



(51) МПК
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 233/08 (2006.01)
C07D 211/16 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

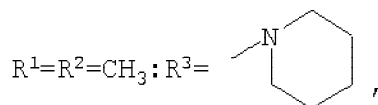
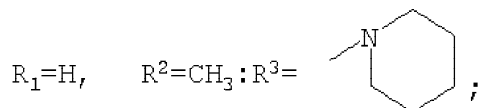
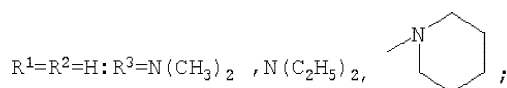
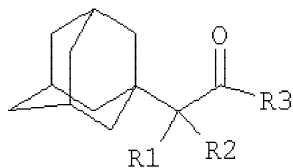
(21), (22) Заявка: 2007116404/04, 02.05.2007
 (24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 02.05.2007
 (45) Опубликовано: 10.03.2009 Бюл. № 7
 (56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: US 3352912 A, 14.11.1967. SU 1131871
 A, 30.12.1984. RU 2147573 C1, 20.04.200. WO
 2006/010362 A1, 02.02.2006.

Адрес для переписки:
 400131, г.Волгоград, пр-кт Ленина, 28,
 ВолгГТУ, Нач.отдела интеллектуальной
 собственности Н.Н.Кондратьевой

(72) Автор(ы):
 Бутов Геннадий Михайлович (RU),
 Мохов Владимир Михайлович (RU)
 (73) Патентообладатель(и):
 Государственное образовательное учреждение
 высшего профессионального образования
 Волгоградский государственный технический
 университет (ВолгГТУ) (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N,N-ДИАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ АДАМАНТИЛАЛКИЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

(57) Реферат:
 Изобретение относится к химии производных адамантана, а именно к новому способу получения N,N-диалкилзамещенных амидов адамантилалкилкарбоновых кислот общей формулы



которые могут представлять интерес в качестве полупродуктов в синтезе некоторых биологически активных веществ, обладающих противовирусной активностью. Способ заключается во взаимодействии производного адамантана с диалкиламидами карбоновых кислот, в котором в качестве производного адамантана используют 1,3-дегидроадамантан, а в качестве диалкиламидами карбоновых кислот используют N,N-диметилацетамид, N,N-диэтилацетамид, N-ацетилпиперидин, N-пропионилпиперидин, N-(2-метил)пропионилпиперидин, и процесс протекает при мольных соотношениях реагентов, равных соответственно 1:2-3, в среде исходных диалкиламидами карбоновых кислот при температуре 120-130°C в течение 5-6 часов. Техническим результатом является разработка альтернативного метода получения соединений заявляемой структурной формулы и исключение стадии получения адамантилалкилкарбоновых кислот.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07C 231/12 (2006.01)*C07C 233/08* (2006.01)*C07D 211/16* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007116404/04, 02.05.2007**(24) Effective date for property rights: **02.05.2007**(45) Date of publication: **10.03.2009 Bull. 7**

Mail address:

**400131, g.Volgograd, pr-kt Lenina, 28,
VolgGTU, Nach.otdela intellektual'noj
sobstvennosti N.N.Kondrat'evoj**

(72) Inventor(s):

Butov Gennadij Mikhajlovich (RU),**Mokhov Vladimir Mikhajlovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

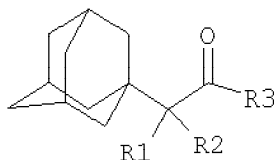
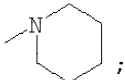
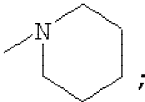
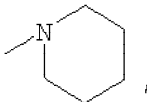
**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovaniya
Volgogradskij gosudarstvennyj tekhnicheskij
universitet (VolgGTU) (RU)**

(54) **METHOD OF OBTAINING N,N-DIALKYL-SUBSTITUTED AMIDES OF ADAMANTYLALKYLCARBOXYLIC ACIDS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention concerns chemistry of adamantane derivatives, particularly new method of obtaining N,N-dialkyl-substituted amides of adamantylalkylcarboxylic acids of the general formula

