

УДК 544.443.3:547.21

“ЗЕЛЕНЬ” СИНТЕЗ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ПРЕПАРАТА “МЕМАНТИН”[®]Т.С.Жук, Е.Ю.Братко, А.Е.Пашченко, П.А.Гунченко,
А.Г.Юрченко, П.Р.Шрайнер*, А.А.ФокинНациональный технический университет Украины “Киевский политехнический институт”
03056, г. Киев, пр. Победы, 37. E-mail: aaf@xtf.ntu-kpi.kiev.ua

* Университет Гиссена, Германия

*Ключевые слова: мемантин; 1,3-диметиладамантан; окисление; радикальная функционализация; каркасные углеводороды; N-гидроксифталимид***Исследована реакционная способность адамантана, 1,3-диметиладамантана, диамантана, триамантана и циклогексана в реакциях с кислородом в присутствии каталитических количеств N-гидроксифталимида в различных средах. Разработан новый метод получения мемантина, основанный на высокоселективном окислении 1,3-диметиладамантана в свободной от металлов и кислот каталитической системе NHPI/O₂/AIBN.****“GREEN” SYNTHESIS OF THE NEUROPROTECTIVE MEDICINE “MEMANTINE”[®]****T.S.Zhuk, Ye.Yu.Bratko, O.Ye.Pashchenko, P.O.Gunchenko, O.G.Yurchenko, P.R.Schreiner, A.A.Fokin**
*The reactivity of adamantane, 1,3-dimethyladamantane, diamantane, triamantane and cyclohexane with oxygen in the presence of catalytic amounts of N-hydroxyphthalimide in different media has been studied. The new effective method of synthesis of memantine based on a highly selective oxidation of 1,3-dimethyladamantane with the metal- and acid-free catalytic system NHPI/O₂/AIBN has been developed.***“ЗЕЛЕНИЙ” СИНТЕЗ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ПРЕПАРАТУ “МЕМАНТИН”[®]****Т.С.Жук, Е.Ю.Братко, О.Е.Пашченко, П.О.Гунченко, О.Г.Юрченко, П.Р.Шрайнер, А.А.Фокін**
Досліджено реакційну здатність адамантану, 1,3-диметиладамантану, діамантану, триамантану і циклогексану в реакціях з киснем у присутності каталітичних кількостей N-гідроксифтальміду в різних середовищах. Розроблено новий ефективний метод отримання мемантину, який базується на високоселективному окисненні 1,3-диметиладамантану у вільній від металів та кислот каталітичній системі NHPI/O₂/AIBN.

Мемантин (гидрохлорид 1-амино-3,5-диметиладамантана) — уникальный фармацевтический препарат, эффективный для лечения болезни Альцгеймера, а также других нарушений ЦНС на ранних стадиях [1, 2], действует как неконкурентный антагонист глутаматных N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, тормозит прогрессирование нейродегенеративных процессов, оказывает нейромодулирующее действие, способствует нормализации психической активности (улучшает память и способность к концентрации внимания, уменьшает утомляемость, симптомы депрессии и пр.) и корректирует двигательные нарушения [3, 4].

Первой и ключевой стадией получения этого препарата является C—H замещение в каркасе 1,3-диметиладамантана (1). Использование традиционного бромирования [5] приводит к наличию в коммерческом препарате следов брома, что осложняет его применение в дальнейшем. В этой связи недавно предложена “безгалогенная” методика, использующая значительный (более чем 30-ти кратный) избыток серной кислоты [6], что

оставляет актуальным разработки альтернативных методов функционализации соединения (1).

Селективное введение функциональных групп в каркас углеводородов является достаточно сложной задачей из-за наличия близких по энергии неэквивалентных C—H связей. Проблему можно решить путём использования высокоэлектрофильных радикалов, которые являются более чувствительными к полярным эффектам [7]. К таковым относятся сукцинимидный, нитроксильный, TEMPO и PINO-радикалы. Последний отличается тем, что может быть генерирован в каталитическом режиме из N-гидроксифталимида (NHPI) в результате параллельно прототируемых реакций окисления (например, кислородом) [8]. Ранее нами было обнаружено [9], что в зависимости от реакционных партнеров PINO• может вести себя в реакциях C—H замещения либо как инициатор, либо как реагент.

