



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **83622**

(13) **U**

(51) МПК

C07C 209/48 (2006.01)

C07C 211/03 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 01551	(72) Винахідник(и): Пальчиков Віталій Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 11.02.2013	(73) Власник(и): ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.09.2013	УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА,
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.09.2013, Бюл.№ 18	проспект Гагаріна, 72, м. Дніпропетровськ, 49010 (UA)

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ ЕКЗО-2-АМІНОМЕТИЛНОРБОРН-5-ЕНУ

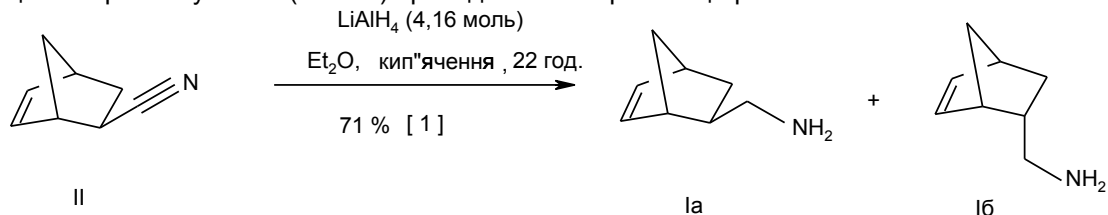
(57) Реферат:

Спосіб синтезу екзо-2-амінометилнорборн-5-ену включає відновлення біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-екзо-2-карбонітрилу. При цьому використовують як відновник 1.1 мольний надлишок гідриду алюмінію (AlH_3 , алан), який отримують in situ із еквімольних кількостей алюмогідриду літію та триметилсилілхлориду в діетиловому ефірі, реакцію проводять при кип'ятінні реакційної суміші.

UA 83622 U

Корисна модель належить до нових способів синтезу екзо-2-амінометилнорборн-5-ену (Ia, біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-екзо-2-ілметиламіну) - біциклічного аміну, що містить фармакофорний норборненовий фрагмент і використовується в синтезі біологічно-активних речовин.

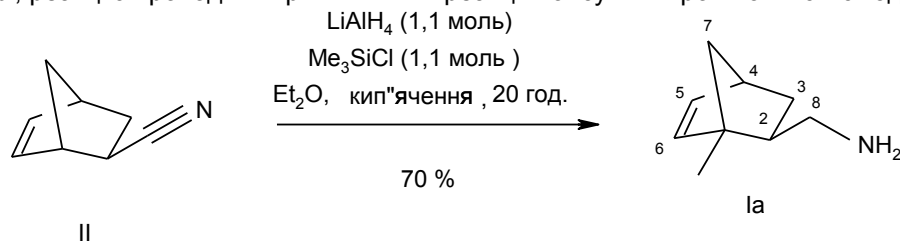
Екзо-2-Амінометилнорборн-5-ен (Ia) відомий раніше [1] і вивчено його численні похідні [2]. Із
5 літературних джерел [3] та наших досліджень відомо, що відновлення стереохімічно чистого
екзо-2-ціанонорборнену (II) алюмогідридом літію в киплячому діетиловому ефірі призводить до
суміші стереоізомерних амінів (Ia, б), в якій вміст альтернативного продукту в окремих випадках
досягає 30 % (дані ЯМР ^1H). Для синтезу екзо- і ендо-2-амінометилнорборненів (Ia, б)
відновлюють (LiAlH_4) також стереохімічно чисті аміднорборнен-2-карбонової кислоти (виходи
10 до 70 %) [4] та оксими норборнен-2-карбальдегіду (вихід 43 %) [5] або піддають вакуумній
ректифікації суміш продуктів реакції Дільса-Альдера дициклопентадієну з аліламіном [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 (найближчий аналог), є відомий спосіб синтезу аміну (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 нітрil (II) - LiAlH_4 =1:4,16), проте навіть в цьому випадку домішка стереоізомерного аміну (16) досягає 6-11 % [1, 3].

В основу цієї корисної моделі поставлено задачу розробки умов синтезу стереохімічно однорідного екзо-2-амінометилнорборн-5-ену (Ia) із вмістом основного компонента 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 розробленням 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 діетиловому ефірі, реакцію проводять при кип'ятінні реакційної суміші протягом 16-20 годин.



Структуру синтезованої сполуки (Ia) підтверджено даними спектра 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 Iб, 6,07 та 6,04 м.ч. для екзо-ізомеру Ia) та ступеня нееквівалентності сигналів протонів олефінового фрагмента $\text{H}^{5,6}$ ($\Delta\delta$ 0,20 м.ч. для ендо-ізомеру Iб, 0,03 м.ч. для екзо-ізомеру Ia). Вказані критерії показані на приведеному рисунку і дозволяють чітко контролювати стереохімічну чистоту продукту реакції методом ядерного магнітного резонансу на ядрах ^1H .

