



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 82477

(13) U

(51) МПК

C07C 209/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 13436**

(22) Дата подання заявки: **26.11.2012**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.08.2013**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.08.2013, Бюл.№ 15**

(72) Винахідник(и):

Пальчиков Віталій Олександрович (UA)

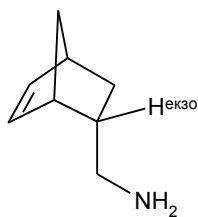
(73) Власник(и):

**ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА,
пр. Гагаріна, 72, м. Дніпропетровськ, 49010
(UA)**

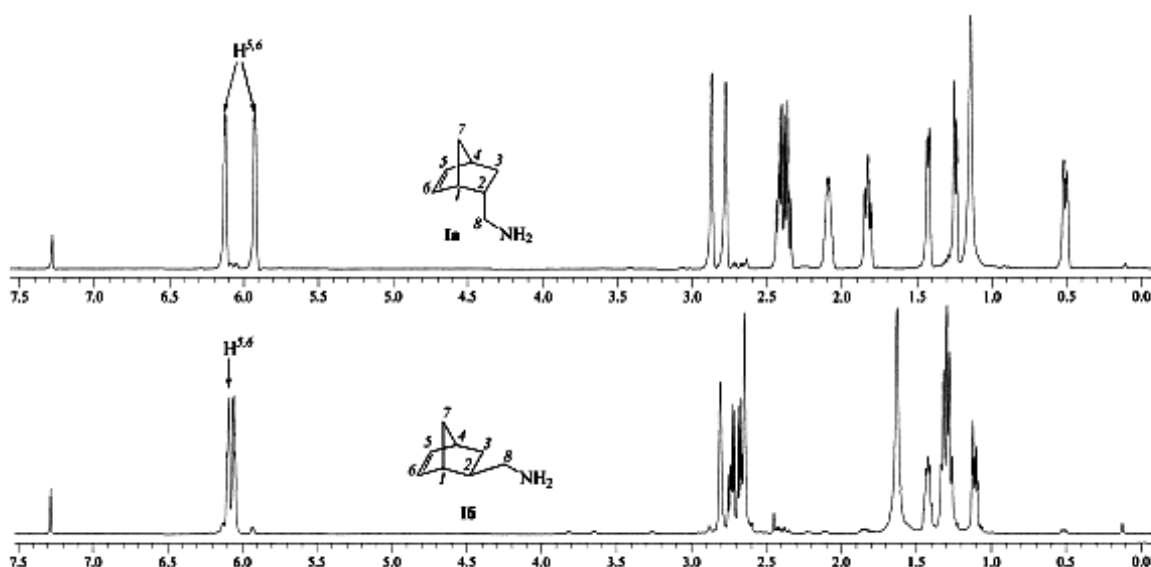
(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ БІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТ-5-ЕН-ЕНДО-2-ІЛМЕТИЛАМІНУ

(57) Реферат:

Спосіб синтезу біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламіну загальної формули $C_8H_{13}N$,



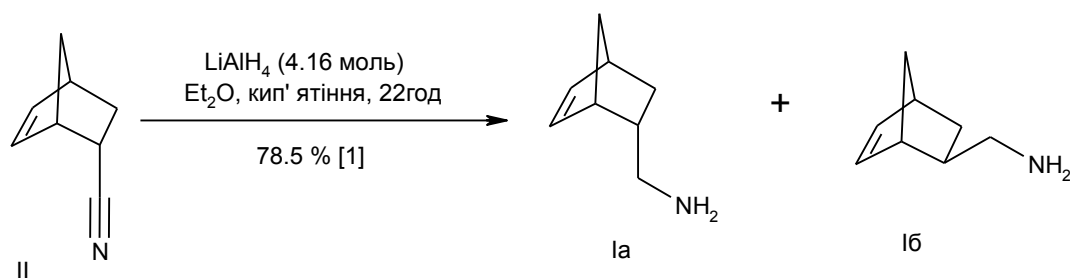
який включає відновлення біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-карбонітрилу. Використовують як відновник 1.1 мольний надлишок гідриду алюмінію (AlH_3 , алан), який отримують *in situ* із еквімольних кількостей алюмогідриду літію та триметилсилілхлориду в тетрагідрофурани, реакцію проводять при кип'ятінні реакційної суміші протягом 8-12 годин.