Известно несколько свободных от металлов систем для функционализации алканов на основе NHPI [10, 11]. Наиболее оптимальной является

Таблица

Результаты функционализации адамантана (4), диамантана (5), триамантана (6) и циклогексана (7) в системе NHPI/O₂/AIBN (RH:NHPI:AIBN=1: 0.1 : 0.05, 70°C)

R-H	Растворитель (200 мл)	t, ч	Соотношение продуктов, %			
			RH	ROH	RO	Др.
Адамантан*	CCl ₄	10	63	-	-	27
Адамантан	CH ₃ CN	10	17.8	69.7	12.5	-
Адамантан	CH ₃ COOH	10	48	46	5	1
Диамантан	CH ₃ CN	10	31.1	39+13.5**	10	6
Диамантан	CH ₃ COOH	25	60.6	13.5+7.4**	18.4	-
Триамантан	CH ₃ CN	10	43.8	52***	2.6	1.6
Триамантан	CH ₃ COOH	10	59	41***	-	-
Циклогексан	CH ₃ COOH	24	20	-	80	-

* - В качестве продукта получены только хлориды;

** - 1-Диамантанол+4-диамантанол;

*** - Триамантановые спирты: 3-ол, 4-ол и 9-ол.

NHPI (10 мол%)/воздух (30 атм)/AIBN (3 мол%), которая используется для окисления ароматических соединений, содержащих изопропильные заместители [12]. Систему, содержащую такие же компоненты, но в других соотношениях, используют для окисления смеси циклогексанона и циклогексанола [13]. Для препаративного окисления 1,3-диметиладамантана нами было исследовано окисление кислородом в системе NHPI/AIBN в ацетонитриле при атмосферном давлении.

В результате окисления 1,3-диметиладамантана (1) в этой системе после 10 ч был обнаружен 1-гидрокси-3,5-диметиладамантан (2) (95%) и только следы 1,3-диметиладамантанона и 1,3-диметиладамантандиола. Полученная в результате реакционная смесь была обработана каталитическим количеством H₂SO₄; протекающая *in situ* реакция Риттера привела к 1-ацетамино-3,5-диметиладамантану, последующий гидролиз которого и обработка HCl — к мемантину (3) с выходом 91% из расчета на использованный 1.

Столь высокий выход целевого продукта обусловлен исключительной селективностью окисления 1 в выбранной нами реакционной системе в сравнении с другими каркасными углеводородами. Так, нами было исследовано окисление адамантана (4), молекула которого содержит 2 типа связей C—H, что позволяет легко проследить се-

ллективность реакции диамантана (5), который содержит два различных типа третичных связей C—H триамантана (6) как потенциального объекта для наноэлектроники [14] и промышленно важного циклогексана (7). Кроме того, в качестве реакционной среды была исследована уксусная кислота.

Обнаружено, что состав продуктов реакции адамантана (4) зависит от среды, в которой протекает реакция. Так, в случае, когда в качестве растворителя использовали четыреххлористый углерод, среди продуктов реакции были обнаружены только 1- и 2-хлорадаммантан (табл.). В среде ацетонитрила после 10 часов конверсия адамантана (4) составила 17,8% при селективности 3°/2° = 16,7 (табл.), т.е. скорость реакции была заметно ниже. Кроме 1-гидроксиадаммантана (8) и адамантанона (9) было обнаружено небольшое количество 1-ацетаминоадаммантана (табл.).

В случае диамантана (5) были получены 1-гидроксиадаммантан (10), 4-гидроксиадаммантан (11) и диамантанон (12) (табл.). Как и в случае адамантана (4), оказалось, что скорость реакции в ацетонитриле достаточно высока, что приводит к образованию некоторого количества гидроксиадаммантанона (13), который был выделен препаративно уже через 10 часов.

