

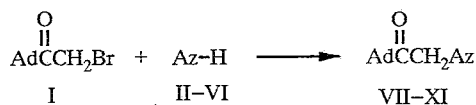
А. А. Данилин, П. П. Пурьгин, Н. В. Макарова, И. К. Моисеев

**ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
(1-АДАМАНТИЛ)БРОММЕТИЛКЕТОНА С АЗОЛАМИ**

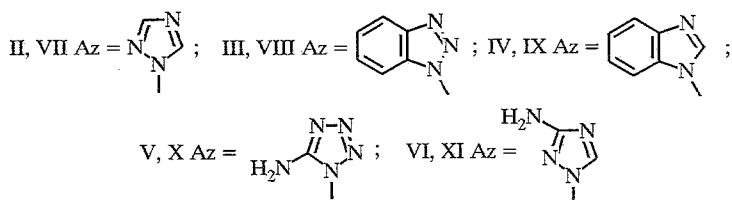
Изучено взаимодействие (1-адамантил)бромметилкетона с 1,2,4-триазолом, бензотриазолом, бензимидазолом, 5-аминотетразолом, 3(5)-амино-1,2,4-триазолом и получены соответствующие продукты N-алкилирования. Найлены оптимальные условия алкилирования в присутствии гидрида натрия в гексаметилтриамиде фосфорной кислоты (гексаметаполе).

В последнее время появились работы [1—3], посвященные взаимодействию галоген- или оксиадамантанов с азолами (имидазолом, тетразолом, пиразолом, бензотриазолом и т. д.), приводящему к соответствующим N-адамантилазолам, отдельные представители которых проявляют противовирусную активность, сравнимую с ремантадином. В литературе достаточно широко представлены реакции с участием (1-адамантил)бромметилкетона (I), приводящие к адамантилзамещенным гетероциклам, таким, как тиофен [4], 2-меркаптоимидазол [5], тиазол [6], 2-NHR-тиазол [7], индол [8], имидазо[2,1-*b*]тиазол, имидазо[1,2-*a*]пиридин, индолизин [9] и т. д. Сравнительно мало работ, посвященных изучению взаимодействия указанного кетона I с азолами. Так, описан синтез 1-(1-адамантаноилметил)имидазола из этого соединения и имидазола [10], а также изучено алкилирование бромкетонем I урацила, аденина, 8-азааденина, теofilлина [11]. Следует отметить, что 1-(1-адамантаноилметил)азолы интересны не только как потенциально биологически активные соединения, но и как объекты для синтетических исследований.

Нами впервые исследовано взаимодействие бромметил(1-адамантил)кетона (I) с рядом гетероциклических азолов: 1,2,4-триазолом (II), бензотриазолом (III), бензимидазолом (IV), 5-аминотетразолом (V) и 3(5)-амино-1,2,4-триазолом (VI). Показано, что проведение реакции в среде диметилформамида, тетрагидрофурана и ацетона в присутствии таких оснований, как гидроксид натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия и триэтиламин, приводит к смеси продуктов, что чрезвычайно осложняет способы разделения, очистку и идентификацию отдельных компонентов. Выходы целевых продуктов, определенные с помощью колоночной хроматографии, всего 10...15%. При двух-, трех- и четырехкратном избытке азота без использования дополнительных акцепторов протонов целевые продукты не удастся получить даже при нагревании. Наилучшие результаты



Ad = 1-адамантил, Az = азол



(выход алкилированных азолов 80...85%) достигаются при использовании гидрида натрия, обладающего сильными основными свойствами и в то же время являющегося слабым нуклеофилом, и гексаметилтриамида фосфорной кислоты (гексаметапола) как растворителя. В этих условиях нами синтезированы 1-(1-адамантоилметил)-1,2,4-триазол (VII), 1-(1-адамантоилметил)бензотриазол (VIII), 1-(1-адамантоилметил)бензимидазол (IX), 1-(1-адамантоилметил)-5-аминотетразол (X) и 1-(1-адамантоилметил)-3-амино-1,2,4-триазол (XI).

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ПМР спектроскопии (см. табл. 2), а их чистота — методом ТСХ.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			$T_{пл}$, °C	R_f	Выход, %
		C	H	N			
VII	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O	68,49	7,79	17,05	113...114	0,47*	80
		68,34	7,81	17,73			
VIII	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O	72,99	7,27	14,12	245...247 (разл.)	0,68*	78
		73,19	7,17	14,23			
IX	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O	77,13	7,03	9,91	123...125	0,55*	81
		77,52	7,53	9,52			
X	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O	59,63	7,27	27,02	170...173 (разл.)	0,16* ²	82
		59,75	7,33	26,80			
XI	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O	64,84	7,45	21,53	195...197 (разл.)	0,12* ²	83
		64,59	7,74	21,52			

* Гексан—ацетон, 1 : 1.

