



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 91602

(13) U

(51) МПК

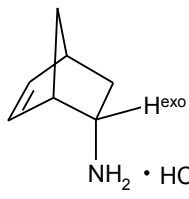
C07C 209/48 (2006.01)

C07C 211/03 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**(21)** Номер заявки: **u 2014 01299****(22)** Дата подання заявки: **10.02.2014****(24)** Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.07.2014****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.07.2014, Бюл.№ 13****(72)** Винахідник(и):**Пальчиков Віталій Олександрович (UA),
Крещик Сергій Вікторович (UA)****(73)** Власник(и):**ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ОЛЕСЯ ГОНЧАРА,
пр. Гагаріна, 72, м. Дніпропетровськ, 49010
(UA)****(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ ГІДРОХЛОРИДУ ЕНДО-2-АМІНОНОРБОРНЕНУ****(57) Реферат:**

Спосіб синтезу гідрохлориду ендо-2-аміноноборнену, загальної формули $C_7H_{12}ClN$:

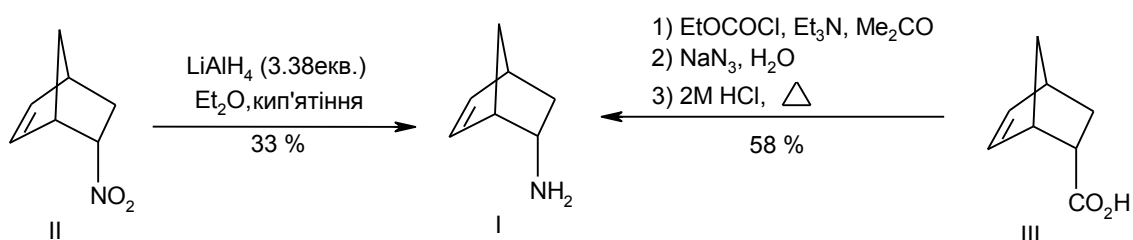


включає відновлення ендо-2-нітронорборнену. Використовують як відновник 1.5 мольний надлишок гідриду алюмінію, який отримують *in situ* із еквімольних кількостей алюмогідриду літію та триметилсилілхлориду в тетрагідрофурані. Реакцію проводять при кип'ятінні реакційної суміші протягом 8-12 годин, далі продукт переводять у трет-бутилоксикарбонільне похідне, яке очищують.

UA 91602 U

Корисна модель стосується нового способу синтезу гідрохлориду ендо-2-амінонорборнену (ендо-2-амінобіцикло[2.2.1]гепт-5-ену) - біциклічного аміну, що містить фармакофорний, близький до природних терпенів, норборненовий фрагмент і використовується в синтезі багатьох біологічно активних речовин, а також в комбінаторній хімії [1-3].

