



УКРАЇНА

(19) UA (11) 74685 (13) C2  
(51) МПК  
C07B 45/02 (2006.01)  
A61K 31/52 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 1-АРИЛАДАМАНТАНІВ

1

(21) 2004031491

(22) 01.03.2004

(24) 16.01.2006

(46) 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.

(72) Макітрук Василь Лукич, Нужа Юрій Олексійович, Солодущенко Галина Федорівна, Даниленко Георгій Іванович, Гужова Світлана Василівна, Безпалько Людмила Василівна, Сова Євген Олександрович, Шаламай Анатолій Севастьянович

(73) ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО НАУКОВО-ВИРОБНИЧИЙ ЦЕНТР "БОРЩАГІВСЬКИЙ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"

(56) SU, 974757, A1, 27.09.1995

SU, 1766913, A1, 07.10.1992

SU, 963984, A1, 07.10.1982

SU, 707150, A, 30.06.1978

SU, 535085, A1, 15.11.1976

2

RU, 2177941, C1, 10.01.2002

(57) 1. Спосіб одержання 1-ариладамантанів при взаємодії 1-оксіадамантану з бензолом чи з фенільними похідними в присутності каталізатора, який **відрізняється** тим, що як каталізатор використовують концентровану сірчану кислоту або її сульфополімер.

2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що беруть сульфополімер на основі сульфоперфторалканів - нафіон.

3. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що сульфополімер беруть на основі сульфополістиролів - КУ-2-8.

4. Спосіб за пп.1-3, який **відрізняється** тим, що сульфополімер після синтезу піддають регенерації з наступним використанням його в повторному синтезі.

Винахід відноситься до органічної та фармацевтичної хімії і, зокрема, пов'язаний з одержанням 1-ариладамантанів, які можуть застосовуватись в якості проміжних сполук в синтезах фармакологічно активних препаратів ряду адамантану.

Відомий, зокрема, лікарський засіб з широким спектром антивірусної, антимікробної та фунгіцидної дії - 1-адамантил-4-(1'-амінобутил)-бензолу гідрохлориду. [Вринчану Н.О. Антивірусна активність нових похідних адамантану та норборнану. // Автореф. канд. дис. - Київ. 2002. 20 с.]

В основу синтезів 1-ариладамантанів закладено реакції, які протікають з утворенням проміжного 1-карбокатиону внаслідок відщеплення галогену чи гідроксильної групи у відповідних похідних.

Фізико-хімічні характеристики 1-адамантил-карбокатиону (1-Ad<sup>+</sup>), в порівнянні з 2-адамантил-(2-Ad<sup>+</sup>) та трет-алкільним (бутильним) (t-Bu<sup>+</sup>) карбокатионами, свідчать про його вищу стабільність, насамперед, в сильно кислих середовищах. Для оцінки енергій напруження та стабілізації в 1-Ad<sup>+</sup>, 2-Ad<sup>+</sup> та t-Bu<sup>+</sup> методом фотоелектронної спектроскопії були визначені стандартні ентальпії їх утво-

рення ( $\Delta H_f^\circ$ ) та енергій споріднення до гідрид-йону [D(R<sup>+</sup>-H)].

Таблица

Катион	$\Delta H_f^\circ$ ккал/моль	D(R <sup>+</sup> -H) ккал/моль
1-Ad <sup>+</sup>	158,0	224,0
2-Ad <sup>+</sup>	167,5	233,8
t-Bu <sup>+</sup>	164,8	231,9