UA 82477 U

Корисна модель стосується нового способу синтезу біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламіну - біциклического аміну, що містить фармакофорний норборненовий фрагмент і використовується в синтезі біологічно-активних речовин.

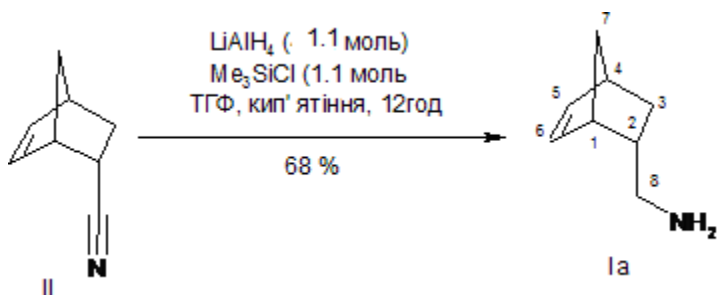
Ендо-2-амінометилнорборнен (Ia, біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметиламін) відомий раніше [1] і вивчено його численні реакції [2]. Із літературних джерел [3] та наших досліджень відомо, що відновлення стереохімічно чистого ендо-2-ціанонорборнену (II) алюмогідридом літію в киплячому діетиловому ефірі призводить до суміші стереоізомерних амінів (Ia, б), в якій вміст альтернативного продукту в окремих випадках досягає 30 % (дані ЯМР ^1H). З метою синтезу ендо- і екзо-2-амінометилнорборненів (Ia, б) відновлюють (LiAlH_4) також стереохімічно чисті аміднорборнен-2-карбонової кислоти (виходи до 70 %) [4] та оксими норборнен-2-карбальдегіду (вихід 43 %) [5] або піддають вакуумній ректифікації суміш продуктів реакції Дільса-Альдера дициклопентадієну з алліламіном [6]. В останньому випадку виділити окремі стереоізомери (Ia, б) особливо важко у зв'язку з тим, що реакція в жорстких умовах (170°C) проходить не стереоспецифічно



Найбільш близьким до об'єкта, що заявляється (прототип), є відомий спосіб синтезу біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламіну (Ia) відновленням нітрилу (II) великим надлишком алюмогідриду літію в середовищі киплячого діетилового ефіру протягом 22 годин [1]. Значним недоліком цього способу синтезу є невисока стереохімічна чистота продукту. Частково проблему синтезу стереохімічно чистого аміну (Ia) можливо вирішити використанням надмірної кількості алюмогідриду літію (мольне співвідношення нітрил (II) - $\text{LiAlH}_4=1:4,16$), проте навіть в цьому випадку домішка стереоізомерного аміну (Ib) досягає 6-11 % [1, 3].

В основу корисної моделі поставлена задача розробки умов синтезу стереохімічно однорідного ендо-2-амінометилнорборнену (Ia) із вмістом основного компоненту не менш 95 %. Така чистота є звичайною умовою, що пред'являється до комерційних синтетичних будівельних-блоків (building block). Запропонований спосіб розширяє можливості синтетичних підходів до аналогічних каркасних амінів.

Поставлена задача вирішується тим, що розробленим способом синтезу аміну (Ia) з використанням як відновника нітрилу (II) 1.1 мольного надлишку гідриду алюмінію (AlH_3 , алан), який отримують *in situ* із еквімольних кількостей алюмогідриду літію та триметилсилілхлориду в тетрагідрофурані, реакцію проводять при кип'ятінні реакційної суміші протягом 8-12 годин



Структуру синтезованої сполуки (Ia) підтверджено даними спектру ЯМР ^1H (CDCl_3). Найбільш суттєві розбіжності в спектральній поведінці ізомерних амінів (Ia, б) торкаються положення в спектрі (6,11 та 5,91 м.ч. для ендо-ізомеру Ia, 6,07 та 6,04 м.ч. для екзо-ізомеру Ib) та ступеню нееквівалентності сигналів протонів олефінового фрагменту $\text{H}^{5,6}$ (A8 0,20 м.ч. для ендо-ізомеру Ia, 0,03 м.ч. для екзо-ізомеру Ib). Вказані критерії показані на приведеному рисунку і дозволяють чітко контролювати стереохімічну чистоту продукту реакції методом ядерного магнітного резонансу на ядрах ^1H .