В результате функционализации триамантана (6) в системе NHPI/O₂/AIBN основным продук-

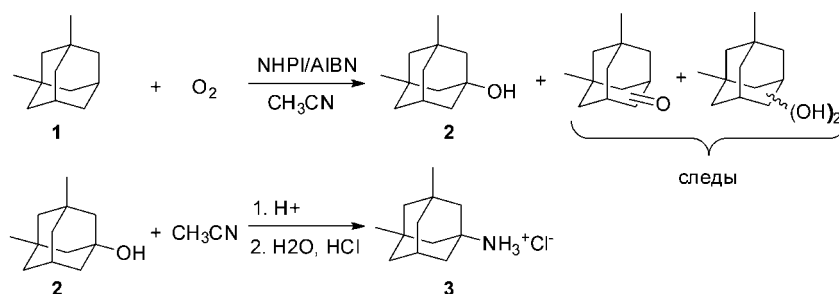


Схема 1. Функционализации 1,3-диметиладамантана (1) в системе NHPI/O₂/AIBN с последующим превращением опе-rot 1-гидрокси-3,5-диметиладамантана (2) в мемантин (3).

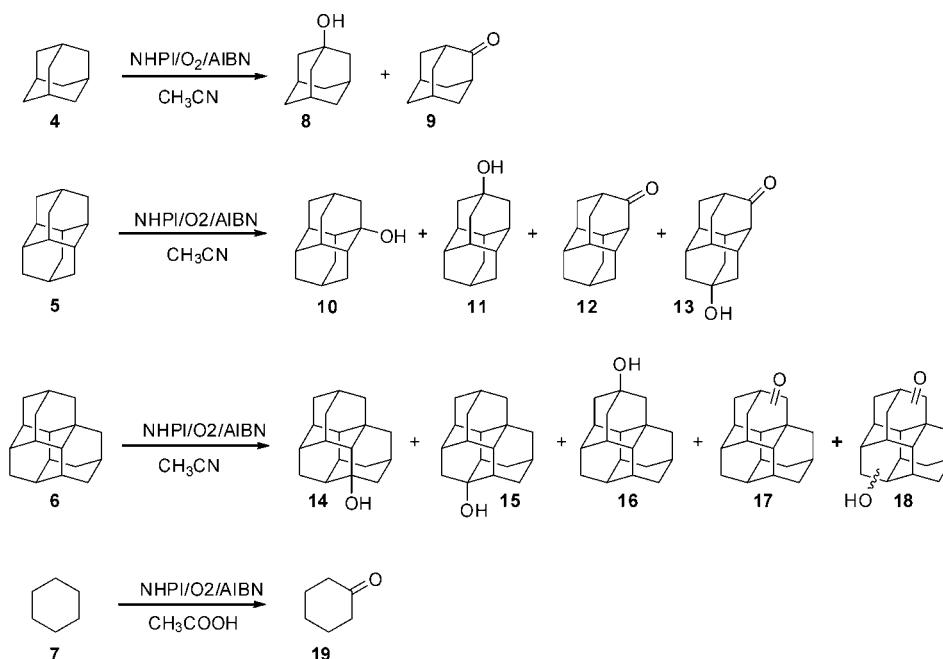


Схема 2. Функционализации адамантана (4), диамантана (5), триамантана (6) и циклогексана (7) в системе NHPI/O₂/AIBN.

том оказался 9-гидрокситриамантан (**16**); также была выделена смесь 3- (**14**) и 4- (**15**) гидрокситриамантанов (табл.). Интересно, что среди продуктов реакции были обнаружены только следы 2-триамантанола, тогда как обычно именно этот продукт доминирует при электрофильной функционализации [14].

Окисление циклогексана в уксусной кислоте приводит к образованию циклогексанона (табл.), хотя и с невысоким выходом.

