

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL** (11) **240271**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **425411**

(22) Data zgłoszenia: **27.04.2018**

(51) Int.Cl.

**C07C 201/12 (2006.01)**

**C07C 2/50 (2006.01)**

**C07C 205/10 (2006.01)**

(54)

**Sposób otrzymywania 5-nitro-5-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enów**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**04.11.2019 BUP 23/19**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**07.03.2022 WUP 10/22**

(73) Uprawniony z patentu:

**SIEĆ BADAWCZA ŁUKASIEWICZ – INSTYTUT  
CIĘŻKIEJ SYNTEZY ORGANICZNEJ  
BLACHOWNIA, Kędzierzyn-Koźle, PL  
POLITECHNIKA KRAKOWSKA  
IM. TADEUSZA KOŚCIUSZKI, Kraków, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**RADOMIR JASIŃSKI, Bochnia, PL  
AGNIESZKA ŁAPCZUK-KRYGIER, Kraków, PL  
EWA DRESLER, Zdzeszowice, PL  
RENATA KULESZA, Kędzierzyn-Koźle, PL  
RENATA FISZER, Kędzierzyn-Koźle, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Anna Wojtala**

**PL 240271 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania 5-nitro-5-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enów które, podobnie jak vic-chloronitroalkeny, mają potencjalne zastosowanie jako substancje bakterio-bójcze, grzybobójcze oraz w przemyśle farmaceutycznym [Synth. Comm. 27 (11), 1885–1891 (1997); G. J Chem Sci (2011) 123:43].

Reakcja Dielsa-Aldera (DA) jest jedną z najbardziej popularnych reakcji w chemii organicznej. W jej wyniku powstają dwa nowe wiązania węgiel-węgiel. W szczególności, może służyć syntezie związków karbocyklicznych. Reakcja ta realizuje się z pełną ekonomią atomową, tzn. masa molowa produktu jest sumą mas molowych substratów. Jest zatem atrakcyjna z ekonomicznego i ekologicznego punktu widzenia.

W literaturze opisano wiele reakcji DA prowadzących do nitropodstawionych analogów norbornenu, w tym z udziałem cyklopentadienu. Wiadomo, że reakcje tego ostatniego z 2-arylo-1-nitroetenami prowadzą do uzyskania mieszanin stereoizomerycznych 5-nitro-6-arylo-bicyklo[2.2.1]hept-2-enów [J. Phys. Org. Chem., **24**, 843 (2011)]. Produktami podobnych reakcji z udziałem 2-arylo-1-cyano-1-nitroetenów są mieszaniny stereo izomeryczne 5-nitro-5-cyano-6-arylo-bicyklo[2.2.1]hept-2-enów [Coll. Czech. Chem. Commun., **75**, 919 (2010); Przem. Chem. **95**, 1928 (2016)]. Przykładów dotyczący syntezy 5-nitro-6-R-bicyklo[2.2.1]hept-2-enów lub 5-nitro-5-R-6-R'-bicyklo[2.2.1]hept-2-enów można odnaleźć w literaturze więcej [Czasopismo Techniczne PK (Chemia), **4-Ch**, 95 (2006)].

Niewiele jest przykładów syntezy analogów norbornenu, w których pozycja C6 nie jest podstawiona żadnym podstawnikiem, zaś w pozycji geminalnej (C5) względem grupy nitrowej, znajduje się drugi podstawnik. Opisano syntezę stereoizomerycznych 5-nitro-5-metylo-bicyklo[2.2.1]hept-2-enów na drodze reakcji cyklopentadienu z 2-nitroprop-1-enem [J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2389 (1989)]. Reakcja DA jest realizowana przez 41 godzin, w nadmiarze cyklopentadienu (świeżo zsyntezowanego poprzez termolizę dimeru cyklopentadienu) i w środowisku eteru dietylowego, w temperaturze pokojowej. Po jej zakończeniu konieczne jest usunięcie rozpuszczalnika, a obok izomerycznych produktów reakcji powstaje także dimer cyklopentadienu.

