



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014113763/04, 08.04.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.04.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 08.04.2014

(45) Опубликовано: 10.07.2015 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: А.Н.Кравченко и др. "Гликольурилы в реакциях α-уреидо- и α-аминоалкилирования. Сообщение 2. α-Уреидоалкилирование мочевины N-(гидроксиметил)гликольурилами" ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК. СЕРИЯ ХИМИЧЕСКАЯ, №8, 2008, 1726-1730. I.E. Chikunov et al. "Synthesis of enantiomerically pure fused polyheterocyclic glycolurils based on (S)-α-amino acids" MENDELEEV (см. прод.)

Адрес для переписки:

450075, РБ, г.Уфа, просп. Октября, 141, ИНК
РАН, патентная группа

(72) Автор(ы):

Джемилев Усеин Меметович (RU),
Ибрагимов Асхат Габдрахманович (RU),
Хайруллина Регина Радиевна (RU),
Гениятова Альфия Равзатовна (RU),
Яныбин Василий Михайлович (RU)

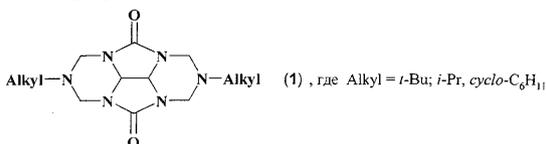
(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт нефтехимии и
катализа Российской академии наук (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2,6-ДИАЛКИЛ-ГЕКСАГИДРО-1Н,5Н-2,3А,4А,6,7А,8А-ГЕКСААЗАЦИКЛОПЕНТА[def]ФЛУОРЕН-4,8-ДИОНОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения 2,6-диалкил-гексагидро-1*H*,5*H*-2,3*a*,4*a*,6,7*a*,8*a*-гексаазациклопента[def]флуорен-4,8-дионов общей формулы (1):



закрывающийся во взаимодействии N,N-бис(метоксиметил)алкиламинов общей формулы Alkyl-N(CH₂OMe)₂ (где Alkyl = указанные выше)

с гликольурилом в присутствии катализатора кристаллогидрата хлорида самария SmCl₃·6H₂O при мольном соотношении Alkyl-N(CH₂OMe)₂ : гликольурил : SmCl₃·6H₂O=20:10:(0.3-0.7) при температуре 60°C и атмосферном давлении в смеси растворителей CHCl₃ - EtOH (1:2, объемные) в течение 4-8 ч. Технический результат: получение с высокой селективностью 2,6-диалкил-гексагидро-1*H*,5*H*-2,3*a*,4*a*,6,7*a*,8*a*-гексаазациклопента[def]флуорен-4,8-дионов. 1 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

COMMUNICATIONS, 17, 2007, 321-322. Shu-Qi Qin et al. "2,6-Diisopropyl-2,3,6,7-tetrahydro-2,3*a*,4*a*,6,7*a*,8*a*-hexaaza-1*H*,5*H*-cyclopenta[def]fluorene-4,8-dione" АСТА

R U 2 5 5 6 0 0 9 C 1

R U 2 5 5 6 0 0 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2014113763/04, 08.04.2014

(24) Effective date for property rights:
08.04.2014

Priority:

(22) Date of filing: 08.04.2014

(45) Date of publication: 10.07.2015 Bull. № 19

Mail address:

450075, RB, g.Ufa, prosp. Oktjabrja, 141, INK RAN,
patentnaja gruppa

(72) Inventor(s):

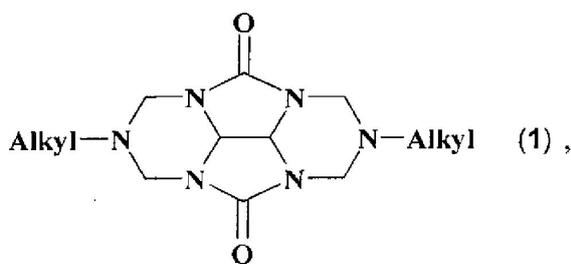
**Dzhemilev Usein Memetovich (RU),
Ibragimov Askhat Gabdrakhmanovich (RU),
Khajrullina Regina Radievna (RU),
Genijatova Alfija Ravzatovna (RU),
Janybin Vasilij Mikhajlovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
uchrezhdenie nauki Institut neftekhimii i
kataliza Rossijskoj akademii nauk (RU)**(54) **METHOD OF OBTAINING 2,6-DIALKYL-HEXAHYDRO-1H,5H-2,3A,4A,6,7A,8A-HEXAAZACYCLOPENTA**
[def]FLUORENE-4,8-DIONS

(57) Abstract:

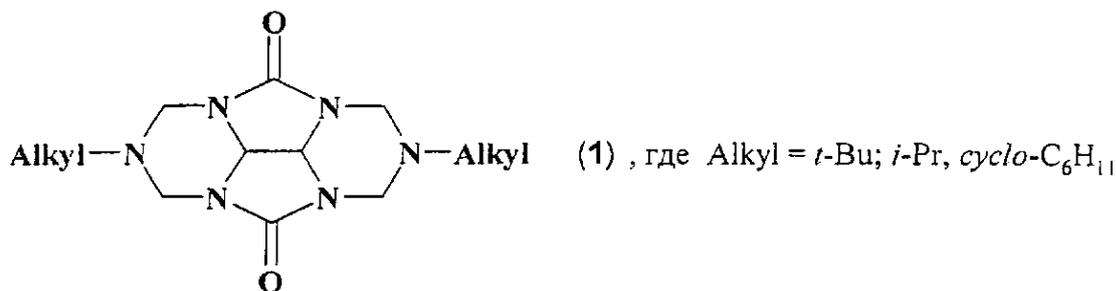
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to method of
obtaining 2,6-dialkyl-hexahydro-1H,5H-2,3a,4a,6,7a,8a-
hexaazacyclopenta [def]fluorene -4,8-dions of general
f o r m u l a (1) :

where Alkyl=t-Bu; i-Pr, cyclo-C₆H₁₁, consisting in
interaction of N,N-bis(methoxymethyl)alkylamines of
general formula Alkyl-N(CH₂OMe)₂ (where Alkyl
=said above) with glycoluril in presence of catalyst
samarium chloride crystallohydrate SmCl₃·6H₂O with
molar ratio Alkyl-N(CH₂OMe)₂:glycoluril:
SmCl₃·6H₂O=20:10:(0,3-0,7) at temperature 60°C and
atmospheric pressure in mixture of solvents CHCl₃ -
EtOH (1:2, volume) for 4-8 h.

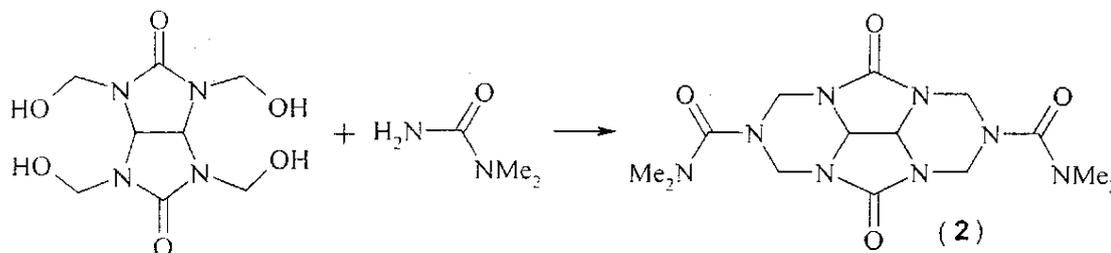
EFFECT: obtaining compound with high selectivity.
1 tbl, 1 ex

Предлагаемое изобретение относится к области органической химии, конкретно, к способу получения 2,6-диалкил-гексагидро-1H,5H-2,3a,4a,6,7a,8a-гексаазациклопента[def]флуорен-4,8-дионов общей формулы (1):



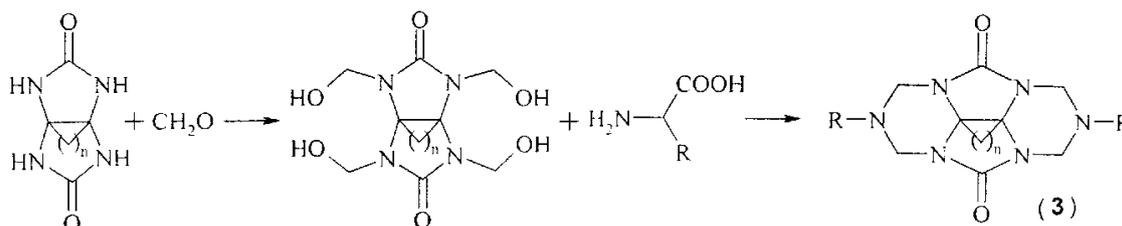
Производные гликольурила являются перспективными препаратами при неврозах и неврозоподобных состояниях, а также в качестве средств, снижающих влечение к табакокурению [М.Д. Машковский, Лекарственные средства. Новая волна, Москва, 15 2008, 1206 с]. 1,3,5-Триазинан-2-оны перспективны в качестве эффективных пестицидов [О.Н. Горбатова, А.В. Жербев, О.В. Королева. Триазиновые пестициды: структура, действие на живые организмы, процессы дегидротации. Успехи биологической химии, т. 46, 2006, с. 323-348], а также синтонов при получении алкалоида Agelastatina A [М. Movassaghi, D.S. Siegel, and S. Han. Total Synthesis of all (-)-Agelastatin Alkaloids. J. of the 20 Royal Society of Chemistry, 2010, p. 1-140].