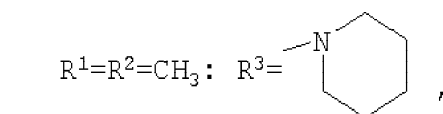
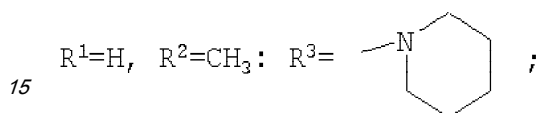
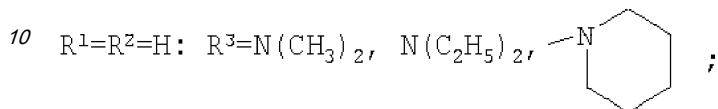
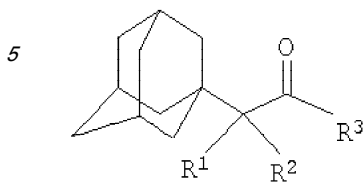

 $R^1=R^2=H; R^3=N(CH_3)_2, N(C_2H_5)_2,$

 $R_1=H, R^2=CH_3; R^3=$

 $R^1=R^2=CH_3; R^3=$

 which can

be of interest as semiproducts in synthesis of some bioactive substances with antivirus effect. Method involves interaction of adamantane derivative with carboxylic acid dialkylamide, where 1,3-dehydroadamantane is used as adamantane derivative, and N,N-dimethylacetamide, N,N-diethylacetamide, N-acethylpiperidine, N-propionylpiperidine, N-(2-methyl)propionylpiperidine are used as carboxylic acid dialkylamides, and process runs at reagent mol ratio of 1:2-3 respectively, in original carboxylic acid dialkylamide medium at 120-130°C for 5-6 hours.

EFFECT: alternative method of obtaining compounds of the claimed structural formula, with omitted stage of obtaining adamantylalkylcarboxylic acids.

5 ex

Изобретение относится к химии производных адамантана, а именно к новому способу получения N,N-диалкилзамещенных амидов адамантилалкилкарбоновых кислот общей формулы



которые могут представлять интерес в качестве полупродуктов в синтезе некоторых биологически активных веществ.

Известна реакция 1,3-дегидроадамантана с карбоновыми кислотами [Pincock R.E., Torupka E.J. Tetracyclo[3.3.1.1^{3,7}.0^{1,3}] decane a highly reactive 1,3-dehydroderivative of adamantane. // J. Am. Chem. Soc. - 1969. - v.91. - №16. - pp.4593-4599.]. Однако этот метод не приводит к получению веществ заявляемой структурной формулы.

Известна реакция 1,3-дегидроадамантана с анилином в присутствии гидрохлорида анилина. При этом образуется смесь N-адамантил-1-анилина и 4-адамантил-1-анилина в соотношении 4:1 [Когай Б.Е., Соколенко В.А. Реакции [3.3.1.]пропеллана (1,3-дегидроадамантана) с N-Н- и С-Н-кислотами. // Химия органических полиэдранов: Тез. докл. научн. конф., Волгоград, 1981 г./ ВолгПИ. - Волгоград, 1981. - С.73].

В данном способе используется катализатор, образуется смесь продуктов N и С-адамантирования, кроме того, данным способом не получены соединения заявляемой структурной формулы.

Известна реакция 1,3-дегидроадамантана с аминами [Патент РФ №2147573, С07С 209/60, С07С 211/38, С07С 225/20, С07D 295/033, С07D 209/50, С07D 207/408, С07D 207/167. Оpubл. 20.04.2000]. Также изучена реакция 1,3-дегидроадамантана с незамещенными амидами карбоновых кислот [Взаимодействие 1,3-дегидроадамантана с алифатическими аминами и амидами карбоновых кислот./ Бутов Г.М., Мохов В.М. // Химия и технология элементарорганических мономеров и полимерных материалов: Известия Волгоградского государственного технического университета / ВолгГТУ. - Волгоград, 2006. - С.21-24.] При этом образуются производные 1-адамантиламина или N-адамантилированные амиды карбоновых кислот, и данным способом невозможно получить соединения заявляемой структурной формулы.

Наиболее близким к предполагаемому изобретению является способ получения соединений близкой структуры по реакции производного адамантана с аммиаком, анилином или N-алкиламинами (N-метиламином), причем в качестве производного адамантана выступает хлорангидрид адамантилуксусной кислоты [Sasaki Tadashi, Eguchi Shoji, Toru Takeshi. Synthesis of adamantane derivatives from adamantylacetic acid / Bull.Chem. Soc. Japan, 1968, 41, №1, p.233-240 (англ.); Пат.США №3352912, Кл. 260-563, опубл. 14.11.67].