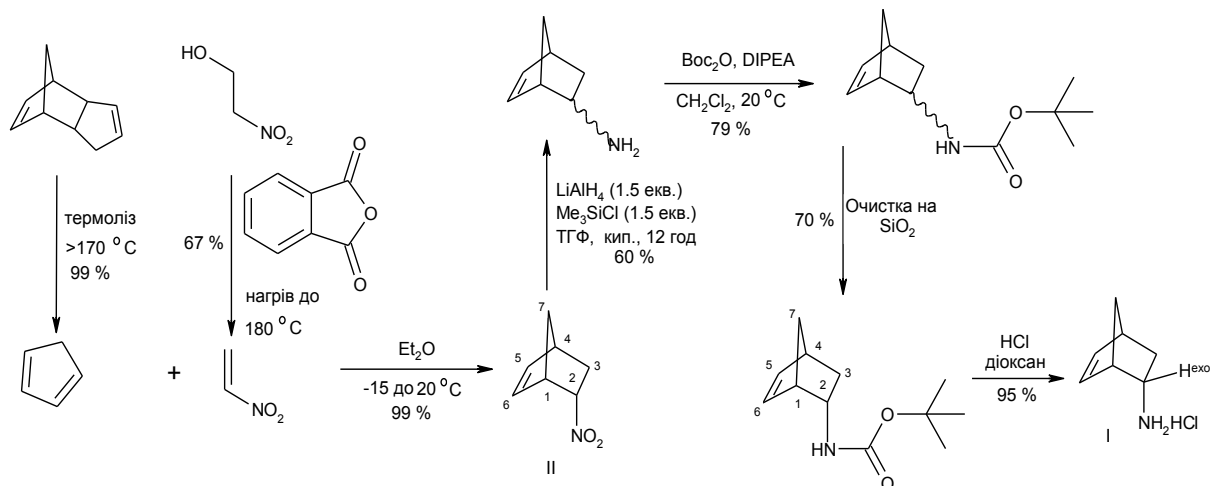
Ендо-2-Амінонорборнен (I) відомий раніше, однак дослідження методів синтезу його окремих стереохімічно чистих форм залишається актуальною задачею, оскільки синтез цього аміну часто супроводжується отриманням ряду побічних продуктів. Із літературних джерел та наших досліджень відомо, що відновлення стереохімічно чистого ендо-2-нітронорборн-5-ену (II) алюмогідридом літію в киплячому діетиловому ефірі призводить до суміші стереоізомерних ендо-екзоамінів (I), в якій вміст альтернативного продукту досягає 20 % (дані ЯМР ^1H), а загальний вихід ендо-аміну близько 30 % [4]. Крім зазначеної суміші амінів, як побічний продукт імовірно утворюється 3-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен (до 10 %, дані ЯМР ^1H). Іншою вихідною речовиною для синтезу аміну (I, у вигляді гідрохлориду) є біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-карбонова кислота (III) [5, 6]. Ключовою останнього методу синтезу є перегрупування Курціуса.



Найбільш близьким до об'єкта, що заявляється (прототип), є відомий спосіб синтезу аміну (I) відновленням нітропохідного (II) великим надлишком алюмогідриду літію в середовищі киплячого діетилового ефіру [4]. Значним недоліком цього способу синтезу є невисокий вихід стереохімічно чистого продукту.

В основу цієї корисної моделі поставлено задачу розробки зручних умов мультиграмового синтезу стереохімічно однорідного гідрохлориду ендо-2-амінонорборнену (I, ендо-2-амінобіцикло[2.2.1]гепт-5-ену) із вмістом основного компоненту не менш 95 %. Така чистота є звичайною умовою, що пред'являється до комерційних синтетичних будівельних блоків (building block).

Поставлена задача вирішується розробленим способом синтезу гідрохлориду аміну (I) з використанням як відновника ендо-2-нітронорборнену (II) 1,5 кратного мольного надлишку гідриду алюмінію, який отримують *in situ* із еквімольних кількостей алюмогідриду літію та триметилсилілхлориду в тетрагідрофурані, реакцію проводять при кип'ятінні реакційної суміші протягом 8-12 годин, далі продукт переводять у трет-бутилоксикарбонільне похідне, яке очищують на силікагелі. Зняття захисної Вос-групи за стандартною методикою призводить до цільового продукту (I). Синтез вихідного ендо-2-нітронорборн-5-ену (II) та нітроетилену здійснено за методами [5,7].



Структуру синтезованої сполуки (I) підтверджено даними спектра ЯМР ^1H . Найбільш суттєві розбіжності в спектральній поведінці ізомерних екзо/ендо-амінів (I) у дейтерохлороформі торкаються положення в спектрі (6.33 та 6.03 м.ч. для ендо-ізомеру I, 6.14 та 6.07 м.ч. для екзо-ізомеру I) та ступеню нееквівалентності сигналів протонів олефінового фрагменту $\text{H}^{5,6}$ ($\Delta\delta$ 0.30 м. ч. для ендо-ізомеру I, 0.07 м.ч. для екзо-ізомеру I). Вказаний критерій дозволяє чітко контролювати стереохімічну чистоту проміжних сполук методом ядерного магнітного резонансу на ядрах ^1H .

