



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 991949

(61) Дополнительный к патенту

(22) Заявлено 01.07.80 (21) 2753101/
/2942903/23-04

(23) Приоритет 13.04.79 (32) 14.04.78
20.10.78

(31) 44386/78; (33) Япония
129812/78

Опубликовано 23.01.83. Бюллетень № 3

Дата опубликования описания 23.01.83

(51) М. Кл.³

C 07 D 333/50
C 07 D 335/04
C 07 D 337/06
A 61 K 31/38

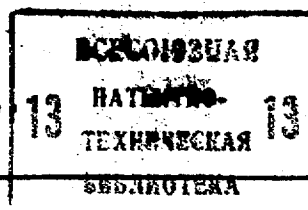
(53) УДК 547.738.
.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Юнки Кацубе, Хироми Симомура, Сан Инокума и Ахихико Сугие
(Япония)

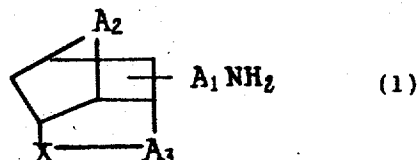
(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Сумитомо Кемикал Компани Лимитед"
(Япония)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Изобретение относится к способу получения не описанных в литературе трициклических соединений общей формулы



где A_1 - простая связь или алкиленовая группа с 1-5 атомами углерода, находящаяся в положении 2 или 3;

A_2 - алкиленовая группа с 1-4 атомами углерода;

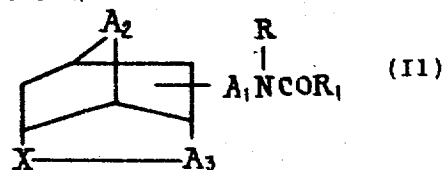
A_3 - простая связь или алкиленовая группа с 1-3 атомами углерода;

X - группа $-OCH_2-$, $-SCH_2-$ или $-OC(=O)-$, обладающих фармакологической активностью.

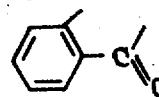
Известен способ получения первичных аминов, заключающийся в том, что N-карбалкоклизамещенные амины или N-замещенный фталимид подвергают взаимодействию со щелочью или гидразингидратом с последующим гидролизом [1].

Цель изобретения - разработка способа получения новых фармакологически активных трициклических соединений общей формулы I.

Поставленная цель достигается предлагаемым способом, основанным на использовании известной реакции, заключающимся в том, что соединение общей формулы



где A_1 , A_2 , A_3 и X имеют указанные значения, подвергают взаимодействию со щелочью, если R - водород и R_1 - алкоксигруппа с 1-4 атомами углерода, или с гидразингидратом, если R и R_1 вместе группа формулы



с последующим гидролизом соляной кислотой и выделением целевого продукта.

Трициклические соединения общей формулы 1 обладают противовирусной активностью в сочетании с низкой токсичностью.

Пример 1. В раствор 21,5 г диэтилметиленималоната в 200 мл бензола добавляют при комнатной температуре 9,8 г циклопентадиена. Реакционную массу перемешивают при той же температуре в течение часа. После выпаривания растворителя перегонкой остатка получают 11,8 г 2,2-бис-этоксикарбонил-5-норборнена. Т.кип. продукта при 0,2 мм рт.ст. 85-90°C. ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 2970, 1740, 1460.

Повторяя ту же методику, но используя 47,3 г диэтилметиленималоната и 20 г 1,3-циклогексадиена и кипячение бензола в обратном холодильнике, получают 65 г маслянистого 2,2-этоксикарбонил-бицикло-[2,2,2]-окт-5-ена. ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 2970, 1748, 1450.

Следуя той же процедуре, но применяя 8,3 г ангидрида итаконовой кислоты и 10 г 1,3-циклогексадиена и подвергая бензол кипению с обратным холодильником, получают 10,6 г твердого экзо-2-карбокси-эндо-2-карбоксиметилангидрид-бицикло-[2,2,2]-окт-5-ена. Т.пл. 70-75°C (после перекристаллизации из гексана). ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 2950, 1850, 1780, 1240, 1030.

Следуя той же процедуре, но используя 35 г метил-альфа-цианоакрилата и 20 г циклопентадиена, получают 56 г маслянистого экзо-2-циано-эндо-2-метоксикарбонил-5-норборнена. Этот продукт содержит 10% изомера - экзо-2-метоксикарбонил-эндо-2-циано-5-норборнен. ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 2960, 2230, 1750, 1320, 1250.

Следуя той же методике, но используя метил-альфа-цианоакрилат (20 г) и 1,3-циклогексадиен (14,4 г), получают 33 г маслянистого экзо-2-циано-эндо-2-метоксикарбонил-бицикло-[2,2,2]-окт-5-ена. Продукт содержит 20% изомера - экзо-2-метоксикарбонил-эндо-2-циано-бицикло-[2,2,2]-окт-5-ен. ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 2950, 2250, 1750, 1440, 1270, 1260, 1080.