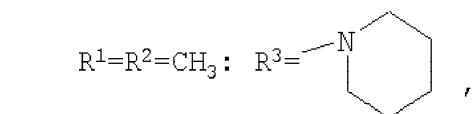
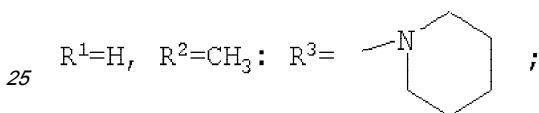
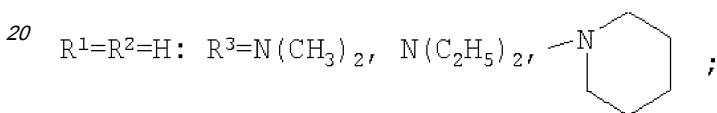
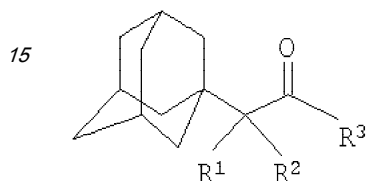
Недостатком данного метода является то, что с его помощью можно получить ограниченное количество производных адамантана, так как используются кислоты ряда

адамантиана, ассортимент которых ограничен. Получение разветвленных адамантилалкилкарбоновых кислот многостадийно и затруднительно. Кроме этого, не описано получение таким методом большинства веществ заявляемой структурной формулы.

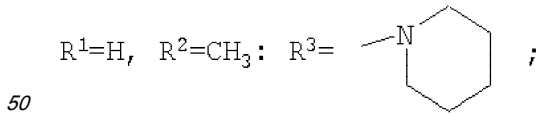
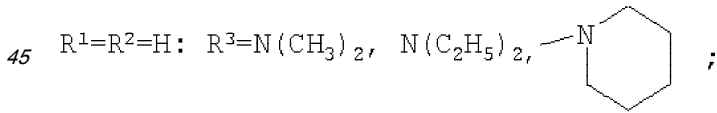
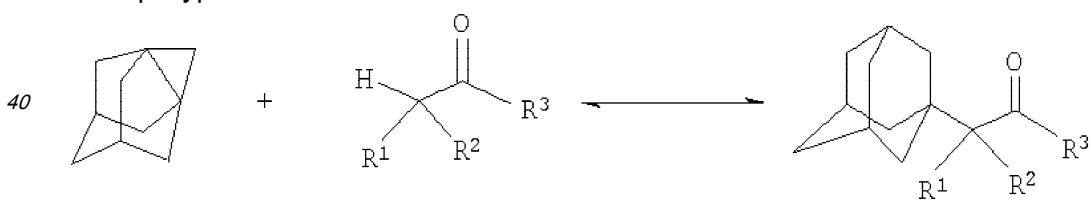
5 Задачей предлагаемого изобретения является разработка технологичного малостадийного метода синтеза N,N-диалкилзамещенных амидов адамантилалкилкарбоновых кислот, протекающего с достаточно высоким выходом по исходному 1,3-дегидроадамантану в отсутствие катализатора.

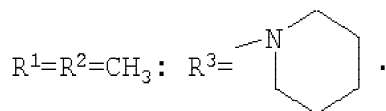
10 Техническим результатом является разработка нового метода получения соединений заявляемой структурной формулы и исключение стадии получения промежуточных адамантилалкилкарбоновых кислот.

Поставленный технический результат достигается в новом способе получения N,N-диалкилзамещенных амидов адамантилалкилкарбоновых кислот общей формулы



30 заключающемся во взаимодействии производного адамантана с диалкиламидами карбоновых кислот, причем в качестве производного адамантана используют 1,3-дегидроадамантан, а в качестве диалкиламидов карбоновых кислот используют N,N-диметилацетамид, N,N-диэтилацетамид, N-ацетилпиперидин, N-пропионилпиперидин, N-(2-метил)пропионилпиперидин и процесс протекает при мольных соотношениях реагентов, равном соответственно 1:2-3, в среде исходных диалкиламидов карбоновых кислот при температуре 120-130°C в течение 5-6 часов.





5 Сущностью метода является реакция получения N,N-диалкилзамещенных амидов адамантилалкилкарбоновых кислот по реакции присоединения к 1,3-дегидроадамантану диалкиламидами карбоновых кислот.

