

Н. В. Макарова, М. Н. Земцова, И. К. Моисеев

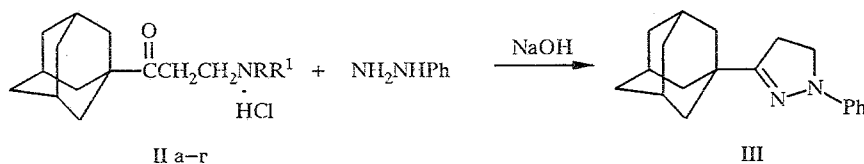
О СИНТЕЗЕ АДАМАНТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАЗОЛИНОВ

Взаимодействием ряда $N-R-N-R^1-1-(\beta\text{-аминопропионил})$ адамантанов с фенилгидразином получен 3-(адамантил-1)-1-фенилпиразолин, строение которого подтверждено встречным синтезом из (адамантил-1)винилкетона. Показано, что нитрозопроизводное вторичного β -аминокетона также циклизуется в 3-(адамантил-1)-1-фенилпиразолин.

Известно, что 1- R -3-арил-2-пиразолины проявляют противоопухолескую активность [1], перхлораты 1,2-диметил-3-арилпиразолиния применяют в качестве антидепрессантов [2], а 1,3-диарилпиразолины представляют интерес в качестве флюоресцирующих отбеливающих веществ [3]. Наиболее широко для получения пиразолинов используется взаимодействие третичных оснований Манниха с гидразидами [4, 5] и, как модификация этого метода, реакция кетонов с параформальдегидом и дихлоргидратом N,N' -диметилендиамина с последующей обработкой $HClO_4$ [1]. Синтез пиразолинов на основе хлоргидратов β -ариламинокетонов и фенилгидразина проводят в присутствии щелочи [3]. В качестве растворителя в реакции β -аминокетонов с гидразидами используется спирт или уксусная кислота [6]. Однако, например, хлоргидрат N,N -диметил- N -(5-нитрофууроилэтил)енамина с арилгидразидами дает при кипячении в спирте лишь гидразоны, из которых получить пиразолин не удалось [7]. Пиразолины могут быть получены также взаимодействием винилкетонов с гидразидами [8].

Одним из основных методов синтеза N -замещенных пиразолинов является циклизация нитрозопроизводных β -аминокетонов [9]. Нитрозопроизводные оснований Манниха получают обработкой β -аминокетона $NaNO_2$ в 10% соляной кислоте при $5^\circ C$ [9] или взаимодействием оснований Манниха в смеси CH_2Cl_2 и концентрированной HCl с водным раствором $NaNO_2$ при $0^\circ C$ [10]. Циклизация нитрозопроизводных β -аминокетонов в пиразолины протекает под действием уксусной кислоты в этаноле [9] или CH_2Cl_2 [10] в присутствии катализатора — цинковой пыли.

С целью расширения ряда адамантилсодержащих гетероциклов и изучения химических свойств $N-R-N-R^1-1-(\beta\text{-аминопропионил})$ адамантанов (Ia—г) проведено взаимодействие их хлоргидратов (IIa—г) с фенилгидразином в спиртовой среде в присутствии $NaOH$. Однако получить фенилгидразоны оснований Манниха в этих условиях не удастся — сразу протекает циклизация с образованием 3-(адамантил-1)-1-фенилпиразолина (III).

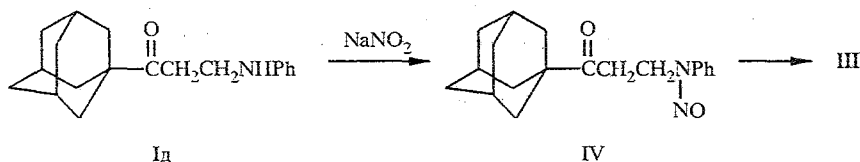


I a $R=R^1=C_2H_5$; б $R=C_2H_5$, R^1 = адамантил-1; в $R=R^1=CH_2Ph$; г NRR^1 = пиперидил

Аналогично происходит взаимодействие β -аминокетонов Ia—г с фенилгидразином в уксусной кислоте. Следует отметить, что в уксусной кислоте реакция протекает с меньшим выходом продукта III и сопровождается осмолением.

