



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209 142

(11)

(B 1)

(61)

(23) Výstavní priorita

(22) Přihlášeno 14. 05. 80

(21) PV 3338-80

(51) Int. Cl.³ C 07 C 103/12

(40) Zveřejněno 30. 01. 81

(45) Vydáno 30. 11. 81

(75)

Autor vynálezu: KYSILKA VLADIMÍR RNDr., MACOUN PETR prom. chem., BRNO, BĚLUŠA JINDŘICH ing.
DOLNÍ LOUČKY, VACEK JAN ing., HORÁK FRANTIŠEK ing. a MERVART ZDENĚK ing. BRNO

(54) Způsob přípravy N-(1-adamantyl)acylamidů

Způsob přípravy N-(1-adamantyl)acylamidů oxidací adamantanu v přítomnosti nitrilu alifatické kyseliny. Tyto látky jsou perspektivními sloučeninami pro přípravu léčiv s antivirotickými a protisklerotickými účinky. N-(1-adamantyl)acylamidy o počtu atomů uhlíku v acylu 1 až 18 se připravují oxidací adamantanu v přítomnosti nitrilu odpovídající alifatické kyseliny tak, že se adamantan nechá reagovat s bromem nebo chlorem, nitrilem alifatické kyseliny a kyselinou dusičnou. Reakce se provádí při dané teplotě.

Vynález se týká způsobu přípravy N-(1-adamantyl)acylamidů o počtu atomů uhlíku v acylu 1 až 18 oxidací adamantanu v přítomnosti nitrilu alifatické kyseliny.

N-(1-adamantyl)acylamidy jsou perspektivními sloučeninami pro přípravu léčiv. N-(1-adamantyl)acetamid je prekursorem pro přípravu 1-aminoadamantan hydrochloridu, sloučeniny s antivirotickými účinky. N-(1-adamantyl)amidy vyšších mastných kyselin jsou navrženy jako léčiva s protisklerotickými účinky.

Obecně lze N-(1-adamantyl)acylamidy připravit elektrooxidací adamantanu na platínové elektrodě v přítomnosti nitrilu alifatické kyseliny (Koch V.R., Miller L.L.: Tetrahedron Lett. 1973, č. 9, 693) nebo oxidací bromem v přítomnosti koncentrované kyseliny sírové a nitrilu alifatické kyseliny (Ohsugi M., et al.: Synthesis 1977, /9/, 632). Tento způsob však není příliš vhodný, poněvadž k úspěšnému průběhu reakce je třeba minimálně pětimolární nadbytek bromu, doba reakce je 8 dní a navíc, jak jsme zjistili, dochází k úbytku adamantanu z reakční směsi, pravděpodobně vlivem karbonizace v koncentrované kyselině sírové, což je dlouho známá skutečnost (Landa S., Macháček V.: Coll. Czech. Chem. Commun. 5, 1 /1933/). Dále lze N-(1-adamantyl)acylamid obecně připravit Ritterovou reakcí adamantanu, 1-halogenadamantanu, 1-hydroxyadamantanu nebo 1-karboxyadamantanu s nitrilem alifatické kyseliny v přítomnosti koncentrované kyseliny sírové. Při použití adamantanu jsou nízké výtěžky, při použití ostatních derivátů adamantanu se výtěžky pohybují od 60 do 90 % (Stetter H., et al.: Ber. 92, 1929 /1959/; Stetter H., et al.: Ber. 93, 226 (1960)). Dále lze N-(1-adamantyl)-acylamid obecně připravit reakcí 1-aminoadamantanu s chloridem nebo anhydridem alifatické kyseliny (Stetter H., et al.: Angew. Chem. 81, 1001 /1969/) nebo tavením 1-halogenadamantanu s amidem alifatické kyseliny za katalýzy síranem měďnatým nebo oxidem rtuťnatým (Sztariczka F. et al.: Pharmazie 30, č. 9, 571 /1975/) nebo tavením 1-halogenadamantanu s amidem alifatické kyseliny bez katalyzátoru při teplotě minimálně 150 °C s výtěžkem 65 až 75 % (Janků J., et al.: autorské osvědčení č. 197 133). Při této reakci dochází k tvorbě vedlejších produktů, které komplikují rafinaci konečného produktu.

Nevýhody všech výše uvedených způsobů odstraňuje v podstatné míře způsob přípravy N-(1-adamantyl)acylamidů o počtu atomů uhlíku v acylu 1 až 18 oxidací adamantanu v přítomnosti nitrilu odpovídající alifatické kyseliny podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se adamantan nechá reagovat s bromem nebo chlorem, nitrilem alifatické kyseliny o počtu atomů uhlíku v alifatickém řetězci 1 až 18 a kyselinou dusičnou.

Použitím kyseliny dusičné se vytvoří systém adamantan - halogen - nitril alifatické kyseliny - kyselina dusičná se zcela novými vlastnostmi, který je charakterizován vysokou selektivitou reakce, nízkou spotřebou halogenu a velkou rychlostí reakce. Kyselina dusičná se přímo účastní reakce tím, že jednak oxiduje vznikající halogenovodík zpět na halogen, čímž se podstatně snižuje množství halogenu potřebného k reakci, jenad selektivně hydrolyzuje reakční meziprodukty až na konečný produkt, aniž dochází k nežádoucí karbonizaci adamantanu.

Reakce se provádí při teplotě 0 až 100 °C po dobu 1 až 48 hodin. Po skončení reakce se produkt snadno izoluje, například srážením ve vodném prostředí. Zbytky halogenu v suro-

vém produktu se odstraní účinkem redukčního činidla, například vodným roztokem hydrosiřičitanu sodného.

Tento způsob přípravy N-(1-adamantyl)acylamidů je jednoduchý, rychlý a levný. Produkt vzniká ve vysokých výtěžcích (minimálně 90 %) a s vysokou čistotou. Tento způsob přípravy neklade velké nároky na výrobní zařízení a je vhodný pro průmyslové využití.

P ř í k l a d 1

1,4 g adamantanu, 1 g acetonitrilu, 5,25 ml 65% kyseliny dusičné a 3,2 g bromu mícháme pod zpětným chladičem 1 hodinu při 60 °C a 6 hodin při 70 °C. Surový produkt se ochlazením vysráží, zfiltruje a stopy bromu se vyredukuje vodným roztokem hydrosiřičitanu sodného. Produkt se promyje minimálním množstvím studené vody. Výtěžek je 1,85 g N-(1-adamantyl)acetamidu o čistotě 98,7 %.

P ř í k l a d 2

1,4 g adamantanu, 1,2 g propionitrilu, 5,25 ml 65 % kyseliny dusičné a 3,2 g bromu mícháme pod zpětným chladičem 1 hodinu při 60 °C a 8 hodin při 70 °C. Další postup je stejný, jako v příkladu 1. Výtěžek je 1,96 g N-(1-adamantyl)amidu kyseliny propionové o čistotě 97,5 %.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy N-(1-adamantyl)acylamidů o počtu atomů uhlíku v acylu 1 až 18 oxidací adamantanu v přítomnosti nitrilu odpovídající alifatické kyseliny vyznačený tím, že se adamantan nechá reagovat s bromem nebo chlorem, nitrilem alifatické kyseliny a kyselinou dusičnou.
2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se reakce provádí při teplotě 0 až 100 °C po dobu 1 až 48 hodin.