Пример 2. В течение 24 ч при комнатной температуре перемешивают смесь 12 мл метилового спирта, 12 мл 10%-ной водной гидроокиси натрия, 12 мл тетрагидрофурана и 2,33 г 2,2-бис-этоксикарбонил-5-норборнена, а затем эту смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой, подкисляют 10%-ной соляной кислотой и экстрагируют серным эфиром. Экстракты промывают водой и сушат. После удаления растворителя

получают 1,63 г маслянистого 2,2-дикарбокси-5-норборнена. ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 2990, 1710, 1340.

Следуя той же методике и используя в качестве исходных реагентов продукты по примеру 1, получают следующие соединения: 2,2-Дикарбокси-бицикло-[2,2,2]-окт-5-ен, маслянистое вещество. ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 2990, 1710, 1350. Экзо-2-циано-эндо-2-карбокси-5-норборнен, маслянистое вещество. ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 2980, 2600, 2240, 1720. Экзо-2-циано-эндо-2-карбокси-дицикло-[2,2,2]-окт-5-ен, т.пл. 129-130°C. ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 2980, 2230, 1700.

Пример 3. 1,63 г 2,2-дикарбокси-5-норборнена растворяют при нагреве в 0,5 н. растворе бикарбоната натрия (60 мл). После охлаждения до комнатной температуры добавляют раствор йода (2,54 г) и йодистого калия (5,08 г) в 30 мл воды. Смесь выдерживают в темноте в течение 24 ч, затем фильтруют, фильтрат подкисляют разбавленной соляной кислотой и обрабатывают тиосульфатом натрия до исчезновения окраски йода. Затем экстрагируют серным эфиром, экстракт промывают насыщенным раствором хлористого натрия и сушат.

После удаления растворителя получают вещество, которое перекристаллизовывают из бензола, получают 1,8 г экзо-9-йодо-5-окса-4-оксо-3-карбоксибрендана. Т.пл. продукта 171-172°C. ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 2950, 1780, 1740, 1480.

Следуя той же процедуре и используя в качестве исходных реагентов продукты по примеру 2, получают следующие соединения: экзо-10-йодо-5-окса-4-оксо-3-карбоксиизотвистан, твердое вещество с т.пл. 193-200°C (после перекристаллизации из бензола). ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 2950, 1780, 1710, 1380. Экзо-9-йодо-5-окса-4-оксо-3-цианобрендан с т.пл. 192-193,5°C (после перекристаллизации из бензола). ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 2250, 1780, 1100. Экзо-10-йодо-4-окса-4-оксо-3-цианоизотвистан с т.пл. 178-179°C (после перекристаллизации из бензола - серного эфира). ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 2250, 1790.

Следуя той же методике и используя в качестве исходных реагентов те соединения, которые получают в соответствии с методикой примера 1, готовят следующие соединения: экзо-11-йодо-6-окса-5-оксо-3-карбоксилгомоизотвистан с т.пл. 205-210°C (после перекристаллизации из серного эфира). ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 1720, 1340, 1300. Экзо-10-йодо-5-окса-4-оксо-эндо-2-карбоксиизотвис-

тан с т.пл. 191-193°C. ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 1790, 1780, 1730, 1710.

П р и м е р 4. В течение 3 ч кипятят с обратным холодильником смесь 1,0 г экзо-9-йодо-5-окса-4-оксо-3-карбоксібрендана и 20 мл хлористого тионила. Реакционную смесь выпаривают досуха, добавляют к остатку 20 мл бензола и выпаривают для удаления хлористого тионила. В раствор полученного хлорангидрида кислоты в ацетоне (20 мл) добавляют 0,232 г азида натрия при охлаждении. Реакционную массу перемешивают 24 ч при комнатной температуре. После выпаривания растворителя остаток растворяют в 50 мл сухого этилового спирта и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После выпаривания растворителя остаток экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают водой и сушат. Выпариванием растворителя получают твердое вещество, которое после перекристаллизации из бензола дает 0,85 г экзо-9-йодо-5-окса-4-оксо-3-этоксикарбониламинобрендана с т.пл. 165-167°C. ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3320, 2990, 1800, 1680.

Следуя той же методике и используя в качестве исходных реагентов продукты, синтезированные в соответствии с методикой примера 3, получают следующие соединения: экзо-10-йодо-5-окса-4-оксо-этоксикарбонил-аминоизотвистан. ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 3350, 1800, 1730-1700, 1540-1510. Экзо-10-йодо-5-окса-4-оксо-эндо-2-этоксикарбониламиноизотвистан с т.пл. 158-159°C (после перекристаллизации из смеси этилового эфира уксусной кислоты - н-гексана). ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 3300, 1800, 1680, 1550. Экзо-11-йодо-6-окса-5-оксо-3-этоксикарбониламиноизоизотвистан (18,4 г) с т.пл. 139-140°C. ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 3300, 1720, 1530. Экзо-10-йодо-6-окса-5-оксо-3-этоксикарбониламиногомобрендан с т.пл. 112-114,5°C. ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 3350, 1730 - 1700, 1750.

