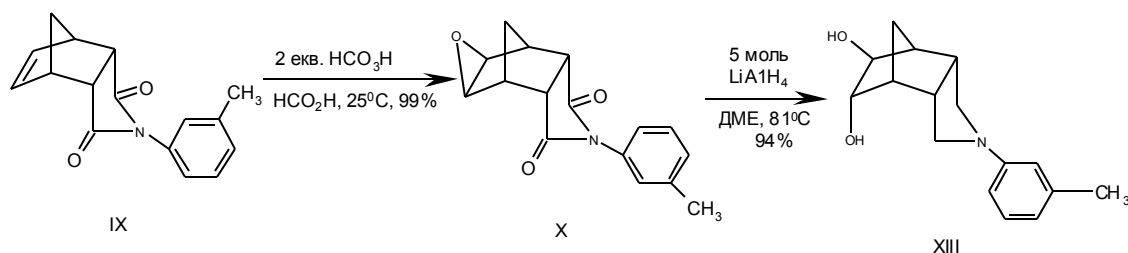
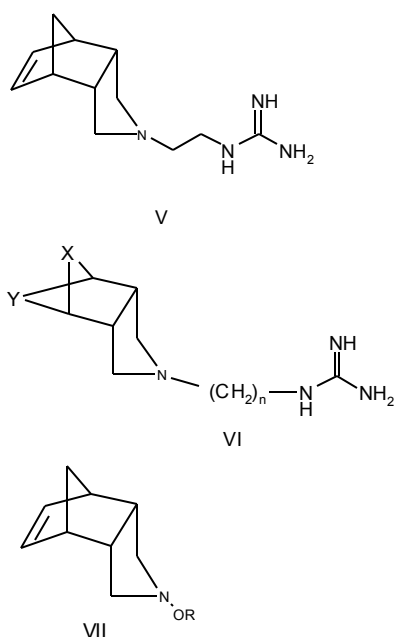


Є свідчення того, що антигіпертензивні властивості характерні для N-гуанідино(алкіл)ізоіндолів (V) [4, 5]. Велика група сполук (VI), аналогів амінів (V, X = CH<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C, O; n = 2, 3; Y = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> чи CH=CH), також знижує кров'яний тиск і перешкоджає гіпертензії [4]. Алкоксиаміни (VII, R = CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph) благотворно діють на центральну нервову систему [6].

(13) U

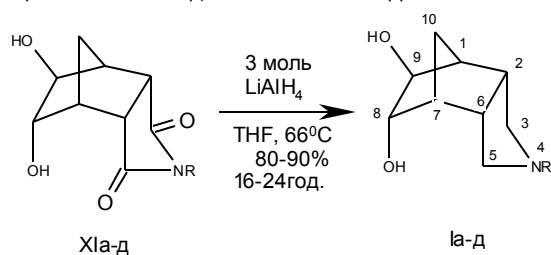
(11) 34693

(19) UA



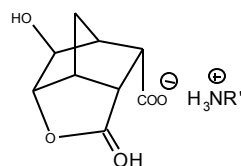
В основу корисної моделі поставлено задачу розробки нового більш зручного способу синтезу сполук ряду енд-8,екзо-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-декану, який дозволить розширити ряд амінів згаданої групи і розширити можливості синтетичних підходів до цієї важкодоступної групи сполук.

Поставлена задача вирішується новим способом синтезу амінів (Ia-д). N-алкіл(арил)-заміщені енд-8,екзо-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-декани вказаної загальної формули одержують в одну стадію відновленням трансдигідроксидів (XIa-д) 2.9-3.1 молями алюмогідриду літію в киплячому абсолютному тетрагідрофурані (66°C). Реакцію проводять протягом 16-24 годин під контролем ТШХ. Продукти піддають хроматографічному очищенню в колонці, заповненій оксидом алюмінію.



Найбільш близьким до об'єкта, що заявляється (прототип) є відомий двостадійний спосіб синтезу N-(м-толіл)-ендо-8,екзо-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-декану (VIII) [7] на основі іміду (IX) біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти. Перелік операцій способу включає епоксидування сполуки (IX) надлишком (2 екв.) пероксимурашиної кислоти, яка отримана *in situ* при температурі 25°C. Кристалічний епоксид (X) кип'ятять в середовищі абсолютного діметоксигетану з алюмогідридом літію (мольне співвідношення реагентів 1:5) до завершення реакції за даними тонкошарової хроматографії (ТШХ). Цільовий продукт (VIII) очищують за допомогою хроматографії в колонці, яка заповнена сілікагелем.