Приклад синтезу

Гідрохлорид ендо-2-амінобіцикло[2.2.1]гепт-5-ену (I). Реакцію проводили у 2-літровому тригорлому скляному реакторі з верхнім перемішуванням, зворотним холодильником та каналною лійкою. До 15.85 г (0.42 моль) алюмогідриду літію в 900 мл абсолютного тетрагідрофурану при 0 °C (льодяна баня) та перемішуванні додавали по краплях 45.05 г (0.42 моль) триметилсилілхлориду в тоці сухого аргону. Після перемішування реакційної суміші впродовж 30 хвилин, повільно додавали по краплях розчин 38.67 г (0.28 моль) ендо-2-нітронорборнену (II) в 100 мл абсолютного тетрагідрофурану. Отриманій суміші дали змогу нагрітись до 25 °C і продовжили реакцію при кип'ятінні та перемішуванні протягом 12 годин (контроль методом тонкошарової хроматографії). Після охолодження надлишок відновника повільно розкладали додаванням води (16 мл), 20 %-ного розчину гідроксиду натрію (16 мл) та знову води (~40 мл). Осад гідроксидів відфільтровували та ретельно промивали на фільтрі хлористим метиленом (300 мл). Фільтрат висушували сульфатом натрію, концентрували на роторному випарювачі та переганяли маслоподібний залишок в вакуумі водоструминного насоса. Вихід аміну (I) 18.20 г (60 %), Ткип. 40-43 °C (18 мм рт. ст.), безбарвна рідина, вміст ендо-аміну 71.4 % (дані GC-MS спектроскопії). До 18.20 г (0.17 моль) отриманого аміну (I) в 350 мл сухого хлористого метилена при температурі 0 °C та перемішуванні додавали 25.87 г (0.20 моль) діізопропілетиламіну (DTPEA) і повільно 43.65 г (0.20 моль) Вос-ангідриду. Отриману суміш перемішували 12 годин при 20 °C, промивали 6 %-м водним розчином лимонної кислоти (3×100 мл) до кислої реакції водного шару, далі насиченим водним розчином хлориду натрію (3×100 мл) до нейтральної реакції. Органічний шар висушували сульфатом натрію, концентрували на роторному випарювачі. Вихід суміші Вос-похідних аміну (I) 27.64 г (79 %), вміст ендо-ізомеру 86.3 % (дані LC-MS спектроскопії). З метою виділення стереохімічно чистого Вос-похідного ендо-аміну (I) проводили очистку отриманої суміші Вос-похідних в хроматографічній колоні (70 × 900 мм) заповненій силікагелем (40-63мкм), елюент - суміш етилацетату з гексаном у співвідношенні 1:10. Вос-похідне ендо-аміну (I) має більше значення R_f , ніж його екзо-ізомер. Вихід продукту після очистки становить 19.35 г (70 %), вміст ендо-ізомеру 96.5 % (дані LC-MS спектроскопії). Тпл. 90-92 °C, R_f (діетиловий ефір) 0.83, R_f (етилацетат/гексан у співвідношенні 1:3) 0.58. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): 0.66 д.т (1H, $\text{H}^{3\text{endo}}$, J 12.2, 3.1 Гц), 1.30 д (1H, H^{7a} , J 8.7 Гц), 1.42 с (9H, 3× CH_3), 1.44 м (1H, H^{7s}), 2.18 м (1H, $\text{H}^{3\text{exo}}$), 2.81 м (1H, H^1), 3.00 м (1H, H^4), 4.22 м (1H, $\text{H}^{2\text{exo}}$), 6.01 д.д (1H, H^5 , J 5.6, 2.8 Гц), 6.33 д.д (1H, H^6 , J 5.6, 3.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 28.6 (3× CH_3), 35.9 (C^3), 42.6 (C^1), 46.2 (C^4), 48.8 (C^7), 50.5 (C^2), 79.2 (O-C(CH_3) $_3$), 131.8 (C^5), 140.0 (C^6), 155.7 (C=O). До 19.30 г отриманого Вос-похідного ендо-аміну (I) додавали 100 мл 4М діоксанового розчину HCl, суміш кип'ятили протягом 1 години і упарювали на роторному випарювачі, залишок обробляли 100 мл сухого диметилкетону, осад відфільтровували та висушували на повітрі. Вихід гідрохлориду (I) 12.76 г (95 %), фізичні та спектральні властивості відповідають літературним [1].