П р и м е р 5. В раствор 4 г 5-окса-3-карбоксібрендана, 3,1 г триэтиламина в сухом ацетоне (50 мл) добавляют при перемешивании и температуре -20°C в течение часа 3,1 г этилового эфира хлоругольной кислоты. В реакционную смесь в течение часа при -20°C добавляют 2,02 г азида натрия в 10 мл воды. После нагревания до комнатной температуры реакционную смесь экстрагируют бензолом и сушат. После выпаривания растворителя остаток растворяют в сухом этиловом спирте (150 мл) и кипятят в течение 3 ч. Затем растворитель удаляют и после хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюирующего растворителя хлороформ, получают 4,3 г 5-окса-3-

-этоксикарбониламинобрендана в виде маслянистого продукта. ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 3300, 2950, 1700, 1530.

Аналогично получают следующие соединения: 5-окса-3-этоксикарбонил-аминоизотвистан, маслянистое вещество. ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 3300, 2950, 1700, 1530. 6-Окса-3-этоксикарбониламиногомобрендан, маслянистое вещество. ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 3330, 2950, 2070, 1700. 6-Окса-экзо-2-этоксикарбониламиногомобрендан, маслянистое вещество. ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 3340, 2960, 1720, 1540. Эндо-2-метоксикарбонил-эндо-3-этоксикарбониламино-5-норборнен, маслянистое вещество. ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 3400, 3000, 1720, 1520.

Эндо-2-метоксикарбонил-эндо-3-этоксикарбониламино-бицикло [2,2,2] -окт-5-ен с т.пл. 63-64°C. ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 3370, 1730, 1710, 1520. Эндо-5-этоксикарбониламино-эндо-9-этоксикарбонилтрицикло-[3,2,2,2,0^{2,4}]-нон-6-ен, маслянистое вещество. ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 3430, 1730, 1510, 1170.

П р и м е р 6. В раствор 4,5 г экзо-9-йодо-5-окса-4-оксо-5-этоксикарбониламинобрендана и 50 мг азобис-изобутиронитрила в 100 мл сухого тетрагидрофурана добавляют 4,5 г гидрида три-н-бутилолова в 50 мл сухого серного эфира. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После выпаривания растворителя остаток выгружают в 100 мл н-гексана для осаждения твердого 5-окса-4-оксо-3-этоксикарбониламинобрендана (2,8 г). Т.пл. 91-92°C (перекристаллизация из бензола - н-гексана). ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 3320, 1790, 1690, 1380.

Следуя той же методике и используя в качестве исходных веществ продукты из примера 4, синтезируют следующие соединения:

5-Окса-4-оксо-3-этоксикарбонил-аминоизотвистан с т.пл. 157-159°C (перекристаллизация из изопропилового простого эфира). ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 3330, 1700, 1710, 1540.

6-Окса-5-оксо-3-этоксикарбониламиногомобрендан с т.пл. 90,5-92,0°C (перекристаллизация из бензола - н-гексана). ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3330, 1730 - 1700, 1520, 1450.

6-Окса-5-оксо-3-этоксикарбонил-аминогомоизотвистан, т.пл. 118-120°C (перекристаллизация из бензола - н-гексана). ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 3300, 1730 - 1700.

5-Окса-4-оксо-эндо-2-этоксикарбониламиноизотвистан, т.пл. 157-159°C (перекристаллизация из изопропило-

вого простого эфира). ИК-спектр (нуйол, см^{-1}): 3300, 1760, 1700, 1540.

Следуя той же процедуре и используя в качестве исходных продукты из примера 3, получают следующие соединения:

5-Окса-4-оксо-3-цианобрендан, т.пл. 150-151°C (перекристаллизация из бензола - циклогексана). ИК-спектр (KBr, см^{-1}): 2950, 2250, 1700, 1000.

5-Окса-4-оксо-3-цианоизотвистан, т.пл. 203-205°C (перекристаллизация из бензола). ИК-спектр (KBr, см^{-1}): 2950, 2250, 1790.

6-Окса-5-оксо-3-карбоксигомобрендан с т.пл. 194,5-190,0°C (перекристаллизация из этилового эфира уксусной кислоты). ИК-спектр (нуйол, см^{-1}): 2600, 1730, 1690, 1440, 1220.

3-Окса-4-оксо-3-карбоксибрендан, т.пл. 156-158°C (перекристаллизация из этилового эфира уксусной кислоты). ИК-спектр (нуйол, см^{-1}): 1740, 1720, 1200, 1000.

3-Окса-4-оксо-3-карбоксиизотвистан, т.пл. 199,8-200,5°C (перекристаллизация из этилового эфира уксусной кислоты). ИК-спектр (нуйол, см^{-1}): 2350, 1780, 1710, 1300, 1070.

