



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006118749/04, 30.05.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.05.2006

(45) Опубликовано: 27.09.2007 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: DE 1910560 A, 09.10.1969. Organic
Preparations and Procedures International,
Mlinaric-Majerski, Kata et al. 1992, 24(5),
501-7. RU 2152924 C1, 20.07.2000. SU 1018361
A1, 30.04.1994. SU 254518 A1, 01.01.1969.

Адрес для переписки:

400131, г.Волгоград, пр. Ленина, 28, ВолгГТУ,
отдел интеллектуальной собственности

(72) Автор(ы):

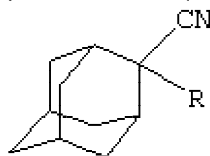
Попов Юрий Васильевич (RU),
Мохов Владимир Михайлович (RU),
Кхаммо Мишел Вениамин (RU)

(73) Патентообладатель(и):

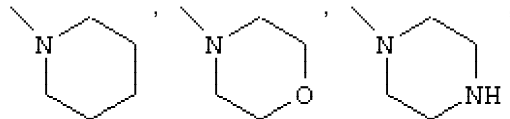
Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Волгоградский государственный технический
университет (ВолгГТУ) (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-АМИНО-2-ЦИАНОАДАМАНТАНА ИЛИ ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новому способу
получения 2-амино-2-цианоадамантана или его
производных общей формулы

R=

NH₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂C₆H₅, -NHNHC₆H₃(NO₂)₂, -NHNH₂, -NHNHC₆H₅, -NHCH₂CH₂NH₂.

закключающемуся во взаимодействии 2-
гидрокси-2-цианоадамантана с аммиаком или его
производными из ряда: пиперидин, морфолин,
пиперазин, 1,2-диаминоэтан, моноэтаноламин,
бензиламин, гидразин, фенилгидразин, 2,4-
динитрофенилгидразин в среде технического
этанол при мольных соотношениях реагентов,
равном соответственно 1:2.35-4, при температуре
20-80°C в течение 8-72 часов. Техническим
результатом является расширение ассортимента
производных адамантана, а именно полупродуктов
в синтезе вероятных биологически активных
соединений, разработка метода синтеза новых
производных адамантана с высоким выходом.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 295/033 (2006.01)*C07C 255/58* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006118749/04, 30.05.2006**(24) Effective date for property rights: **30.05.2006**(45) Date of publication: **27.09.2007 Bull. 27**

Mail address:

**400131, g.Volgograd, pr. Lenina, 28, VolgGTU,
otdel intellektual'noj sobstvennosti**

(72) Inventor(s):

**Popov Jurij Vasil'evich (RU),
Mokhov Vladimir Mikhajlovich (RU),
Kkhammo Mishel Veniamin (RU)**

(73) Proprietor(s):

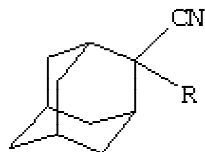
**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovanija
Volgogradskij gosudarstvennyj tekhnicheskij
universitet (VolgGTU) (RU)**

(54) **METHOD FOR PRODUCTION OF 2-AMINO-2-CYANOADAMANTANE OR DERIVATIVES THEREOF**

(57) Abstract:

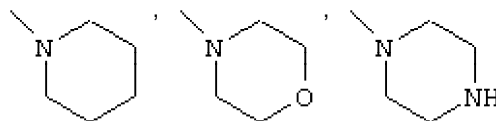
FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to new method for production of compounds of general formula



R=-

NH₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂C₆H₅, -NHNHC₆H₃(NO₂)₂, -NHNH₂, -NHNHC₆H₅, -NHCH₂CH₂NH₂.

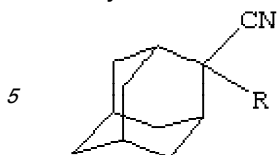


Claimed method includes interaction of 2-hydroxy-2-cyanoadamantane with ammonia or derivatives thereof such as piperidine, piperazine, 1,2-diaminoethane, etc, in ethanol medium, at 20-80°C for 8-72 h.

EFFECT: enhanced assortment of adamantane derivatives useful as synthetic intermediates for bioactive compounds, method of increased yield.