Аналогічний експеримент з синтезу гідрохлориду (Т), проведений при відновленні ендо-2-нітронорборнену (11) протягом 8 годин, призводить до продукту (I) з виходом 42 %.

Спектри ЯМР ^1H реєстрували на радіоспектрометрі Bruker AVN 400 (робоча частота генератора 400 МГц для ядер ^1H та 100 МГц для ядер ^{13}C) для розчинів сполук в дейтерохлороформі. Проходження реакцій та чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 в суміші етилацетат/гексан, 1:3, проявник - розчин марганцевокислого калію.

До переваг запропонованого способу синтезу гідрохлориду ендо-2-амінонорборнену (1) можна віднести наступні:

зменшення мольного надлишку цінного відновника (алюмогідриду літію, Li AlH_4); використання більш дешевого тетрагідрофурану як альтернативу 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;

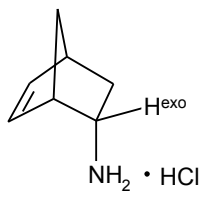
висока стереохімічна чистота цільового продукту (>95 %);
запропонований спосіб розширяє можливості синтетичних підходів до аналогічних каркасних амінів.

Джерела інформації:

1. The synthesis of the novel adenosine agonists, exo-and endo-N⁶-(5,6-epoxynorborn-2-yl)adenosine / Scammells P.J., Baker S.P., Bellardinelli L. et al. // Tetrahedron.-1996. - Vol. 52, № 13,- P. 4735-4744.
2. New potent and selective A, adenosine receptor agonists / Hutchinson S.A., Baker S.P., Linden J., Scammells P.J. // Bioorg. Med. Chem.-2004. - Vol. 12, № 18. - P. 4877-4884.
3. The design and synthesis of novel adenosine agonists / Scammells P.J., Baker S.P., Bellardinelli L. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett.-1996. - Vol. 6, № 7. - p. 814-814.
4. Перегрупування в реакції арилсульфонилювання енд-5-амінобіцикло[2.2.1]гепт-2-ена / Касьян А.О., Тарабара І.Н., Касьян Л.І. // ЖОрХ. - 1999. - Т. 35, вып. 4. - С. 647-648.
5. Ring-rearrangement methathesis of substituted 2-aminonorbornenes / Nadany A.E., Mckendrick J.E. // Synlett.-2007. - № 11.-P. 1663-1666.
6. endo-5-Aminobicyclo[2.2.1] heptene-2 / W. E. Parham, W. T. Hunter, R. Hanson // J. Am. Chem. Soc.-1951.- Vol. 73, № 11.-P. 5068-5070.
7. Buckley G.D., Scaife C.W. Aliphatic Nitro-compounds. Part 1. Preparation of Nitro-olefins by Dehydration of 2-Nitro-alcohols // J. Chem. Soc.-1947.-P. 1471-1472.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб синтезу гідрохлориду енд-2-амінонорборнену, загальної формули C₇H₁₂ClN:



який включає відновлення енд-2-нітронорборнену, який **відрізняється** тим, що використовують як відновник 1,5 мольний надлишок гідриду алюмінію, який отримують in situ із еквімольних кількостей алюмогідриду літію та триметилсилілхлориду в тетрагідрофурані, реакцію проводять при кип'ятінні реакційної суміші протягом 8-12 годин, далі продукт переводять у трет-бутилоксикарбонільне похідне, яке очищують на силікагелі.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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