Пример 7. Этанольный раствор 1,0 г 5-окса-4-оксо-3-этоксикарбониламинобрендана добавляют к борогидриду кальция, полученному из 1,46 г сухого хлористого кальция и 0,671 г борогидрида натрия в сухом этиловом спирте, при перемешивании и при поддержании температуры, равной 2-5°C. Перемешивание продолжают при 5°C в течение 5 ч. После удаления избытка борогидрида кальция добавлением насыщенного раствора хлористого аммония концентрируют смесь до получения сиропообразного остатка, который экстрагируют хлороформом. Экстракты промывают насыщенным раствором хлористого натрия, сушат и концентрируют. Получают маслянистое вещество - эндо-5-окси-эндо-3-окси-метил-экзо-3-этоксикарбонил-аминонорборнан (0,9 г). ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3400, 1540, 1680, 1540.

Следуя той же методике, получают следующие соединения:

Эндо-5-окси-эндо-3-оксиметил-эндо-2-этоксикарбониламинонорборнан. ИК-спектр (нуйол, см^{-1}): 3430, 3350, 3250, 1700, 1520;

Маслянистый эндо-5-окси-эндо-3-оксиметил-экзо-3-этоксикарбонил-аминобицикло-[2,2,2]-октан. ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3600 - 3100, 1700, 1520;

Эндо-5-окси-эндо-3-оксиметил-эндо-2-этоксикарбониламино-бицикло-[2,2,2]-октан. ИК-спектр (нуйол, см^{-1}): 3600, 3100, 1720, 1700, 1520;

Эндо-5-окси-эндо-3-(β -оксиэтил)-экзо-3-этоксикарбониламинонорбор-

нан. ИК-спектр (нуйол, см^{-1}): 3330, 1700, 1470, 1070;

Эндо-5-окси-эндо-3-(β -оксиэтил)-экзо-3-этоксикарбониламино-бицикло-[2,2,2]-октан. ИК-спектр (нуйол, см^{-1}): 3350, 1700, 1470;

Маслянистый эндо-5-окси-эндо-3-оксиметил-эндо-2-цианометилнорборнан. ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3350, 2250, 1460, 1450, 1140, 1120, 1080.

Пример 8. К смеси 10 мл сухого бензола, 5 мл пиридина и 0,9 г эндо-5-окси-эндо-3-окси-метил-экзо-3-этоксикарбониламинонорборнана добавляют 0,997 г пара-толуолсульфонилхлорида при 0-5°C в течение часа. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем реакционную массу выгружают в смесь 100 мл хлороформа и 10%-ной соляной кислоты (50 мл). Органический слой отделяют, промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Хроматографированием на силикагеле с использованием хлороформа в качестве элюирующего растворителя получают маслянистое вещество - 5-окса-3-этоксикарбониламинобрендан (0,34 г). ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3300, 2950, 1700, 1530.

Аналогично синтезируют следующие соединения:

Маслянистый 5-окса-эндо-2-этоксикарбониламинобрендан, ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3300, 1700, 1540, 1200;

5-Окса-3-этоксикарбониламиноизотвистан, т.пл. 73-74,5°C, ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3300, 1700, 1350, 1240;

5-Окса-эндо-2-этоксикарбониламиноизотвистан, т.пл. 73-74,5°C, ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3300, 1700, 1350, 1240;

5-Окса-эндо-2-этоксикарбониламиноизотвистан, т.пл. 83-84°C. ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3320, 1720, 1840, 1260;

Маслянистый 6-окса-3-этоксикарбониламиногмомобрендан, ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3330, 2950, 2870, 1700;

Маслянистый 6-окса-3-этоксикарбониламиногмомоизотвистан, ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3350, 1700, 1540, 1260;

5-Окса-эндо-2-N,N-диэтилкарбамоилбрендан, т.пл. 57-58,5°C, ИК-спектр (KBr, см^{-1}): 2850, 1640, 1485;

Маслянистый 5-окса-3-цианобрендан, ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 2950, 2870, 2240, 1450;

Маслянистый 5-окса-эндо-2-цианометилбрендан, ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 2950, 2250, 1060, 1000;

Пример 9. В течение 7 ч кипятят с обратным холодильником смесь 40 мл 15%-ного водного раствора гидроксида калия и 1 г 5-окса-

-3-этоксикарбониламинобрендана. Затем продукт экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают рассолом, сушат и концентрируют, получают маслянистый 5-окса-3-аминобрендан (0,83 г). ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3350, 3290, 2950, 1600, 1470.