10 Реакция основана на ранее неизвестном свойстве 1,3-дегидроадамантана алкилировать диалкиламидами карбоновых кислот. Протекание данного взаимодействия становится возможным благодаря присутствию незначительной СН-кислотности диалкиламидами карбоновых кислот. Данная реакция не является очевидной, так как в отличие от кетонов или нитрилов карбоновых кислот протон в α -положении у карбонильной группы диалкиламидами карбоновых кислот малоподвижен и некаталитические реакции диалкиламидами как СН-кислот не характерны.

15 Разработанный способ позволяет получать достаточно широкий ряд соединений различного строения. Ограничением в выборе исходных соединений является отсутствие в молекуле диалкиламидами карбоновых кислот заместителей, содержащих группы ОН, NH, СООН и им подобных, реакционноспособных по отношению к 1,3-дегидроадамантану и его гомологам.

20 Способ осуществляется следующим образом.

25 К 2-3-кратному мольному избытку соответствующего диалкиламида карбоновой кислоты приливают раствор 1,3-дегидроадамантана в легкокипящем инертном растворителе (диэтиловый эфир), который затем удаляется из реакционной смеси отгонкой. Смесь 1,3-дегидроадамантана и диалкиламида карбоновой кислоты нагревают в течение 5-6 часов при температуре 120-130°C, после чего избыток исходного диалкиламида карбоновой кислоты отгоняют в вакууме водоструйного насоса. Полученный N,N-диалкилзамещенный амид адамантилалкилкарбоновой кислоты очищают перегонкой в вакууме. Выходы продуктов заявляемой структурной формулы составляют 50-60%.

30 Как показали проведенные исследования, оптимальным и технологичным условием проведения реакции присоединения 1,3-дегидроадамантана или его гомологов к диалкиламидам карбоновых кислот является ее осуществление в отсутствие растворителя, в среде избытка исходных диалкиламидами карбоновых кислот при мольном соотношении 1,3-дегидроадамантан : диалкиламид карбоновой кислоты=1:2-3. Меньший избыток приводил к некоторому снижению выхода целевых продуктов за счет гомополимеризации 35 1,3-дегидроадамантана или его гомологов, или его неполной конверсии. Обнаружено существенное влияние температуры на протекание реакции. Наиболее полное протекание взаимодействия происходит при 120-130°C. Превышение этой температуры приводит к снижению выхода целевых соединений за счет протекания побочной реакции полимеризации 1,3-дегидроадамантана. Снижение температуры приводит к уменьшению 40 выхода целевых соединений за счет уменьшения скорости реакции.

Установлено, что проведение реакции при продолжительности нагревания менее 5 часов сопровождается уменьшением конверсии 1,3-дегидроадамантана и снижением выхода целевых продуктов. Увеличение продолжительности взаимодействия выше 6 часов нецелесообразно, так как практически не влияет на выход целевых соединений.

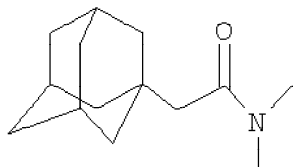
45 Строение синтезированных соединений подтверждено ЯМР ^{13}C спектроскопией, а также элементным анализом.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1.

N,N-Диметиламид 1-адамантилуксусной кислоты

50



5

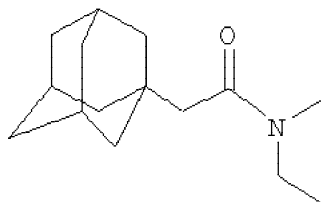
К 5.7 г (0.066 моль) N,N-диметилацетамида в атмосфере сухого азота при комнатной температуре прикапывают раствор 3 г (0.022 моль) свежеевозогнанного 1,3-дегидроадамантана (соотношение 1,3-дегидроадамантан : N,N-диметилацетамид=1:3) в 20 мл абсолютного диэтилового эфира, после чего диэтиловый эфир отгоняют, реакционную смесь выдерживают при температуре 120°C в течение 5 часов, после чего избыток N,N-диметилацетамида удаляют перегонкой, продукт перегоняют, очищают перекристаллизацией из н-гексана и получают 2.86 г (0.013 моль, 59%) N,N-диметиламида 1-адамантилуксусной кислоты, $T_{\text{кип}}=183-185^{\circ}\text{C}/10$ мм рт.ст. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.58 с (12H, адамант-1-ил), 1.89 с (3H, адамант-1-ил), 1.96 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.79, 2.96 2 с (3+3H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$). Найдено, %: С 75.78, Н 10.93, N 6.38. $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}$. Вычислено, %: С 75.97, Н 10.47, N 6.33.

