



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Российской Федерации

(19) RU (11) 2159766 (13) C1

(51) 7 C07D221/22

Статус: прекратил действие (по данным на 06.12.2004)

(14) Дата публикации: 2000.11.27

(21) Регистрационный номер заявки: 99112332/04

(22) Дата подачи заявки: 1999.06.07

(24) Дата начала действия патента: 1999.06.07

(46) Дата публикации формулы изобретения:
2000.11.27

(56) Аналоги изобретения: SU 1138022 A, 30.01.1985.
GB 1393253 A, 07.05.1975. FR 2555580 A,
31.05.1985. ЗЕФИРОВ Н.С. Конформационный
анализ бицикло[3.3.1]нонанов, Успехи химии,
1975, т.44, Вып.3, с.413-443.

(71) Имя заявителя: Тульский
государственный педагогический
университет им. Л.Н. Толстого

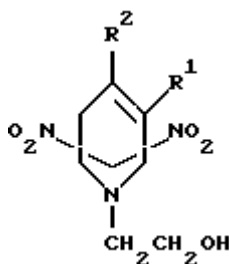
(72) Имя изобретателя: Атрощенко Ю.М.;
Никифорова Е.Г.; Шахельдян И.В.;
Гитис С.С.; Валуева Т.Н.; Субботин
В.А.; Каминский А.Я.

(73) Имя патентообладателя: Тульский
государственный педагогический
университет им. Л.Н. Толстого

(98) Адрес для переписки: 300026, г.Тула,
пр. Ленина 125, ТГПУ им. Л.Н.
Толстого, Атрощенко Ю.М.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 6(7)-R-1,5-ДИНИТРО-3-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)-3-АЗАБИЦИКЛО(3.3.1)-НОНЕНОВ-6

Изобретение относится к новому способу получения 6(7)-производных 3-(2-гидроксиэтил)-3-азабицикло[3.3.1]ноненов-6. Описывается способ получения 6(7)-R-1,5-динитро-3-(2-гидроксиэтил)-3-азабицикло[3.3.1]ноненов-6 общей формулы I



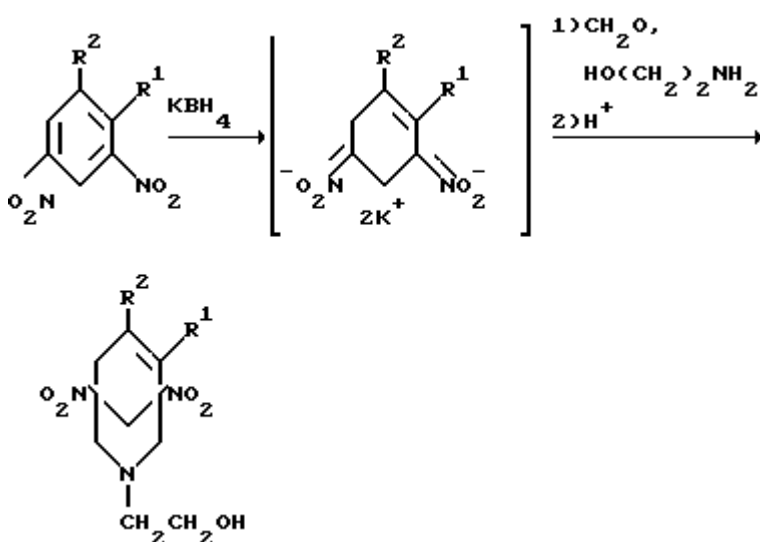
где $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$; $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{H}$; $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{H}$; $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$; $R^1 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $R^2 = \text{H}$; $R^1 = \text{COOH}$, $R^2 = \text{H}$; $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{COOH}$; $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CONH}_2$; $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CN}$; $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{COOCH}_3$; $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OCH}_3$,
состоящий в том, что исходные 1- R^1 -2,4- и 1- R^2 -3,5-динитробензолы восстанавливают с помощью KBH_4 до соответствующих дикалиевых солей 3,5-бис(аци-нитро)циклогексена-1, на которые действуют смесью формальдегида и 2-аминоэтанола по реакции Манниха с последующим подкислением реакционного раствора уксусной кислотой до pH 6. Полифункциональность полученных соединений открывает возможности широкой химической модификации заместителей и функциональных групп в них с целью улучшения их свойств.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к области органической химии, в частности способу получения производных 2-аминоэтанола, содержащих 3-азабицикло[3.3.1]нонановый фрагмент.