Следуя описанной методике и используя в качестве исходных реактивов продукты, синтезированные в примере 8, получают следующие соединения:

Маслянистый 5-окса-эндо-2-аминобрендан. ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3300, 3250, 1380, 1100;

Маслянистый 5-окса-3-аминоизотвистан. ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3350, 3280, 2930, 1250;

Маслянистый 5-окса-эндо-2-аминоизотвистан. ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3350, 3280, 2940, 1590, 2090;

Маслянистый 6-окса-3-аминогомобрендан. ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3350, 3280, 2950, 2870, 1600, 1480;

Маслянистый 6-окса-экзо-2-аминогобрендан, ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3350, 3280, 1590, 1390;

Маслянистый 6-окса-3-аминогизотвистан. ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3330, 3270, 2920, 1520, 1250;

Маслянистый 5-окса-эндо-2-аминотетрацикло[4,4,1⁶,0^{3,7},0^{8,10}]-ундекан. ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3390, 3250, 2950, 2870, 1120.

Пример 10. В течение 20 ч кипятят с обратным холодильником смесь 15%-ной водной гидроокиси калия (30 мл) и 5-окса-4-оксо-3-токсикарбониламинобрендана (3 г). Смесь после охлаждения подкисляют 10%-ным раствором соляной кислоты и перемешивают в течение 8 ч. Реакционную смесь подщелачивают до pH 10 водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают, сушат и концентрируют. Получают твердый 5-окса-4-оксо-3-аминобрендан, т.пл. 142-143,5°C (перекристаллизация из бензола), ИК-спектр (KBr, см^{-1}): 3370, 3300, 2950, 1750, 1300, 1220.

Пример 11. При перемешивании при комнатной температуре в течение 3 ч к смеси 637 мг ацетата ртути в 20 мл воды и 20 мл тетрагидрофурана добавляют раствор 316 мг 2,2-бис-оксиметил-5-норборнена в 10 мл тетрагидрофурана. К реакционной смеси добавляют 5,6 г гидроокиси натрия, а затем 380 мг борогидрида натрия, причем указанную операцию осуществляют при перемешивании в течение 2 ч. В результате ртуть коагулируется и выделяется в осадок. После декантирования для удаления ртути раствор концентрируют, а остаток экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают водой, сушат и выпаривают

досуша. Получают 300 мг маслянистого 5-окса-3-оксиметилбрендана.

Следуя этой методике, синтезируют следующие соединения:

Маслянистый 5-окса-3-оксиметил-изотвистан;

Маслянистый 5-окса-эндо-2-оксиметилбрендан;

Маслянистый 5-окса-эндо-2-оксиметилизотвистан;

Маслянистый 5-окса-3-цианобрендан;

Твердый 5-окса-3-цианоизотвистан;

Маслянистый 5-окса-эндо-2-этоксикарбониламинобрендан;

Твердый 5-окса-эндо-2-этоксикарбониламиноизотвистан;

Твердый 5-окса-эндо-N,N-диэтилкарбамоилбрендан;

Твердый 5-окса-эндо-2-этоксикарбониламинотетрацикло[4,4,1⁶,0^{3,7},0^{8,10}]-ундекан с т.пл. 100-102,5°C. ИК-спектр (нужол, см^{-1}): 3300, 1710, 1530;

Маслянистый 5-окса-экзо-2-(β -хлорэтил)-брендан. ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 2950, 1470, 1360, 1280, 1120;

Маслянистый 5-окса-3-оксизотвистан. ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3300, 2960, 2870, 1420, 1100, 1050.

Пример 12. Раствор 1,96 г эндо-3-(β -оксизтил)-экзо-2-метоксикарбонил-5-норборнена в 20 мл тетрагидрофурана добавляют к смеси трихлорацетата ртути, приготовленной из 2,6 г окиси ртути и 4,02 г трихлоруксусной кислоты, в 50 мл воды с перемешиванием при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь добавляют к 1 г борогидрида натрия в 80 мл 3 н. раствора гидро-

киси натрия с перемешиванием в течение 3 ч. После декантирования для удаления ртути раствор концентрируют и подкисляют 10%-ной соляной кислотой. Подкисленную смесь экстрагируют хлороформом, а хлороформенный экстракт промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток обрабатывают эфирным раствором диазометана и выпаривают. Получают маслянистый 6-окса-экзо-2-метоксикарбонилгобрендан. ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 2980, 1730, 1440.

Следуя этой методике, синтезируют маслянистый 6-окса-3-оксиметилгобрендан. ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3300, 2980, 1440.

Пример 13. К раствору 10 г 2,2-бис-этоксикарбонил-5-норборнена в 100 мл безводного тетрагидрофурана добавляют смесь 4,3 г алюмогидрида лития и 100 мл безводного тетрагидрофурана, перемешивая при этом смесь при комнатной температуре. Реакционную массу кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После удаления избытка алюмогидрида лития

получают 300 мг маслянистого 5-окса-3-оксиметилбрендана.