Для доказательства строения пиразолина III последний синтезировали с выходом 13% из (адамантил-1)винилкетона и фенилгидразина. Низкий выход соединения III, по-видимому, связан с крайней неустойчивостью исходного кетона.

С целью разработки альтернативного метода синтеза 1-R-3-(адамантил-1)пиразолинов осуществлена циклизация нитрозопроизводного (IV), полученного из кетона (Id) с выходом 80% действием NaNO_2 в уксусной кислоте при 0 °С. Соединение IV циклизуется при обработке в кипящем этаноле уксусной кислотой в присутствии цинковой пыли в пиразолин III с выходом 28%.



Этот метод позволяет получить пиразолины с различными заместителями в положении 1, которые невозможно синтезировать при взаимодействии оснований Манниха с фенилгидразином.

Исходные соединения Па—г получены по Манниху на основе (адамантил-1)метилкетона (V), параформальдегида и хлоргидратов вторичных аминов. Вторичный β -аминокетон Id синтезирован реакцией переаминирования из кетона Ia.

Таким образом, при взаимодействии N-R-N-R¹-1-(β -аминопропионил)адамантанов с фенилгидразином получен 1-фенил-3-(адамантил-1)пиразолин. Предложен альтернативный метод синтеза 1-R-3-(адамантил-1)пиразолинов из (адамантил-1)винилкетона и нитрозопроизводного β -аминокетона

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и оценку индивидуальности веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. ИК спектры снимали на приборах Specord M-80 и ИКС-22 в тонкой пленке и в таблетках КВг.

Основные характеристики полученных соединений приведены в таблице 1.

(Адамантил-1)винилкетон получен по методике работы [11]. $T_{пл}$ 27...29 °С.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °С	R_f^*	ИК спектр, ν , см^{-1}	Выход, %
Id	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}$	85...87	0,356	2910, 2860, 1700, 3400	45
Па	$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NOCl}$	98...100	0,352	2910, 2860, 1690	64
Пб	$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{NOCl}$	328...330	0,383	2910, 2860, 1700	26
Пв	$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NOCl}$	220...222	0,53	2910, 2860, 1700	48
Пг	$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NOCl}$	173...175	0,433	2910, 2850, 1700	86
П	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$	127	0,746	2900, 2850, 1600	58* ²
IV	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$	58...59	0,133	2900, 2850, 1680	99

* Для соединений Ia—г элюент — спирт, для соединений Id, П, IV — ацетон— CCl_4 , 1 : 6.
*² Выход из Па.

Хлоргидрат *N,N*-диэтил-1-(β -аминопропионил)адамантана (IIa). Смесь 5 г (28,4 ммоль) кетона V, 4,36 г (39,8 ммоль) хлоргидрата диэтиламина, 0,8 г параформальдегида и 15 мл изоамилового спирта кипятят 1 ч. Далее прибавляют еще 0,8 г параформа и кипятят 3 ч. Смесь охлаждают, добавляют 50 мл этилового эфира и выпавший осадок (белые иглы) отфильтровывают.

Хлоргидрат *N*-этил-*N*-(адамантил-1)-1-(β -аминопропионил)адамантана (IIб). Смесь 3 г (17 ммоль) соединения V, 4,7 г (22,1 ммоль) гидрохлорида *N*-(адамантил-1)-*N*-этиламина гидрохлорида, 0,8 г параформа и 15 мл изопропилового спирта кипятят 1 ч. Добавляют еще 0,8 г параформа и кипятят 3 ч. Выпавший после охлаждения осадок (бесцветные пластинки) отфильтровывают.

Хлоргидрат *N,N*-дибензил-1-(β -аминопропионил)адамантана (IIв). Получают в виде порошка кремового цвета аналогично хлоргидрату IIб.

