

Д. С. Зурабишвили, М. О. Ломидзе^а, Ш. А. Самсония, А. О. Весквет^б,
У. Кацмайер^б

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ НЕКОТОРЫХ 5(6)-(1-АДАМАНТИЛ)БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Синтезирован не описанный в литературе 4-(1-адамантил)-1,2-диаминобензол, на его основе получен ряд новых производных 5(6)-(1-адамантил)бензимидазола. Проведены реакции нитрования, гидрирования и превращения в боковой цепи.

Ключевые слова: адамантан, бензимидазол, *о*-фенилендиамин, гидрирование, гидролиз, конденсация, нитрование, циклизация.

Вещества, содержащие в молекуле адамантановый фрагмент, обладают широким спектром биологической активности [1–3]. Ранее [4, 5] нами сообщалось о синтезе и превращении 5(6)-(1-адамантил)бензимидазолов. Синтезированные бензимидазолы испытаны на биоцидную, антигельминтную, противоопухолевую и анти-ВИЧ активности [6, 7], выявлены соединения с названной активностью. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности целенаправленного синтеза бензимидазолов с адамантановыми заместителями. Следовательно, для выявления новых биологически активных соединений синтез адамантансодержащих бензимидазолов, изучение их физико-химических и биологических свойств являются весьма актуальной научной задачей.

Известно, что для синтеза бензимидазолов основной проблемой является получение соответствующих замещенных *о*-фенилендиамина. Целью нашей работы было нахождение оптимальных условий для получения адамантансодержащего *о*-фенилендиамина. Ключевым реагентом для синтеза 4-(1-адамантил)-1,2-диаминобензола (**4**) является 1-(4-ацетамидофенил)адамантан (**1**). Известные в литературе [8, 9] способы получения соединения **1** многостадийные, требуют использования ацетанилида в десятикратном избытке и характеризуются другими технологическими трудностями. Авторами [8] было отмечено, что попытка получения соединения **1** взаимодействием 1-бромадамантана с ацетанилидом при использовании катализаторов реакции Фриделя–Крафтса была неудачной.

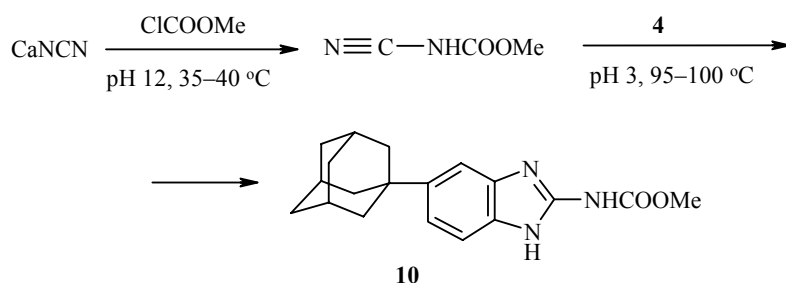
1-(4-Ацетамидофенил)адамантан (**1**) мы получили алкилированием ацетанилида 1-бромадамантаном в среде тетрахлорэтана или нитробензола в присутствии хлористого цинка [10]. Синтез проводили в одну стадию при 75 °С с использованием эквимолярного соотношения реагентов.

Соединение **1** плавится при 197–199 °С, вместо описанных в литературе при 164–165 [8], 173–175 °С [9]. При нитровании полученного нами продукта **1**

Основные свойства соединения **4** увеличиваются по сравнению с *o*-фенилендиамином из-за электронодонорных свойств адамантильного радикала. Известно [13], что при нагревании *o*-фенилендиамина с адимантанкарбонической кислотой при атмосферном давлении циклизация бензимидазола не протекает, тогда как конденсация соединения **4** в тех же условиях приводит к продукту циклизации **6** с выходом 97%.

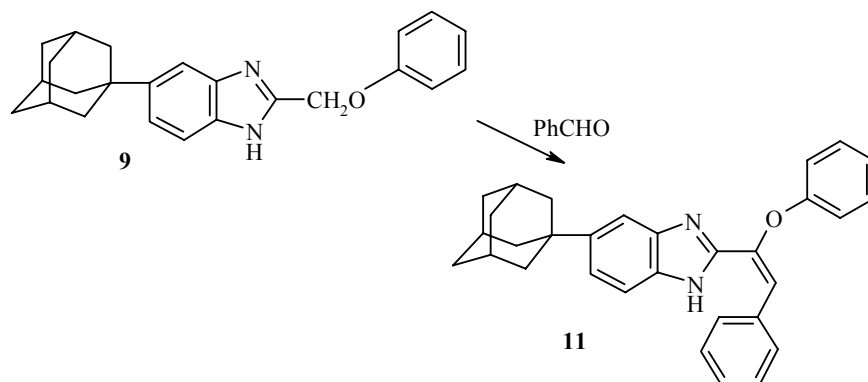
Конденсация соединения **4** с ароматическими кислотами протекает при высокой температуре, например, в случае *para*-хлорбензойной кислоты при 230–240 °С.