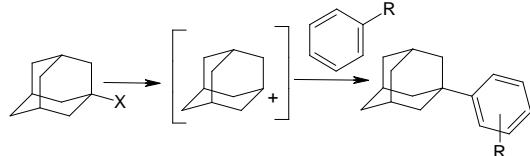
Поскільки третинний 1-Ad<sup>+</sup> більш стабільний ніж вторинний 2-Ad<sup>+</sup>, то реакції заміщення і, в тому числі арилювання, протікають в більшості випадків тільки по вузловому положенню. У свій час більшості синтезів 1-заміщених адамантанів були розроблені завдяки генеруванню 1-Ad<sup>+</sup> в присутності сильних кислот. Високореакційний електрофіл 1-Ad<sup>+</sup> здатний енергійно взаємодіяти з арильними похідними. Ці реакції проходять не тільки з участю сильних кислот, але також з відповідними каталізаторами, які сприяють відщепленню галогенів, наприклад з солями металів перехідних групи (Fe<sup>3+</sup>) чи каталізаторами Фріделя-Крафтса. Схематично зазначені механізми реакцій арилювання

(13) C2

(11) 74685

(19) UA

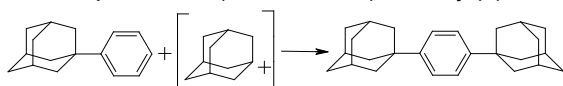
мають такий вигляд: Реакція арилювання і утворення 1-заміщених адамантанів (1)



коли X OH, Cl, Br R - пара- чи орто-орієнти.

Крім того, адамантил-карбокатион здатний атакувати продукт реакції, зокрема, 1-фенілаадамантан і утворювати симетричну похідну - п-ди(адамантил-1)бензол.

Утворення п-ди(адамантил-1)бензолу (2):



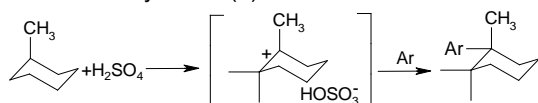
Вперше 1-фенілаадамантан був одержаний при взаємодії 1-бром-адамантану з бензолом в присутності металічного натрію в автоклаві. [Landa S., Hala S. //Coll. Czech. Chem.Comm. 1959. V.24. P. 93]. Проте, цей спосіб одержання не знайшов промислового застосування.

Потім 1-фенілаадамантан був синтезований при взаємодії 1-бромаадамантану з бензолом в присутності хлориду заліза (III). Вихід продукту реакції при малих завантаженнях складає 80%, проте, в масштабованих синтезах він суттєво зменшується. [Stetter H., Schwarz M., Hirschhorn A. //Ber. 1959. B. 92. S. 1629].

Заміщені 1-фенілаадамантани були одержані з задовільними виходами шляхом нагрівання 1-бромаадамантану безпосередньо з відповідними феніл-похідними. [Степанов Ф.Н., Даниленко Г.И., Диколєнко Е.И., Новиков М.И. / Синтез некоторых арилпроизводных адамантана. //Вести. Киев. Политех. Инта. 1978. Вып.6. С.59]. Щодо реакції арилювання трет-алкільних похідних з участю проміжних карбокатионів було відмічено досить інтересну реакцію 1-метилциклогексену з бензолом та з його алкільними похідними в присутності сірчаної кислоти. [Пашаєв Т.А., Пашаєва Ф.А., Салимова Б.С. Исследование изомерного состава продуктов метилциклогексильирования ряда ароматических углеводородов. //Азербайджан. Хим. Ж. 1975. №3. С. 37.]

Алкілювання 1-метилциклогексеном ароматичних вуглеводів проводилось при їх мольному співвідношенні 1:6 в присутності 90%-ної сірчаної кислоти в кількості 100% від ваги вихідного ароматичного вуглеводу при температурі 20°C протягом 1,5 год. Виходячи з даних щодо ізомерної будови продуктів реакції та максимального виходу саме 1-метил-1-арилізомерів можна стверджувати, що утворюваний проміжний карбокатион в силу своєї будови є надзвичайно активним синтоном.