Известен способ [А.Н. Кравченко, Г.А. Газиева, Н.С. Колотыркина, Н.Н. Махова. Гликольурилы в реакциях α-уреидо- и α-аминоалкилирования. Сообщение 2. α-Уреидоалкилирование мочевины N-(гидроксиметил)гликольурилами, Изв. АН, сер. химич., 2008, №8, с.1726] получения 3,9-бис(N,N-диметилкарбамоил)-1,3,5,7,9,11- 25 гексаазатетрацикло-[9.2.1.0^{5.13}.0^{7.12}]тетрадекан-6,14-диона (2) с выходом 15% реакцией производного гликольурила с 1,1-диметилмочевинной за 6 ч в присутствии концентрированной HCl (pH 1).



Известным способом не могут быть получены 2,6-диалкил-гексагидро-1H,5H-2,3a,4a,6,7a,8a-гексаазациклопента[def]флуорен-4,8-дионы общей формулы (1).

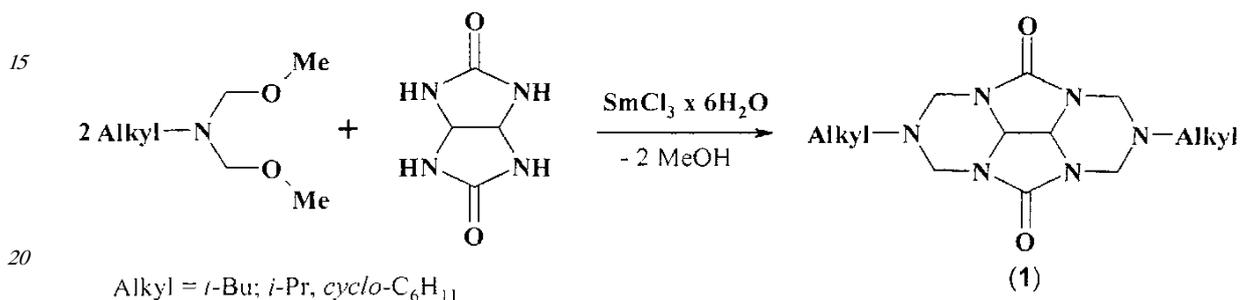
Известен способ [I.E. Chikunov, A.N. Kravchenko, N.N. Makhova. Synthesis of enantiomerically pure fused polyheterocyclic glycolurils based on (S)-α-amino acids, Mendeleev 40 Commun., 2007, 17, с.321] получения производных гексаазациклопента[def]флуорен-4,8-диона (3) с выходами 46-87% кипячением производных гликольурила с аминокислотами в течении 2 ч в присутствии KOH.



Известным способом не могут быть получены 2,6-диалкил-гексагидро-1Н,5Н-2,3а,4а,6,7а,8а-гексаазациклопента[def]флуорен-4,8-дионы общей формулы (1).

Предлагается новый способ селективного получения 2,6-диалкил-гексагидро-1Н,5Н-2,3а,4а,6,7а,8а-гексаазациклопента[def]флуорен-4,8-дионов общей формулы (1).

5 Сущность способа заключается во взаимодействии N,N-бис(метоксиметил)алкиламинов общей формулы $\text{Alkyl-N}(\text{CH}_2\text{OMe})_2$, где $\text{Alkyl} = t\text{-Bu, } i\text{-Pr, cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ с гликольурилом в присутствии катализатора $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, взятыми в мольном соотношении $\text{Alkyl-N}(\text{CH}_2\text{OMe})_2$: гликоль-урил : $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} = 20:10:(0.3-0.7)$,
10 предпочтительно 10:10:0.5, при температуре 60°C и атмосферном давлении в смеси растворителей CHCl_3 - этиловый спирт (1:2, объемные) в течение 4-8 ч, предпочтительно 6 ч. Выход 2,6-диалкил-гексагидро-1Н,5Н-2,3а,4а,6,7а,8а-гексаазациклопента[def]флуорен-4,8-дионов (1) составляет 60-92%. Реакция проходит по схеме:



2,6-Диалкил-гексагидро-1Н,5Н-2,3а,4а,6,7а,8а-гексаазациклопента[def]-флуорен-4,8-дионы (1) образуются с участием N,N-бис(метоксиметил)алкиламинов и гликольурила, взятых в соотношении 2:1. При другом соотношении исходных реагентов снижается селективность реакции и выход целевого продукта (1).