Недолік описаного способу полягає в необхідності використання на останній стадії (відновлення епоксиду (X)) великого (п'ятикратного) мольного надлишку алюмогідриду літію, а також проведення реакції в досить жорстких умовах при температурі кипіння діметоксигетану (81°C), що підвищує вірогідність альтернативного перебігу процесу.



R=CH<sub>3</sub> (а), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (б), CH<sub>2</sub>Ph (в), Цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (г), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д).

Синтезовані сполуки є кристалічними або маслоподібними речовинами, що малорозчинні у воді і добре розчинні в етанолі або хлороформі. Для доказу будови та складу зазначених сполук були використані відомі фізико-хімічні методи, зокрема ІЧ-спектроскопія, спектроскопія ЯМР <sup>1</sup>H та елементний аналіз. Одержані результати свідчать про відповідність синтезованих сполук заявленим.

До переваг запропонованого в цій заявці способу синтезу енд-8,екзо-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-деканів (Ia-д) можна віднести наступні:

- зменшення кількості стадій та пом'якшення умов синтезу;
- зменшення мольного надлишку відновника (LiAlH<sub>4</sub>);
- великий вихід амінів (80-90%) через високу селективність процесу.

Запропонований спосіб синтезу здобуває особливу актуальність у зв'язку з нещодавно розроб-

леним нами простим методом отримання транс-дигідроксиімідів [8] на основі доступних солей екзо-2-гідрокси-5-оксо-4-оксатрицикло-[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-ендо-9-карбонової кислоти (XII, R' = Alk, Aryl).

**Синтез** N-метил-ендо-8,екзо-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]декану (Ia) (приклад). У колбу ємністю 100мл, що обладнана магнітною мішалкою і зворотним холодильником, поміщали суспензію 0,228г (6 ммоль) алюмогідриду літію в 40мл абсолютного тетрагідрофурану, додавали при перемішуванні 2 ммоль відповідного транс-дигідроксиімиду (XIa). Реакційну масу перемішували при кип'ятінні на протязі 16 годин до закінчення реакції (дані ТШХ), далі суміш повільно обробляли крижаною водою при охолодженні, гідроксиди літію й алюмінію відфільтровували, органічний шар відокремлювали, висушували сульфатом магнію, осушувач відфільтровували. Після видалення розчинника в вакуумі, продукт піддавали хроматографічному очищенню в колонці, заповненій оксидом алюмінію (співвідношення маса продукту : маса сорбенту - 1:50), використовуючи як елюент діетиловий етер, а також його суміш з 2-пропанолом у співвідношенні 1:1. Вихід сполуки (Ia) 0,30г (88%), т.кип. 94-96°C (1мм.рт.ст.), R<sub>f</sub> 0,10. ІЧ-спектр, см<sup>-1</sup>: 3381, 2948, 1358, 1084, 1049. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (J, Гц): 8,88 уш.с (1H, OH), 3,72 уш.с (1H, H<sup>8</sup>), 3,68с (1H, H<sup>9</sup>), 3,08д (1H, H<sup>5a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5a,5b</sub> 9.9), 2,97д (1H, H<sup>3a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> 10.4), 2,58м (1H, H<sup>2</sup>), 2,43м (1H, H<sup>6</sup>), 2,23с (3H, CH<sub>3</sub>), 2,22м (1H, H<sup>1</sup>), 2,13м (1H, H<sup>7</sup>), 2,00дд (1H, H<sup>3b</sup>, <sup>3</sup>J<sub>3b,2</sub> 8.5), 1,88дд (1H, H<sup>5b</sup>, <sup>3</sup>J<sub>5b,6</sub> 7.1), 1.79 д (1H, H<sup>10s</sup>), 1.23 д (1H, H<sup>10a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>10s,10a</sub> 10.4). Знайдено, мас. %: C 63.94; H 8.85; N 8.22. C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>. Обчислено, мас. %: C 63.91; H 8.88; N 8.28.

Аналогічно синтезовано наступні сполуки:

**N-пропіл-ендо-8,екзо-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]декан (Ib).** Вихід 0.36г (85%), маслоподібна речовина, R<sub>f</sub> 0.14. ІЧ-спектр, см<sup>-1</sup>: 3415, 2970, 1470, 1360, 1280, 1095, 1060, 1030. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (J, Гц): 3.78 с (1H, H<sup>8</sup>), 3.78 с (1H, H<sup>9</sup>), 3.25 д (1H, H<sup>5a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5a,5b</sub> 9.9), 3.12 д (1H, H<sup>3a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> 10.8), 2.63 м (1H, H<sup>2</sup>), 2.47м (1H, H<sup>6</sup>), 2.36 т (2H, CH<sub>2</sub>), 2.28 м (1H, H<sup>7</sup>), 2.19 д (1H, H<sup>1</sup>, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> 5.7), 2.01 дд (1H, H<sup>3b</sup>, <sup>3</sup>J<sub>3b,2</sub> 8.9), 1.95 дд (1H, H<sup>5b</sup>, <sup>3</sup>J<sub>5b,6</sub> 7.6), 1.85 д (1H, H<sup>10s</sup>), 1.50 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.31 д (1H, H<sup>10a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>10s,10a</sub> 9.9), 0.92 т (3H, CH<sub>3</sub>). Знайдено, мас. %: N 6.72. C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>. Обчислено, мас. %: N 6.64.

