

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

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ АДАМАНТАНА

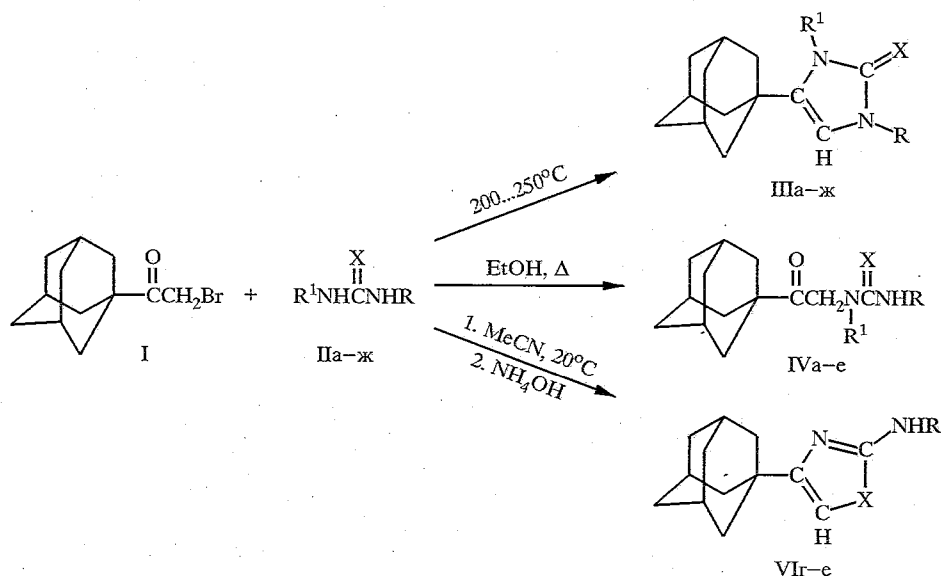
Взаимодействием бромметил(1-адамантил)кетона с мочевиной, тиомочевинной, формиатом аммония и тиосемикарбазидом получен ряд новых имидазолин-2-онов, имидазолин-2-тионов и 2-аминотиазолов адамантанового ряда.

Известно, что α -галогенкетоны алифатического ряда вступают в реакцию с мочевиной [1—3], тиомочевинной [4—6], формамидом [7, 8] и тиосемикарбазидом [9, 10] с образованием соответствующих 4-алкилимидазолинов, 2-аминотиазолов, имидазолов, оксазолов и тиазолидинов, интересных в качестве биологически активных веществ, а также исходных соединений для синтеза некоторых лекарственных средств. Так, 4-алкилимидазолины являются полупродуктами для синтеза бетаинов [1]. Проявляют высокую биологическую активность и 2-аминотиазолы, используемые для получения лекарственных веществ, таких, как сульфатиазол [11, 12].

С целью синтеза гетероциклических соединений, содержащих адамантовый цикл, изучено взаимодействие бромметил(1-адамантил)кетона (I) с мочевиной (IIa—в) и тиомочевинами (IIг—ж), формиатом аммония, а также тиосемикарбазидом.

Установлено, что при реакции бромида I с мочевиной IIa—в и тиомочевинами IIг—ж в этиленгликоле при температуре 200...250 °C в присутствии K_2CO_3 образуются 4-адамантилимидазолин-2-оны (IIIa—в) и -имидазолин-2-тионы (IIIг—ж) соответственно.

В то же время, при проведении реакции в этиловом спирте в присутствии Na_2CO_3 происходит нуклеофильное замещение и образуются адамантилзамещенные мочевины (IVa—в) и тиомочевины (IVг—ж). Последние нагреванием в этиленгликоле превращаются в продукты IIIa—в и IIIг—ж.



II—IV, VI a X = O, R = H, б X = O, R = Ph, в X = O, R = Ac, г X = S, R = H, д X = S, R = Ph, е X = S, R = Ac, ж X = S, R = Ph; II—IIIa—e R¹ = H, ж R¹ = Ph

Строение соединений IIIa—ж подтверждено данными ИК спектров и элементного анализа.

В ИК спектрах адамантилимидазолинов IIIa—в обнаружены полосы поглощения в области 3400 (NH) и 1690 см^{-1} (C=O). В ИК спектрах адамантилимидазолинтхионов IIIг—е имеются полосы поглощения в области 3395...3450 (NH), 1508...1510 (N—C=S), 1175...1180 см^{-1} (N=S).

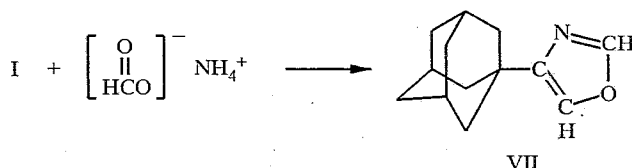
Реакция циклоконденсации протекает с невысокими выходами (9...28%). Увеличение же времени реакции и температуры приводит только к осмолению исходного бромметил(1-адамантил)кетона.