Схема утворення 1-метилциклогексилкарбокатиону та реакції арилювання з його участю (3)



Швидкість реакції, її низький температурний режим та максимальний вихід саме п-

фенілзаміщених похідних 1-метилциклогексану - це ті важливі результати реакції, які пов'язані з утворенням високореакційної проміжної сполуки з  $sp^3$ -електронною конфігурацією при  $C_2$ -атомі та карбокатионної структури  $C_1$ -атома з трет-алкільним оточенням замісників.

Відомий спосіб одержання 1-арилаадамантанів при взаємодії 1-оксиадамантану з бензолом чи з фенільними похідними в присутності каталізатора [Довгань Н.Л., Зосим Л.А., Рутковский Э.К. /Синтез N-адамантилзамещенных амидов N-окисей никотиновой и изоникотиновой кислот. //Вестн. Киев. Политех. Ин-та. 1982. Вып. 19. С.9]. У випадку 1-оксиадамантану каталізатором є реагент дегідратації - фосфорний ангідрид. При взаємодії 1-оксиадамантану з бензолом в присутності дегідратуючого засобу - фосфорного ангідриду, 1-арилаадамантан був одержаний з виходом 85%. Поряд з основним продуктом був виділений побічний п-ди (адамантил-1) бензол в кількості 15%.

В основу винаходу поставлена задача розробки способу одержання 1-арилаадамантанів, в якому шляхом введення нового каталізатора, забезпечився б високий вихід продуктів реакції, при спрощенні стадії їх виділення та очистки.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі одержання 1-арилаадамантанів при взаємодії 1-оксиадамантану з бензолом чи з фенільними похідними в присутності каталізатора, згідно з винаходом, як каталізатори використовують концентровану сірчану кислоту або сульфовмістні полімери

Доцільним є застосування полімерних сполук типу сульфоперфторалканів - нафїону або сульфополістиролів на основі катіонітів - КУ-2-8.

Крім того, каталізатори сульфополімери після синтезу піддають регенерації з наступним використанням їх в повторних синтезах.

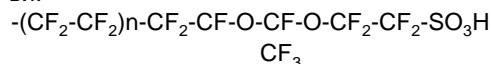
При застосуванні в реакціях арилювання 1-оксиадамантану в якості каталізаторів концентрованої сірчаної кислоти та її похідних, а саме сульфополімерів, здатних виконувати функції активуючих агентів, які сприяють відриву оксигрупи в 1-оксиадамантані, що приводить до утворення високореакційного 1-адамантилкарбокатиону і тим самим забезпечується високий вихід продуктів реакції, спрощуються стадії їх виділення та очистки.

Сірчана кислота та сульфополімери виконують функції каталізаторів завдяки високій поляризуючій та дегідратуючій здатності сульфат-йону. Відоме використання сірчаної кислоти як каталізатора при алкілюванні 1-метилциклогексеном ароматичних вуглеводів, але при реакціях арилювання 1-оксиадамантану її застосування як каталізатора не відоме з патентно-технічної літератури. Не відоме також використання як каталізатора сульфополімерів. Сульфополімери, як каталізатори реакції арилювання 1-оксиадамантану при гетерогенному характері каталізу легко вилучаються з реакційної суміші, їх піддають очищенню і повторному використанню в подальших синтезах.

Реакцію арилювання 1-оксиадамантану в присутності концентрованої сірчаної кислоти проводили в середовищі бензолу при співвідношенні мольних долей 1-оксиадамантану та кислоти 1:0,57 та 1:0,85.

Контроль за складом реакційної суміші протягом всього часу синтезу з будь-яким каталізатором здійснювали за допомогою газо-рідинної хроматографії (ГРХ).

Як каталізатор цієї реакції також використовували перфторалкановий сульфополімер - нафіон, подрібнена плівка, який містить мономерний ланцюг з молекулярною масою 1000 слідуєчої будови:



Ємність сульфат-йона в полімері складала 1мг-екв/г. Синтези 1-феніл-адамantanу здійснювали при співвідношеннях мольних кількостей 1-оксиадамantanу і нафіону 1:0,068 та 1:0,078.