25 Проведение реакции в присутствии катализатора $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ больше 7 мол. % по отношению к гликольурилу не приводит к существенному увеличению выхода целевого продукта (1). Использование катализатора $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ меньше 3 мол. % снижает выход (1), что связано, возможно, со снижением каталитически активных центров в
30 реакционной массе.

Реакции проводили при температуре 60°C . При температуре выше 60°C (например, 80°C) увеличиваются энергозатраты, а при температуре ниже 60°C (например, 40°C) снижается скорость реакции. В качестве растворителя использовали смесь CHCl_3 -
35 этиловый спирт (1:2, объемные), т.к. в ней хорошо растворяются исходные реагенты и продукты реакции.

Существенные отличия предлагаемого способа:

В предлагаемом способе в реакцию с N,N-бис(метоксиметил)алкиламинами вовлекается гликольурил в присутствии каталитических количеств $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Реакция
40 идет с селективным образованием 2,6-диалкил-гексагидро-1Н,5Н-2,3а,4а,6,7а,8а-гексаазациклопента[def]-флуорен-4,8-дионов общей формулы (1).

В известном способе производных гексаазациклопента[def]флуорен-4,8-диона общей формулы (3) получают кипячением производных гликольурила с аминокислотами в течение 2 ч в присутствии KOH.

45 Предлагаемый способ обладает следующими преимуществами:

Способ позволяет получать с высокой селективностью 2,6-диалкил-гексагидро-1Н,5Н-2,3а,4а,6,7а,8а-гексаазациклопента[def]флуорен-4,8-дионы общей формулы (1).

Способ поясняется примерами:

Пример 1. В стеклянный реактор, установленный на магнитной мешалке, при постоянном перемешивании помещают 0.374 г (20 ммоль) N,N-бис(метоксиметил) циклогексиламина, 0.142 г (10 ммоль) гликольурилы, растворенного в 3 мл смеси CHCl_3 - этиловый спирт (1:2, объемные), и 0.018 г (0.5 ммоль) катализатора $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и

5 повышают температуру до 60°C . Реакционную массу перемешивают в течение 6 ч и затем выделяют 2,6-дициклогексил-гексагидро-1Н,5Н-2,3а,4а,6,7а,8а-гексаазациклопента [def]-флуорен-4,8-дионы с выходом 81%.

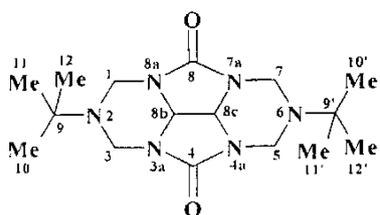
Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в табл. 1

10 Таблица 1

№ п/п	Исходный $\text{Alkyl-N}(\text{CH}_2\text{OMe})_2$	Соотношение $\text{Alkyl-N}(\text{CH}_2\text{OMe})_2$: гликольурил : $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, ммоль	Время реакции, час	Выход (1), %
1	циклогексиламин	20:10:0.5	6	81
2	"_"	20:10:0.7	6	92
3	"_"	20:10:0.3	6	60
4	"_"	20:10:0.5	8	89
5	"_"	20:10:0.5	4	72
6	<i>трет</i> -бутиламин	20:10:0.5	6	78
7	<i>изо</i> -пропиламин	20:10:0.5	6	75

Все опыты проводили в смеси растворителей CHCl_3 - этиловый спирт (1:2, объемные) при температуре 60°C .

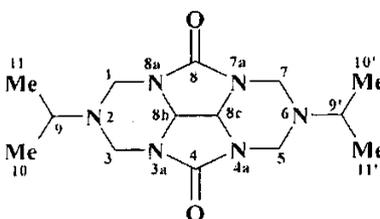
Спектральные характеристики 2,6-диалкил-гексагидро-1Н,5Н-2,3а,4а,6,7а,8а-гексаазациклопента[def]флуорен-4,8-дионов:



2,6-дитрет-бутил-гексагидро-1Н,5Н-
2,3а,4а,6,7а,8а-гексаазациклопента-
[def]флуорен-4,8-дион.