*² Гексан—ацетон, 1 : 3.

Таблица 2

Данные ИК спектров и спектров ПМР синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν (см ⁻¹)				Спектр ПМР, δ , м. д.			
	C=C	C=N	C=O	CH ₂ в Ad	CH ₂ в Ad 12H, м	CH в Ad 3H, с	COCH ₂ 2H, с	H в гетероцикле
VII	1465, 1500	1610	1700	2850, 2900	1,65...1,70	1,90	5,15	7,95 (1H, с, 3-H, 8,15 (1H, с, 5-H)
VIII	1450, 1500	1600	1700	2850, 2900	1,65...1,70	1,95	5,5	7,40...8,40 (4H, м, 4-, 5-, 6-, 7-H)
IX	1480, 1510	1620	1690	2840, 2900	1,65...1,70	1,90	5,45	7,20...7,65 (4H, м, 4-, 5-, 6-, 7-H), 8,1 (1H, с, 2-H)
X*	1450, 1530	1570	1680	2850, 2900	1,70...1,75	1,95	5,2	
XI*	1465, 1530	1650	1680	2850, 2900	1,65...1,70	1,90	5,2	7,5 (1H, с, 5-H)

* Наличие группы NH₂ в соединениях X и XI подтверждает полоса 3380 или 3390 см⁻¹ соответственно в ИК спектрах, а также уширенный синглетный сигнал двух протонов при 6,00 или 6,50 м. д. в спектрах ПМР.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Tesla BS-487C с рабочей частотой 80 МГц, внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры зарегистрированы на приборе ИКС-29 в таблетках KBr. Контроль за ходом реакции и оценку индивидуальности веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (системы растворителей: гексан—ацетон, 1 : 1 и 1 : 3).

1-(1-Адамантаноилметил)азолы (VII—XI). (Общая методика). К раствору 10 ммоль азола II—VI в 15 мл гексаметапола, охлажденному до 0 °С, при перемешивании медленно добавляют 0,264 г (11 ммоль) гидрида натрия, предварительно промытого гексаном. Реакционную смесь выдерживают 5 ч при комнатной температуре, далее охлаждают до 0 °С, добавляют по каплям раствор 2,57 г (10 ммоль) кетона в 10 мл гексаметапола и перемешивают 12 ч, разбавляют 25 мл воды и экстрагируют эфиром (3 × 20 мл). Эфирный экстракт промывают водой, сушат Na₂SO₄, эфир отгоняют, остаток перекристаллизовывают из бензола.

Характеристики синтезированных соединений VII—XI приведены в табл. 1, 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gonzalez M. E., Alarcon B., Cabildo P., Claramunt R. M., Sanz D., Elguero J. // Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. — 1985. — Vol. 20. — P. 359.
2. Cabildo P., Claramunt R. M., Forfari I. // Tetrah. Lett. — 1994. — Vol. 35. — P. 183.
3. Сараев В. В., Голод Е. Л. // ЖОрХ. — 1997. — Т. 33. — С. 629.
4. Nakayama J., Hasegi R. // J. Amer. Chem. Soc. — 1990. — Vol. 112. — P. 5654.
5. Макарова Н. В., Земцова М. Н., Мусеев И. К. // ХГС. — 1994. — № 5. — С. 621.
6. Степанов Ф. Н., Исаев С. Д. // ЖОрХ. — 1970. — Т. 6. — С. 1189.
7. Макарова Н. В., Земцова М. Н., Мусеев И. К. // ХГС. — 1994. — № 2. — С. 249.
8. Степанов Ф. Н., Исаев С. Д. // ЖОрХ. — 1970. — Т. 6. — С. 1195.
9. Макарова Н. В., Земцова М. Н., Мусеев И. К. // ХГС. — 1993. — № 11. — С. 1580.
10. Pat. 4036975 USA / Walker K. A. M., Unger S. H. // РЖХ. — 1978. — № 9. — О136П.
11. Hedayatullah M., Roger A. // J. Heterocycl. Chem. — 1989. — Vol. 26. — P. 1093.

Самарский государственный университет,
Самара 443011, Россия

Поступило в редакцию 01.09.98
После переработки 25.01.99

Самарский государственный технический
университет,
Самара 443010, Россия