В якості каталізаторів також застосовували полістирольні сульфокатіоніти з різним вмістом дивінілбензолних зшивок. Так, найбільш ефективним виявився сульфополімер КУ-2-8 з ємністю сульфат-йону 4,0-5,5 мг-екв/г та з розмірами часток в межах 250-1200 мкм. Співвідношення мольних кількостей 1-оксиадамantanу та КУ-2-8 в реакціях арилювання складала 1:0,17 та 1:0,2.

Менш ефективним каталізатором виявився Dowex 50Wx16 (аналог КУ-2-8) з ємністю сульфат-йону 4,9мг-екв/г та з розмірами часток в межах 250-1200мкм. Співвідношення мольних кількостей 1-оксиадамantanу та Dowex 50Wx16 в реакції арилювання складала 1:0,21.

За даними ГРХ арилювання 1-оксиадамantanу в присутності каталізатора Dowex 50Wx16 відбувається дуже повільно, так на протязі 14 год утворюється лише 4,6% 1-фенілаадамantanу, в той час, як при застосуванні нафіону або КУ-2-8, за 7-8 год результат сягав 26-40%.

Низька каталітична ефективність Dowex 50Wx16 пояснюється стеричним екрануванням  $SO_3H$ -груп в цьому полімері внаслідок збільшення в 2 рази числа поперечних дивінілбензолних зшивок порівняно з сульфополімером КУ-2-8.

У випадку реакцій 1-оксиадамantanу з тоуолом сульфополімер КУ-2-8 застосовували в значно більшій кількості, тобто мольні співвідношення оксипохідної та каталізатора складала 1:0,7. Швидкість утворення відповідних кінцевих 1-толуілаадамantanів чітко залежить від реакційної здатності вихідної заміщеної фенілкомпоненти. Так, час арилювання 1-оксиадамantanу толуолом складав 3 год. Коли взяти до уваги електроннодонорні властивості замісників в толуолі та бензолі, то стає зрозумілим від чого залежать швидкості реакцій та утворення мета- та пара-заміщених похідних 1-толуілаадамantanів. Так, метильна група в толуолі за електроннодонорними властивостями перевищує атом водню в бензолі і тому зрозумілим стає короткий час реакції та утворення суміші заміщених 1-толуілаадамantanів з співвідношенням (%) пара- та мета-ізомерів 83,1:16,9. На перший погляд, є незрозумілим утворення саме метопохідної, позаяк метильна група в таких реакціях вважється пара- та орто-орієнтантом. Враховуючи стеричні труднощі, які виникають при атаці карбкатионом адамantanу орто-положення толуолу і стає зрозумілим незвичайне утворення мета-ізомера. Будову синтезованих ізомерів 1-толуілаадамantanу

було підтверджено даними їх  $H^1$ -ЯМР-спектрів в  $CDCl_3$  з внутрішнім стандартом ТМС на спектрометрі XVR-300 (Varian, США),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): пара-ізомер - область 1,759-2,321, 4с, (13H, протони адамантилу), 7,132 д, (2H), ( $J_{HAd}-J_{HCH_3}=1$ ), 7,162д, (2H), ( $J_{HCH_3}-J_{AD}=1$ ); мета-ізомер - область 1,763-2,352, (3с, 1д), (13H, протони адамантилу), 7,010д, (1H), 7,112-7,276м, (2H), 7,249с, (1H).

Винахід пояснюється наведеними прикладами.

Приклад 1. В реактор ємністю 0,5л оснащений мішалкою, термометром, зворотнім холодильником завантажують 10г (65,8ммоль) 1-оксиадамantanу, 250мл бензолу та 3мл (56ммоль) концентрованої сірчаної кислоти. Реакційну суміш при температурі 70-75°C інтенсивно перемішують протягом 20год і вже через 1год вона помітно темніє, а в кінці нагрівання забарвлення значно поглиблюється.