Бензимидазолилкарбаматы широко используются для получения фунгицидных и антигельминтных препаратов, однако, большинство из них проявляют эмбриотоксические и тератогенные свойства [14]. С целью уменьшения возможного проявления подобных побочных эффектов мы синтезировали адамантилзамещенный бензимидазолилкарбамат **10** [15].



5(6)-(1-Адамантил)-2-метоксикарбониламинобензимидазол (**10**) синтезирован в две стадии. Установлены оптимальные условия процесса: I стадия – взаимодействие цианамида кальция с метиловым эфиром хлормуравьиной кислоты, pH 12, 35–40 °С; II стадия – взаимодействие N-цианометилкарбамата и соединения **4**, pH 3, 90–100 °С. Продукт **10** образуется с выходом 49%.

С целью изучения подвижности протонов метиленовой группы 5(6)-(1-адамантил)-2-феноксиметилбензимидазола (**9**) проведена реакция конденсации соединения **9** с бензальдегидом при 175–179 °С. В результате был выделен продукт **11** с выходом 50%.



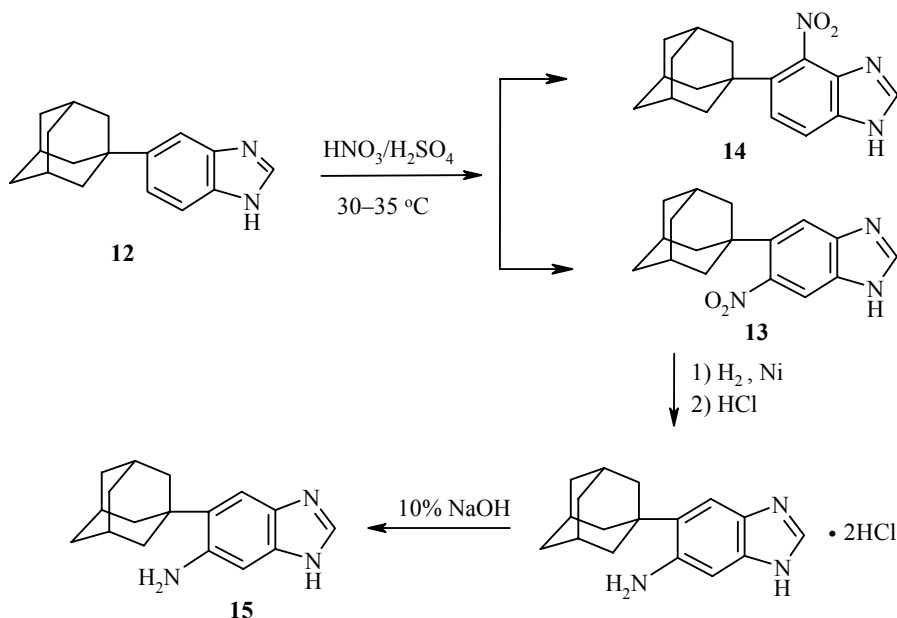
Далее нами была изучена реакция нитрования 5(6)-(1-адамантил)-

бензимидазола (**12**), синтез которого был описан ранее [4]. Положительный индукционный эффект адамантильного радикала способствует увеличению электронной плотности в соответствующих *орто*-положениях, то есть в 4 и 6 положениях бензимидазольного цикла. Это объясняет образование смеси изомеров **13** и **14** в результате реакции нитрования.

Нитрование проводили при 30–35 °С в экспериментально установленных оптимальных соотношениях реагирующих компонентов: бензимидазол–HNO₃–H₂SO₄, 1:2:6. Выход продуктов нитрования **13** и **14** составил 95%. Перекристаллизацией из этанола с выходом 90% получили продукт **14** с *R_f* 0.67. Хроматографированием на колонке удалось выделить продукт **13** с *R_f* 0.79 (выход 4%).

Гидрированием смеси нитропродуктов **13** и **14** в присутствии никеля Ренея в абсолютном этаноле с дальнейшей обработкой HCl выделены дигидрохлориды смеси аминобензимидазолов с выходом 30%. При обработке последних водным раствором 10% NaOH была выделена смесь в виде оснований. После многократной перекристаллизации из смеси хлороформ–гексан удалось отделить менее растворимый изомер **15** с *R_f* 0.46.

