

С. С. Ложкин,* Д. В. Петров, В. А. Докичев,
Ю. В. Томилов^а, О. М. Нефедов^а

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА
3-(1-АДАМАНТИЛКАРБОНИЛ)-4,5-ДИГИДРО-1Н-ПИРАЗОЛ-
5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В результате 1,3-диполярного циклоприсоединения 1-(1-адамантил)-2-диазоэтанона к метилакрилату получен метиловый эфир 3-(1-адамантилкарбонил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты, на основе которого синтезированы метиловые эфиры 3-(1-адамантилкарбонил)замещенных 4,5-дигидроизоксазол-5- и 1Н-пиразол-5-карбоновых кислот, а также продукты восстановления в последнем кето- и сложноэфирной групп.

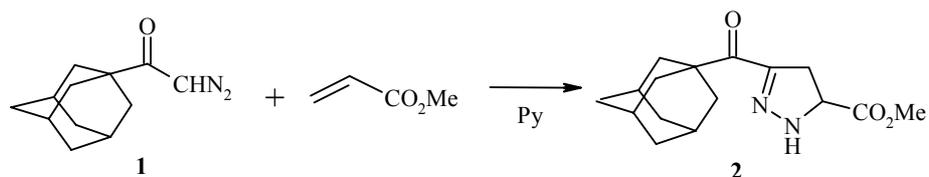
Ключевые слова: 1-(1-адамантил)-2-диазоэтанон, метилакрилат, метиловый эфир 3-(1-адамантилкарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновой кислоты, метиловый эфир 3-(1-адамантилкарбонил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты, метиловый эфир 3-(1-адамантилкарбонил)-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты, 1,3-диполярное циклоприсоединение.

Разработка методов получения новых производных адамантана является актуальной задачей, так как представители этого класса соединений обладают широким спектром физиологической активности (психостимулирующая, иммуностимулирующая, противораковая, анальгетическая) и используются в медицинской практике в качестве антивирусных, противопаркинсонных и других препаратов [1–4]. Известно, что адамантилзамещенный пиразол проявляет высокую антибактериальную активность и представляет интерес в качестве химиотерапевтического средства [2].

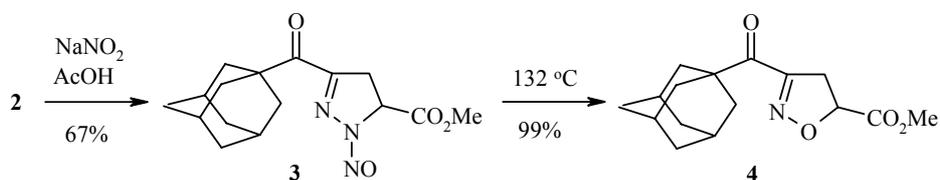
Для синтеза производных пятичленных азотистых гетероциклов, содержащих адамантановый фрагмент, перспективной является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения диазопроизводных к непредельным соединениям [5, 6], открывающая широкие возможности получения новых практически важных полифункциональных веществ различного строения. Эта методология реализована нами на примере синтеза 3-аминопирролидин-2-онов, дигидроизоксазолинов и 1,3-пропилендиаминов норборнанового ряда [7–10].

В настоящей работе с целью получения соединений, содержащих азотистый гетероцикл и адамантановый фрагмент, впервые изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение 1-(1-адамантил)-2-диазоэтанона (**1**) к метилакрилату и на основе полученного метилового эфира 3-(1-адамантилкарбонил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (**2**) осуществлен синтез некоторых производных пиразолина и пиразола. Следует отметить, что данное исследование представляет интерес в плане разработки новых подходов к получению аминокислот неприродного происхождения.