Производные 2-аминоэтанола широко используются как поглотители при очистке газов, сшивающие агенты в производстве полиуретанов, ускорители вулканизации (Очистка технологических газов, под ред. Т.А. Семенов и И.Л. Лейтеса, 2 изд., М.: 1977; Kirk-Othmer encyclopedia, 3 ed., v. 1, N.Y.- [a.o.], 1978, p. 944-967). С другой стороны, гетероаналоги бицикло[3.3.1]нонана являются ценными промежуточными продуктами органического синтеза, служат удобными моделями для конформационного анализа, входят в состав природных алкалоидов и находят применение в качестве биологически активных веществ (Зефиоров Н.С., Рогозина С.В. // Успехи химии, 1973, Т. 42, Вып. 3, С. 413-444; Zefirov N.S., Palylin V.A. // Topics in Stereochemistry, Vol. 20 / Ed. Ei. Eliel, S.H. Wilen, 1991, p. 171-230).

Предлагаемый способ получения производных 2-аминоэтанола, содержащих бициклононановый фрагмент, включает в себя восстановление 1- R^1 -2,4- и 1- R^2 -3,5-динитробензолов тетрагидридоборатом калия и последующую конденсацию Манниха с формальдегидом и 2-аминоэтаноном (схема)



где $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$; $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{H}$; $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{H}$; $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$; $R^1 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $R^2 = \text{H}$; $R^1 = \text{COOH}$, $R^2 = \text{H}$; $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{COOH}$; $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CONH}_2$; $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CN}$; $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{COOCH}_3$; $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OCH}_3$.

Состав и строение синтезированных 6- R^1 -7- R^2 -3-(2-гидроксиэтил)-3-азабицикло[3.3.1]нонен-6 подтверждены данными ИК и ^1H ЯМР спектроскопии, а также результатами элементного анализа.

Отличительной особенностью предлагаемого метода синтеза является введение в реакцию Манниха с формальдегидом и 2-аминоэтаноном в качестве кислотной компоненты бис(аци-нитро)циклогексенов, получаемых селективным восстановлением производных м-динитробензола действием KBH_4 .

Полифункциональность полученных соединений открывает возможности широкой химической модификации заместителей и функциональных групп в них с целью улучшения их свойств.

Сущность метода заключается в следующем. К раствору 1- R^1 -2,4- или 1- R^2 -3,5-динитробензола в смеси ТГФ- H_2O (1:1) при перемешивании и охлаждении в течение 15 мин добавляют двукратный избыток твердого KBH_4 и перемешивают еще 15 мин. Температуру реакционной смеси все время поддерживают в пределах 5-15°C. Затем приливают охлажденную смесь водных растворов формальдегида и гидрохлорида 2-аминоэтанола, взятых также в двукратном избытке, после чего реакционный раствор подкисляют ледяной уксусной кислотой до pH 6. Продукт экстрагируют дихлорэтаном, экстракт промывают водой и сушат над хлоридом кальция, после чего растворитель отгоняют в вакууме. Сырой продукт очищают, как указано в примерах.

Пример 1. 3-(2-гидроксиэтил)-6-метил-1,5-динитро-3-азабицикло-[3.3.1]-нонен-6.

К раствору 4 ммоль (0.73 г) 2,4-динитротолуола в 10 мл смеси ТГФ-Н₂О (1: 1) при перемешивании и охлаждении в течение 15 мин добавляют 16 ммоль (0.86 г) КВН₄ и перемешивают еще 15 мин.

Температуру реакционной смеси поддерживают в пределах 5-15°C. После окончания восстановления приливают охлажденный раствор 16 ммоль формальдегида (1.5 мл 30% формалина) и 8 ммоль (0.78 г) гидрохлорида 2-аминоэтанола в 20 мл воды и подкисляют ледяной уксусной кислотой до pH 6. Проводят экстракцию дихлорэтаном (3x15 мл), экстракт промывают водой, сушат над хлоридом кальция и упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (АСКГ) (элюент - толуол), затем растворяют в 15 мл этанола, добавляют немного активированного угля и через несколько минут фильтруют. Фильтрат упаривают на воздухе, выпавшие кристаллы отфильтровывают. Т. пл. 99...100°C. Выход 16%. Найдено, %: С 48.24, 48.34; Н 6.09, 6.30; N 15.89, 16.33; С₁₁Н₁₇Н₃О₅. Вычислено, %: С 48.70, Н 6.32, N 15.49.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3456, 3090, 2980, 2890, 2825, 1635, 1558, 1484, 1432, 1350, 1115, 1052. Спектр ПМР,

δ м.д.: 4.71 т, 3.05 к, 2.50...2.90 м, 1.50... 2.00 м, 1.13 ш.с.