Данные масс-спектров и элементного анализа (таблица) подтверждают состав синтезированных соединений. Строение продуктов подтверждено данными ИК, УФ, ЯМР ¹H спектров. В ИК спектрах соединений **6–15** наблюдаются полосы поглощения, характерные для следующих групп: N–H бензимидазола в области 3460–3100, C–H ароматического кольца (Ar) – 3085–3005, C–H адамантила (Ad) – 2980–2820 см⁻¹. В ИК спектре соединения **10** проявляются полосы поглощения, характерные для карбонила сложноэфирной группы при 1700 и 1650 и группы C–O–C при 1270 и 1090 см⁻¹. В ИК спектре соединения **11** наблюдается полоса поглощения, характерная для винильной группы C=C при 1640, а также полосы, отвечающие



колебаниям (C=)C–H (3060) и C–O–Ph при 1230 и 1200 см⁻¹. В ИК

спектрах соединений **13** и **14** присутствуют полосы поглощения, характерные для групп C–NO₂ (1520, 1320 и 1525, 1330 см⁻¹ соответственно). В продукте восстановления **15** эти полосы не наблюдаются, но появляются полосы поглощения, характерные для группы NH₂ (3490 и 3380 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **6–11**, **13–15** в области 12.84–8.95 м. д. наблюдаются сигналы в виде уширенных синглетов, характерные для групп NH; в области 8.28–6.85 м. д. сигналы в виде синглетов, дублетов, дублета дублетов и мультиплетов, характерные для протонов бензимидазольных и бензольных циклов; в области 3.17–1.70 м. д. сигналы в виде мультиплетов, характерные для протонов адамантильного радикала. В соединении **7** протон, находящийся в *орто*-положении по отношению к атому хлора, проявляется в виде дублета дублетов при 8.26 м. д.; два протона бензимидазольного цикла Н-4 и Н-7 – в виде уширенного синглета и дублета при 7.66 и 7.65 м. д.; протоны Н-4',5',6' и Н-6 проявляются в виде мультиплета в области 7.45–7.29 м. д. В соединении **8** четыре протона бензольного цикла Н-3',5' и Н-2',6' проявляются в виде двух дублета дублетов при 8.16 и 7.61 м. д., соответственно; протон бензимидазольного цикла Н-7 – в виде дублета при 7.58 м. д., сигналы протонов Н-4 и Н-6 – в виде мультиплетов в области 7.47–7.24 м. д. (DMSO-d₆). В спектре, снятом в CDCl₃, протон Н-6 проявляется в виде дублета дублетов при 7.36 м. д., $J_{6,7} = 8.6$, $J_{6,4} = 1.2$ Гц. В соединении **9** два протона фенильной группы Н-2' и Н-6' проявляются в виде дублета дублетов при 7.33 м. д., а остальные три протона фенильной группы – в виде мультиплета в области 7.05–7.03 м. д. Протоны бензимидазольного цикла Н-4, Н-6, Н-7 проявляются в виде мультиплета в области 7.29–7.25 м. д., протоны метиленовой группы наблюдаются в виде синглета при 5.75 м. д. В соединении **10** протоны бензимидазольного цикла Н-4 и Н-7 проявляются в виде дублетов при 7.54 и 7.48 м. д., соответственно; протон Н-6 – в виде дублета дублетов при 7.42 м. д., а три протона группы CH₃ – в виде синглета при 3.93 м. д. В соединении **11** три протона бензимидазольного цикла и десять протонов фенильных групп проявляются в виде мультиплетов в областях 7.78–7.48, 7.46–6.99 м. д.; протон винильной группы – в виде уширенного синглета при 6.54 м. д. В минорном продукте нитрования **13** протон Н-2 проявляется в виде синглета при 8.22 м. д.; протоны Н-7 и Н-4 – в виде двух дублетов при 8.28 и 8.20 м. д., соответственно, КССВ $J_{4,7} = 1.6$ Гц указывает на замещение нитрогруппы в положении 6. В продукте нитрования **14** протон Н-2 проявляется в виде синглета при 8.17 м. д.; протоны Н-7 и Н-6 – в виде двух дублетов при 8.15 и 7.76 м. д., соответственно, КССВ $J_{6,7} = 11$ Гц указывает на замещение нитрогруппы в положении 4. На основании этих данных можно заключить, что, как и в случае 5(6)-гидроксибензимидазола [16], при нитровании 5(6)-(1-адамантил)бензимидазола (**12**) нитрогруппа преимущественно вступает в положение 4 бензимидазольного цикла с образованием соединения **14** с выходом 90%. В соединении **15** протоны Н-2, Н-4 и Н-7 проявляются при 7.91, 7.53 и 6.85 м. д., соответственно, в виде синглетов.