Хлоргидрат 1-(β -пиперидинопропионил)адамантана (IIг). Получают в виде бесцветных игл аналогично хлоргидрату IIб.

N-Фенил-1-(β -аминопропионил)адамантан (IIд). Растворяют 0,5 г (1,6 ммоль) β -аминокетона Ia в 5 мл воды, к раствору прибавляют 0,3 г (3 ммоль) анилина, кипятят 3 ч, охлаждают и отфильтровывают осадок, который промывают горячим гексаном. Получают белые пластинки продукта IIд.

N-Нитрозо-*N*-фенил-1-(β -аминопропионил)адамантан (IV). К раствору 0,5 г (1,76 ммоль) β -аминокетона IIд в 5 мл ледяной уксусной кислоты при 0...5 °С прибавляют по каплям раствор 0,57 г (7,1 ммоль) NaNO₂ в 5 мл воды. Реакционную смесь перемешивают при 0...5 °С 3 ч и выливают на лед, осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из спирта. Получают продукт IV в виде белой ваты.

3-(Адамантил-1)-1-фенилпиразолин (III). А. Из оснований Манниха IIa—г. Кипятят смесь 3,3 ммоль хлоргидрата β -аминокетона II, 4 ммоль фенилгидразина и 4 ммоль NaOH в 10 мл 50% этилового спирта 36 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из спирта. Получают пиразолин III в виде бесцветных пластинок.

Б. Из (адамантил-1)винилкетона. Смесь 1 г (5,3 ммоль) (адамантил-1)винилкетона, 0,68 мл (6,4 ммоль) фенилгидразина кипятят 3 ч в 10 мл этилового спирта. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают. Выход 13%.

В. Из нитроизопроизводного (IV). В перемешиваемую суспензию 0,35 г (5,3 ммоль) цинковой пыли в 10 мл этилового спирта при 60 °С прибавляют горячий раствор 0,55 г (1,8 ммоль) нитроизопроизводного IV в 10 мл этанола и 2 мл 50% уксусной кислоты. Смесь кипятят 5 мин, горячий раствор фильтруют, осадок промывают горячим этанолом. Из фильтра основную часть этанола отгоняют на вакууме, остаток кипятят с 15 мл 20% NaOH 1 ч. Пиразолин III экстрагируют хлороформом, объединенный экстракт сушат Na₂SO₄, хлороформ отгоняют, остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 28%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Друнгилайте В. А., Чекуолене Л. В., Шилекявичене В. И. // 10 конф. по синтетич. и природ. физиол. акт. соед. 2—6 окт. 1990. — Ереван, 1990. — С. 47.
2. Таха А. М., Омар Н. М., Ваюми С. М., Амар Е. М., Аџифи А. // J. Pharm. Sci. — 1974. — Vol. 63. — P. 395.
3. Chase B. H., Evans J. M. // J. Chem. Soc. C. — 1964. — N 12. — P. 4825.
4. Stamper, Ayscock // J. Amer. Chem. Soc. — 1954. — Vol. 76. — P. 2786.
5. Органические реакции. — М.: ИЛ, 1948. — Сб. 1. — С. 527.
6. Lin Judi, Rivett P. E., Wishere J. F. K. // Austral. J. Chem. — 1977. — Vol. 30. — P. 629.
7. Andrisano R., Belotti A., Coghi E. // Ann. chimica. — 1964. — Vol. 54. — P. 1104.
8. Жмурова И. Н., Юрченко Р. И., Войцеховская О. М. // ЖОрХ. — 1980. — Т. 16. — С. 609.
9. Денис Г. И., Гуриявичене Ю. В., Мачионите В., Бернотас Р. Р. // ЖОрХ. — 1977. — Т. 13. — С. 199.
10. Su Xiping, Wu Yongren, Yin Chenglie // J. Beijing Nomal. Nat. Sci. — 1990. — N 3. — P. 70.
11. Степанов Ф. Н. // ЖОрХ. — 1966. — Т. 2, N 4. — С. 644.