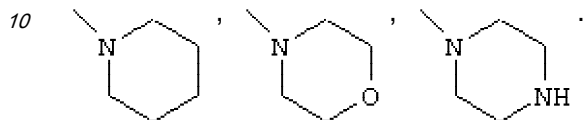
1 cl, 10 ex

Изобретение относится к химии производных адамантана, а именно к новому способу получения 2-амино-2-цианоадамантана и его производных общей формулы



R=-

NH_2 , $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NHNHC}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHNHC}_6\text{H}_5$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.



15 которые представляют собой полупродукты в синтезе вероятных биологически активных веществ. В литературе сведения о методах получения соединений заявляемой формулы отсутствуют.

Наиболее близким к предлагаемому изобретению является способ получения аминокислоты, причем исходным соединением является диэтилкетон, который вводят в реакцию с цианистым натрием в присутствии хлористого аммония с получением циангидрина кетона, который по реакции с концентрированным гидроксидом аммония в среде метанола при 60°C или с метанольным раствором аммиака и при небольшом давлении превращается в нитрил α -аминодиэтиламиноуксусной кислоты [Robert E. Steiger. Organic synthesis, CV3, 66. Tiemann and Friedländer, Ber., 14, 1973 (1881)].

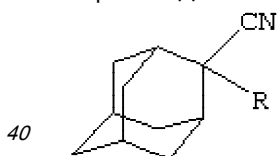
Данный метод не приводит к получению веществ заявляемой структурной формулы.

25 Кроме этого, среди недостатков этого метода можно отметить использование метанола и токсичного цианистого натрия.

Задачей предлагаемого изобретения является разработка технологичного малостадийного метода синтеза 2-амино-2-цианоадамантана или его производных различного строения, протекающего с высоким выходом по исходному 2-гидрокси-2-цианоадамантану.

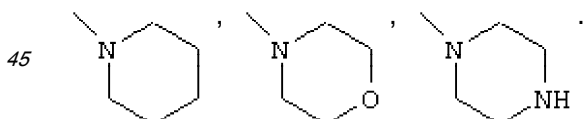
30 Техническим результатом является расширение ассортимента производных адамантана, а именно полупродуктов в синтезе вероятных биологически активных соединений, разработка метода синтеза новых производных адамантана с высоким выходом.

35 Поставленный технический результат достигается в новом способе получения 2-амино-2-цианоадамантана или его производных общей формулы



R=-

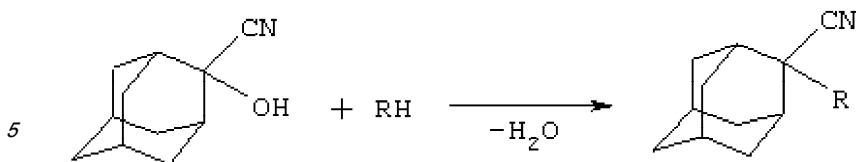
NH_2 , $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NHNHC}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHNHC}_6\text{H}_5$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.



50 путем взаимодействия 2-гидрокси-2-цианоадамантана с аммиаком или его производными из ряда: пиперидин, морфолин, пиперазин, 1,2-диаминоэтан, моноэтаноламин, бензиламин, гидразин, фенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин в среде технического этанола при мольных соотношениях реагентов, равном 1:2.35-4 соответственно, при температуре $20-80^\circ\text{C}$ в течение 8-72 часов.

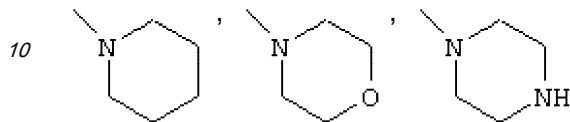
Сущностью метода является реакция получения 2-амино-2-цианоадамантана или его

производных по реакции 2-гидрокси-2-цианоадамантана с аммиаком или его производными



R=-

NH_2 , $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NHNHC}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHNHC}_6\text{H}_5$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.



Способ осуществляется следующим образом.