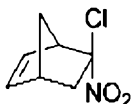
Inne prace opisują syntezy 5-nitro-5-EWG-bicyklo[2.2.1]hept-2-enów (EWG=SO<sub>2</sub>Ph, COOEt, CPh, NO<sub>2</sub>). Związki te otrzymuje się w reakcjach cyklopentadienu z 1-podstawionymi 1-nitroetenami, a dokładnie 1-EWG-1-nitroetenami. Wiele z nich to związki niestabilne w warunkach otoczenia. Konieczne jest zatem generowanie nitroetenów *in situ* [Tetrahedron Lett., **43**, 2585 (2002); Izv. Akad. Nauk SSSR, 690 (1961)]. Oznacza to, że synteza 5-nitro-5-EWG-bicyklo[2.2.1]hept-2-enów z udziałem tych związków wymaga często prowadzenia kilkietapowego procesu. Dodatkowo jest niezbędne stosowanie rozpuszczalników. Koniecznym etapem jest nie tylko synteza jednego z substratów, ale w dalszej kolejności również utlenianie generowanych 1-EWG-1-nitroetenów w temperaturze rzędu -80°C. Efektywność całego procesu zależy od podstawnika EWG. Produktami reakcji są pochodne egzo i endo, z podstawnikiem usytuowanym geminalnie względem grupy nitrowej. Wymiana grupy EWG na inną grupę/atom jest jednak trudna.

W literaturze przedmiotu można znaleźć wzmiankę o możliwej reakcji cyklopentadienu z innym 1-podstawionym-1-nitroetenem, prowadzącej do uzyskania 5-nitro-5-halo-bicyklo[2.2.1]hept-2-enów. Podano mianowicie, że produktem reakcji dienu z 1-fluoro-1-nitroetenem jest mieszanina stereoizomerycznych pochodnych egzo i endo 5-nitro-5-fluoro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enu [Bull. Acad. Sci. USSR: Chemistry. 18 (1969) 660.]. Mieszaniny nie rozdzielono na poszczególne pochodne. Tymczasem każdy ze stereoizomerów jest w istocie innym związkiem, o indywidualnych właściwościach. Kolejne reakcje z udziałem mieszaniny pochodnych egzo i endo mogą prowadzić do uzyskania produktów o innych parametrach niż produkty powstałe na bazie wyizolowanego stereoizomeru. Dodatkowo, związki z udziałem fluoru to często substancje o bardzo dużej szkodliwości. Ich wykorzystanie w syntezach może zatem stanowić obciążenie zarówno dla zdrowia ludzi jak i środowiska naturalnego. Ponadto, jak powszechnie wiadomo, w porównaniu np. do atomów innych pierwiastków z grupy fluorowców, podstawienie nukleofilowe atomu fluoru jest bardzo trudno zrealizować.

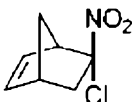
Zasadne jest zatem opracowanie metody otrzymywania nitrowych pochodnych cyklopentadienu, zawierających w pozycji geminalnej (C5), względem grupy nitrowej, drugi podstawnik z grupy fluorowców, inny niż fluor, która byłaby prosta i możliwie najmniej uciążliwa dla środowiska naturalnego i ludzi.

Istotą wynalazku jest sposób otrzymywania 5-nitro-5-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enów w wyniku reakcji cyklopentadienu z 1-halo-1-nitroetenem, który charakteryzuje się tym, że cyklopentadien miesza

się z 1-chloro-1-nitroetenem w temperaturze z zakresu od  $-5^{\circ}\text{C}$  do  $+5^{\circ}\text{C}$ , do zaniku zabarwienia pochodzącego od 1-chloro-1-nitroetenu. Zmiana barwy świadczy o przereagowaniu całego 1-chloro-1-nitroetenu i zakończeniu reakcji. Reakcja trwa maksymalnie 10 min. Reakcję prowadzi się przy stosunku molowym cyklopentadienu do 1-chloro-1-nitroetenu z zakresu od 1:1 do 20:1. Po zakończeniu reakcji wydziela się ewentualny nadmiar cyklopentadienu, otrzymując mieszaninę stereoisomeryczną 5-*endo*-nitro-5-*egzo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enu o wzorze



z 5-*egzo*-nitro-5-*endo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enem o wzorze



Otrzymaną mieszaninę opcjonalnie rozdziela się na dwa stereoisomery, a mianowicie 5-*endo*-nitro-5-*egzo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-en i 5-*egzo*-nitro-5-*endo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-en.

Korzystnie, gdy cyklopentadien miesza się z 1-chloro-1-nitroetenem w stosunku molowym 1,5:1.