10

15

Пример 2.

N,N-Диэтиламид 1-адамантилуксусной кислоты



20

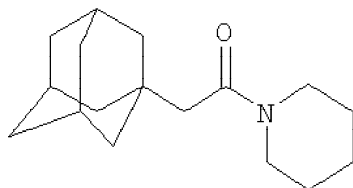
25

Аналогично к 7.6 г (0.066 моль) N,N-диэтилацетамида в атмосфере сухого азота при комнатной температуре прикапывают раствор 3 г (0.022 моль) свежеевозогнанного 1,3-дегидроадамантана в 20 мл абсолютного диэтилового эфира (соотношение 1,3-дегидроадамантан : N,N-диэтилацетамид=1:3), после чего диэтиловый эфир отгоняют, реакционную смесь выдерживают при температуре 125°C в течение 6 часов, после чего избыток N,N-диэтилацетамида удаляют перегонкой, продукт очищают перегонкой в вакууме и получают 3.29 г (0.0132 моль, 60%) N,N-диэтиламида 1-адамантилуксусной кислоты, $T_{\text{кип}}=207-209^{\circ}\text{C}/11$ мм рт.ст. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.01, 1.09 2 т (3+3H, 2 CH_3), 1.59 с (12H, адамант-1-ил), 1.91 с (3H, адамант-1-ил), 1.88 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 3.19-3.29 м (2+2H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2$). Найдено, %: С 77.11, Н 10.96, N 5.73. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}$. Вычислено, %: С 77.06, Н 10.91, N 5.62.

30

35

Пример 3. N-(1-Адамантил)ацетилпиперидин



40

Аналогично к 7.0 г (0.055 моль) N-ацетилпиперидина в атмосфере сухого азота при комнатной температуре прикапывают раствор 3 г (0.022 моль) свежеевозогнанного 1,3-дегидроадамантана в 20 мл абсолютного диэтилового эфира (соотношение 1,3-дегидроадамантан : N-ацетилпиперидин=1:2.5), после чего растворитель отгоняют, реакционную смесь выдерживают при температуре 130°C в течение 6 часов, после чего избыток N-ацетилпиперидина удаляют перегонкой, продукт очищают перегонкой в вакууме и получают 3.33 г (0.0128 моль, 58%) N-(1-адамантил)ацетилпиперидина, $T_{\text{кип}}=247-249^{\circ}\text{C}/8$ мм рт.ст. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.47, 1.56, 1.607 (5+7+6H, 6- CH_2 -адамант-1-ил, $(\text{CH}_2)_3$ пиперидин), 1.896 с (3H, $-\text{CH}_3$ -адамант-1-ил), 1.95 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 3.35, 3.41 2 т (2+2H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2$). Найдено, %: С 78.47, Н 10.57, N 5.11. $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}$. Вычислено, %: С 78.49, Н

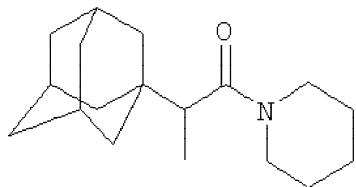
50

10.61, N 5.09.

Пример 4.

N-2-(1-Адамантил)пропионилпиперидин

5



10

К 6.2 г (0.044 моль) N-пропионилпиперидина в атмосфере сухого азота при комнатной температуре прикапывают раствор 3 г (0.022 моль) свежеевозогнанного 1,3-дегидроадамантана (соотношение 1,3-дегидроадамантан : N-пропионилпиперидин=1:2) в 10 мл абсолютного диэтилового эфира, после чего растворитель отгоняют, реакционную смесь выдерживают при температуре 125°C в течение 6 часов, после чего избыток N-

15

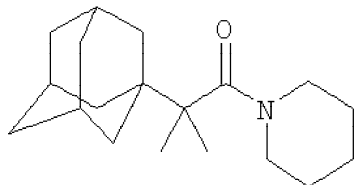
пропионилпиперидина удаляют перегонкой, продукт очищают перегонкой в вакууме и получают 3.34 г (0.0121 моль, 55%) N-2-(1-адамантил)пропионилпиперидина, $T_{\text{кип.}}=255-258^{\circ}\text{C}/9$ мм рт.ст. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.00 т (3H, CH_3), 1.41, 1.48, 1.59 (18H, 6- CH_2 -адамант-1-ил, $(\text{CH}_2)_3$ пиперидин), 1.894 с (3H, -CH-адамант-1-ил), 2.15 т (1H, $\text{CHC}(\text{O})$), 3.31, 3.54 2 т (2+2H, -N $(\text{CH}_2)_2$). Найдено, %: C 78.54, H 10.55, N 5.13. $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}$.