На основании результатов опытов, проведенных в разных условиях, установлено, что растворитель оказывает решающее влияние на характер взаимодействия диазоэтанола **1** с метилакрилатом. Так, в среде бензола происходит образование трудноразделимой смеси продуктов, а применение в качестве растворителя пиридина, успешно использованного как катализатор для аналогичных реакций [11, 12], способствует уменьшению времени реакции и более селективному протеканию процесса, приводящего к целевому эфиру **2**. На выход последнего существенно влияет соотношение исходных реагентов: наиболее высокий выход (94%) достигнут при пятикратном мольном избытке метилакрилата (пиридин, 60 °С, 12 ч).



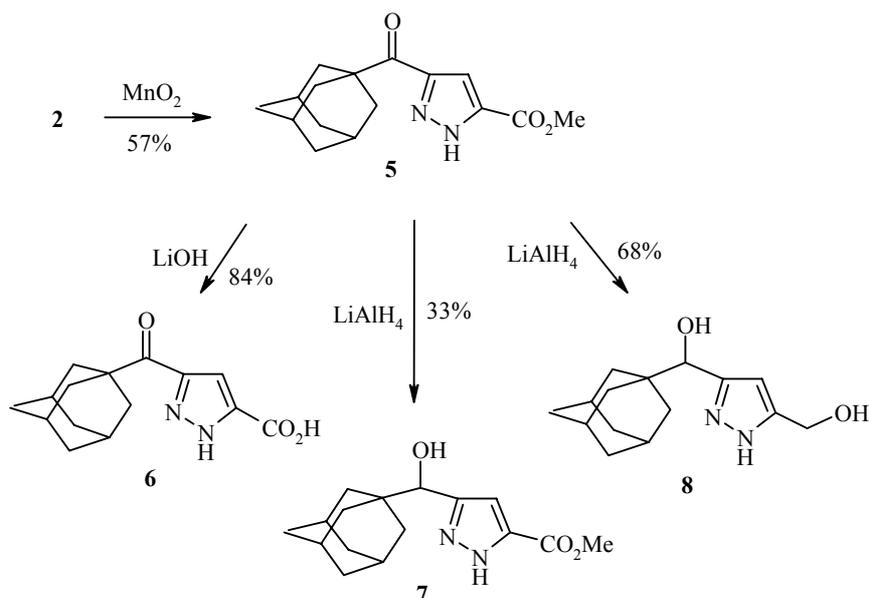
Взаимодействие пиразолина **2** с катионом нитрозония, генерированного реакцией NaNO_2 с AcOH при 0 °С, приводит к образованию метилового эфира 3-(1-адамантилкарбонил)-1-нитрозо-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (**3**) с выходом 67%. При кипячении эфира **3** в хлорбензоле в течение 2 ч пиразолиновый цикл превращается в дигидроизоксазолиновый и с выходом 99% образуется метиловый эфир 3-(1-адамантилкарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновой кислоты (**4**).



Дегидрирование пиразольного цикла эфира **2** избытком MnO_2 в бензоле при комнатной температуре приводит с выходом 57% к метилому эфиру 3-(1-адамантилкарбонил)-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (**5**). Гидролизом эфира **5** под действием LiOH с выходом 84% получена 3-(1-адамантилкарбонил)-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота (**6**), которая может быть отнесена к аминокислотам неприродного происхождения, представляющим большой интерес для фармакологии.

При взаимодействии пиразола **5**, содержащего в молекуле кето- и сложноэфирную группы, с эквимольным количеством LiAlH_4 в среде эфира восстанавливается кетогруппа и с выходом 33% образуется метиловый эфир 3-[1-адамантил(гидрокси)метил]-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (**7**).

Применение 4.6-кратного мольного избытка LiAlH_4 приводит к восстановлению также и сложноэфирной группы, и с выходом 68% получается 3-[1-адамантил(гидрокси)метил]-5-гидрокси-1Н-пиразол (**8**). Необходимо отметить, что ни в одном из опытов не наблюдалось образования продуктов гидрирования пиразольного цикла (производных пиразолина или пиразолидина).



