



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **43865** (13) **U**
(51) МПК (2009)
C07C 69/00
C07B 41/00
C07D 227/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ N-ЗАМІЩЕНИХ ЕКЗО-2-ЕНДО-3-ДІАЦЕТИЛОКСИБІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН-ЕНДО,ЕНДО-5,6-ДИКАРБОКСІМІДІВ

1

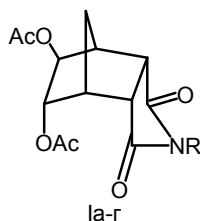
(21) u200900956
(22) 09.02.2009
(24) 10.09.2009
(46) 10.09.2009, Бюл.№ 17, 2009 р.
(72) КАС'ЯН ЛІЛІЯ ІВАНІВНА, ПАЛЬЧИКОВ ВІТА-
ЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ТАРАБАРА ІГОР МИКО-
ЛАЙОВИЧ, САДКОВА ІРИНА ВІКТОРІВНА
(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА

2

(57) Спосіб синтезу N-заміщених екзо-2-ендо-3-діацетилоксібцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-5,6-дикарбоксимідів, який включає ацилювання вихідної речовини в умовах кип'ятіння в льодяній оцтовій кислоті під контролем тонкошарової хроматографії, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять протягом 40-48 годин в присутності оцтової кислоти при її температурі кипіння 120°C, потім продукти піддають очищенню перекристалізацією з використанням 2-пропанолу.

Корисна модель стосується нового способу синтезу N-заміщених екзо-2-ендо-3-діацетилоксібцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-5,6-дикарбоксимідів - трициклічних транс-діацетилоксидів, які містять конденсовані норборнаний та ендо-орієнтований імідний фрагмент.

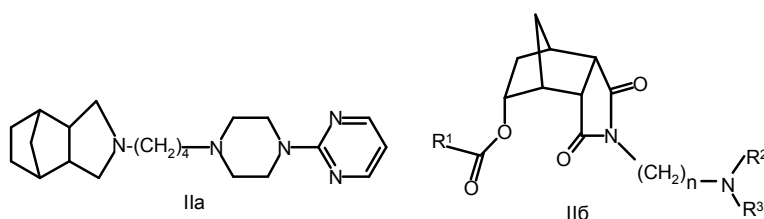
Корисна модель стосується синтезу нових хімічних сполук, а саме похідних екзо-2-ендо-3-діацетилоксібцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-5,6-дикарбоксимідів, загальної формули (Ia-г). Сполуки, що заявляються, їх властивості і спосіб одержання в літературі не описані.



R=4-CH₃C₃H₄ (а), 2,6-(CH₃)₂C₆H₃ (б),
2,5-(CH₃)₂C₆H₃ (в), цикло-C₆H₁₁ (г)

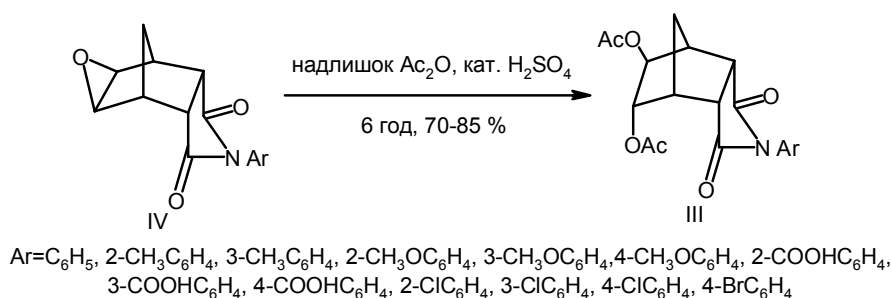
Є багато підстав для прогнозування високої біологічної активності сполук цієї групи, які визначаються особливостями біологічної дії трициклічного каркасу. Іміди ряду норборнану (біцикло[2.2.1]гептану) значно менше вивчені, ніж їх ненасичені аналоги. В той же час вони мають ряд цінних властивостей: володіють анксиолітичною та (або) антидепресантною дією [1], деякі похідні (наприклад, тандоспірон IIa), мають спорідненість до серотонінових рецепторів 5-HT_{1A} та 5-HT_{2A} [2]. Іміди використовують для лікування системи кровообігу [3], як антиаритмічні засоби, сполуки IIб (R¹ = арил, гетероарил; R², R³ = алкіл, циклоалкіл; n = 2-4) [4, 5], седативні засоби [6], як стабілізатори органічних речовин від руйнівної дії УФ-променів, а також використовують при виготовленні пожежо-безпечних матеріалів.

