

# REDUCTION OF 4-BROMOCUBANECARBOXAMIDES BY LITHIUM ALUMINUM HYDRIDE AND ALUMINUM HYDRIDE

Zakharov V.V.\* , Bugaeva G.P., Barinova L.S., Romanova L.B., Eremenko L.T., Loginova M.V.

Institute of Problems of Chemical Physics, Russian Academy of Science, Chernogolovka, Moscow Region, 142432 Russia

## Introduction

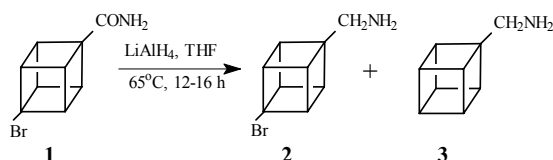
This work continues a series of the studies dealing with reduction of cubane derivatives with various functional groups by light metal hydrides[1-4].

In connection with large interest in cubane derivatives, in particular, in amines containing cubane fragments as potent pharmaceuticals [5,6], as well as with multistage synthesis of these compounds rather actual is the development of the most efficient and selective methods of reduction of 4-substituted cubanecarboxamides. The reduction of such cubane derivatives is known to be conducted using lithium aluminum hydride (LAH) under rather harsh conditions (refluxing in THF for many hours) [5,6].

The goal of this study was the development of efficient methods for preparing earlier unknown 4-bromocubylcarbinylamines by selective reduction of 4-bromocubanecarboxamides. However, in the case LAH may be an insufficiently selective reagent because together with reduction of a carboxylic group hydrodebromination may take place. Although the reduction of such amides is not described the results of our studies on reduction of Br-substituted homocubanecarboxylic acid [3] and ester of cubanecarboxylic acid [7] may testify to possibility of competing hydrodebromination. It might be expected that aluminum hydride (GA) would be for such compounds much more selective.

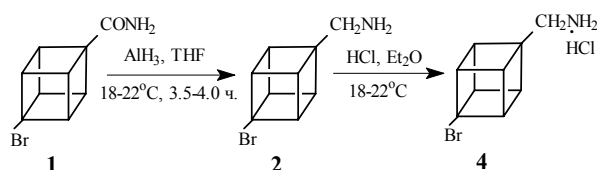
## Results and discussion

In the present work the comparative study on reduction of some 4-bromocubanecarboxamides by LAH and GA was performed. In particular, reduction of amide of 4-bromocubanecarboxylic acid (**1**) was studied. It was established that under conditions commonly used at reduction of cubanecarboxamides by LAH (65°C, 12-16h) together with reduction of amide carboxylic group hydrodebromination also took place. It leads to the formation of a mixture of 4-bromo-1-aminomethylcubane (**2**) and aminomethylcubane (**3**) at the ratio of 3÷4 : 1 to yield of **2** ~ 65% :



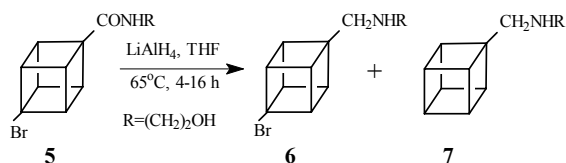
The decrease in duration of reduction of **1** by LAH to 4 h did not lead to essential increase of yield of **2** (~ 70%).

Reduction of amide **1** by GA proceeds under much milder conditions, selectively and with higher yield of **2** (85-89%) :



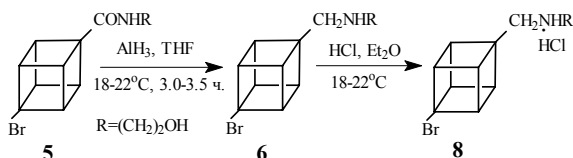
Amine **2** earlier unknown was identified as a free amine **2** (m.p. 105-110°C) and its hydrochloride salt (m.p. >240°C) based on elemental analysis, IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra.