Структуры полученных соединений **2–8** подтверждены данными ИК спектров и спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Так, в ИК спектре пиразолина **2** имеются полосы поглощения 1560, 1640, 1740 и $3200\text{--}3450\text{ см}^{-1}$, характерные для пиразолинового цикла, групп $\text{C}=\text{O}$, CO_2 и NH_2 [13]. Структуры пиразолов **5–8** подтверждаются наличием полос поглощения пиразольного фрагмента (в области $1377\text{--}1610\text{ см}^{-1}$) [13], групп NH и OH (в области $3050\text{--}3450\text{ см}^{-1}$).

Состав и строение полученных новых соединений **2–8** подтверждены данными масс-спектров высокого разрешения, ИК спектроскопии и спектров ЯМР. ИК спектры содержат полосы поглощения групп CO , CO_2 , OH заместителей в этих соединениях, а также набор полос, характерный для их гетероциклов [13] (см. экспериментальную часть). Спектры ЯМР ^1H пиразолинов **2**, **3** согласуются со спектрами известных производных 4,5-дигидро-1H-пиразола [14–16]. В них присутствуют два сигнала протонов Н-4 цикла в виде дублета дублетов каждый, а в более слабом поле – сигнал протона Н-5 аналогичной формы. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2**, **3** сигналы атомов С-4 и С-5 находятся в области 35.3–36.8 и 57.4–59.6 м. д. соответственно. В случае изоксалина **4** сигнал протона Н-4 имеет вид дублета, а Н-5 – триплета (очевидно, вследствие наложения сигналов, связанного с близостью их химических сдвигов). Сигналы атомов С-4 и С-5 находятся при 38.69 и 77.69 м. д., т. е. сдвинуты (особенно сигнал С-5) относительно аналогичных сигналов азотистого аналога **2** в более слабое поле. В спектрах ЯМР ^1H пиразолов **5–8** заметно влияние заместителей в положениях 3 и 5 на химический сдвиг протона Н-4: его сигнал в спектрах соединений **5–8** смещается в сторону сильного поля от 7.43 до 5.97 м. д. Следует также отметить уширение этого сигнала при наличии в положении 5 заместителя COOH (соединение **6**) или CH_2OH (**8**).

Таким образом, разработаны методы синтеза адамантилзамещенных

пятичленных азотистых гетероциклических соединений – синтонов для получения новых физиологически активных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры получали на приборе Specord M82-63 в тонком слое или в вазелиновом масле. Температуры плавления определяли на микростоліке Voetius. Анализ с помощью ТСХ проводили на хроматографических пластинках с силикагелем фирмы Merck, препаративное разделение осуществляли на колонке с силикагелем 60 (70–230 mesh) фирмы Lancaster. Используемые в работе растворители (Et_2O , CH_2Cl_2 , бензол, гексан, пиридин, петролейный эфир, ТГФ и AcOEt) очищали по стандартным методикам [17]. Исходный диазоэтанон **1** синтезировали по известной методике [18].

Метилловый эфир 3-(1-адамантилкарбонил)-4,5-дигидро-1H-пирозол-5-карбоновой кислоты (2). Раствор 1.35 г (6.6 ммоль) 1-(1-адамантил)-2-диазоэтанона (**1**) и 2.8 г (33 ммоль) метилакрилата в 4.7 мл пиридина выдерживают при 60 °С в течение 12 ч. Пиридин и непрореагировавший метилакрилат удаляют при пониженном давлении. Получают 1.81 г (94%) эфира **2** в виде светло-коричневого масла. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1230, 1450, 1560 ($\text{C}=\text{N}$), 1640 (CO), 1740 (CO_2), 2850–3090, 3200–3450 ($\text{N}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.74 (6H, уш. с, δ -H Ad); 2.05 (9H, уш. с, γ -H Ad, β -H Ad); 3.10 (1H, д. д., $J_{\text{gem}} = 17.5$, $J = 12.4$, H-4); 3.25 (1H, д. д., $J_{\text{gem}} = 17.5$, $J = 5.5$, H-4); 3.75 (3H, с, CH_3); 4.33 (1H, д. д., $J = 5.5$, $J = 12.4$, H-5); 6.70 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.10 (γ -C Ad); 35.34 (C-4); 36.62 (δ -C Ad); 38.64 (β -C Ad); 46.56 (α -C Ad); 52.66 (CH_3O); 59.57 (C-5); 148.43 (C-3); 172.43 (CO_2CH_3); 200.97 (COAd). Найдено: m/z 290.3568 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено: М 290.3576.