20

Вычислено, %: C 78.49, H 10.61, N 5.09.

Пример 5. N-(2-Метил-2-(1-адамантил))пропионилпиперидин

25



Аналогично к 6.8 г (0.044 моль) N-(2-метил)пропионилпиперидина в атмосфере сухого азота при комнатной температуре прикапывают раствор 3 г (0.022 моль)

30

свежеевозогнанного 1,3-дегидроадамантана в 15 мл абсолютного диэтилового эфира (соотношение 1,3-дегидроадамантан : N-(2-метил)пропионилпиперидин=1:2), после чего растворитель отгоняют, реакционную смесь выдерживают при температуре 130°C в течение 6 часов, после чего избыток N-(2-метил)пропионилпиперидина удаляют перегонкой, продукт очищают перегонкой в вакууме и получают 3.18 г (0.011 моль, 50%)

35

N-(2-метил-2-(1-адамантил))пропионилпиперидина, $T_{\text{кип.}}=265-268^{\circ}\text{C}/10$ мм рт.ст. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.98-1.02 т (6H, 2 CH_3), 1.48, 1.52, 1.59 (18H, 6- CH_3 -адамант-1-ил, $(\text{CH}_2)_3$ пиперидин), 1.90 с (3H, -CH-адамант-1-ил), 3.39 м (4H, -N $(\text{CH}_2)_2$). Найдено, %: C 78.87, H 10.73, N 4.85. $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}$. Вычислено, %: C 78.84, H 10.79, N 4.84.

40

Таким образом, вышеизложенные сведения свидетельствуют о выполнении при использовании заявленного изобретения следующей совокупности условий:

- средство, воплощающее заявленное изобретение при его осуществлении, предназначено для применения в различных отраслях промышленности;

- для заявленного изобретения в том виде, как оно охарактеризовано в независимом пункте нижеизложенной формулы изобретения, подтверждена возможность его осуществления с помощью вышеописанных в заявке или известных до даты приоритета средств и методов;

45

- средство, воплощающее заявленное изобретение, при его осуществлении способно обеспечить достижение технического результата.

50

Следовательно, заявленное изобретение соответствует требованию "промышленная применимость".

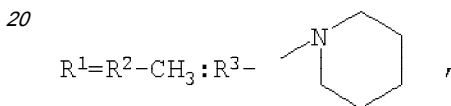
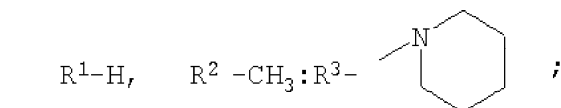
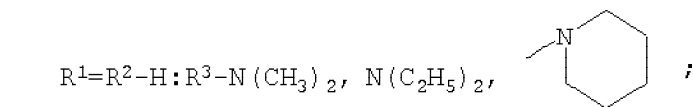
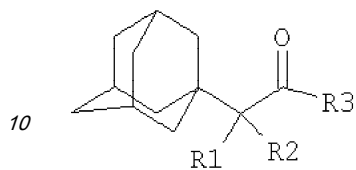
Выводы

Разработан новый малостадийный способ получения N,N-диалкилзамещенных амидов адамантилалкилкарбоновых кислот, позволяющий получать соединения заявляемой

структурной формулы с достаточно высокими выходами. Структура полученных соединений подтверждена ЯМР ¹H-спектроскопией и элементным анализом.

Формула изобретения

5 Способ получения N,N-диалкилзамещенных амидов адамантилаалкилкарбоновых кислот общей формулы



25 заключающийся во взаимодействии производного адамантана с диалкиламидами карбоновых кислот, отличающийся тем, что в качестве производного адамантана используют 1,3-дегидроадамантан, а в качестве диалкиламидов карбоновых кислот используют N,N-диметилацетамид, N,N-диэтилацетамид, N-ацетилпиперидин, N-пропионилпиперидин, N-(2-метил)пропионилпиперидин, и процесс протекает при мольных соотношениях реагентов, равных соответственно 1:2-3, в среде исходных диалкиламидов карбоновых кислот при температуре 120-130°C в течение 5-6 ч.

30

35

40

45

50