(19) **UA** (11) **43865** (13) **U**



Найбільш близьким до об'єкта, що заявляється (прототип) є відомий спосіб синтезу N-арилзаміщених екзо-2-ендо-3-діацетилоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-5,6-

дикарбоксимідів (III) на основі імідів (IV) екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти [7, 8].



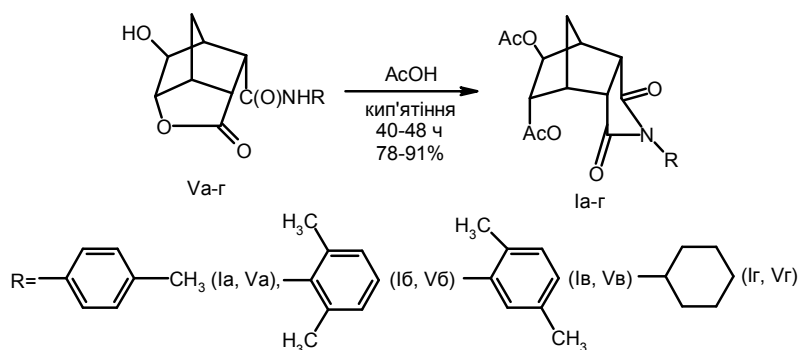
Перелік операцій способу синтезу включає кип'ятіння сполук (IV) (10ммоль) з надлишком (265ммоль) оцтового ангідриду в присутності 38-56ммоль концентрованої сірчаної кислоти при температурі близько 140°C на протязі 6 год. Цільові продукти (III) відфільтровують з охолодженої реакційної маси, промивають дистильованою водою та очищують за допомогою перекристалізації з бензолу [8].

Недолік описаного способу полягає в необхідності використання великої кількості оцтового ангідриду та проведення реакції в досить жорстких умовах при температурі близько 140°C, що підвищує вірогідність перебігу побічних процесів.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки нового більш зручного способу синтезу N-заміщених екзо-2-ендо-3-

діацетилоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-5,6-дикарбоксимідів, який дозволить урізноманітнити ряд імідів і розширити можливості синтетичних підходів до цієї групи сполук.

Поставлена задача вирішується розробленим одностадійним способом синтезу N-заміщених екзо-2-екзо-3-діацетилоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-5,6-дикарбоксимідів (Ia-г), який включає ацилювання екзо-2-гідрокси-5-оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-ендо-карбоксимідів (Va-г) в умовах кип'ятіння в льодяній оцтовій кислоті під контролем тонкошарової хроматографії. Реакцію проводять протягом 40-48 годин при температурі 120°C, потім продукти піддають очищенню перекристалізацією з використанням 2-пропанолу.



Синтезовані сполуки є кристалічними речовинами, що малорозчинні у воді і добре розчинні в ацетонітрилі або хлороформі. Для доказу будови та складу зазначених сполук були використані відомі фізико-хімічні методи, зокрема ІЧ-спектроскопія, спектроскопія ЯМР ¹H та елемент-

ний аналіз. Одержані результати свідчать про відповідність синтезованих сполук заявленим.

До переваг запропонованого в цій заявці способу синтезу екзо-2-ендо-3-діацетилоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-5,6-дикарбоксимідів (Ia-г) можна віднести наступні:

- пом'якшення умов синтезу;
- заміна оцтового ангідриду більш дешевою оцтовою кислотою;

Синтез N-(2,6-диметилфеніл)-екзо-2-ендо-3-діацетилоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-5,6-дикарбоксиміду (Iб) (приклад). Розчин 0.60г (2ммоль) амідолактону (Vб) в 15мл льодяної оцтової кислоти кип'ятили 48год. Розчинник видаляли в вакуумі, продукт очищали перекристалізацією з 2-пропанолу. Вихід сполуки (Iб) 0.60г (78%), т.пл. 210-212°C, R_f 0.62 (діетиловий етер). ІЧ-спектр, см^{-1} : 3005, 1740, 1710, 1485, 1370, 1245, 1230, 1190, 1050. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 7.16-7.28 (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 4.89 д (1H, H^3 , $^3J_{3,4}$ 5.1), 4.88 с (1H, H^2), 3.73 д.д (1H, H^6), 3.52 д.д (1H, H^5 , $^3J_{4,5}$ 4.7, $^3J_{5,6}$ 10.3), 3.11м (1H, H^4), 2.75 д (1H, H^1 , $^3J_{1,6}$ 5.4), 2.28 с (3H, CH_3), 2.04 с (3H, CH_3), 2.02 д (1H, $\text{H}^{7\text{с}}$), 2.00 с (3H, $\text{CH}_3\text{COO}^{\text{екзо}}$), 1.77 д (1H, $\text{H}^{7\text{а}}$, $^2J_{7\text{с},7\text{а}}$ 11.4), 1.73 с (3H, $\text{CH}_3\text{COO}^{\text{ендо}}$). Знайдено, мас.%. С 65.31; Н 6.13; N 3.72. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6$.