Метилловый эфир 3-(1-адамантилкарбонил)-1-нитрозо-4,5-дигидро-1H-пирозол-5-карбоновой кислоты (3). К охлажденному (0–10 °С) раствору 0.3 г (1.0 ммоль) эфира **2** в 8 мл AcOH в течение 10 мин при перемешивании прибавляют порциями 0.5 г (7.25 ммоль) NaNO_2 . Реакционную массу перемешивают 15 мин при комнатной температуре, разбавляют водой, экстрагируют хлористым метиленом. Экстракт сушат безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 0.22 г (67%) продукта **3** в виде светло-коричневых кристаллов, т. пл. 94–97 °С (изопропиловый спирт). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1263, 1344, 1436, 1454, (NNO), 1660 (CO), 1757 (CO_2), 2850–3100. Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.82 (6H, уш. с, δ -H Ad); 2.17 (9H, уш. с, γ -H Ad, β -H Ad); 3.13 (1H, д. д., $J_{\text{gem}} = 19.3$, $J = 6.2$, H-4); 3.41 (1H, д. д., $J_{\text{gem}} = 19.3$, $J = 11.9$, H-4); 3.78 (3H, с, CH_3); 4.86 (1H, д. д., $J = 6.2$, $J = 11.9$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 27.98 (γ -C Ad); 36.59 (δ -C Ad); 36.83 (C-4); 38.30 (β -C Ad); 47.26 (α -C Ad); 53.13 (OCH_3); 57.36 (C-5); 155.77 (C-3); 166.37 (CO_2CH_3); 200.33 (COAd). Найдено: m/z 319.3562 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено: М 319.3558.

Метилловый эфир 3-(1-адамантилкарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновой кислоты (4). Раствор 0.04 г (0.13 ммоль) соединения **3** в 2 мл хлорбензола кипятят в атмосфере аргона 2 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Получают 0.036 г (99%) продукта **4** в виде светло-коричневого масла. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 789, 1180, 1236, 1346, 1436, 1452, 1538, 1668 (CO), 1737 (CO_2), 2900–3100. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CCl}_4$), δ , м. д. (J , Гц): 1.78 (6H, уш. с, δ -H Ad); 2.07 (9H, уш. с, γ -H Ad, β -H Ad); 3.41 (2H, д, $J = 9.7$, 2H-4); 3.83 (3H, с, CH_3); 5.00 (1H, т, $J = 9.7$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CDCl}_3 + \text{CCl}_4$), δ , м. д.: 27.98 (γ -C Ad);

36.61 (δ -C Ad); 38.24 (β -C Ad); 38.69 (C-4); 47.24 (α -C Ad); 52.47 (OCH₃); 77.69 (C-5); 154.49 (C-3); 174.46 (CO₂CH₃); 198.82 (COAd). Найдено: m/z 291.3427 [M]⁺. C₁₆H₂₁NO₄. Вычислено: M 291.3423.

Метилловый эфир 3-(1-адамантилкарбонил)-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (5). К раствору 1.4 г (4.82 ммоль) эфира **2** в 173 мл бензола добавляют 11.5 г (132.25 ммоль) MnO₂, реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 5 ч и далее фильтруют. Фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из толуола. Получают 0.80 г (57%) продукта **5** в виде белых кристаллов, т. пл. 192–194 °С (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1197, 1240, 1442, 1454, 1558, 1658 (CO), 1739 (CO₂), 2850–3000, 3150–3400 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.80 (6H, уш. с, δ -H Ad); 2.09 (9H, уш. с, γ -H Ad, β -H Ad); 3.97 (3H, с, CH₃); 7.43 (1H, с, H-4); 12.30 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 27.86 (γ -C Ad); 36.42 (δ -C Ad); 38.66 (β -C Ad); 46.28 (α -C Ad); 52.24 (OCH₃); 110.80 (C-4); 141.69 (C-5); 142.17 (C-3); 161.72 (CO₂CH₃); 197.42 (COAd). Найдено: m/z 288.3422 [M]⁺. C₁₆H₂₀N₂O₃. Вычислено: M 288.3417.