В спектрах ЯМР ¹³C соединений **6–11**, **13–15** наблюдаются сигналы, характерные для атомов углерода бензимидазольных и бензольных циклов

в области 95.0–161.0 м. д., 4 пика, характерные для адамантового радикала, – в области 28.2–43.8 м. д., из которых три сигнала соответствуют девяти атомам углерода, а один – одному атому углерода, соединенному с бензимидазолом. Из-за наличия двух адамантовых радикалов в соединении **6** наблюдаются восемь сигналов, характерных для адамантового радикала, при 28.2 (3C), 29.1 (3C), 35.3 (1C), 36.3 (1C), 36.5 (3C), 36.9 (3C), 41.5 (3C), 43.8 м. д. (3C). В соединении **9** кроме полос поглощения адамантового радикала (29.0, 36.3, 36.8, 43.6 м. д.) при 64.2 м. д. находится сигнал, характерный для атома углерода группы CH₂, и сигналы в области 114.6–157.6 м. д., характерные для атомов углерода бензимидазольных и бензольных циклов. В соединении **10** кроме сигналов адамантового радикала (28.3, 35.8, 36.1, 43.0 м. д.) при 53.1 м. д. находится пик атома углерода группы CH₃, а пик при 153.8 м. д. относится к атому углерода группы C=O.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			M, г/моль	m/z*
		C	H	N		
1	C ₁₈ H ₂₃ NO	<u>79.96</u>	<u>8.83</u>	<u>5.50</u>	269.39	269
		80.25	8.61	5.20		
2	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₃	<u>68.96</u>	<u>7.35</u>	<u>8.99</u>	314.39	314
		68.77	7.05	8.91		
3	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	<u>70.44</u>	<u>7.30</u>	<u>10.40</u>	272.35	–
		70.56	7.40	10.29		
4•2HCl	C ₁₆ H ₂₄ Cl ₂ N ₂	<u>60.95</u>	<u>7.67</u>	<u>8.88</u>	315.29	242 (–2HCl)
		60.46	8.43	8.59		
5	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O	<u>75.62</u>	<u>8.54</u>	<u>9.93</u>	284.41	284
		76.02	8.51	9.95		
6	C ₂₇ H ₃₄ N ₂	<u>83.98</u>	<u>9.51</u>	<u>7.18</u>	386.58	386
		83.89	8.86	7.25		
7	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂	<u>76.55</u>	<u>6.36</u>	<u>8.21</u>	362.90	362
		76.12	6.39	7.72		
8	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂	<u>75.95</u>	<u>5.81</u>	<u>7.36</u>	362.90	362
		76.12	6.39	7.72		
9	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O	<u>80.38</u>	<u>7.38</u>	<u>7.83</u>	358.49	–
		80.41	7.31	7.81		
10	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂	<u>70.53</u>	<u>6.99</u>	<u>12.59</u>	325.41	325
		70.13	7.12	12.91		
11	C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O	<u>83.46</u>	<u>6.79</u>	<u>6.44</u>	446.59	446
		83.40	6.77	6.27		
13	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>68.42</u>	<u>6.72</u>	<u>13.78</u>	297.36	297
		68.67	6.44	14.13		
14	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>68.33</u>	<u>6.56</u>	<u>13.99</u>	297.36	297
		68.67	6.44	14.13		
15	C ₁₇ H ₂₁ N ₃	<u>76.59</u>	<u>7.87</u>	<u>15.85</u>	267.38	–
		76.37	7.90	15.72		

* Значения m/z молекулярных ионов [M⁺], по данным масс-спектрометрии с ионизацией электронным ударом.

В спектрах электронного поглощения (далее – спектры УФ) соединений **7**, **8**, **11** наблюдаются полосы поглощения, характерные для производ-

ных бензимидазолов, с λ_{max} в областях 204–212, 230–249, 253–265, 301–335 нм.

В Национальном институте рака (г. Бетесда, штат Мериленд, США) изучена противоопухолевая и анти-ВИЧ активности соединений **7–9**. Противоопухолевую активность соединений испытывали на 60 разных линиях в тканях 9 видов рака. Анти-ВИЧ активность изучали для выявления соединений, влияющих на репродукционный цикл вируса СПИДа. Анализ основан на гибели Т-4 лимфоцитов, вызванной вирусом СПИДа человека. Соединение **7** оказалось неактивным, а 5(6)-(1-адамантил)-2-(4-хлорфенил)бензимидазол (**8**) и 5(6)-(1-адамантил)-2-феноксиметилбензимидазол (**9**) проявляют слабую *in vitro* цитостатическую активность и подавляющую способность репродукционного цикла ВИЧ.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего целенаправленного синтеза бензимидазолов с адамантановыми заместителями.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакций и чистоту веществ контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент ацетон– CCl_4 , 1:1 (проявление в парах иода). В качестве сорбента для колоночной хроматографии применяли силикагель с размером частиц 100–400 мкм. ИК спектры снимали на спектрофотометре Specord IR-75 в гексахлорбутadiене и вазелиновом масле, УФ спектры – на спектрофотометре Specord UV-vis в этаноле, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C – на спектрометрах: Bruker-400, Varian UNITY-400 (400 и 100 МГц соответственно) (соединения **9** и **13**) и Tesla BS 567A (100 МГц) (соединения **1**, **2**, **4**, **5** и **14**). Внутренний стандарт ГМДС (для соединений **1** и **2**) и ТМС (для соединений **4–15**). Масс-спектры снимали на спектрометре Ribermag 10-10-B. Метод ионизации – ЭУ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Температуру плавления измеряли на приборе Voetius с визуальным устройством РНМКО5.