Попытки увеличить выход соединений IIIa—ж, вводя в реакцию с мочевиной предварительно полученный (адамантанойл-1-метиле)пиперидин, как описано в работе [6], не привели к желаемым результатам.

Взаимодействие бромидов I с тиомочевинами IIIг—е в условиях реакции Ганча [6] приводит к образованию гидробромидов 2-амино-4-адамантилтиазолов (VIг—е), которые переведены в свободные основания (VIг—е) обработкой NH_4OH .

Продукт VIг идентичен 2-амино-4-адамантилтиазолу, полученному ранее [13]. Для гидробромидов V кроме полосы поглощения, характерной для аминогруппы (3400 см^{-1}), имеются также полосы поглощения тиазольного кольца в области 1600...1640 и 1515...1540 см^{-1} .

Известно, что реакцией бромидов I с формамидом получен соответствующий замещенный имидазол [7], однако наша попытка синтеза из этого бромидов оксазола кипячением в формамиде с концентрированной серной кислотой по методике работы [8] не привела к ожидаемому 4-адамантилоксазолу (VII). Последний получен нагреванием I с формиатом аммония в концентрированной муравьиной кислоте. Для соединения VII в ИК спектре характерны полосы поглощения 3200 (NH) и 1605 см^{-1} (C=N).



Реакция α -галогенкетонс с тиосемикарбазидом протекает неоднозначно и зависит от условий ее проведения [9]. Так, кипячение в спирте приводит к тиазолидинам [10], а в 2N соляной кислоте образуется тиосемикарбазон галогенкетона [14], который переходит в тиазолидин при нагревании в абсолютном спирте [9] или в тиадиазолидин при нагревании в концентрированной соляной кислоте [15, 16].

При кипячении бромкетона I в спирте с тиосемикарбазидом образуется тиосемикарбазон бромметил(1-адамантил)кетона (VIII), полученный из тех же реагентов в 2N соляной кислоте. Нагревание VIII в абсолютном спирте и концентрированной соляной кислоте не приводит к образованию циклических продуктов.

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 KBr.

Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице. Результаты элементного анализа соответствуют вычисленным.

4-(1-Адамантил)-1-R-3-R¹-имидазолил-2-оны (IIIa—в) и -имидазолил-2-тионы (IIIг—ж). Смесь 1,9 ммоль бромидов I, 13,3 ммоль мочевины IIIa—в или тиомочевины IIIг—ж, 3,8 ммоль K_2CO_3 и 3...5 мл этиленгликоля выдерживают при 200...250 °C 70 мин (в случае IIIa), 8 ч (IIIб, г, д, ж) или 6 ч (IIIв, е). Далее реакционную смесь охлаждают, разбавляют водой, продукт IIIa—ж от-

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C$	R_f элвент	ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$	Выход, %
IIIa	$C_{13}H_{18}N_2O$	295...297	0,358, хлороформ	2900, 2850, 1680, 3150	28
IIIб	$C_{19}H_{22}N_2O$	185...187	0,254, хлороформ	2900, 2850, 1690, 3400	9
IIIв	$C_{15}H_{20}N_2O_2$	298...299	0,218, спирт	2900, 2840, 1690, 3400	98
IIIг	$C_{13}H_{18}N_2S$	270...272	0,245, хлороформ	2900, 2850, 3450, 1508, 1180	65
IIIд	$C_{19}H_{22}N_2S$	153...155	0,118, хлороформ	2900, 2850, 3395, 1510, 1175	75
IIIе	$C_{15}H_{20}N_2OS$	192...193	0,178, хлороформ	2900, 2850, 3395, 1540, 1175	96
IIIж	$C_{25}H_{26}N_2S$	145...147	0,552, ацетон	2900, 2850, 3350, 1510, 1180	13
IVa	$C_{13}H_{20}N_2O_2$	168...169	0,339, хлороформ	2900, 2850, 1700, 3450, 1505, 1180	28
IVб	$C_{19}H_{24}N_2O$	55...56	0,250, спирт	2900, 2850, 1710, 3400	21
IVв	$C_{15}H_{22}N_2O_3$	222...224	0,616, спирт	2900, 2850, 1710, 3400	22
IVг	$C_{13}H_{20}N_2OS$	211...213	0,531, спирт	2900, 2850, 1700, 3350	82
IVд	$C_{19}H_{24}N_2OS$	286...287	0,758, спирт	2890, 2840, 1650, 3200	21
IVе	$C_{15}H_{22}N_2O_2S$	277...278	0,483, спирт	2890, 2840, 1700, 3390	19
Vг	$C_{13}H_{19}BrN_2S$	218...219*	0,367, хлороформ	2900, 2850, 3250, 1640, 1520	98
Vд	$C_{19}H_{23}BrN_2S$	304...305	0,627, хлороформ	2900, 2850, 3250, 1640, 1540	85
Ve	$C_{15}H_{21}BrN_2O$	258...259	0,383, хлороформ	2900, 2850, 3400, 1700, 1600, 1515	35
VIг	$C_{13}H_{18}N_2S$	98...99	0,517, спирт	—	~100
VIд	$C_{19}H_{22}N_2S$	178...180	0,817, спирт	—	~100
VIе	$C_{15}H_{20}N_2OS$	283...285	0,766, спирт	—	~100
VII	$C_{13}H_{17}NO$	140...142	0,918, спирт	2900, 2850, 1450	25
VIII	$C_{13}H_{20}BrN_3S$	230...232	0,741, спирт	2900, 2850, 3200, 1605, 1180	16

* Лит. данные $T_{пл}$ 220 $^\circ C$ [13].