Приклад синтезу. Екзо-2-амінометилнорборн-5-ен (Ia). До 4,18 г (0,11 моль) алюмогідриду літію в 250 мл абсолютного діетилового ефіру при 0 °С (льодяна баня) та перемішуванні добавляли по краплям 11,95 г (13,99 мл, 0,11 моль) триметилсилілхлориду в тоці сухого аргону. Після перемішування реакційної суміші впродовж 30 хвилин, повільно добавляли по краплям розчин 11,90 г (0,10 моль) екзо-2-ціанонорборн-5-ену (II) в 50 мл діетилового ефіру. Отриманій суміші дали змогу нагрітися до 25 °С і продовжили реакцію при кип'ятінні та перемішуванні протягом 20 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 метилом (200 мл). Фільтрат висушували сульфатом натрію, концентрували на роторному випарюванні та перегоняли маслоподібний залишок в вакуумі водоструменевого насоса. Вихід екзо-аміну (Ia) 8,62 г (70 %), т. кип. 66-68 °C (12 мм рт. ст.), стереохімічна чистота 98,5 % (дані ГРХ).

Аналогічний експеримент з синтезу аміну (Ia), проведений при кип'ятінні та перемішуванні реакційної суміші протягом 16 годин, призводить до продукту (Ia) з виходом 65 % та стереохімічною чистотою 96,3 % (дані ГРХ). Дані ІЧ спектрів та спектрів ЯМР ^1H продукту відповідають літературним [1, 3].

Спектри 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 екзо-2-амінометилнорборн-5-ену (Ia) можна віднести наступні:

- зменшення мольного надлишку цінного відновника (алюмогідриду літію, LiAlH_4) в 3,78 рази без зниження якості кінцевого продукту;
- 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 (98,5 %) через високу стереоселективність процесу відновлення.

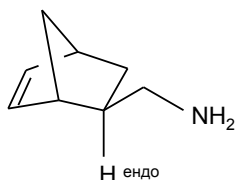
На кресленні зображено спектри ЯМР ^1H екзо- і ендо-2-амінометилнорборненів (Ia, б) (CDCl_3 , 500 МГц).

Джерела інформації:

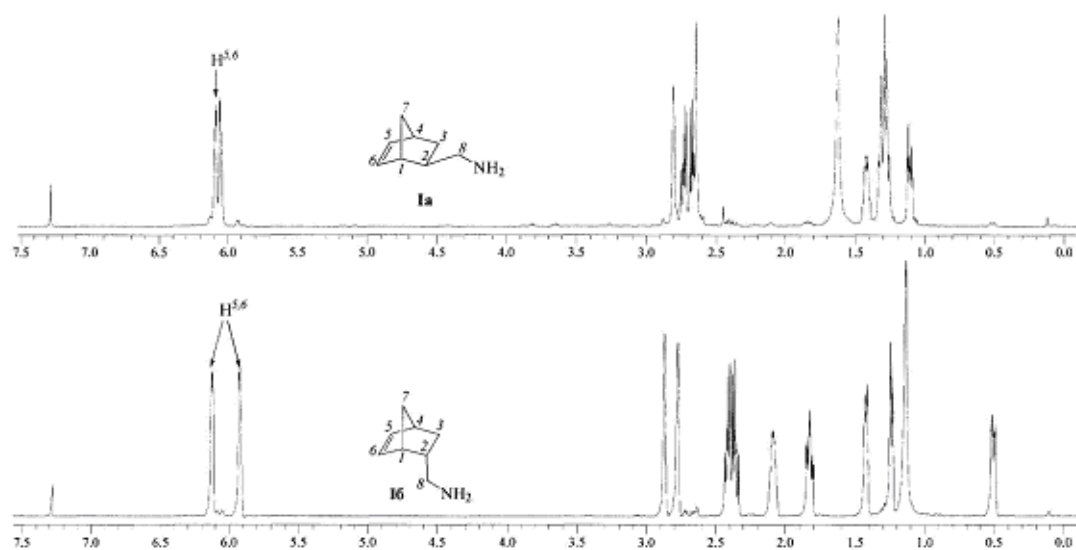
1. Über den sterischen Verlauf der Addition von Acrylnitril an cyclische Diene / K. Alder, K. Heimbach, R. Reubke // Chem. Ber.-1958. - Bd. 91, № 7. - S. 1516-1524.
2. Пат. 69138 Україна, МПК⁸ A01N 33/00, C07C 211/03. Похідні біциклічних каркасних амінів як регулятори росту рослин / Кас'ян Л.І., Пальчиков 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 екзо-2-амінометилнорборн-5-ену, загальної формули $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}$



який включає відновлення біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-екзо-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 діетиловому ефірі, реакцію проводять при кип'ятінні реакційної суміші протягом 16-20 годин.



Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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