Следуя этой методике, синтезируют следующие соединения:

Маслянистый 5-окса-3-оксиметил-изотвистан;

Маслянистый 5-окса-эндо-2-оксиметилбрендан;

Маслянистый 5-окса-эндо-2-оксиметилизотвистан;

Маслянистый 5-окса-3-цианобрендан;

Твердый 5-окса-3-цианоизотвистан;

Маслянистый 5-окса-эндо-2-этоксикарбониламинобрендан;

Твердый 5-окса-эндо-2-этоксикарбониламиноизотвистан;

Твердый 5-окса-эндо-N,N-диэтилкарбамоилбрендан;

Твердый 5-окса-эндо-2-этоксикарбониламинотетрацикло[4,4,1⁶,0^{3,7},0^{8,10}]-ундекан с т.пл. 100-102,5°C. ИК-спектр (нужол, см^{-1}): 3300, 1710, 1530;

Маслянистый 5-окса-экзо-2-(β -хлорэтил)-брендан. ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 2950, 1470, 1360, 1280, 1120;

Маслянистый 5-окса-3-оксизотвистан. ИК-спектр (пленка, см^{-1}): 3300, 2960, 2870, 1420, 1100, 1050.

добавлением воды реакционную смесь концентрируют и получают остаток, который экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают насыщенным раствором хлористого натрия, сушат и концентрируют. Получают твердый 2,2-бис-оксиметил-5-норборнен (9,1 г) с т.пл. 108-110°C (после перекристаллизации из изопропилового спирта). ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 3300, 2950, 1020.

Следуя описанной методике, синтезируют следующие соединения:

Эндо-2,3-бис-оксиметил-5-норборнен, т.пл. 82-83°C, ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 3300-3200, 1220, 1030;

Эндо-2,3-бис-оксиметилбицикло [2,2,2]-окт-5-ен, т.пл. 94,5-95°C (перекристаллизация из бензола - Н-гексана), ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 3300-3200, 1210, 1030, 1020;

Маслянистый экзо-2-оксиметил-эндо-2-(β-оксиэтил)-5-норборнен, ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 3300, 1570, 1450, 1340, 1250, 1050;

Маслянистый 5-окса-3-оксиметил-изотвистан, ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 3300, 2950, 2970, 1450;

Экзо-2-окси-эндо-2-оксиметилбицикло [2,2,2]-окт-5-ен, т.пл. 115-116,5°C, ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 3350, 3270, 1290, 1050, 710;

Маслянистый 5-окса-3-(β-оксиэтил)-изотвистан, ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 3400, 2950, 1290, 1040.

П р и м е р 14. К смеси 30 мл безводного бензола, 13 мл пиридина и 5,0 г 5-окса-3-оксиметилбрендана добавляют 7,4 г пара-толуолсульфонилхлорида при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную массу выливают в смесь 200 мл этилового эфира уксусной кислоты и 50 мл 10%-ной соляной кислоты. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Получают твердый 5-окса-3-пара-толуолсульфонилоксиметилбрендан (6,6 г). ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 1600, 1480, 1360, 960, 860.

Следуя этой методике, получают твердый 5-окса-эндо-2-пара-толуолсульфонилоксиметилбрендан. ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 1600, 960, 860; твердый 5-окса-2-пара-толуолсульфонилоксиметилизотвистан. ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 1600, 960, 860.

П р и м е р 15. В течение 3 ч кипятят с обратным холодильником смесь 20 мл метилэтилкетона, 430 мг 5-окса-3-пара-толуолсульфонилоксиметилбрендана и 400 мг моногидрата бромистого лития и концентрируют при пониженном давлении. Остаток экстрагируют хлороформом. Хлороформенный слой промывают, сушат и концентрируют. Получают маслянистый 5-окса-

-3-бромметилбрендан (300 мг). ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 1400, 1240, 1100, 1040.

Повторяя описанную методику и используя в качестве исходных реагентов продукты, синтезированные в примере 14, получают следующие соединения: маслянистый 5-окса-эндо-2-бромметилбрендан, ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 2950, 1220, 1050, 800; маслянистый 5-окса-эндо-2-бромметилизотвистан, ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 2950, 1230, 1040.

П р и м е р 16. В течение 2,5 ч перемешивают при 150°C смесь 20 мл диметилформамида, 300 мг 5-окса-3-бромметилбрендана и 250 мг калийфталимида. После охлаждения реакционную массу выливают в смесь 50 мл хлороформа и 200 мл воды. Органический слой отделяют и промывают 5%-ным углекислым натрием и затем водой. Растворитель отгоняют, получают 300 мг твердого 5-окса-3-фталимидометилбрендана с т.пл. 135-137°C (после перекристаллизации из изопропилового спирта). ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 1770, 1730, 1610, 1430, 1400.

Повторяя ту же методику и используя в качестве исходных реагентов продукты, синтезированные в примере 15, получают следующие соединения: 5-окса-эндо-2-фталимидометилбрендан, т.пл. 123-124°C (после перекристаллизации из изопропанола), ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 1780, 1720, 1700, 1470, 1440; твердый 5-окса-эндо-2-фталимидометилизотвистан, ИК-спектр (нуйол, см⁻¹): 1780, 1720, 1470.