фильтровывают, высушивают, промывают эфиром, перекристаллизовывают из спирта, хлороформа (IIIв) или толуола (IIIе).

1-[(Адамантил-1)-метилен]-1- R^1 -3- R -мочевины (IVa—в) и -тиомочевины (IVг—е). Смесь 5,8 ммоль бромида I, 8,7 ммоль мочевины IIa, 1,4 ммоль Na_2CO_3 кипятят в 15 мл спирта 8 ч. Далее реакционную смесь выливают в воду, продукт IVa отфильтровывают, высушивают, промывают гексаном, перекристаллизовывают из спирта. Аналогично кипячением в течение 3 ч в присутствии 1,9 ммоль Na_2CO_3 смеси 0,78 ммоль бромида I и 1,5 ммоль мочевины IIб, в или 1,2 ммоль тиомочевины IIд, е в 5 мл спирта (или 10 мл в случае IIб) получают продукты IVб, в и IVд, е соответственно, а из 1,9 ммоль бромида I и 2,85 ммоль тиомочевины IIг — соединение IVг.

Гидробромиды 2- R -4-(1-адамантил)тиазолов (Vг—е). К раствору 2,85 ммоль тиомочевины IIг—е в 5 мл ацетонитрила добавляют 1,9 ммоль бромкетона I, полученную смесь выдерживают

10 мин при комнатной температуре (в случае Пс — 20 мин), далее разбавляют этилацетатом, продукт Vг—е отфильтровывают, промывают этилацетатом.

4-(1-Адамантил)оксазол (VII, $C_{13}H_{17}NO$). Смесь 0,5 г (1,9 ммоль) бромкетона I, 0,44 г (6,8 ммоль) формата аммония и 10 мл концентрированной муравьиной кислоты нагревают 18 ч, далее охлаждают до комнатной температуры, нейтрализуют слабым раствором щелочи и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт сушат над Na_2SO_4 и после отгонки эфира получают продукт VII, который перекристаллизовывают из спирта.

Тиосемикарбазон бромметил(1-адамантил)кетона (VIII, $C_{13}H_{20}N_3SBr$). Смесь 0,5 г (1,9 ммоль) бромкетона I, 0,18 г (1,9 ммоль) тиосемикарбазида и 10 мл спирта кипятят 2 ч. Выпавший осадок продукта VIII отфильтровывают, промывают горячим гексаном, перекристаллизовывают из спирта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Завьялов С. И., Дорофеева О. В., Таганова О. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1985. — № 7. — С. 1677.
2. Завьялов С. И., Таганова О. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1986. — № 9. — С. 2145.
3. Завьялов С. И., Дорофеева О. В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1990. — № 6. — С. 1435.
4. Bramley Susan T. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. — 1987. — Pt 1. — P. 639.
5. Qian Chang-Yi. // J. Heterocycl. Chem. — 1989. — Vol. 26. — P. 601.
6. Завьялов С. И., Дорофеева О. В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1989. — № 1. — С. 140.
7. Степанов Ф. Н., Исаев С. Д. // ЖОрХ. — 1970. — Т. 6. — С. 1195.
8. Brederek H., Gompper R. // Chem. Ber. — 1954. — Bd 87. — S. 700.
9. Постовский И. Я., Новикова А. П., Чечулина Л. А. // ХГС. — 1976. — № 8. — С. 1051.
10. Кузнецов О. В., Солод О. В., Малов М. Ю. // Карбоциклические соединения в синтезе гетероциклов. — Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1989. — Ч. 2. — С. 75.
11. Sawhney S. N., Dhindsa G. S., Vir Dharam // J. Indian. Chem. Soc. — 1988. — Vol. 65. — P. 643.
12. Robert J. F., Bukrsa S., Panouse J. J. // Eur. J. Med. Chem. — 1990. — Vol. 25. — P. 731.
13. Степанов Ф. Н., Исаев С. Д. // ЖОрХ. — 1970. — Т. 6. — С. 1189.
14. Yosuihiro Tomita // J. Heterocycl. Chem. — 1990. — Vol. 27. — P. 707.
15. Новикова А. П., Перова Н. М., Егорова Л. Г., Брагина Е. И. // ХГС. — 1991. — № 6. — С. 843.
16. Новикова А. П., Перова Н. М., Чупахин О. Н. // ХГС. — 1991. — № 11. — С. 1443.