Після охолодження верхній бензольний розчин відділяють сифонуванням, по черзі промивають водою, 5% розчином  $NaHCO_3$  і знову водою і розчинник упарюють в вакуумі. Залишок кристалізують з етанолу, нерозчинений залишок з спиртового розчину відфільтровують і до фільтрату додають активоване вугілля, відфільтровують його і фільтрат витримують в холодильнику. Утворений осад відфільтровують і сушать. Вихід 1-фенілаадамantanу складає 7,9г (56,6%), т.топл. 79,6-81,8°C. Раніше одержаний осад є п-ди(адамантил)бензолом, вага якого 2,7г (19,3%), т.топл. вище 280°C.

Приклад 2. Суміш 10г (65,8ммоль) 1-оксиадамantanу, 250мл бензолу, 2мл (37,6ммоль) концентрованої сірчаної кислоти аналогічно до умов прикладу 1 витримують при температурі 70-75°C протягом 20 год.

Вихід 1-фенілаадамantanу складає 8,1г (58%), т.топл. 78-80°C. Домішку п-ди(адамантил)бензолу виділено в кількості 2г (14,3%), т.топл. вище 280°C.

Приклад 3. В реактор ємністю 0,5л оснащений мішалкою, термометром, насадкою Діна-Старка зі зворотнім холодильником поміщають 10г (65,8ммоль) 1-оксиадамantanу, 250мл бензолу, 4,5г (4,5мг-екв.  $SO_3H$ ) подрібненої плівки нафіону. Реакційну суміш при інтенсивному перемішуванні кип'ятять, періодично через насадку Діна-Старка відбирають воду та за допомогою ГРХ контролюють повноту перетворення 1-оксиадамantanу. Після 34год бензольний розчин фільтрують від плівки нафіону, упарюють у вакуумі і залишок кристалізують з етанолу. З гарячого етанольного розчину відфільтровують нерозчинений залишок. Після охолодження одержують 9,9 г (71%) 1-фенілаадамantanу з т. топл. 80,5-82,5°C. Виділений залишок п-ди(адамантил)бензолу складає 1,1г (7,9%), т.топл. вище 280°C.

Приклад 4. Суміш 8,77г (57,6ммоль) 1-оксиадамantanу в 220мл бензолу в присутності 4,5г (4,5мг-екв.  $SO_3H$ ) подрібненого нафіону, який застосовували в прикладі 3, витримують в умовах аналогічних до прикладу 4. Вихід 1-фенілаадамantanу 8,85г (72,3%), т.топл. 80,4-82,5°C, п-ди(адамантил)бензолу - 0,9г (7,3%) т.топл. вище 280°C.

Приклад 5. Аналогічно умов, наведених в прикладі 3, проводять реакцію фенілювання 60г (394,8ммоль) 1-оксиадамantanу в 1,5л бензолу в присутності 16г (80мг-екв.  $\text{SO}_3\text{H}$ ) гранул сульфополімера КУ-2-8. Реакційну суміш періодично контролюють за допомогою ГРХ і час повного фенілювання 1-оксиадамantanу завершується за 27год.

Вихід 1-фенілаадамantanу складає 70,1г (84,5%), т.топл. 80,2-82,2°C; п-ди(адамантил)бензолу виділено 0,35г (0,4%), т.топл. вище 280°C.

Приклад 6. З суміші 180г (1184,4ммоль) 1-оксиадамantanу в 4л бензолу в присутності 40г (200мг-екв.  $\text{SO}_3\text{H}$ ) сульфополімера КУ-2-8, аналогічно до умов наведених в прикладі 3 після 45год було одержано 216г (86%) 1-фенілаадамantanу з т.топл. 81,0-82,8°C та п-ди(адамантил)бензолу - 1,8г (0,7%) з т.топл. вище 280°C.