П р и м е р 17. В течение 10 мин нагревают с обратным холодильником смесь 300 мг 5-окса-3-фталимидометилбрендана, 2 мл этилового спирта и 100 мг моногидрата гидразина. После охлаждения добавляют 2 мл 10%-ного раствора соляной кислоты и нагревают в течение 10 мин. Смесь фильтруют для удаления осадка, фильтрат подщелачивают 10%-ной гидроокисью натрия и экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают водой, сушат и концентрируют. Получают маслянистый 5-окса-3-аминометилбрендан (100 мг). ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 3350, 3300, 1450, 1020.

Следуя той же методике и используя в качестве исходных реагентов продукты, синтезированные в примере 17, получают следующие соединения: маслянистый 5-окса-эндо-2-аминометилбрендан, ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 3300, 3250, 2950, 1100; маслянистый 5-окса-эндо-2-аминометилизотвистан, ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 3350, 3280, 2950, 1460.

П р и м е р 18. Смесь 1 г эндо-3-(β-хлорэтил)-экзо-3-метоксикарбонил-5-норборнена, 5 г ацетата калия,

1 мл уксусной кислоты и 5 мл N,N-диметилформамида нагревают при 120°C в течение 3 ч, затем выливают в смесь 50 мл бензола и 50 мл воды. Органический слой отделяют, промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Получают маслянистый 1 г эндо-3-(β -ацетоксиэтил)-экзо-2-метоксикарбонил-5-норборнен. ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 1740, 1430, 1360.

Следуя описанной методике и используя в качестве исходного реагента продукт, синтезированный в примере 11, получают маслянистый 5-окса-экзо-2-(β -ацетоксиэтил)-брендан, ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 2950, 1720, 1430, 1360.

Пример 19. Смесь 1 г эндо-3-(β -ацетоксиэтил)-экзо-2-метоксикарбонил-5-норборнена, концентрированной серной кислоты (несколько капель) и 100 мл метилового спирта перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой и экстрагируют серным эфиром. Экстракт промывают водой и сушат. После удаления растворителя получают маслянистый эндо-3-(β -оксиэтил)-экзо-2-метоксикарбонил-5-норборнен (850 мг). ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 3400, 1730, 1430, 1240.

Следуя описанной методике и используя продукт из примера 18 в качестве исходного реагента, синтезируют маслянистый 5-окса-экзо-2-(β -оксиэтил)-брендан. ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 3400, 2950, 1430, 1360, 1040.

Пример 19. К раствору 0,133 г металлического натрия в безводном этиловом спирте (8,6 мл) добавляют раствор ангидрида трицикло-[3,2,2,0^{2,4}]нонен-(6)-эндо-8,9-дикарбоновой кислоты в 5,8 мл безводного этилового спирта при перемешивании при комнатной температуре и в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой, подкисляют 10%-ной соляной кислотой и экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают водой и сушат. После удаления растворителя получают твердый эндо-8-карбоксит-эндо-9-этоксикарбонилтрицикло-[3,2,2,0^{2,4}]нонен-(6) с т.пл. 85-87°C. ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 2735, 2650, 1735, 1700, 1185.

Пример 20. К раствору 5-окса-3-аминометилизотвистана в 10 мл безводного дихлорметана добавляют 950 мл трифторуксусного ангидрида с перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем выливают в смесь 5%-ного водного раствора бикарбоната натрия и хлороформа, и органический слой промывают водой

и сушат. После удаления растворителя получают твердый 5-окса-3-N-трифторацетиламинометилизотвистан (0,9 г) с т.пл. 81,5-84°C. ИК-спектр (нульол, см⁻¹): 3350-3050, 1700.

5 Следуя описанной методике и используя 1,52 г 5-окса-3-аминоизотвистана, 2 г триэтиламина и 0,86 г ацетилхлорида, получают маслянистый 5-окса-3-N-ацетиламиноизотвистан (700 мг). ИК-спектр (нульол, см⁻¹): 3400, 2960, 1660, 1560.

10 Пример 21. В смесь 30 мл безводного бензола, 30 мл пиридина и 10 г экзо-3-циано-эндо-3-оксиметил-5-норборнена добавляют 9,2 г метансульфонилхлорида при 0-5°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную массу выливают в смесь этилацетата и 10%-ной соляной кислоты. Органический слой отделяют, промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Получают 2-экзо-циано-2-толуолсульфонилоксиметилбицикло [2,2,2]окт-5-ен.