Also comparative study on reduction of N-(2-hydroxyethyl)amide of 4-bromocubanecarboxylic acid (**5**) with LAH and GA was carried out. At reduction of **5** with LAH in THF at 65°C for 4-16 h it was found that as with amide **1** together with reduction of amide **5** carboxylic group hydrodebromination proceeds successively-parallel though at lower rate and led to mixture of 4-bromo-N-ethanolaminomethylcubane (**6**) and N-ethanolaminomethylcubane (**7**) at ratio of 3:1 (4 h) - 5:1 (16h) to yield of **6** ~ 63% :



\* E-mail: vzakh@icp.ac.ru

To develop more effective method for preparing amine **6** the study on reduction of **5** with  $\text{AlH}_3$  was carried out. Reduction of carboxylic group in this case was established to proceed selectively, under milder conditions and with high yield (82-86%) :



Amine **6** also unknown was identified as a free amine **6** (m.p.  $120-140^\circ\text{C}$ ) and its hydrochloride salt (m.p.  $210-215^\circ\text{C}$ ) based on elemental analysis, IR,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra.

### Conclusions

1. The comparative study on reduction of 4-bromocubanecarboxamides by lithium aluminum hydride and aluminum hydride was carried out. The application of  $\text{AlH}_3$  for selective reduction of carboxylic groups of such amides was found to be more preferable.

2. New effective methods for reducing of various 4-bromocubanecarboxamides by aluminum hydride under mild conditions and with high yield were elaborated.

3. It were isolated and identified earlier unknown (4-bromocubyl)carbinylamines: (4-bromo-1-aminomethylcubane and 4-bromo-N-ethanolaminomethylcubane.

### Acknowledgments

The authors thank V.P.Lodygina and G.V.Lagodzinskaya for analysis of the IR- and NMR-spektra. This work was financially supported

by the International Science and Technology Centre (Project No. 1550).

### References

- Zakharov VV, Bugaeva GP, Ivanova ME, Romanova LB, Eremenko LT. Reductions of cubane and homocubane derivatives with various functional groups by lithium aluminum hydride. 7<sup>th</sup> Int Conf "Hydrogen Materials Science & Chemistry of Metal Hydrides", Alushta, Ukraine, Sept.16-22, 2001, Extended abstracts of reports, p.p. 286-289.
- Zakharov VV, Bugaeva GP, Ivanova ME, Romanova LB, Eremenko LT, Nefedov SE, Eremenko IL. Cubane derivatives.4. Synthesis and molecular structure of 1,4-bis(hydroxymethyl)-cubane. Rus Chem Bull 1998; 47 (7):1349-1352.
- Zakharov VV, Bugaeva GP, Andreeva NYu, Romanova LB, Eremenko LT. Cubane derivatives.5. Synthesis of 1-bromo-ethylenedioxy-pentacyclo[4.3.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>4,7</sup>]non-4-ylcarbinol. Rus Chem Bull 1998; 47 (11):2226-2228.
- Zakharov VV, Bugaeva GP, Malygina VS, Romanova LB, Eremenko LT. The reduction of cubane derivatives with various functional groups by sodium borohydride in different solvents. XI<sup>th</sup> Int Conf on boron chemistry, Moscow, Russian Federation, July 28-August 2, 2002, Abstracts of reports, p. 163.
- Zhou JJP, Li J, Upadhyaya S, Eaton PhE, and Silverman RB. 4-Substituted cubylcarbinylamines: a new class of mechanism-based monoamine oxidase B inactivators. J Med Chem 1997;40:1165-1168.
- Gregory WA. 4-Methylcubaneamines. US Pat 3 558 704, 1971.
- Zakharov VV, Bugaeva GP, Barinova LS, Lagodzinskaya GV, Romanova LB, Eremenko LT, Eremenko IL. Cubane derivatives.7. Synthesis and molecular structure of 4-bromohydroxymethylcubane Rus Chem Bull 2003 (in print).

# ВОССТАНОВЛЕНИЕ АМИДОВ 4-БРОМКУБАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ АЛЮМОГИДРИДОМ ЛИТИЯ И ГИДРИДОМ АЛЮМИНИЯ

**Захаров В.В.\***, Бугаева Г.П., Барина Л.С., Романова Л.Б.,  
Еременко Л.Т., Логинова М.В.

Институт проблем химической физики РАН,  
Черноголовка, Московская область, 142432 Россия

## Введение

Эта работа является продолжением серии исследований процессов восстановления кубановых производных с различными функциональными группами гидридами легких металлов [1-4].