Aprobatywnie mieszaninę 5-*endo*-nitro-5-*egzo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enu i 5-*egzo*-nitro-5-*endo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enu rozdziela się techniką wysokosprawnej chromatografii cieczowej.

Najkorzystniej rozdział mieszaniny 5-*endo*-nitro-5-*egzo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enu i 5-*egzo*-nitro-5-*endo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enu prowadzi się w temperaturze z zakresu  $5-10^{\circ}\text{C}$ , na kolumnie z wypełnieniem krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę metanolu i wody w stosunku objętościowym odpowiednio 75:25.

Sposób według wynalazku jest nie tylko prosty i nie wymaga stosowania rozpuszczalnika, a czas kontaktu reagentów jest krótki, ale dodatkowo odbywa się bez stosowania atmosfery gazu inertnego w czasie kontaktowania reagentów, nie jest bowiem wrażliwy na działanie powietrza, wydajność reakcji wynosi powyżej 95%, wysoka jest też ekonomia atomowa procesu. W reakcji nie powstają produkty uboczne, przez co jest łatwiejszy potencjalny rozdział mieszaniny pochodnych i mniejsze jest obciążenie środowiska naturalnego. Ewentualny nadmiar cyklopentadienu z reakcji można oddestylować i wykorzystać w kolejnym procesie. W zależności od potrzeby, produkty reakcji można, zarówno bez ich rozdzielania jak i po rozdzieleniu, zastosować jako substraty innych reakcji np. podstawienia.

### Przykład 1

Do kolbki o objętości  $5\text{ cm}^3$ , umieszczonej w łaźni lodowej wprowadzono 0,036 g czyli 0,30 mmola 1-chloro-1-nitroetenu oraz 0,030 g, to jest 0,45 mmola, cyklopentadienu. Mieszanina miała barwę jasnozieloną. Następnie zawartość kolbki mieszano za pomocą mieszadła magnetycznego. Przez cały czas prowadzenia reakcji kolba była usytuowana w łaźni lodowej, a temperatura mieszaniny reakcyjnej mieściła się w zakresie od  $-5^{\circ}\text{C}$  do  $+5^{\circ}\text{C}$ . Po zniknięciu zabarwienia pochodzącego od nitroalkenu, co zajęło około 10 min., oddestylowano nadmiar cyklopentadienu. Następnie masę poreakcyjną rozseparowano za pomocą semipreparatywnej, wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) w kolumnie z wkładem krzemionkowym, modyfikowanym grupami oktaacylowymi, Lichrospher RP18-10 $\mu\text{m}$ , stosując jako eluent metanol zmieszany z wodą w stosunku 75:25 v/v. Temperatura kolumny wynosiła  $5-10^{\circ}\text{C}$ . Otrzymano 0,042 g (82% m/m) 5-*endo*-nitro-5-*egzo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enu oraz 0,008 g (16% m/m) 5-*egzo*-nitro-5-*endo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enu.

#### 5-*endo*-nitro-5-*egzo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-en

Formuła brutto:  $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClNO}_2$ ; IR(KBr)[ $\text{cm}^{-1}$ ]: 1562, 1358 ( $\text{NO}_2$ ); MS[m/e]: 127, 113, 91, 77, 66;  $^1\text{H-NMR}$ [ppm]: 1.97 (m, 2H,  $\text{H}_7+\text{H}_7'$ ), 2.48 (d, 1H,  $\text{H}_{6\text{egzo}}$ ), 2.66 (d, 1H,  $\text{H}_{6\text{endo}}$ ), 3.06 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.60 (1H, m,  $\text{H}_4$ ), 5.96 (dd, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.44 (dd, 1H,  $\text{H}_2$ ).

#### 5-*egzo*-nitro-5-*endo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-en

Formuła brutto  $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClNO}_2$ ; IR(KBr)[ $\text{cm}^{-1}$ ]: 1556, 1337 ( $\text{NO}_2$ ); MS[m/e]: 127, 91, 77, 66;  $^1\text{H-NMR}$ [ppm]: 1.56 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ); 1.67 (m, 1H,  $\text{H}_7'$ ), 2.36 (d, 1H,  $\text{H}_{6\text{endo}}$ ), 2.84 (d, 1H,  $\text{H}_{6\text{egzo}}$ ), 2.94 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.45 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 6.23-6.34 (m, 2H,  $\text{H}_2+\text{H}_3$ ).