25 Пример 22. Смесь экзо-2-циано-эндо-2-толуолсульфонилоксиметилбицикло [2,2,2]окт-5-ена, 8,24 г моногидрата бромистого лития, 50 мл N,N-диметилформамида и 50 мл диметилсульфоксида нагревают при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную массу выливают в смесь воды и серного эфира и органический слой отделяют, промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Получают маслянистый экзо-2-циано-эндо-2-бромометилбицикло [2,2,2]окт-5-ен (3,4 г). ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 3050, 2950, 2240, 1460, 1380, 1250.

40 Пример 23. При комнатной температуре в течение 5 ч перемешивают смесь экзо-2-циано-эндо-2-бромометил-бицикло [2,2,2]окт-5-ена (5,0 г) гидросульфида натрия (4,4 г), 20 мл N,N-диметилформамида и 20 мл диметилсульфоксида. Затем выливают в смесь воды и серного эфира. Органический слой отделяют, промывают, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Получают маслянистое вещество.

50 Применяя метод хроматографической очистки на силикагеле с использованием в качестве элюирующего растворителя бензола, получают маслянистый 5-тиа-3-цианоизотвистан (1,5 г). ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 2950, 2370, 2230, 1480, 1190.

Пример 24. В течение 15 мин кипятят с обратным холодильником 60 смесь 1 г 5-тиа-3-цианоизотвистана, 1,25 г 85%-ной гидроокиси калия и 4,5 мл этиленгликоля. После охлаждения реакционную массу выливают в смесь 20 мл 10%-ной соляной кислоты и бензола и экстрагируют бензолом.

Экстракт промывают, сушат и концентрируют. Получают твердый 5-тиа-3-карбоксиизотвистан (650 мг) с т.пл. 108-113°C. ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 2950, 1700, 1410, 1290, 8920.

Пример 25. К раствору 640 мг 5-тиа-3-карбоксиизотвистана, 327 мг триэтиламина в 14 мл безводного ацетона добавляют 421 г этилового эфира хлормуравьиной кислоты с перемешиванием при -20°C в течение часа. Затем в реакционную смесь добавляют 273 мг азидата натрия в 2 мл воды при -20°C в течение часа. После нагревания до комнатной температуры реакционную смесь экстрагируют бензолом и сушат. После выпаривания растворителя остаток растворяют в 100 мл безводного этилового спирта и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч.

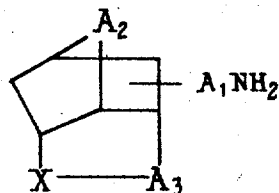
После удаления растворителя хроматографированием на силикагеле с использованием в качестве элюирующего растворителя хлороформа получают твердый 5-тиа-3-этоксикарбонил-аминоизотвистан (620 г). Т.пл. 73-76°C. ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 3330, 2940, 2870, 1700, 1520, 1270, 1060.

Пример 26. Смесь 383 мг 5-тиа-3-этоксикарбонил-аминоизотвистана, 309 мг 85%-ной гидроокиси калия и 1,2 мл этиленгликоля кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. После охлаждения реакционную массу выливают в смесь воды и хлороформа и экстрагируют хлороформом.

Экстракт промывают, сушат и концентрируют. Получают 155 мг маслянистого 5-тиа-3-аминоизотвистана. ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3330, 3250, 2930, 3250, 2850, 1450, 1110.

Формула изобретения

Способ получения трициклических соединений общей формулы 1:



где A_1 - простая связь или алкиленовая группа с 1-5 атомами углерода, находящаяся в положении 2 или 3;

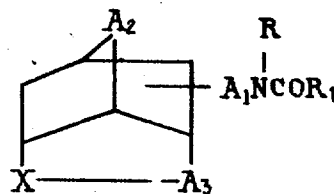
A_2 - алкиленовая группа с 1-4 атомами углерода;

A_3 - простая связь или алкиленовая группа с 1-3 атомами углерода;

X - группа $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$,

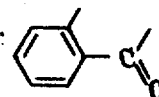
или $-\text{OC}-$,

отличающийся тем, что соединение общей формулы 11:



где A_1, A_2, A_3 и X имеют указанные значения,

подвергают взаимодействию со щелочью, если R - водород и R_1 - алкоксигруппа с 1-4 атомами углерода, или с гидразингидратом, если R и R_1 вместе - группа формулы



с последующим гидролизом соляной кислотой и выделением целевого продукта.

Приоритет по признакам:

14.04.78. A_1 - простая связь или метиленовая группа, находящаяся в положении 3;

A_2 - метиленовая или этиленовая группа;

A_3 - простая связь или метиленовая группа;

X - группа $-\text{OCH}_2-$;

R - водород;

R_1 - алкоксигруппа с 1-4 атомами углерода.

20.10.78 A_1 - метиленовая группа, находящаяся в положении 2, алкиленовая группа с 2-5 атомами углерода, находящаяся в положении 3;

A_2 - алкиленовая группа с 3-4 атомами углерода;

A_3 - алкиленовая группа с 2-3 атомами углерода;

X - группа $-\text{SCH}_2-$ или $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$;

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии.

М., "Химия", 1968, с. 414-433.