3-(1-Адамантилкарбонил)-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота (6). К раствору 0.3 г (1.04 ммоль) эфира **4** в 1 мл ТГФ добавляют 1.5 мл 1М водного раствора LiOH и перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре 4 ч. Полученный раствор желтого цвета обрабатывают 10% водным раствором KHSO₄ до нейтральной реакции, выпавшие белые кристаллы отфильтровывают и высушивают. Получают 0.24 г (84%) продукта **6** в виде белых кристаллов, т. пл. 263–264 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1211, 1257, 1271, 1456, 1593, 1666 (CO), 1737 (CO₂), 2900–3000, 3050–3250 (OH, NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д.: 1.75 (6H, уш. с, δ -H Ad); 2.06 (3H, уш. с, γ -H Ad); 2.09 (6H, уш. с, β -H Ad); 6.96 (1H, уш. с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м. д.: 27.66 (γ -C Ad), 36.31 (δ -C Ad), 38.25 (β -C Ad), 45.79 (α -C Ad); 109.73 (C-4); 139.42 (C-5); 148.86 (C-3); 161.43 (CO₂H); 199.04 (COAd). Найдено: m/z 274.3152 [M]⁺. C₁₅H₁₈N₂O₃. Вычислено: M 274.3151.

Метилловый эфир 3-[1-адамантил(гидрокси)метил]-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (7). К раствору 0.3 г (1.04 ммоль) пиразола **5** в 17 мл эфира добавляют 0.051 г (1.34 ммоль) LiAlH₄ и перемешивают при кипячении в течение 30 мин в атмосфере аргона. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, добавляют 1 мл 10% раствора NaHCO₃ и 2 мл 20% NaOH. Органический слой декантируют, водный подкисляют 10% KHSO₄ до нейтральной реакции и экстрагируют эфиром. Экстракт объединяют с органическим слоем и сушат безводным сульфатом натрия. Далее растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из этилацетата. Получают 0.10 г (33%) соединения **7** в виде белых кристаллов. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1053, 1240, 1377, 1458, 1590, 1750 (CO₂) 2800–3000, 3050–3250 (OH, NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.55–1.71 (12H, м, δ -H Ad, β -H Ad); 1.98 (3H, уш. с, γ -H Ad); 3.92 (3H, с, OCH₃); 4.36 (1H, с, C₁OH); 6.66 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м. д.: 27.65 (γ -C Ad), 36.43 (α -C Ad); 36.66 (δ -C Ad), 37.47 (β -C Ad), 51.22 (CH₃); 73.66 (C₁OH); 105.73 (C-4); 142.13 (C-5); 145.39 (C-3); 162.73 (CO₂CH₃). Найдено: m/z 290.3574 [M]⁺. C₁₆H₂₂N₂O₃. Вычислено: M 290.3576.

3-[1-Адамантил(гидрокси)метил]-5-гидроксиметил-1Н-пиразол (8). К раствору 0.2 г (0.69 ммоль) пиразола **5** в 17 мл диэтилового эфира добавляют 0.12 г (3.16 ммоль) LiAlH₄ и перемешивают при кипячении в течение 30 мин в атмосфере аргона. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, добавляют 1 мл 10% раствора NaHCO₃ и 2 мл 20% NaOH. Органический слой декантируют, водный экстрагируют эфиром, экстракт и органический слой объединяют и сушат безводным сульфатом натрия. Водный слой после экстракции упаривают при пониженном давлении, а твердый остаток экстрагируют в аппарате Сокслета изопропиловым спиртом. Спиртовой экстракт объединяют с высушенными эфир-