Приклад 7. Аналогічно вище наведеному прикладу 5 проводять арилювання 10г (65,8ммоль) 1-оксиадамantanу з участю 10г (50мг-екв  $\text{SO}_3\text{H}$ ) катіоніту КУ-2-8 в 150мл толуолу. За даними аналізу проб реакційної суміші методом ГРХ повне перетворення 1-оксиадамantanу завершується через 3год і в кінці продуктами реакції була суміш пара- та мета-ізомерів 1-толуілаадамantanів у співвідношені (%) 83,1:16,9. Потім катіоніт відфільтровують, фільтрат випаровують у вакуумі і залишок кристалізують з етанолу. Одержують 9,8г (66%) йора-ізомеру 1-толуілаадамantanу з чистотою 96% (ГРХ) з т.топл. 98.

Приклад 8. Аналогічно вище наведеному прикладу 5 виконують арилювання 60 г (394,8 ммоль) 1-оксиадамantanу в 1,1л толуолу з участю 16г (80мг-екв  $\text{SO}_3\text{H}$ ) гранул сульфополімера КУ-2-8. Через 6 г за даними ГРХ реакційна суміш містила суміш пара- та мета-ізомерів 1-толуілаадамantanу у співвідношені (%) 72,3:27,7. Після кристалізації з етанолу виділено 11,6г (78%) пара-ізомеру 1-толуілаадамantanу з чистотою 98% (ГРХ) з т.топл. 98-99,4°C. З маточника виділено 2,2г (13%) мета-ізомеру з чистотою 92% (ГРХ) з т.топл. 118-121°C.

З наведених прикладів видно, що сірчана кислота та її полімерні сульфовмістні похідні чітко

виконують функції активуючих агентів і приймають участь в каталізі реакції арилювання 1-оксиадамantanу. Швидкість реакції та вихід продуктів 1-арилаадамantanів в певній закономірності пов'язані з мольними співвідношеннями 1-оксиадамantanу та сірчаної кислоти чи наявної сульфогрупи ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ) на полімерній матриці. Ці співвідношення знаходяться в межах 1:0,2 - 1:0,065 і можуть мінятися залежно від реакційної здатності вихідної арильної компоненти.

Розроблений спосіб дає можливість одержувати важливі проміжні синтони для синтезу нових біологічно активних препаратів серед похідних адамantanу. Одержання 1-фенілаадамantanу цим способом повністю вирішує проблему промислового виробництва нового антимікробного та фунгіцидного препарату 1-адамантил-4-(1'-амінобутил)бензолу гідрохлориду.

Простота виконання цих реакцій очевидна і економічно вигідна, позаяк використовуються дешеві та доступні каталізатори - сірчана кислота та сульфовмістні полімерні катіоніти. В кінці синтезу після нескладної регенерації вони можуть знову застосовуватись в наступних синтезах. Переваги полімерних каталізаторів перед сірчаною кислотою полягають в тому, що з участю останньої побічний продукт - п-ди(адамантил)бензол утворюється в значних кількостях, а вихід продукту реакції є відчутно меншим ніж при застосуванні твердофазних каталізаторів. Сульфатні катіоніти між собою також відрізняються своїми каталітичними властивостями. Так нафіон є більш активнішим каталізатором внаслідок значно вищого поляризуючого впливу перфторалканової матриці на  $\text{SO}_3\text{H}$ -групу порівняно з менш електровід'ємним полістирольним ланцюгом. Це видно при співставленні мольних співвідношень 1-оксиадамantanу та твердофазних каталізаторів: нафіон - 1:0,068 - 1:0,078 та КУ-2-8 - 1:0,17 - 1:0,2.

Цей порівняльний аналіз свідчить про можливість вибору оптимальних варіантів проведення реакцій арилювання 1-оксиадамantanу при врахуванні фізико-хімічних властивостей запропонованих каталізаторів та реакційної здатності відповідних арильних похідних.