В качестве исходного соединения использовали 1-бромадамантан фирмы Fluka AG, СН-9470 Buchs.

1-(4-Ацетамидофенил)адамантан (1) получают по способу [10] с выходом 80%, т. пл. 197–199 °С (этанол); R_f 0.38 (ацетон– CCl_4 , 1:3). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3295, 3180, 3100 (NH), 3050 (C–H Ar), 2980–2850 (Ad), 1650 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.76 (1H, с, NH); 7.37, 7.20 (4H, д, д, AA'BB', $^3J_{2,3} = ^3J_{5,6} = 8.7$, $^4J_{2,6} = ^4J_{3,5} = 3.3$); 2.06 (3H, с, CH_3); 2.05–1.69 (15H, м, Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 24.2, 28.8, 35.8, 36.7, 43.1, 119.9, 125.2, 135.3, 147.5, 168.4.

1-(4-Ацетамидо-3-нитрофенил)адамантан (2). К охлажденной смеси 50 г (190 ммоль) амида **1**, 100 мл ледяной уксусной кислоты и 40 мл уксусного ангидрида по каплям добавляют нитрующую смесь, приготовленную из 20 мл (380 ммоль) 59% HNO_3 и 105 мл (1860 ммоль) 95% H_2SO_4 . Смесь перемешивают при комнатной температуре 12 ч, выливают в ледяную воду. Выпавший осадок фильтруют, промывают водой до нейтральной реакции, сушат и получают кристаллы лимонного цвета, выход 52.2 г (90%), т. пл. 212–214 °С (бензол–этанол), R_f 0.81 (ацетон– CCl_4 , 1:3). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3350 (NH), 3090, 3030 (C–H Ar), 2980–2840 (Ad), 1700 (C=O), 1580, 1330 (C–NO₂). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 10.13 (1H, с, NH); 8.58 (1H, д, $^3J_{5,6} = 8.8$, H-5); 8.07 (1H, д, $^4J_{2,6} = 2.4$, H-2); 7.59 (1H, д, д, $^3J_{6,5} = 8.8$, $^4J_{6,2} = 2.4$, H-6); 2.21 (3H, с, CH_3); 2.06–1.71 (15H, м, Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 25.3, 28.6, 35.9, 36.4, 42.7, 121.7, 122.0, 132.3, 132.8, 136.4, 147.1, 168.4.

1-(4-Амино-3-нитрофенил)адамантан (3). Выход 89%, т. пл. 224–226 °С (бензол–этанол, 1:1), (т. пл. 218–219 [11] и 222–224 °С [12]).

Дигидрохлорид 4-(1-адамантил)-1,2-диаминобензола (4). Раствор 10.57 г (39 ммоль) соединения **3** в 100 мл абсолютного этанола гидрируют в течение 12 ч при 18 °С (730 мм рт. ст.) в присутствии никеля Ренея. Смесь фильтруют, к фильтрату добавляют этанол, насыщенный HCl до pH 1. Смесь выдерживают 1 сут и сухим эфиром осаждают белые кристаллы, которые отфильтровывают, промывают эфиром и сушат. Выход 12 г (98%), т. пл. 258–260 (этанол–эфир) и 266–267 °С (этанол). Дигидрохлорид **4**·2HCl обрабатывают 10% раствором NaOH и получают 4-(1-адамантил)-1,2-диаминобензол (**4**) с т. пл. 135–137 °С в виде белых кристаллов, неустойчивых на воздухе. R_f 0.42 (ацетон–CCl₄, 1:3). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3400, 3290, 3230, 1625 (NH₂); 3040 (C–H Ar), 2990–2850 (Ad); 1275 (C–N). УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм (lg ϵ): 211 (4.28). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м. д. (J , Гц): 7.67–7.57 (3H, м, C₆H₅); 5.27 (4H, с, 2NH₂); 2.20–1.80 (15H, м, Ad).

1-(3-Амино-4-ацетамидофенил)адамантан (5). Раствор 2.62 г (8 ммоль) нитроамина **2** в 80 мл абсолютного этанола гидрируют в течение 6 ч при 21 °С (736 мм рт. ст.) в присутствии никеля Ренея молекулярным водородом. Выпавший осадок отфильтровывают, растворяют в бензоле, раствор упаривают и выделяют 1.92 г (81%) кристаллов, т. пл. 228–230 °С (бензол–этанол). R_f 0.61 (ацетон–CCl₄, 1 : 1). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3380, 3310, 3220 (NH₂), 3160, 3110 (NH), 3040 (C–H Ar), 2980–2840 (C–H Ad), 1650 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 8.89 (1H, уш. с, NH); 7.16 (1H, д, ³J_{5,6} = 8.2, H-5); 6.83 (1H, д, ⁴J_{2,6} = 2.1, H-2); 6.64 (1H, д, д, ³J_{6,5} = 8.2, ⁴J_{6,2} = 2.1, H-6); 3.18 (2H, с, NH₂); 2.09 (3H, с, CH₃); 2.07–1.80 (15H, м, Ad).