Экспериментальная часть

Общая методика окисления углеводорода в системе NHPI/O₂/AIBN

Смесь углеводорода (1 ммоль), N-гидроксифталимида (0,1 ммоль), азобисизобутиронитрила (0,05 ммоль) и растворителя (200 мл) перемешивают в течение 10 ч при постоянном барботаже кислорода и температуре 70°C. Реакционную смесь промывают 5% водным раствором Na₂SO₃ (50 мл) и экстрагируют хлороформом (5×30 мл). Объединенные органические слои промывают водой (3×20 мл), сушат над Na₂SO₄ и отгоняют растворитель под вакуумом.

Окисление 1,3-диметиладамантана в системе NHPI/O₂/AIBN

Реакционную смесь анализируют по данным хромато-масс-спектрометрии: 1,3-диметиладамантан (**1**) (4%), 1-гидрокси-3,5-диметиладамантан (**2**) (95%), 1,3-диметиладамантанона (<1%) и 1,3-диметиладамантандиола (<1%). 1,3-Диметиладамантан (m/z, M⁺): 164 (20), 150 (20), 149 (100), 107 (20), 93 (25), 79 (10). 1-Гидрокси-3,5-диметиладамантан (m/z, M⁺): 180 (30), 123 (100), 108 (100), 107 (30), 79 (10), 55 (12). Реакционную смесь (0,93 г) делят на хроматографической колонке

(силикагель, гексан/этилацетат = 4/1). Выделяют: 0,034 г (4%) 1,3-диметиладамантана и 0,846 г (94%) 1-гидрокси-3,5-диметиладамантана.

Окисление адамантана в системе NHPI/O₂/AIBN

Продукты реакции анализируют по данным хромато-масс-спектрометрии: адамантан (**4**) — 17,8%, гидроксиадаммантан (**8**) — 69,7%, адамантанон (**9**) — 12,5%. Реакционную смесь (250 мг) разделяют на хроматографической колонке (силикагель, гексан/диэтиловый эфир = 55/45). Выделяют 23 мг (16,9%) адамантана (**4**), 18 мг (12%) адамантанона (**9**) и 95 мг (62,5%) гидроксиадаммантана (**8**).

В четыреххлористом углероде (100 мл) после 10 ч в реакционной смеси были обнаружены адамантан (**4**) (63%), 1-хлорадаммантан (29%) и 2-хлорадаммантан (8%).

В уксусной кислоте после 10 ч в реакционной смеси были обнаружены адамантан (**4**) (48%), адамантанон (**9**) (5%) и гидроксиадаммантан (**8**) (46%), а также 1-ацетоксидиадаммантан (<1%).

Состав реакционной смеси анализируют по данным хромато-масс-спектрометрии: адамантан (**4**) 73%, гидроксиадаммантан (**8**) 20%, адамантанон (**9**) 7%. Адаммантан (m/z, M⁺): 136 (100), 121 (10), 107 (11), 93 (45), 91 (13), 79 (50), 67 (9). Гидроксиадаммантан (m/z, M⁺): 152 (20), 95 (100), 109 (5), 77 (10). Адаммантанон (m/z, M⁺): 150 (100), 134 (28), 117 (22), 104 (12), 95 (15), 91 (28), 79 (65), 66 (12), 55 (12).

Окисление диамантана в системе NHPI/O₂/AIBN

Продукты реакции анализируют по данным хромато-масс-спектрометрии: диаммантан (**5**) (31,1%), 1-диаммантанол (**10**) (39%), 4-диаммантанол (**11**) (13,5%), диаммантанон (**12**) (10%), 9-гидроксидиадаммантан-3-он (**13**) (6%). 1-Диаммантанол (m/z, M⁺):

204 (30), 186 (100), 143 (5), 130 (45), 105 (15), 94 (100), 91 (25). 4-Диамтанол (m/z , M^+): 204 (100), 187 (5), 147 (5), 121 (5), 107 (30), 79 (25), 55 (20). Диамтанон (m/z , M^+): 202 (100), 174 (5), 131 (5), 117 (10), 91 (12), 79 (15). Масс-спектры компонентів суміші ідентичні таким зведомим образцям, отриманим по [15].