**N-бензил-ендо-8,екзо-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]декан (Iv).** Вихід 0.41г (80%), т.пл. 115-117°C, R<sub>f</sub> 0.12. ІЧ-спектр, см<sup>-1</sup>: 3379, 2959, 2943, 1358, 1345, 1082, 1049, 821. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (J, Гц): 7.32-7.24 (5H, H<sub>аром</sub>), 3.78 уш.с (1H, H<sup>8</sup>), 3.74 д, 3.37 д (2H, CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> 12.4), 3.68 с (1H, H<sup>9</sup>), 3.22 д (1H, H<sup>5a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5a,5b</sub> 10.2), 2.93 д (1H, H<sup>3a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> 10.7), 2.63 м (1H, H<sup>2</sup>), 2.50 м (1H, H<sup>6</sup>), 2.26 м (1H, H<sup>7</sup>), 2.14 д (1H, H<sup>1</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1,2</sub> 5.7), 2.10 дд (1H, H<sup>3b</sup>, <sup>3</sup>J<sub>3b,2</sub> 7.7), 2.08 дд (1H, H<sup>5b</sup>, <sup>3</sup>J<sub>5b,6</sub> 7.4), 1.84 д (1H, H<sup>10s</sup>), 1.29 д (1H, H<sup>10a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>10s,10a</sub> 10.4). Знайдено, мас. %: C 74.17; H 8.07; N 5.47. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>. Обчислено, мас. %: C 74.13; H 8.11; N 5.41.

**N-циклогексил-ендо-8,екзо-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]декан (Iг).** Вихід 0.41г (81%), т.пл. 90-93°C, R<sub>f</sub> 0.23. ІЧ-спектр, см<sup>-1</sup>: 3365, 3270, 2945, 1450, 1360, 1270, 1122, 1095, 1060, 1030, 885. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (J, Гц): 3.78 уш.с (1H, H<sup>8</sup>), 3.77 с (1H, H<sup>9</sup>), 3.38 д (1H, H<sup>5a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5a,5b</sub> 9.5), 3.21 д (1H, H<sup>3a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> 10.5), 2.62 м (1H, H<sup>2</sup>), 2.48 м (1H, H<sup>6</sup>), 2.28 м (1H, H<sup>7</sup>), 2.19 д (1H, H<sup>1</sup>, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> 5.7), 2.11 дд (1H, H<sup>3b</sup>, <sup>3</sup>J<sub>3b,2</sub> 8.7), 2.06-1.88 (4H, H<sub>цикл</sub>), 1.97 дд (1H, H<sup>5b</sup>, <sup>3</sup>J<sub>5b,6</sub> 7.2), 1.83 д (1H, H<sup>10s</sup>), 1.77-1.71 (2H, H<sub>цикл</sub>), 1.62-1.54 (1H, H<sub>цикл</sub>), 1.31 д (1H, H<sup>10a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>10s,10a</sub> 10.7), 1.26-1.16 (4H, H<sub>цикл</sub>). Знайдено, мас. %: C 71.80; H 10.03; N 5.65. C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>. Обчислено, мас. %: C 71.71; H 9.96; N 5.58.

**N-n-толіл-ендо-8,екзо-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]декан (Iд).** Вихід 0.47г (90%), т.пл. 165-166°C, R<sub>f</sub> 0.42. ІЧ-спектр, см<sup>-1</sup>: 3338, 3308, 2960, 2936, 1618, 1516, 1364, 1242, 1148, 1050, 810. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (J, Гц): 7.07 д (2H, H<sub>аром</sub>), 6.76 д (2H, H<sub>аром</sub>), 4.59 уш.с (1H, OH), 3.93 д (1H, H<sup>5a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5a,5b</sub> 8.4), 3.83 д (1H, H<sup>8</sup>, <sup>3</sup>J<sub>8,7</sub> 3.9), 3.71 с (1H, H<sup>9</sup>), 3.65 д (1H, H<sup>3a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> 9.6), 2.81 м (1H, H<sup>2</sup>), 2.76 дд (1H, H<sup>3b</sup>), 2.64 дд (1H, H<sup>5b</sup>), 2.63 м (1H, H<sup>6</sup>), 2.39 м (1H, H<sup>7</sup>), 2.29 м (1H, H<sup>1</sup>), 2.27 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.87 д (1H, H<sup>10s</sup>), 1.37 д (1H, H<sup>10a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>10s,10a</sub> 10.5). Знайдено, мас. %: C 74.20; H 8.07; N 5.43. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>. Обчислено, мас. %: C 74.13; H 8.11; N 5.41.