Смесь 2-гидрокси-2-цианоадамантана и аммиака или его производных из ряда:

15 пиперидин, морфолин, пиперазин, 1,2-диаминоэтан, моноэтаноламин, бензиламин, гидразин, фенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин в соотношении 1:2.35-4 в среде технического этанола запаивают в ампулу или нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 8 часов или выдерживают 24-72 часа при комнатной температуре. По окончании реакции этанол, воду и непрореагировавший аммиак или его

20 производное удаляют в вакууме водоструйного насоса. После перегонки в вакууме или перекристаллизации из этанола получают соответствующие 2-амино-2-цианоадамантан или его производные. Выход данных продуктов составляет 55-76%.

Как показали проведенные исследования, наиболее удобным способом проведения реакции является ее осуществление в среде технического этанола в присутствии 2.35-4-х

25 кратного избытка аммиака или его производного. Меньший избыток приводил к некоторому снижению выхода целевых продуктов за счет неполной конверсии 2-гидрокси-2-цианоадамантана, в случае использования в качестве производных аммиака диаминов - к возможному образованию побочных продуктов дизамещения. Дальнейшее увеличение избытка аммиака или его производного не влияло на выход целевых продуктов и являлось нецелесообразным. Возможно проведение реакции как при кипячении реакционной смеси при 78-80°C в течение 8 часов, так и выдерживание реакционной смеси при комнатной

30 температуре (20°C) в течение 8-72 часов.

Определено, что низкоосновные производные аммиака, такие как производные анилина, в том числе 4-толуидин и N-этиланилин, не взаимодействуют с 2-гидрокси-2-

35 цианоадамантаном даже при длительном кипячении, что накладывает ограничения на выбор исходных реагентов.

Обнаружено, что такие производные аммиака, как трет.-бутиламин, диэтиламин, дибутиламин, также не вступают в реакцию с 2-гидрокси-2-цианоадамантаном или образуют продукты с незначительным выходом, что может объясняться стерическими

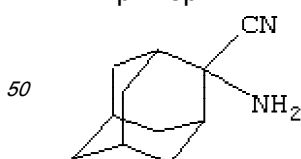
40 препятствиями, создаваемыми заместителями у аминогруппы. С другой стороны, пиперидин, морфолин и пиперазин, имеющие у аминогруппы заместители, связанные в цикл и не допускающие свободного вращения алкильных групп у атома азота, реагируют с 2-гидрокси-2-цианоадамантаном, образуя целевые продукты.

Строение синтезированных соединений подтверждено ЯМР¹H-спектроскопией и элементным анализом.

45

Изобретение иллюстрируется следующими примерами:

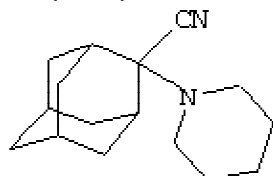
Пример 1



2-Амино-2-цианоадамантан

2 г (0.0113 моль) 2-гидрокси-2-цианоадамантана, 4 мл (0.235 моль) 25% раствора водного аммиака (мольное соотношение 1:3), 20 мл технического этанола нагревают в запаянной стеклянной ампуле до 40°C в течение 8 часов. По окончании реакции ампулу вскрывают, спирт и аммиак удаляют в вакууме водоструйного насоса (при этом частично кристаллизуется продукт реакции), остаток сублимируют в вакууме. Получают 1.17 г (0.0067 моль) 2-амино-2-цианоадамантана, $T_{пл} > 200^\circ\text{C}$. Выход 55%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.70, 1.83, 1.87, 1.96, 2.404 5с (14H, $_{2,2}\text{-Ad}$, 2H, NH_2). Найдено, %: C 74.91, H 9.17, N 15.92, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 74.96, H 9.15, N 15.89.