Обчислено, мас.%. С 65.44; Н 6.02; N 3.63.

Аналогічно синтезовано наступні сполуки:

N-(4-Метилфеніл)-екзо-2-ендо-3-діацетилоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-5,6-дикарбоксиміду (Iа). Вихід 0.65г (88%), т.пл. 191-193°C, R_f 0.33 (діетиловий етер). ІЧ-спектр, см^{-1} : 2990, 1735, 1710, 1520, 1390, 1240, 1195, 1060, 1040. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 7.33 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.12 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 4.88 уш.с (1H, H^3), 4.65 с (1H, H^2), 3.55 д.д (1H, H^6), 3.33 д.д (1H, H^5 , $^3J_{4,5}$ 5.1, $^3J_{5,6}$ 9.9), 3.05 м (1H, H^4), 2.73 д (1H, H^1 , $^3J_{1,6}$ 5.7), 2.35 с (3H, CH_3), 2.03 с (3H, $\text{CH}_3\text{COO}^{\text{екзо}}$), 1.97 д (1H, $\text{H}^{7\text{с}}$), 1.77 д (1H, $\text{H}^{7\text{а}}$, $^2J_{7\text{с},7\text{а}}$ 11.3), 1.69 с (3H, $\text{CH}_3\text{COO}^{\text{ендо}}$). Мас-спектр, m/z (I, %): M^+ 371 (44.5), $M^+ + 1$ 372 (8.5), 329 (6.9), 286 (18.2), 269 (14.9), 241 (21.6), 206 (17.7), 108 (29.2), 107 (100), 79 (45.8). Знайдено, мас.%. С 64.77; Н 5.61; N 3.89. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6$. Обчислено, мас.%. С 64.68; Н 5.70; N 3.77.

N-(2,5-Диметилфеніл)-екзо-2-ендо-3-діацетилоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-5,6-дикарбоксиміду (Iв). Вихід 0.64г (83%), т.пл. 170-172°C, R_f 0.64 (діетиловий етер). ІЧ-спектр, см^{-1} : 2968, 2924, 1777, 1744, 1709, 1509, 1420, 1368, 1238, 1186, 1065, 1038, 1017. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 7.10-7.26 (^2H , $\text{H}_{\text{аром}}$), 6.90-6.96 (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 4.91 уш.с (1H, H^3), 4.66 с (1H, H^2), 3.66 д.д (1H, H^6), 3.50 д.д (1H, H^5 , $^3J_{4,5}$ 5.7, $^3J_{5,6}$ 9.9), 3.06 м (1H, H^4), 2.73 д (1H, H^1 , $^3J_{1,6}$ 6.0), 2.28 с (3H, CH_3), 2.23 д (1H, $\text{H}^{7\text{с}}$), 2.02 с (3H, CH_3), 2.01 с (3H, $\text{CH}_3\text{COO}^{\text{екзо}}$), 1.97 д (1H, $\text{H}^{7\text{с}}$, $^3J_{7\text{с},7\text{а}}$ 10.4), 1.76 с (3H, $\text{CH}_3\text{COO}^{\text{ендо}}$). Знайдено, мас.%. С 65.51; Н 6.10; N 3.59. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6$. Обчислено, мас.%. С 65.44; Н 6.02; N 3.63.

N-Циклогексил-екзо-2-ендо-3-діацетилоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-5,6-дикарбоксиміду (Iг). Вихід 0.66г (91%), т.пл. 98-100°C, R_f 0.79 (діетиловий етер). ІЧ-спектр, см^{-1} : 2950, 1745, 1705, 1380, 1245, 1200, 1060. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 4.78 уш.с (1H, H^3), 4.45 с (1H, H^2), 3.83 т.т (1H, $\text{CH}_{\text{цикл}}$), 3.30 д.д (1H, H^6), 3.12 д.д (1H, H^5 , $^3J_{4,5}$ 5.1, $^3J_{5,6}$ 9.6), 2.98 м (1H, H^4), 2.62 д (1H, H^1 , $^3J_{1,6}$ 5.9), 2.00-2.10 (2H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 2.00 с (3H, $\text{CH}_3\text{COO}^{\text{екзо}}$), 1.90 д (1H, $\text{H}^{7\text{с}}$), 1.88 с (3H, $\text{CH}_3\text{COO}^{\text{ендо}}$), 1.78 д (1H, $\text{H}^{7\text{а}}$), 1.54-1.68 (5H, $\text{H}_{\text{цикл}}$),

1.11-1.31 (3H, $\text{H}_{\text{цикл}}$). Знайдено, мас.%. С 62.72; Н 6.81; N 3.96. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6$. Обчислено, мас.%. С 62.80; Н 6.93; N 3.85.