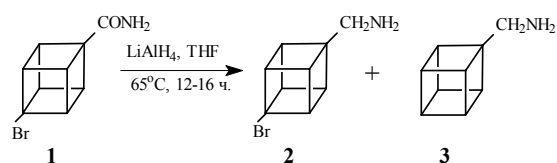
В связи с большим интересом к кубановым производным, и в частности, к аминам, содержащим кубановые фрагменты, как к потенциальным фармацевтическим препаратам [5,6], а также в связи с многостадийностью их синтеза весьма актуальной является разработка эффективных и селективных методов восстановления амидов 4-замещенной кубанкарбоновой кислоты (ККК). Известно, что восстановление таких кубановых производных обычно проводят с использованием алюмогидрида лития (ЛАГ) в довольно жестких условиях (многочасовое кипячение в ТГФ) [5,6].

Целью данной работы была разработка эффективных методов получения ранее не описанных в литературе 4-бромкубаниминов путем селективного восстановления амидов 4-бромкубанкарбоновой кислоты. Однако в этом случае ЛАГ может явиться недостаточно селективным реагентом, так как наряду с восстановлением карбоксильной группы не исключено в какой-то степени и гидродебромирование. Хотя в литературе восстановление амидов 4-бромкубанкарбоновых кислот не описано, но о такой вероятности могут свидетельствовать результаты наших исследований по восстановлению бромсодержащих гомокубанкарбоновой кислоты [4] и эфира ККК [7]. Можно было ожидать, что гидрид алюминия (ГА) для таких соединений окажется гораздо более селективным восстановителем.

## Результаты и обсуждение

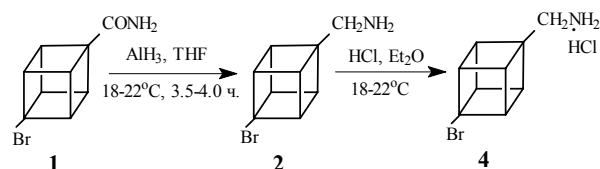
В данной работе было проведено сравнительное исследование процессов восстановления некоторых амидов 4-бромкубанкарбоновой кислоты с помощью ЛАГ и ГА. В частности, было изучено восстановление амида

4-бромкубанкарбоновой кислоты (**1**). Было установлено, что в условиях, обычно применяемых при восстановлении амидов ККК ЛАГ (65°C, 12-16 ч), наряду с восстановлением карбоксильной группы амида происходит также и гидродебромирование, приводящее к образованию смеси 4-бром-1-аминометилкубана (**2**) и аминометилкубана (**3**) в соотношении 3÷4:1 и выходе **2** ~ 65% :



Уменьшение длительности процесса восстановления **1** ЛАГ до 4ч не привело к существенному повышению выхода **2** (~ 70%).

Восстановление амида **1** ГА протекает в гораздо более мягких условиях, селективно и с более высоким выходом **2** (85-89%) :

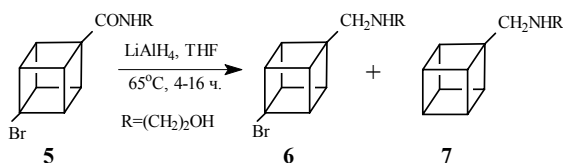


Амин **2**, ранее не описанный в литературе, был идентифицирован как в виде свободного амина **2** (т.пл. 105-110°C), так и в виде солянокислой соли **4** (т.пл. >240°C) с помощью элементного анализа, ИК-, <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C ЯМР-спектров.