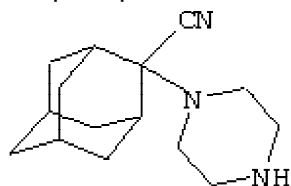
Пример 2



2-N-Пиперидино-2-цианоадамантан

1,5 г (0.0085 моль) 2-гидрокси-2-цианоадамантана, 3 г (0.035 моль) пиперидина (мольное соотношение 1:4) в 10 мл технического этанола нагревают в колбе с обратным холодильником при 78°C в течение 4 часов, после чего реакцию смесь выдерживают при комнатной температуре еще 4 часа. По окончании реакции спирт и пиперидин отгоняют, продукт перегоняют в вакууме водоструйного насоса. $T_{кип.} = 240\text{-}242^\circ\text{C}/20$ мм рт.ст. Получают 1.41 г (0.00578 моль) 2-N-пиперидино-2-цианоадамантана, выход продукта 68%. $T_{пл} = 77\text{-}78^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.35-1.45 (6H, 3 $-\text{CH}_2-$); 1.65-2.34 (14H, $_{2,2}\text{-Ad}$); 2.59 (4H, 2- CH_2N). Найдено, %: C 78.64, H 9.82, N 11.51. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 78.69, H 9.83, N 11.48.

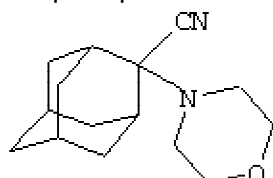
Пример 3



2-N-Пиперазино-2-цианоадамантан

1,8 г (0,0102 моль) 2-гидрокси-2-цианоадамантана, 3,5 г (0,0407 моль) пиперазина (мольное соотношение 1:4) в 10 мл технического этанола нагревают до 80°C в течение 4 часов, после чего реакцию смесь выдерживают при комнатной температуре еще 4 часа (при этом выпадает в осадок продукт реакции и избыток пиперазина). По окончании реакции спирт и пиперазин отгоняют. Продукт перегоняют в вакууме водоструйного насоса, $T_{кип.} = 259\text{-}262^\circ\text{C}/20$ мм рт.ст. Получают 1.55 г (0.0063 моль) 2-N-пиперазино-2-цианоадамантана, выход 62%. $T_{пл} = 117\text{-}118^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.67-2.35 (14H, $_{2,2}\text{-Ad}$, 1H, NH); 2.805 т (4H, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$); 2.95 т (4H, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$). Найдено, %: C 73.49, H 9.39, N 11.12. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3$. Вычислено, %: C 73.47, H 9.39, N 11.14.

Пример 4

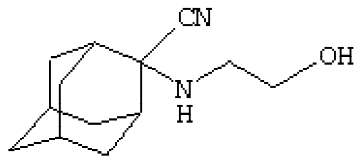


2-N-Морфолино-2-цианоадамантан

5 г (0,0282 моль) 2-гидрокси-2-цианоадамантана, 8 г (0,092 моль) осушенного морфолина (мольное соотношение 1: 3.26) в 30 мл технического этанола нагревают до 78-80°C в течение 4 часов. После чего реакцию смесь выдерживают при комнатной температуре 4 часа. По окончании реакции спирт и морфолин отгоняют, продукт

перегоняют в вакууме водоструйного насоса. $T_{\text{кип}}=249-250^{\circ}\text{C}/20$ мм рт.ст. Получают 5.27 г (0.0214 моль) 2-N-морфолино-2-цианоадамантана, выход 76%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.35-2.20 (14H, $_{2,2}\text{-Ad}$); 2.58 т (4H, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 3.72 т (4H, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$). Найдено, %: С 73.20, Н 8.92, N 11.42. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 73.17, Н 8.94, N 11.38.

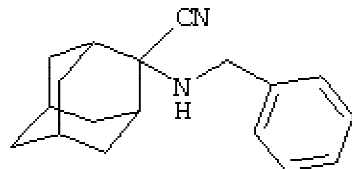
5 Пример 5



10 2-(β -Гидроксиэтиламино)-2-цианоадамантан

4,5 г (0,025 моль) 2-гидрокси-2-цианоадамантана, 6.1 г (0,1 моль) моноэтаноламина (мольное соотношение 1:4) в 25 мл технического этанола нагревают до $78-80^{\circ}\text{C}$ в течение 4 часов, после чего реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре еще 4 часа. По окончании реакции спирт и морфолин отгоняют. Продукт перегоняют в вакууме водоструйного насоса. $T_{\text{кип}}=278-280^{\circ}\text{C}/12$ мм рт.ст. Получают 3.854 г (0.0175 моль) 2-(β -гидроксиэтиламино)-2-цианоадамантана, выход 70%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.21 с (1H, NH); 1.45-2.25 (14H, $_{2,2}\text{-Ad}$); 2.67 с (1H, OH); 2.99 с (2H, CH_2N), 3.58 т (2H, CH_2O). Найдено, %: С 70.89, Н 9.08, N 12.71. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.91, Н 9.09, N 12.73.