Реакційну суміш (2 г) розділяють на хроматографічеської колонці (сілікагель, елюент гексан/діетиловий ефір = 4/1). Виділяють 0,506 г (33,7%) діамтан (5), 0,515 г (31,5%) 1-діамтанолу (10), 0,214 г (13,1%) 4-діамтанолу (11), 0,156 г (9,7%) діамтанону (12), 0,041 г (2,5%) 9-гідроксидіамтан-3-она (13), спектральні дані яких ідентичні таким зведомим образцям, отриманим по [16].

В укусьній кислоті через 25 годин в реакційній суміші були виявлені діамтан (5) (60,6%), 1-діамтанол (10) (13,5%), 4-діамтанол (11) (7,4%) і діамтанон (12) (18,4%), ідентифіковані за даними [15].

Окисление триамтанта в системе NHPI/O₂/AIBN

Продукти реакції аналізують за даними хромато-мас-спектрометрії: триамтан (5) (43,8%), суміш триамтанолів (14, 15, 16) (52%), суміш триамтанонів (17) (2,6%), суміш гідрокситриамтанонів (18) (1,6%). Реакційну суміш (1,5 г) ділять на хроматографічеської колонці (сілікагель): чистим гексаном вимыли 0,349 г (34,9%) триамтанта (6), гексан/етилацетат = 3/1 вимыли 0,017 г (1,6%) суміші кетонів (17) і 0,365 г (34,2%) суміші 3- і 4-триамтанолу (14, 15), гексан/етилацетат = 1.5/1 елюють 0,159 г (14,9%) 9-триамтанол (16).

В укусьній кислоті після 10 годин в реакційній суміші були виявлені триамтан (6) (59%) і суміш триамтанолів (14, 15, 16) (41%).

Продукти реакції аналізують за даними хромато-мас-спектрометрії. Триамтан-3-ол (m/z , M^+): 256 (12), 238 (100), 167 (40), 143 (10), 129 (18), 105 (10), 91 (20), 77 (15). Триамтан-4-ол (m/z , M^+): 256 (15), 238 (100), 167 (10), 142 (20), 129 (20), 117 (10), 105 (20), 91 (30), 77 (10). Триамтан-9-ол (m/z , M^+): 256 (100), 239 (20), 145 (10), 129 (10), 105 (10), 91 (20), 77 (10). Масс-спектри компонентів суміші ідентичні таким зведомим образцям, отриманим по [17, 18].

Окисление циклогексана в системе NHPI/O₂/AIBN

Реакційну суміш аналізують за даними хромато-мас-спектрометрії: циклогексан (7) (20%) і циклогексанон (19) (80%).

Циклогексанон (m/z , M^+): 98 (35), 83 (40), 55 (100).

Получение 1-ацетида-3,5-диметиладамтанта

Реакційну суміш після окислення кислородом (без виділення) охолоджують до 0°C і додають 3 ммоль H₂SO₄. Вийдерживають 4 годин при ки-

пінні з перемішуванням. Реакційну суміш охолоджують, додають 30 мл води і отгоняють при пониженому тиску весь ацетонітрил. Водний шар екстрагують хлороформом 5 × 20 мл, об'єднані органічеські шари промывають водою декілька раз невеликими порціями до нейтральної реакції по універсальному індикатору, сушать над безводним Na₂SO₄, отгоняють розчинитель при пониженому тиску. Реакційна суміш, по даними хромато-мас-спектрометрії, містить 95% 1-ацетида-3,5-диметиладамтанта.

Получение гидрохлорида 1-амино-3,5-диметиладамтанта (мемантина)

В реакційну суміш, отриману як описано вище, додають 15 ммоль КОН і 50 мл діетиленгліколя. Вийдерживають при 210°C з перемішуванням на протязі 10 годин. Охолоджують, додають 100 мл води, екстрагують хлороформом 5×10 мл, об'єднані органічеські екстракти промывають водою 7×5 мл, сушать над безводним Na₂SO₄, отгоняють розчинитель при пониженому тиску. В реакційну суміш додають 20 мл води, підкислюють до pH = 6,5 і кип'ятять з углем 1 год до освітлення розчину. Охолоджений розчин підшелачивають 5%-ним розчином КОН до pH = 7,5, екстрагують діетиловим ефіром 5×20 мл, об'єднані органічеські шари промывають водою декілька раз невеликими порціями до нейтральної реакції по універсальному індикатору, сушать над безводним Na₂SO₄, розчин декантують і прикапують к нему декілька крапель діетилового ефіра, насиченої соляної кислоті, до слабокислої реакції по універсальному індикатору. Отриманий білий осадок гідрохлориду 1-амино-3,5-диметиладамтанта отфільтровують, промывають діетиловим ефіром і сушать на повітрі.