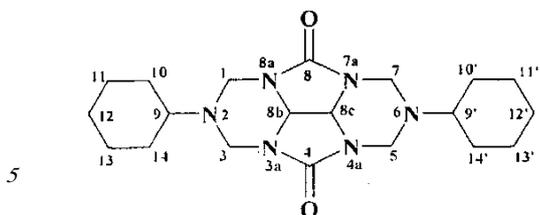
Т. пл. $155-160^\circ\text{C}$, R_f 0.70 (ацетон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.06 м (18Н, CH_3 (10,11,12,10',11',12')), 3.84 и 4.73 оба д (8Н, CH_2 (1,3,5,7), J 12.4 Гц), 5.41 с (2Н, НС(8b,8c)).

35 Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.00 ($\text{C}^{10,11,12,10',11',12'}$), 52.72 ($\text{C}^{9,9'}$), 56.11 ($\text{C}^{1,3,5,7}$), 64.26 ($\text{C}^{8b,8c}$), 159.16 ($\text{C}^{4,8}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 375.398 [$\text{M}+\text{K}$] $^+$.



2,6-диизо-пропил-гексагидро-1Н,5Н-
2,3а,4а,6,7а,8а-гексаазациклопента-
[def]флуорен-4,8-дион.

45 Т. пл. $157-162^\circ\text{C}$, R_f 0.60 (ацетон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.06 с (12Н, CH_3 (10,11,10',11')), 2.82 м (2Н, CH_2 (9,9')), 4.13 и 4.73 оба д (8Н, CH_2 (1,3,5,7), J 13.2 Гц), 5.51 с (2Н, НС(8b,8c)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.03 ($\text{C}^{10,11,10',11'}$), 47.09 ($\text{C}^{9,9'}$), 57.36 ($\text{C}^{1,3,5,7}$), 64.94 ($\text{C}^{8b,8c}$), 159.37 ($\text{C}^{4,8}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 307.364 [$\text{M}-\text{H}$] $^+$.

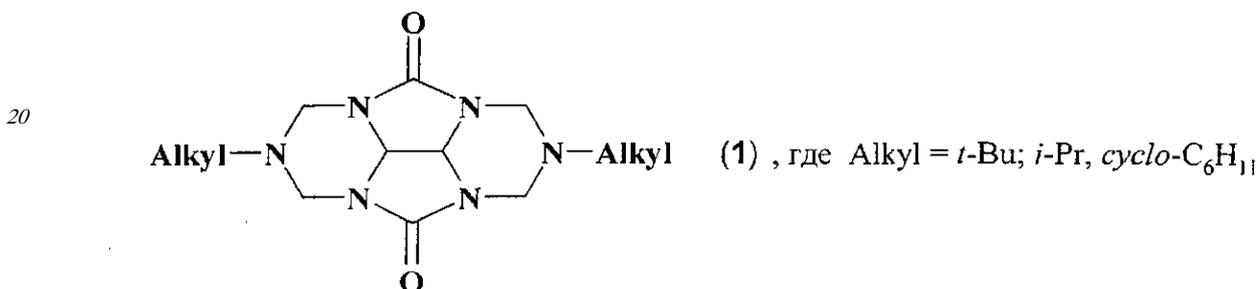


2,6-дициклогексил-гексагидро-1H,5H-
2,3a,4a,6,7a,8a-гексаазациклопента-
[def]флуорен-4,8-дион.

Т. пл. 214-216°C, R_f 0.60 (ацетон). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.16, 1.51, 1.68, 2.06, 2.46
уш. с (22H, CH₂(9-14, 9'-14')), 3.99 и 4.98 оба д (8H, CH₂(1,3,5,7), J 13.2 Гц), 5.29 с (2H,
10 HC(8b,8c)). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 24.38 (C^{11,11',13,13'}), 25.88 (C^{12,12'}), 30.16 (C^{10,14,10',14'}),
54.35 (C^{9,9'}), 57.26 (C^{1,3,5,7}), 65.39 (C^{8b,8c}), 158.98 (C^{4,8}). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 427.237
[M+K]⁺.

15 Формула изобретения

Способ получения 2,6-диалкил-гексагидро-1H,5H-2,3a,4a,6,7a,8a-
гексаазациклопента[def]флуорен-4,8-дионов общей формулы (1):



25 отличающийся тем, что N,N-бис(метоксиметил)алкиламины общей формулы Alkyl-
N(CH₂OMe)₂ (где Alkyl = указанные выше) подвергают взаимодействию с гликольурилом
в присутствии катализатора кристаллогидрата хлорида самария SmCl₃·6H₂O при
мольном соотношении Alkyl-N(CH₂OMe)₂ : гликольурил : SmCl₃·6H₂O=20:10:(0.3-0.7)
30 при температуре 60°C и атмосферном давлении в смеси растворителей CHCl₃ - EtOH (1:
2, объемные) в течение 4-8 ч.

35

40

45