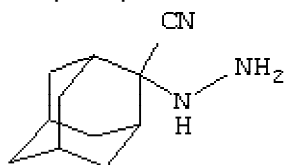
25 Пример 6



25 2-Бензиламино-2-цианоадамантан

30 Смешивают при комнатной температуре 3 г (0.017 моль) 2-гидрокси-2-цианоадамантана, 4.5 г (0.042 моль) бензиламина (мольное соотношение 1:2.5) и 25 мл технического этанола до полного растворения и оставляют реакционную смесь на 24-48 ч при комнатной температуре (20°C). Из реакционной смеси кристаллизуется продукт реакции в виде светло-желтых кристаллов, которые отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного этанола. Получают 3.46 г (0.013 моль) 2-бензиламино-2-цианоадамантана, выход 75%. $T_{\text{пл}}=104-105^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.11 с (1H, NH); 1.43 -2.29 (14H, $_{2,2}\text{-Ad}$); 3.73 с (2H, CH_2); 7.11-7.28 м (5H, Ph). Найдено, %: С 81.23, Н 10.41, N 11.16. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 81.16, Н 8.32, N 10.52.

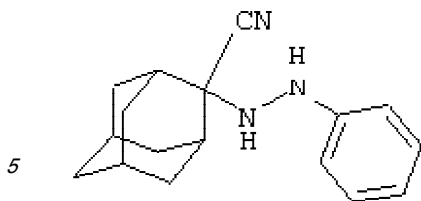
40 Пример 7



45 2-Гидразино-2-цианоадамантан

45 Смешивают 1,5 г (0.0085 моль) 2-гидрокси-2-цианоадамантана, 1.5 г (0.0255 моль) гидразина в виде гидразингидрата (мольное соотношение 1:3) и 15 мл технического этанола до полного растворения и оставляют реакционную смесь на 72 ч при комнатной температуре (20°C). Из реакционной смеси кристаллизуется продукт реакции в виде бесцветных кристаллов, которые отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного этанола. Получают 1.15 г (0.006 моль) 2-гидразино-2-цианоадамантана, выход 70%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.44-2.50 (14H, $_{2,2}\text{-Ad}$); 2.93 с (1H, NH); 4.48 с (2H, NH_2). Найдено, %: С 69.30, Н 9.03, N 22.08. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 69.07, Н 8.96, N 21.97.

50 Пример 8

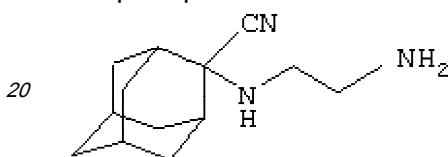


2-(1-(2-Фенил)гидразино)-2-цианоадамантан

Смешивают при комнатной температуре 1.5 г (0.0085 моль) 2-гидрокси-2-цианоадамантана, 2.16 г (0.02 моль) свежеперегнанного фенилгидразина (мольное соотношение 1: 2.35) и 25 мл технического этанола и оставляют реакционную смесь на 12-16 ч. Из реакционной смеси кристаллизуется продукт реакции в виде светло-желтых кристаллов, которые отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного этанола. Получают 1.68 г (0.0063 моль) 2-(1-(2-фенил)гидразино)-2-цианоадамантана, бесцв. кристаллы, выход 74%. $T_{пл}=152-153^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.47-2.28 (14H, $_{2,2}\text{-Ad}$); 3.48 с (1H, NH); 5.17 с (1H, NH); 6.41, 6.81, 7.04 3 м (1+2+2H, Ph). Найдено, %: C 76.39, H 7.97, N 15.69. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3$. Вычислено, %: C 76.37, H 7.92, N 15.72.