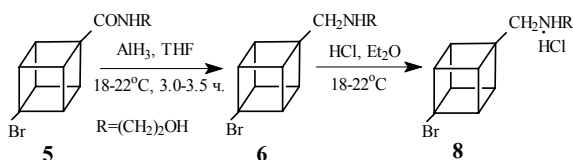
Проведено также сравнительное изучение восстановления N-(2-гидроксиэтил)амида 4-бромкубанкарбоновой кислоты (**5**) ЛАГ и ГА. При восстановлении **5** ЛАГ в ТГФ при 65°C в течение 4-16 ч было установлено, что, как и в случае амида **1**, наряду с восстановлением карбоксильной группы амида **5** последовательно-параллельно, хотя и с более низкой скоростью,

\* E-mail: vzakh@icp.ac.ru

протекало гидробромирование, что приводило к получению смеси 4-бром-N-этанол-аминометилкубана (**6**) и N-этанол-аминометилкубана (**7**) в соотношении от 3:1 (4ч) до 1.5:1 (16ч) и выходе **6** до 63% :



С целью разработки более эффективного метода получения амина **6** было изучено восстановление **5**  $\text{AlH}_3$ . Установлено, что восстановление карбоксильной группы в этом случае протекает селективно, в более мягких условиях и с высоким выходом (82-86%):



Амин **6**, также ранее не описанный в литературе, был идентифицирован как в виде свободного амина **6** ( $120-124^\circ\text{C}$ ), так и в виде солянокислой соли **8** (т.пл.  $210-215^\circ\text{C}$ ) с помощью элементного анализа, ИК-,  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектров.

## Выводы

1. Проведено сравнительное исследование процессов восстановления амидов 4-бромкубанкарбоновой кислоты алюмогидридом лития и гидридом алюминия. Установлено, что применение  $\text{AlH}_3$  для селективного восстановления карбоксильных групп таких амидов более предпочтительно.

2. Разработаны новые эффективные методы восстановления гидридом алюминия различных амидов 4-бромкубанкарбоновой кислоты в мягких условиях и с высоким выходом.

3. Выделены и идентифицированы ранее неизвестные (4-бромкубил)карбинамины:

4-бром-1-аминометилкубан и 4-бром-N-этанол-аминометилкубан.

Авторы выражают признательность В.П. Лодыгиной и Г.В. Лагодзинской за анализ ИК- и ЯМР-спектров. Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (проект № 1550).

## Литература

- Zakharov VV, Bugaeva GP, Ivanova ME, Romanova LB, Eremenko LT. Reductions of cubane and homocubane derivatives with various functional groups by lithium aluminum hydride. 7<sup>th</sup> Int Conf "Hydrogen Materials Science & Chemistry of Metal Hydrides", Alushta, Ukraine, Sept.16-22, 2001, Extended abstracts of reports, p.p. 286-289.
- Zakharov VV, Bugaeva GP, Ivanova ME, Romanova LB, Eremenko LT, Nefedov SE, Eremenko IL. Cubane derivatives.4. Synthesis and molecular structure of 1,4-bis(hydroxymethyl)-cubane. Rus Chem Bull 1998; 47 (7):1349-1352.
- Zakharov VV, Bugaeva GP, Andreeva NYu, Romanova LB, Eremenko LT. Cubane derivatives.5. Synthesis of 1-bromo-ethylenedioxy-pentacyclo[4.3.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>4,7</sup>]non-4-ylcarbinol. Rus Chem Bull 1998; 47 (11):2226-2228.
- Zakharov VV, Bugaeva GP, Malygina VS, Romanova LB, Eremenko LT. The reduction of cubane derivatives with various functional groups by sodium borohydride in different solvents. XI<sup>th</sup> Int Conf on boron chemistry, Moscow, Russian Federation, July 28-August 2, 2002, Abstracts of reports, p. 163.
- Zhou JJP, Li J, Upadhyaya S, Eaton PhE, and Silverman RB. 4-Substituted cubylcarbinylamines: a new class of mechanism-based monoamine oxidase B inactivators. J Med Chem 1997;40:1165-1168.
- Gregory WA. 4-Methylcubaneamines. US Pat 3 558 704, 1971.
- Захаров ВВ, Бугаева ГП, Барина ЛС, Лагодзинская ГВ, Романова ЛБ, Еременко ЛТ, Еременко ИЛ. Производные кубана. Сообщ. 7. Синтез и молекулярная структура 4-бромгидроксиметилкубана. Изв АН, Сер хим 2003 (в печати).