В ІЧ-спектрах транс-діацетилоксиімідів (Iа-г) дикарбоксимідний фрагмент представлено симетричними та антисиметричними коливаннями карбонільних груп в межах 1745-1735 та 1710-1705 см^{-1} , причому низькочастотна смуга характеризується значно більш сильною інтенсивністю [9, 10].

Спектри ЯМР ^1H сполук (Iа-г) містять ряд характерних сигналів: дублет передмістового протону H^1 в області 2.62-2.75 м.ч. ($^3J_{1,6}$ 5.4-6.0 Гц), синглет ендо-протону H^2 (4.45-4.88 м.ч.) та сигнал екзо-протону H^3 (4.78-4.91 м.ч.). Нееквівалентні екзо-протони H^5 і H^6 ($\Delta\delta$ 0.16-0.22 м.ч.) резонують в області 3.12-3.73 м.ч. Протони екзо- та ендо-орієнтованих ацетилоксигруп резонують в областях 2.00-2.03 та 1.69-1.88 м.ч. відповідно. Спектри імідів (Iа-г) містять повний набір сигналів протонів замісників біля атому нітрогену.

ІЧ-спектри реєстрували на спектрометрі UR-20 в області 4000-400 см^{-1} для зразків твердих сполук у таблетках бромиду калію. Спектри ЯМР ^1H записували на радіоспектрометрі Varian VXR з робочою частотою генератора 300МГц для розчинів речовин у дейтеродиметилсульфоксиді з використанням ТМС як внутрішнього стандарту. Мас-спектр імідів (Iа) зареєстровано на приладі Varian 1200L при енергії іонізуючого випромінювання 70еВ. 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.

Джерела інформації:

1. Пат. США 5780632 (1998), МПК⁶ C07D 405/14, C07D 413/14, A61K 31/445. Imide derivatives and their production and use / Saji I., Muto M., Tanno N., Yoshigi M. // Заявл. 18.04.1996; Опубл. 14.07.1998.

2. Interaction of 1,2,4-substituted piperazines, new serotonin receptor ligands, with 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors / Chilmoneczyk Z., Cybulski M., Iskrajopa J., Chojnacka-Wojcik E., Tatarczynska E., Kłodzinska A., Les A., Bronowska A., Sylte I. // *II Farmaco*. - 2002. - Vol. 57. - P. 285-301.

3. Пат. США 3850922 (1974), МПК C07D 87/42. 5-endo-Benzoyloxy-N-[amino(lower)alkyl]bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-di-endocarboxylic acid imides / Ichiro M., Sadao O. // Заявл. 13.09.1973; Опубл. 26.11.1974 // *РЖХим.* - 1975. - 22 О 43П.

4. Пат. США 4018767 (1977), МПК² C07D 413/06, C07D 209/94, C07D 401/06, C07D 403/06. Anti-arrhythmic agents / Buyniski J.P., Jelenevsky A.M., Buchanan R.L. // Заявл. 22.05.1975; Опубл. 19.04.1977.

5. Пат. США 3936449 (1976), МПК² C07D 295/02, C07D 295/00. Anti-arrhythmic agents / Ichiro M., Sadao O. // Заявл. 11.04.1974; Опубл. 03.02.1976.

6. Thalidomid-Analoga, 3. Mitt / Koch H., Kotlan J., Farkouh E., Lindner M. // *Monatsh. Chem.* - 1971. - Bd. 102, №2. - S. 609-621.

7. Синтез N-арилимидов эндо-бицикло[2.2.1]гептан-(транс-5,6-диацилокси)-2,3-дикарбоновой кислоты / Салахов М.С., Багманов Б.Т., Мусаева Н.Ф., Нагиев В.А. Деп. в ВИНТИ 24.02.1984, №1111-84 Сумгаит. - 1984. - 7с. // РЖХим. - 1984. - 12Ж240.

8. Изучение реакции эпексидирования N-арилимидов бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-эндо- и

экзо-дикарбоновой кислоты / Салахов М.С., Багманова М.И. // Журн. орган, химии. - 2002. - Т. 38. - Вып. 2. - С. 265-268.

9. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М.: Мир, 1965, 209с.

10. Беллами Л. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул. М.: Мир, 1971, 318с.