Следующие соединения получают аналогичным образом:

3-(2-гидроксиэтил)-6-хлор-1,5-динитро-3-азабицикло-[3.3.1]-нонен-6. Т. пл. 85...86°C. Выход 19%. Найдено, %: С 41.20, 40.36; Н 4.82, 4.79; N 14.45, 14.64; Cl 12.08, 12.12. С₁₀Н₁₄ClN₃О₅. Вычислено, %: С 41.18, Н 4.84, N 14.41, Cl 12.15. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3390, 3080, 2972, 2908, 2860, 1650, 1634, 1552, 1469, 1448, 1371, 1119, 1068. Спектр ПМР, δ , м.д.: 5.06 т, 3.05 т, 2.50...3.00 м, 1.60...2.00 м, 1.90 т, 1.29 т.

3-(2-гидроксиэтил)-6-бром-1,5-динитро-3-азабицикло-[3.3.1]-нонен-6. Т. пл. 108. . . 109°C. Выход 21%. Найдено, %: С 35.59, 35.76; Н 4.22, 4.00; N 12.66, 12.56; Br 23.61, 23.69. С₁₀Н₁₄BrN₃О₅. Вычислено, %: С 35.73, Н 4.20, N 12.15, Br 23.77. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3468, 3072, 2972, 2912, 2862, 1636, 1570, 1482, 1445, 1350, 1118, 1041. Спектр ПМР, δ м.д.: 5.25 т, 3.10 т, 1.85 т, 2.50...3.00 м, 1.60...1.80 м, 1.10 ш.с.

3-(2-гидроксиэтил)-6-метокси-1,5-динитро-3-азабицикло- [3.3.1]-нонен-6. Т. пл. 94. . . 95°C. Выход 9%. Найдено, %: С 46.08, 46.29; Н 6.12, 6.16; N 15.15, 15.35; С₁₁Н₁₇Н₃О₆. Вычислено, %: С 45.99, Н 5.97, N 14.63. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3456, 3090, 3025, 2945, 2818, 2786, 1679, 1558, 1464, 1350, 1178, 1120, 1054. Спектр ПМР, δ , м.д.: 3.87 т, 3.10 т, 2.60...3.00 м, 2.75 с, 2.10т, 1.60...1.95 м.

3-(2-гидроксиэтил)-6-(2-хлорэтокси)-1,5-динитро-3-азабицикло- [3.3.1]-нонен-6. Т. пл. 81. . . 82°C. Выход 13%. Найдено, %: С 43.24, 43.34; Н 5.39, 5.30; N 12.89, 12.33, Cl 10.80, 10.99; С₁₂Н₁₈ClN₃О₆. Вычислено, %: С 42.92, Н 5.37, N 12.52, Cl 10.58. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3455, 2970, 2890, 2825, 1655, 1555, 1426, 1410, 1355. Спектр ПМР, δ , м.д.: 3.77 т, 2.60...3.20 м, 1.50... 2.10 м.

3-(2-гидроксиэтил)-6-карбокси-1,5-динитро-3-азабицикло-[3.3.1]-нонен-6. Т. пл. 183. . . 184°C (с разл). Выход 12%. Найдено, %: С 43.79, 44.46; Н 4.87, 5.27; N 14.36, 14.33; С₁₁Н₁₅Н₃О₇. Вычислено, %: С 43.86, Н 5.02, N 13.95. ИК спектр, ν , см⁻¹ 3440, 2980, 2915, 2890, 2850, 2400...2700, 1714, 1695, 1568, 1558, 1452, 1445, 1382, 1262, 1042. Спектр ПМР, δ , м.д.: 6.95 т, 4.25 ш.с., 3.45 т, 2.20...3.30 м.

Пример 2. 3-(гидроксиэтил)-7-карбамоил-1,5-динитро-3- азабицикло-[3.3.1]нонен-6.

К раствору 4 ммоль (0.84 г) 3,5- динитробензамида в 10 мл смеси ТГФ-Н₂О (1: 1) при перемешивании и охлаждении в течение 15 мин добавляют 16 ммоль (0.86 г) КВН₄ и перемешивают еще 15 мин.

Температуру реакционной смеси поддерживают в пределах 5-15°C. После окончания восстановления приливают охлажденный раствор 16 ммоль формальдегида (1.5 мл 30% формалина) и 8 ммоль (0.78 г) гидрохлорида 2- аминоэтанола в 20 мл воды и подкисляют ледяной уксусной кислотой до pH 6.

Проводят экстракцию дихлорэтаном (3x15 мл), экстракт промывают водой, сушат над хлоридом кальция и упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из смеси ацетона и дихлорэтана. Т. пл. 109...110°C. Выход 31%. Найдено, %: С 43.62, 43.58; Н 5.36, 5.15; N 19.56, 19.20; C₁₁H₁₆N₃O₄. Вычислено, %: С 44.00, Н 5.37, N 18.66. ИК спектр, ν , см⁻¹ 3428, 3350, 3212, 3070, 2969, 2912, 2830, 1652, 1623, 1552, 1478, 1465, 1455, 1350, 1130, 1078, 1062. Спектр ПМР, δ , м.д.: 6.65 ш.с., 3.35 т, 2.25 ш.с, 2.10...3.20 м.