15

Пример 9

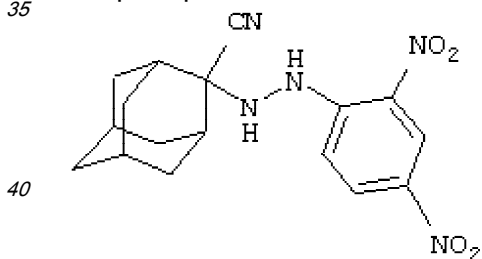


2-(β-Аминоэтил)амино-2-цианоадамантан

4,5 г (0,025 моль) 2-гидрокси-2-цианоадамантана, 5.8 г (0,1 моль) 1,2-диаминоэтана (мольное соотношение 1:4) в 30 мл технического этанола нагревают до $78-80^{\circ}\text{C}$ в течение 4 часов, после чего реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре еще 4 часа. По окончании реакции отгоняют приблизительно половину растворителя, реакционную смесь охлаждают. Продукт выпадает в осадок, образуя белые кристаллы, которые отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного этанола и получают 4.16 г (0.019 моль) 2-(β-аминоэтил)амино-2-цианоадамантана, выход 76%. Спектр ЯМР ^1H δ , м.д.: 1. 25 ш.с. (3H, NH, NH_2); 1.45-2.12 (14H, 2,2-Ad); 2.16 с (2H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 2.82 с (2H, $\text{CH}_2\text{-N}$). Найдено, %: C 71.25, H 9.56, N 19.21. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3$. Вычислено, %: C 71.23, H 9.59, N 19.18.

30

Пример 10



2-(2-(2,4-Динитрофенил)гидразино)-2-цианоадамантан

Смешивают при комнатной температуре 1.5 г (0.0085 моль) 2-гидрокси-2-цианоадамантана, 3.68 г (0.02 моль) 2,4-динитрофенилгидразина (мольное соотношение 1: 2.35) и 65 мл технического этанола (до полного растворения 2,4-динитрофенилгидразина) и реакционную смесь кипятят 8 часов. После частичной отгонки растворителя и охлаждения из реакционной смеси кристаллизуется продукт реакции в виде желто-оранжевых кристаллов, которые отфильтровывают. Получают 1.87 г (0.0054 моль) 2-(2-(2,4-динитрофенил)гидразино)-2-цианоадамантана, $T_{пл}=183-185^{\circ}\text{C}$, выход 64%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.8-2.25 (14H, $_{2,2}\text{-Ad}$); 3.13 с (1H, NH); 7.89, 8.19, 8.99 3 м (1+1+1H, C_6H_3); 11.1 с (1H, NH). Найдено, %: C 59.52, H 5.54, N 16.29. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 59.48, H 5.54, N 16.33.

45

50

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;

5 - 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;

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

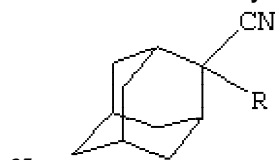
Следовательно, заявленное изобретение соответствует требованию "промышленная применимость".

Выводы

15 Разработан технологически малостадийный метод синтеза 2-амино-2-цианоадамантана или его производных, позволяющий получать широкий ряд соединений с высоким выходом. Структура синтезированных соединений подтверждена ЯМР¹H-спектроскопией и элементным анализом.

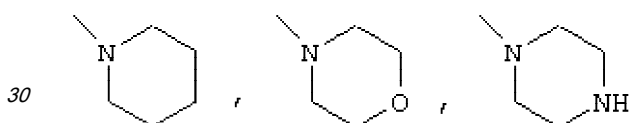
Формула изобретения

20 Способ получения 2-амино-2-цианоадамантана или его производных общей формулы



R=-

NH₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂C₆H₅, -NHNHC₆H₃(NO₂)₂, -NHNH₂, -NHNHC₆H₅, -NHCH₂CH₂NH₂,



35 заключающийся во взаимодействии 2-гидрокси-2-цианоадамантана с аммиаком или его производными из ряда: пиперидин, морфолин, пиперазин, 1,2-диаминоэтан, моноэтаноламин, бензиламин, гидразин, фенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин в среде технического этанола при мольных соотношениях реагентов, равном соответственно 1:2.35-4, при температуре 20-80°C в течение 8-72 ч.

40

45

50