Из 0,82 г 1,3-диметиладамтанта отримують 0,972 г гідрохлориду 1-амино-3,5-диметиладамтанта (вийход — 91%), фізико-хімічеські характеристики якого ідентичні таким зведомим образцям.

Выводы

1. Предложено новый эффективный метод получения мемантина, основанный на высокоселективном “зеленом” окислении 1,3-диметиладамтанта в свободной от металлов и кислот каталитической системе NHPI/O₂/AIBN.

2. Селективность окисления 1,3-диметиладамтанта, несмотря на наличие пяти неэквивалентных связей C—H, весьма высока и превышает такую для адамантана и других каркасных углеводородов. Это очевидно связано с экранирующим влиянием метильных групп на CH₂-фрагменты каркаса.

Література

1. Reisberg B., Doody R., Stoffler A. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1333-1341.
2. Jain K.K. // *Expert. Opin. Investing Drugs.* — 2000. — Vol. 9. — P. 1397-1406.

3. Wenk G.L., Mobley S.L. // *Eur. J. Pharm. Environ.* — 1995. — Vol. 293. — P. 267-270.
4. Tursi L., Retting K.J., Loschman P.A., Wachtel H. // *Nature.* — 1991. — Vol. 349. — P. 414-418.
5. Gerzon K. // *J. Med. Chem.* — 1963. — Vol. 6. — P. 760-763.
6. Mukesh K.M., Mukesh S., Khanduri C.H. // *Org. Process Res. & Development.* — 2007. — Vol. 11. — P. 922-923.
7. Recupero F., Punta C. // *Chem. Rev.* — 2007. — Vol. 107. — P. 3800-3842.
8. Aoki Ya., Sakaguchi S., Ishii Ya. // *Tetrahedron.* — 2006. — Vol. 62. — P. 2497-2500.
9. Жук Т.С., Гунченко П.А., Коровай Я.Ю. и др. // *Теор. и эксперим. химия.* — 2008. — Т. 44, №1. — С. 46-51.
10. Matsunaka K., Iwahata T., Sakaguchi S. // *Tetrahedron Lett.* — 1999. — Vol. 40. — 2165 p.
11. Sakaguchi S., Nishiwaki Yo., Kitamura T., Ishii Ya. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 2001. — Vol. 40 (1). — P. 222-224.
12. Aoki Ya., Hirai N., Sakaguchi S., Ishii Ya. // *Tetrahedron.* — 2005. — Vol. 61. — 10995 p.
13. Fukuda O., Sakaguchi S., Ishii Y. // *Tetrahedron Lett.* — 2001. — Vol. 42. — 3479 p.
14. Schreiner P.R., Fokina N.A., Tkachenko B.A. et al. // *J. Org. Chem.* — 2006. — Vol. 71, №18. — P. 6709-6720.
15. Gund T.M., Nomura M., Schleyer P. von R. // *J. Org. Chem.* — 1974. — Vol. 39, №20. — P. 2987-2994.
16. Horska A., Podehradská Ja., Vodichka L. et al. // *Magn. Res. Chem.* — 1988. — Vol. 26. — P. 33-36.
17. Kafka Z., Vodicka L., Hajek M. // *Coll. Czech. Chem. Com.* — 1983. — Vol. 48, №4. — P. 1074-1076.
18. Kafka Z., Vodicka L., Hajek M. // *Sbor. Vys. Sk. Chem. Tech.* — 1984. — D. 50. — P. 245-250.

Надійшла до редакції 10.02.2009 р.