ным экстрактом и органическим слоем, упаривают при пониженном давлении. Получают 0.136 г желтоватого кристаллического остатка, который перекристаллизовывают из смеси этанол–*трет*-бутилметилвый эфир (1 : 5). Получают 0.123 г (68%) соединения **8** в виде белых кристаллов, т. пл. 203–205 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1139, 1186, 1363, 1377, 1462, 1454, 1560, 1610, 2800–3000, 3050–3450 (NH, OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.38–1.65 (12H, м, δ -H Ad, β -H Ad); 1.90 (3H, уш. с, γ -H Ad); 4.05 (1H, уш. с, CHON); 4.40 (2H, уш. с, CH_2OH); 4.98 (2H, уш. с, OH); 5.97 (1H, уш. с, H-4); 12.2 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ , м. д.: 29.79 (γ -C Ad); 38.14 (δ -C Ad); 39.11 (β -C Ad); 57.96 (CH_2OH); 77.21 (CHON); 103.49 (C-4); 149.55 (C-3); 150.20 (C-5). Найдено: m/z 262.3470 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено: М 262.3475.

Работа выполнена при финансовой поддержке Президиума Российской академии наук (программа фундаментальных исследований "Фундаментальные науки – медицине").

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1998.
2. S. Tadashi, Jpn. Pat 7207790; *Chem. Abstr.*, **77**, 5493n (1972).
3. В. П. Литвинов, *ХТС*, 12 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 9 (2002)].
4. И. С. Морозов, Н. В. Климова, Н. П. Быков, Н. М. Зайцева, Г. В. Пушкарь, Е. Д. Двалишвили, А. А. Хранилов, Б. М. Пятин, *Хим. фарм. журн.*, **25**, № 3, 29 (1991).
5. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York, 1984, vol. 1, p. 393.
6. A. Levai, *J. Heterocycl. Chem.*, **39**, 1 (2002).
7. Д. В. Петров, В. А. Горпинченко, Е. А. Шафилова, Ф. С. Зарудий, Н. Ж. Басченко, Р. Ю. Хисамудинова, Н. С. Макара, В. А. Вахитов, Ю. В. Вахитова, Чжан Вейму, Р. И. Алимбеков, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, О. М. Нефёдов, Пат. РФ 2281938; *Б. И.*, № 23 (2006).
8. Е. А. Яцынич, Д. В. Петров, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, *ЖОрХ*, **41**, 1187 (2005).
9. В. А. Горпинченко, Д. В. Петров, Л. В. Спирихин, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, *ЖОрХ*, **42**, 1718 (2006).
10. Е. А. Шафилова, Д. В. Петров, В. А. Докичев, *ХТС*, 533 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 434 (2007)].
11. M. P. Doyle, M. R. Colman, R. L. Dorow, *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 943 (1983).
12. M. P. Doyle, R. L. Dorow, W. H. Tamblyn, *J. Org. Chem.*, **47**, 4059 (1982).
13. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, C. W. Rees (Eds.), Pergamon Press Ltd., Oxford, 1984, vol. 5, p. 25, p. 202.
14. A. F. Noels, J. N. Braham, A. J. Hubert, Ph. Teyssie, *Tetrahedron*, **34**, 3495 (1978).
15. M. E. Jung, S.-J. Min, K. N. Houk, D. Ess, *J. Org. Chem.*, **69**, 9085 (2004).
16. E. Pretsch, T. Clerc, S. Seibl, W. Simon, *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, Springer-Verlag, Berlin, 1987, p. C208.
17. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976.
18. T. Sasaki, S. Eguchi, T. Toru, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 1617 (1969).

Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Уфа 450054, Россия
e-mail: dokichev@anrb.ru

Поступило 19.08.2008
После переработки 29.04.2009

^aИнститут органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 119991, Россия
e-mail: tom@ioc.ac.ru