2,5(6)-Ди(1-адамантил)бензимидазол (6). Смесь 1 г (3.17 ммоль) соединения **4** и 5.4 г (30 ммоль) адамантанкарбоновой кислоты нагревают 2 ч при 195–200 °С. Смесь охлаждают, выливают в ледяную воду и обрабатывают 10% раствором NaOH до pH 10. Выпавший осадок выдерживают в щелочной среде до полного перехода избытка кислоты в AdCOONa. Осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Выход 1.19 г (96%), т. пл. 272–275 °С, расплав кристаллизуется и вновь плавится при 282–284 °С (хлороформ–гексан), R_f 0.44 (ацетон–CCl₄, 1 : 1). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3200–3100 (NH), 3040 (C–H Ar), 2980–2840 (Ad). Гидрохлорид, т. пл. 335–336 °С (этанол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 8.95 (1H, уш. с, NH); 7.73–7.33 (2H, м, H-4,7); 7.28 (1H, д, д, ³J_{6,7} = 8.4, ⁴J_{6,4} = 1.2, H-6); 2.17–2.05 (12H, м, Ad); 2.02–1.91 (6H, м, Ad), 1.85–1.74 (12H, м, Ad). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 28.2, 29.1, 35.3, 36.3, 36.5, 36.9, 41.5, 43.8, 119.6, 122.8, 126.9, 140.2, 142.5, 146.0, 161.8.

5(6)-(1-Адамантил)-2-(2-хлорфенил)бензимидазол (7). Смесь 3.15 г (10 ммоль) дигидрохлорида диамина **4** и 7.85 г (50 ммоль) *o*-хлорбензойной кислоты нагревают 2 ч при 170–180 °С. Смесь охлаждают, добавляют ледяную воду и обрабатывают раствором 10% NaOH до pH 10. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают сначала 10% NaOH, а затем водой до нейтральной реакции и сушат. Выход сырого продукта 3.35 г (93%), после перекристаллизации из смеси этанол–вода получают кристаллы кремоватого оттенка, выход 2.6 г (72%). Хроматографированием на колонке (элюент хлороформ) выделяют белые кристаллы с т. пл. 284–285 °С (хлороформ–гексан), R_f 0.84 (ацетон–CCl₄, 1 : 1). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3400 (NH), 3050 (C–H Ar), 2980–2840 (Ad), 790, 750 (C–Cl). УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм (lg ϵ): 211 (4.68), 246 (4.22), 301 (4.25). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 10.12 (1H, уш. с, NH); 8.26 (1H, д, д, ³J_{3,4} = 8.5, ⁴J_{3,5} = 4.3, H-3); 7.66 (1H, уш. с, H-4); 7.65 (1H, д, ³J_{7,6} = 9.3, H-7); 7.45–7.29 (4H, м, H-4',5',6',6); 2.16–2.07 (3H, м, Ad); 2.01–1.89 (6H, м, Ad); 1.86–1.71

(6H, м, Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 29.0, 36.5, 36.8, 43.6, 100.0, 114.8, 121.7, 127.1, 127.5, 130.7, 131.3, 131.4, 132.2, 147.9, 148.0.

5(6)-(1-Адамантил)-2-(4-хлорфенил)бензимидазол (8). Смесь 3.15 г (10 ммоль) дигидрохлорида диамина **4** и 7.85 г (50 ммоль) *n*-хлорбензойной кислоты нагревают 2 ч при 230–240 °С. Смесь охлаждают, добавляют ледяную воду и обрабатывают раствором 10% NaOH до pH 10. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10% раствором NaOH и водой до нейтральной реакции, сушат. Выход сырого продукта 3.32 г (91%), после перекристаллизации из смеси этанол–вода получают 2.9 г (80%) кристаллов кремоватого оттенка. Хроматографированием на колонке (элюент хлороформ) выделяют белые кристаллы с т. пл. 173–175 °С (хлороформ–гексан), R_f 0.91 (ацетон– CCl_4 , 1 : 1). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3460 (NH), 3150 (C–H Ar), 2980–2840 (Ad), 820, 780 (C–Cl). УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 204 (4.62), 230 (4.2), 249 (4.09), 314 (4.28), 328 пл (4.19). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 12.84 (1H, с, NH); 8.16 (2H, д, д, $^3J_{3,2'} = ^3J_{5,6'} = 8.5$, $^4J_{3,5'} = 2.0$, H-3',5'); 7.61 (2H, д, д, $^3J_{2,3'} = ^3J_{6,5'} = 8.5$, $^4J_{2,6'} = 2.0$, H-2',6'); 7.58 (1H, д, $^3J_{7,6} = 8.6$, H-7); 7.47–7.24 (2H, м, H-6,4); 2.12–2.04 (3H, м, Ad); 1.98–1.91 (6H, м, Ad); 1.81–1.71 (6H, м, Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м. д.: 28.4, 35.7, 36.2, 43.0, 106.9, 110.6, 114.6, 118.3, 119.3, 127.9, 129.0, 135.0, 143.8, 149.8.