Следующие соединения получают аналогичным образом:

3-(гидроксиэтил)-7-карбокси-1,5-динитро-3-азабицикло-[3.3.1]нонен-6. Т. пл. 151...152°C. Выход 32%. Найдено, %: С 43.85, 43.63; Н 5.14, 5.08; N 14.14, 14.25; C₁₁H₁₅N₃O₇. Вычислено, %: С 43.86, Н 5.02, N 13.95. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3450, 2958, 2898, 2870, 2825, 2400...2700, 1712, 1660, 1558, 1464, 1418, 1372, 1282, 1062. Спектр ПМР, δ , м.д.: 7.15 ш.с., 3.30 т, 3.25 ш.с., 2.10...3.20 м.

3-(гидроксиэтил)-7-циано-1,5-динитро-3-азабицикло-[3.3.1]нонен-6. Масло. Выход 30%. Найдено, %: С 46.62, 46.58; Н 5.36, 5.15; N 19.55, 19.21; C₁₁H₁₄N₄O₅. Вычислено, %: С 46.81, Н 5.00, N 19.85. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3427, 3065, 2950, 2891, 2833, 2230, 1649, 1543, 1477, 1457, 1430, 1373, 1133, 1064, 1038. Спектр ПМР, δ , м.д.: 6.40 ш.с., 3.25 т, 2.00...3.00 м.

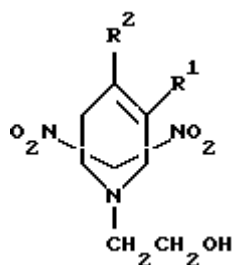
3-(гидроксиэтил)-7-метилоксикарбонил-1,5-динитро-3-азабицикло-[3.3.1]нонен-6. Масло. Выход 24%. Найдено, %: С 45.62, 45.58; Н 5.37, 5.16; N 13.56, 13.20; C₁₂H₁₇N₃O₇. Вычислено, %: С 45.71, Н 5.44, N 13.33. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3423, 3085, 2956, 2899, 2850, 1667, 1659, 1544, 1443, 1377, 1286, 1132, 1098, 1073. Спектр ПМР, δ , м.д.: 6.95 ш.с., 3.33 с, 3.17 т, 1.95... 3.05 м.

3-(гидроксиэтил)-7-метокси-1,5-динитро-3-азабицикло-[3.3.1]нонен-6. Т. пл. 80...81°C. Выход 10%. Найдено, %: С 45.64, 45.51; Н 5.36, 6.15; N 14.56, 14.22; C₁₁H₁₇N₃O₆. Вычислено, %: С 45.99, Н 5.97, N 14.63. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3320, 3110, 2988, 2960, 2910, 2850, 1668, 1555, 1468, 1452, 1435, 1370, 1242, 1152, 1124, 1048.

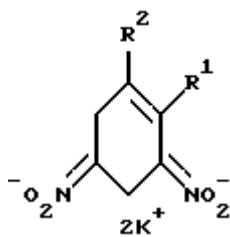
Таким образом, предлагаемый метод синтеза бициклических соединений исходя из производных м-динитробензола является новым способом получения 3-(2- гидроксиэтил)-3-азабицикло[3.3.1]нонанов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ получения 6(7)-R-1,5-динитро-3-(2-гидроксиэтил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана общей формулы I



где R¹ = CH₃, R² = H; R¹ = Cl, R² = H; R¹ = Br, R² = H; R¹ = OCH₃, R² = H; R¹ = OCH₂CH₂Cl, R² = H; R¹ = COOH, R² = H; R¹ = H, R² = COOH; R¹ = H, R² = CONH₂; R¹ = H, R² = CN; R¹ = H, R² = COOCH₃; R¹ = H, R² = OCH₃, отличающийся тем, что исходные 1-R¹-2,4- и 1-R²-3,5-динитробензолы восстанавливают с помощью KBH₄ до соответствующих дикалиевых солей 3,5-бис(ацинитро)циклогексена-1 формулы А



на которые действуют смесью формальдегида и 2-аминоэтанола по реакции Манниха, с последующим подкислением реакционного раствора уксусной кислотой до pH 6.

ИЗВЕЩЕНИЯ ОБ ИЗМЕНЕНИИ ПРАВОВОГО СТАТУСА

Код изменения правового статуса	ММ4А - Досрочное прекращение действия патентов РФ из-за неуплаты в установленный срок пошлин за поддержание патента в силе
Дата публикации бюллетеня	2002.12.20
Номер бюллетеня	35/2002
Дата прекращения действия патента	2001.06.08