Суть корисної моделі пояснює креслення.

Приклад синтезу. Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін (Ia). До 4,18 г (0,11 моль) алюмогідриду літію в 250 мл абсолютного тетрагідрофурану при 0 °С (льодяна баня) та перемішуванні добавляли по краплях 11,95 г (13,99 мл, 0,11 моль) триметилсилілхлориду в тоці сухого аргону. Після перемішування реакційної суміші впродовж 30 хвилин повільно добавляли по краплях розчин 11,90 г (0,10 моль) ендо-2-ціанонорборнену (II) в 50 мл тетрагідрофурану. Отриманій суміші дали змогу нагрітися до 25 °С і продовжили реакцію при кип'ятінні та перемішуванні протягом 12 годин (контроль методом тонкошарової хроматографії). Після охолодження надлишок відновника повільно розкладали додаванням води (4,2 мл), 20 %-ного розчину гідроксиду натрію (4,2 мл) та знову води (~10 мл). Осад гідроксидів відфільтровували та ретельно промивали на фільтрі хлористим метиленом (200 мл). Фільтрат висушували сульфатом натрію, концентрували на роторному випарюванні та перегоняли маслоподібний залишок в вакуумі водоструменевого насоса. Вихід ендо-аміну (Ia) 8,38 г (68 %), т.кип. 70-72 °С (12 мм рт. ст.), стереохімічна чистота 97,4 % (дані ГРХ).

Аналогічний експеримент з синтезу аміну (Ia), проведений при кип'ятінні та перемішуванні реакційної суміші протягом 8 годин, призводить до продукту (Ia) з виходом 60 % та стереохімічною чистотою 96,5 % (дані ГРХ). Дані 14 спектрів та спектрів ЯМР ^1H продукту відповідають літературним [1,3].

Сpektри ЯМР ^1H реєстрували на радіоспектрометрі Bruker Avance DRX 500 (робоча частота генератора 500 МГц) для розчинів сполук в дейтерохлороформі з використанням ТМС як внутрішнього стандарту. Проходження реакцій та чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 в суміші гексан - етилацетат, 3:1, проявник - пари йоду.

До переваг запропонованого способу синтезу біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламіну (Ia) можна віднести наступні:

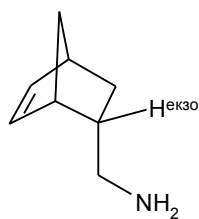
- зменшення мольного надлишку цінного відновника (алюмогідриду літію, LiAlH_4);
- зменшення тривалості реакції на 10 годин у порівнянні з прототипом завдяки використанню більш висококиплячого розчинника (тетрагідрофуран);
- використання більш дешевого тетрагідрофурану як альтернативи діетиловому ефіру, обіг якого в Україні обмежено у зв'язку із внесенням його до списку прекурсорів;
- триметилсилілхлорид (Me_3SiCl), що використовується в запропонованому способі, є багатотонажним доступним промисловим продуктом, який знайшов використання в хімії силіконових високомолекулярних сполук;
- висока стереохімічна чистота продукту (97,4 %) через високу стереоселективність процесу відновлення.