5(6)-(1-Адамантил)-2-феноксиметилбензимидазол (9). Смесь 1.55 г (4.92 ммоль) дигидрохлорида диамина **4** и 3.8 г (25 ммоль) феноксиуксусной кислоты нагревают 3 ч при 140–145 °С. Смесь охлаждают, добавляют 10% раствор NaOH до pH 10. Выпавший осадок выдерживают в щелочной среде для полного пере-хода избытка кислоты в натриевую соль. Осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции. Выход 1.75 г (99%), т. пл. 223–224 °С (метанол), R_f 0.69 (ацетон– CCl_4 , 1 : 1). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3250–3100 (NH), 3040 (C–H Ar), 2960–2840 (C–H Ad), 1230, 1040 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.50 (1H, уш. с, NH); 7.33 (2H, д, д, $^3J_{2,3'} = ^3J_{6,5'} = 8.8$, $^4J_{2,6'} = 1.6$, H-2',6'); 7.29–7.25 (3H, м, H-4,6,7); 7.05–7.03 (3H, м, C_6H_5); 5.75 (2H, с, CH_2), 3.17–2.85 (15H, м, Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 29.0, 36.3, 36.8, 43.6, 64.2, 114.6, 120.3, 121.8, 129.7, 144.0, 150.0, 157.6.

5(6)-(1-Адамантил)-2-(метоксикарбониламино)бензимидазол (10). К 8.4 г технической 38% CaNCN (3.2 г, 40 ммоль) добавляют 25 мл 10% раствора KOH. Смесь охлаждают и при перемешивании по каплям добавляют 3.78 г (40 ммоль) метилового эфира хлоругольной кислоты. Смесь перемешивают 30 мин при pH 12 и 35–40 °С, фильтруют, осадок промывают 10 мл дистиллированной воды. Фильтрат и промывную воду переливают в круглодонную колбу, подкисляют конц. HCl до pH 3 и порциями добавляют 4.8 г (20 ммоль) соединения **4**. Смесь нагревают 3 ч при 95–100 °С, для поддержания pH 3 периодически добавляют конц. HCl. Смесь охлаждают, фильтруют, осадок промывают горячей водой, ацетоном, эфиром и сушат. Выход 3.16 г (49%). С целью очистки переводят в гидрохлорид и опять в основание, т. пл. >330 °С, разлагается (хлороформ). Гидрохлорид, т. пл. >350 °С, разлагается. R_f 0.81 (ацетон– CCl_4 , 1 : 1). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3380 (NH), 3070, 3020 (C–H Ar), 2980–2830 (C–H Ad), 1700, 1650 (C=O), 1275, 1090 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.54 (1H, д, $^4J_{4,6} = 1.5$, H-4); 7.48 (1H, д, $^3J_{7,6} = 8.5$, H-7); 7.42 (1H, д, д, $^3J_{6,7} = 8.5$, $^4J_{6,4} = 1.5$, H-6); 6.05 (2H, уш. с, 2NH); 3.93 (3H, с, CH_3); 2.17–2.09 (3H, м, Ad); 1.96–1.88 (6H, м, Ad); 1.86–1.72 (6H, м, Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м. д.: 28.3, 35.8, 36.1, 43.0, 53.1, 99.4, 109.0, 112.7, 120.3, 138.7, 139.8, 146.4, 153.8.

5(6)-(1-Адамантил)-2-(2-фенил-1-феноксивинил)бензимидазол (11). Смесь 0.5 г (1.4 ммоль) соединения **9** и 4 мл (39 ммоль) бензальдегида нагревают 5 ч при 175–179 °С. Смесь охлаждают, растворяют в 50 мл эфира и обрабатывают

насыщенным раствором NaHCO_3 . Эфир промывают водой до нейтральной реакции, сушат над Na_2SO_4 , упаривают. Остаток промывают гексаном и перекристаллизуют из гексана. Выход 0.32 г (50%), т. пл. 246–248 °С (гексан), R_f 0.63 (ацетон– CCl_4 , 1 : 1). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3280 (NH), 3060, 3040 (C–H Ar), 2950, 2895, 2840 (C–H Ad), 1640 (C=C), 1230, 1200 (C–O–Ph). УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 208 (4.67), 265 (4.15), 332 (4.49). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 9.23 (1H, уш. с, NH); 7.78–7.48 (3H, м, C_6H_5); 7.46–7.19 (7H, м, C_6H_5); 7.19–6.99 (3H, м, C_6H_5); 6.54 (1H, с, =CH); 2.17–2.05 (3H, м, Ad); 2.04–1.86 (6H, м, Ad); 1.83–1.73 (6H, м, Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 29.0, 36.7, 36.8, 43.6, 115.2, 123.0, 128.5, 128.7, 129.8, 130.2, 133.3, 133.6, 144.0, 159.2.