### Przykład 2

Do kolbki o objętości 5 cm<sup>3</sup>, umieszczonej w łaźni lodowej wprowadzono 0,036 g czyli 0,30 mmola 1-chloro-1-nitroetenu oraz 0,020 g to jest 0,30 mmola cyklopentadienu. Nie wyciągając kolbki z łaźni lodowej, jej zawartość mieszano za pomocą mieszadła magnetycznego, aż do zniknięcia zabarwienia pochodzącego od 1-chloro-1-nitroetenu. Następnie masę poreakcyjną rozseparowano za pomocą set-mipreparatywnej, wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) jak opisano w przykładzie 1, otrzymując zidentyfikowane w przykładzie 2 produkty.

### Przykład 3

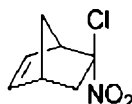
Do kolbki o pojemności 5 cm<sup>3</sup>, umieszczonej w łaźni ultradźwiękowej, zawierającej mieszaninę chłodzącą woda + lód, wprowadzono 0,036 g czyli 0,30 mmola 1-chloro-1-nitroetenu oraz 0,198 g, to jest 3 mmole cyklopentadienu. Stosunek molowy substratów wynosił odpowiednio; 1:10. Zawartość kolbki mieszano magnetycznie. Temperatura roztworu nie przekraczała 5°C. Po zniknięciu zabarwienia, pochodzącego od nitroalkenu nadmiar cyklopentadienu oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozseparowano techniką HPLC, w warunkach określonych w przykładzie 1. Otrzymano analogiczne produkty jak w przykładzie 1.

### Przykład 4

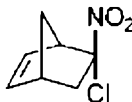
Do kolbki umieszczonej w łaźni lodowej wprowadzono 1-chloro-1-nitroeten oraz cyklopentadien w ilościach, odpowiednio; 0,036 g czyli 0,30 mmola oraz 0,397 g to jest 6 mmola. Stosunek molowy substratów wynosił odpowiednio 1:20. Obydwa substraty mieszano ze sobą, przy czym kolba stale była usytuowana w łaźni lodowej. Po zniknięciu zabarwienia, pochodzącego od nitroalkenu, nadmiar cyklopentadienu oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozseparowano za pomocą semipreparatywnej, wysokosprawnej chromatografii cieczowej jak scharakteryzowano w przykładzie 1. Otrzymano te same produkty co opisane w przykładzie 1.

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania 5-nitro-5-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enów w wyniku reakcji cyklopentadienu z 1-halo-1-nitroetenem, **znamienny tym**, że cyklopentadien miesza się z 1-chloro-1-nitroetenem w temperaturze z zakresu od - 5°C do +5 °C, do zaniku zabarwienia pochodzącego od 1-chloro-1-nitroetenu, przy czym reakcję prowadzi się przy stosunku molowym cyklopentadienu do 1-chloro-1-nitroetenu z zakresu od 1:1 do 20:1, a po zakończeniu reakcji wydziela się ewentualny nadmiar cyklopentadienu, otrzymując mieszaninę stereoizomeryczną 5-*endo*-nitro-5-*egzo*-bicyklo[2.2.1]hept-2-enu o wzorze



z 5-*egzo*-nitro-5-*endo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enem o wzorze



zaś otrzymaną mieszaninę opcjonalnie rozdziela się na dwa stereoizomery: 5-*endo*-nitro-5-*egzo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-en i 5-*egzo*-nitro-5-*endo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-en.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że cyklopentadien miesza się z 1-chloro-1-nitroetenem w stosunku molowym 1,5:1.
3. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że mieszaninę stereoizomeryczną 5-*endo*-nitro-5-*egzo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enu i 5-*egzo*-nitro-5-*endo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enu rozdziela się techniką wysokosprawnej chromatografii cieczowej.
4. Sposób według zastrz. 3 **znamienny tym**, że rozdział mieszaniny stereoizomerycznej 5-*endo*-nitro-5-*egzo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enu i 5-*egzo*-nitro-5-*endo*-chloro-bicyklo[2.2.1]hept-2-enu prowadzi się w temperaturze z zakresu 5–10°C, na kolumnie z wypełnieniem krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę metanolu i wody, w stosunku objętościowym odpowiednio 75:25.