В ІЧ-спектрах сполук (Ia-д) відсутні смуги поглинання карбонільних груп і є інтенсивні смуги поглинання гідроксильних груп в області 3415-3270 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук (Ia-д) містяться два сигнали в одній області поля (3.68-3.83 м.ч.), які відносяться до резонансу протонів при вуглецевих атомах, які несуть гідроксильні групи. Мультиплетність сигналів (дублет і синглет) є наслідком їх різних просторових орієнтацій відносно вуглецевого каркасу. Приведені дані дозволили приписати розташовані в слабкому полі сигнали протонам H<sup>8</sup> і H<sup>9</sup>. Для всіх сполук характерний незвичайний резонанс протонів метиленових груп при атомах C<sup>3</sup> і C<sup>5</sup>. Протони кожної з метиленових груп нееквівалентні (Δδ 0.83-1.41 м.ч.) і відрізняються друг від друга як значенням хімічних зсувів, так і віцинальних КССВ. Ці розходження визначаються присутністю гідроксильної групи в ендо-області каркасу і пов'язані зі зміною конформації системи, що призводить також до нееквівалентності сигналів протонів H<sup>2</sup> і H<sup>6</sup>, H<sup>1</sup> і H<sup>7</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H трициклічних дигідроксиамінів (Ia-д) є всі необхідні сигнали замісників біля атому нітрогену.

ІЧ-спектри реєстрували на спектрометрах UR-20 і Paragon 500 FT-IR (фірми Perkin Elmer) в області 4000-400см<sup>-1</sup> для зразків твердих сполук у таблетках броміду калію, а для маслоподібних - у тонкій плівці між склами з броміду калію. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H записували на радіоспектрометрі Varian VXR з робочою частотою генератора 300МГц для розчинів речовин у дейтерохлороформі з використанням ТМС як внутрішнього стандарту. Контроль за ходом реакцій і чистотою синтезованих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254, елюент - діетиловий етер, проявник - пари йоду. Елементний аналіз виконували на аналізаторі Carlo Erba.

## Література:

1. Rice L.M., Grogan C.H., Reid E.E. Hypotensive Agents. IV. Hydrogenated Dialkylaminoalkyl Isoindole Derivatives// J. Am. Chem. Soc. - 1953. - Vol. 75, №10.-P. 4911-4913.
2. Пат. 3084167 США (кл. 260-319) Isoindoles// Rice L.M. Заявл. 09.12.54; Оpubл. 02.04.63// Chem. Abstr. - 1963. - Vol. 59. - 9991g.
3. Rice L.M., Grogan C.H., Reid E.E. Hypotensive Agents. V. Hydrogenated Bis-isoindole Quaternary Salts// J. Am. Chem. Soc. - 1955. - Vol. 77, №2. - P. 616-620.
4. Пат. 3415842 США (кл. 260-326.1) N-Guanidino (alkyl) isoindoles// Mizzoni R.H., Mall R.P. Заявл. 17.01.62; Оpubл. 10.12.68// Chem. Abstr. - 1969. - Vol. 70. - 47293h.
5. Пат. M1701 Франция. Azanonene antihypertensive// Rathgeb P., Surber W., Schweizer A. Заявл. 03.02.61; Оpubл. 18.03.63// Chem. Abstr. - 1963. - Vol. 59. - 11455c.
6. Заявка 15540 Япония. (16 Е 33) N-Alkoxy-3,6-methano-4-tetrahydroisoindoline derivatives// Toyoshima S., Hamano H. Заявл. 12.10.65; Оpubл. 28.08.67// Chem. Abstr. - 1968. - Vol. 68. - 95681p.
7. Структура продуктов восстановления N-(м-толил)-екзо-2,3-эпоксибицикло-[2.2.1]гептан-эндо,эядо-5,6-дикарбосимида алюмогидридом лития// Л.И.Касьян, О.В.Критик, А.О.Касьян, И.Н.Тарабара// Журн. орган, химии. - 2004. - Т.40, вып.12. - С.1878-1879.
8. Пальчиков В.А., Тарабара И.Н., Касьян Л.И. Новый способ получения транс-имидодиолов норборнанового ряда// Журн. орган, химии. - 2007. - Т.43, вып.5.- С.779-780.