Джерела інформації:

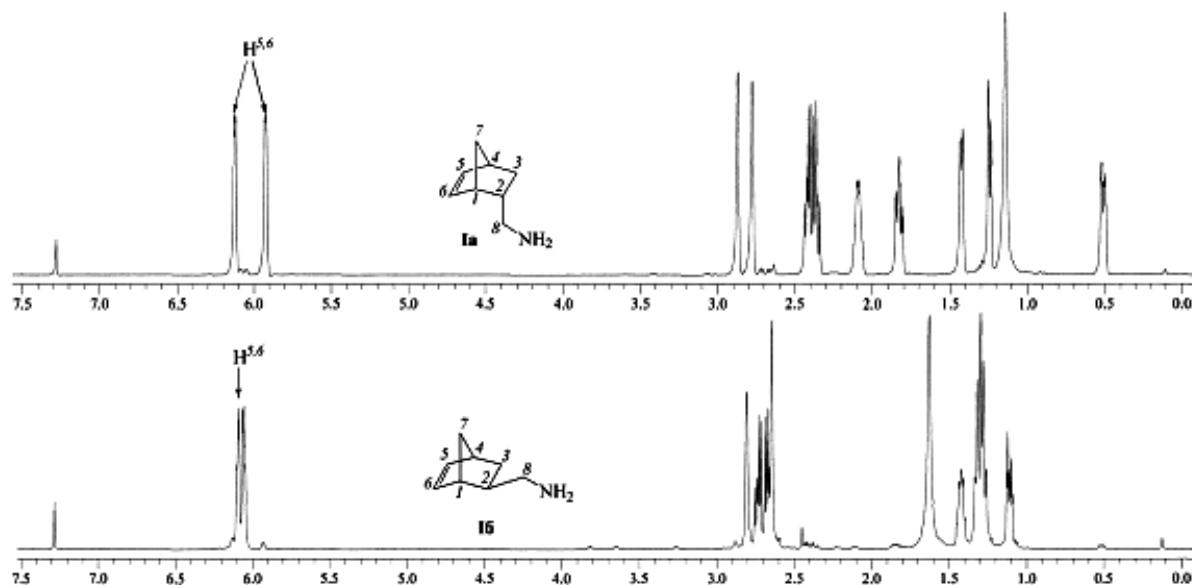
1. Uber den sterischen Verlauf der Addition von Acrylnitril an cyclische Diene / K. Alder, K. Heimbach, R. Reubke // Chem. Ber. -- 1958. - Bd. 91, № 7. - S. 1516-1524.
2. Пат. 69138 Україна, МПК⁸ A01N 33/00, C07C 211/03. Похідні біциклічних каркасних амінів як регулятори росту рослин / Кас'ян Л.І., Пальчиков В.О., Карабанов Ю.В., Кас'ян А.О. - Заявл. 29.08.2011; Опубл. 25.04.2012; Бюл. № 8.-4 с
3. Equilibrium and Isomerization in Bicyclic Nitriles / P. Wilder, D. B. Knight // J. Org. Chem.-1965. -Vol. 30, № 9. - P. 3078-3081.
4. General Synthetic Route to Cell-Permeable Block Copolymers via ROMP / Kolonko E.M., Pontrello J.K., Mangold S.L., Kiessling L.L. // J. Am. Chem. Soc.-2009. - Vol. 131, № 21. - P. 7327-7333.
5. Пат. 3072720 США, МПК A61K 31/64, C07C 311/54. Novel n-arylsulfonyl-n'-(2, 5-endomethylene-1, 2,5,6-tetrahydrobenzyl)ureas / Wright J.B. - Заявл. 07.04.1960; Опубл. 08.01.1963 //Chem. Abstr.-1963. -Vol. 58, 13843.
6. High-load, oligomeric monoamine hydrochloride: facile generation via ROM polymerization and application as an electrophile scavenger / Stoianova D.S., Yao L., Rolfe A. et al. // Tetrahedron Lett.-2008. - Vol. 49, № 29-30. - P. 4553-4555.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб синтезу біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламіну загальної формули $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}$,



який включає відновлення біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-карбонітрилу, який **відрізняється** тим, що використовують як відновник 1.1 мольний надлишок гідриду алюмінію (AlH_3 , алан), який отримують *in situ* із еквімольних кількостей алюмогідриду літію та триметилсилілхлориду в тетрагідрофурані, реакцію проводять при кип'ятінні реакційної суміші протягом 8-12 годин.



4

 Комп'ютерна верстка М. Мацело

 Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

 ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601