5(6)-(1-Адамантил)-6(5)-нитробензимидазол (13) и 5(6)-(1-адамантил)-4(7)-нитробензимидазол (14). К 0.39 г (1.5 ммоль) 5(6)-(1-адамантил)бензимидазола (12) при охлаждении и перемешивании по каплям добавляют нитрующую смесь, приготовленную из 0.25 мл (3 ммоль) 59% HNO_3 и 0.5 мл (9 ммоль) конц. H_2SO_4 . Смесь перемешивают 4 ч при 30–35 °С и выливают в ледяную воду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Выход смеси двух изомеров **13** и **14** 0.44 г (95%). После перекристаллизации из этанола получают 0.41 г соединения **14** (90%), т. пл. 242–244 °С (этанол), R_f 0.67 (ацетон– CCl_4 , 1 : 1). Соединение **13** остается в фильтрате. Этанол упаривают досуха, остаток хроматографируют на колонке (элюент хлороформ), получают 0.018 г (3.98%) нитропродукта **13**, т. пл. 333–335 °С (хлороформ–гексан), R_f 0.79 (ацетон– CCl_4 , 1 : 1). Соединение **13**. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3300–2700 (NH), 3085, 3025 (C–H Ar), 2950, 2900, 2845 (C–H Ad), 1525, 1330 (C–NO₂). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.28 (1H, д, $^4J_{7,4} = 1.6$, H-7); 8.22 (1H, с, H-2); 8.20 (1H, д, $^4J_{4,7} = 1.6$ H-4); 2.17–1.70 (15H, м, Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.8, 36.5, 43.5, 94.4, 117.4, 118.6, 124.7, 134.0, 141.5, 142.4. Соединение **14**. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3390 (NH), 3100, 3040 (C–H Ar), 2980–2840 (C–H Ad), 1520, 1320 (C–NO₂). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 10.6 (1H, уш. с, NH); 8.17 (1H, с, H-2); 8.15 (1H, д, $^3J_{7,6} = 11$, H-7); 7.76 (1H, д, $^3J_{6,7} = 11$, H-6); 2.14–1.70 (15H, м, Ad).

5(6)-(1-Адамантил)-6(5)-аминобензимидазол (15). Раствор 1.12 г (3.7 ммоль) смеси нитропродуктов **13** и **14** в 80 мл абсолютного этанола гидрируют в течение 4 ч при 20 °С (729 мм рт. ст.) в присутствии никеля Ренея. Смесь фильтруют, в фильтрат добавляют этанол, насыщенный HCl до pH 1, выдерживают 1 сут и сухим эфиром осаждают кристаллы, которые промывают эфиром и сушат. Выход 0.38 г (30%), т. пл. >350 °С. С целью выделения продуктов в виде основания, дигидрохлориды обрабатывают 10% раствором NaOH и выделяют 0.27 г смеси аминобензимидазолов с т. пл. 230–235 °С. После многократной перекристаллизации выделяют менее растворимый изомер **15**. Т. пл. 254–256 °С, расплав кристаллизуется и вновь плавится при 264–266 °С (хлороформ–гексан), R_f 0.46 (ацетон– CCl_4 , 1 : 1). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3490, 3380 (NH₂); 3120 (NH); 3075, 3020 (C–H Ar); 2960, 2910, 2850 (C–H Ad); 1625 (NH деформационные). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.91 (1H, с, H-2); 7.53 (1H, с, H-4); 6.85 (1H, с, H-7); 4.22 (2H, уш. с, NH₂); 2.17–2.09 (9H, м, Ad); 1.83–1.75 (6H, м, Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м. д.: 28.4, 36.3, 39.9, 99.4, 113.0, 129.0, 130.6, 133.4, 139.3, 142.8.

Авторы выражают благодарность Министерству просвещения и науки Грузии (Проект № 94), Национальному научному фонду Грузии (грант № GNSF/ST07/4–181) и Немецкому обществу исследования (DFG) за финансовую поддержку, а также выражают благодарность Немецкой службе академического обмена (DAAD) за поддержку сотрудничества и программу обмена между Тбилисским государственным университетом

им. Ив. Джавахишвили и университетом Заарланда (Германия).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. И. Багрий, *Адамантаны: получение, свойства, применение*, Наука, Москва, 1989.
2. И. С. Морозов, В. И. Петров, С. А. Сергеева, *Фармакология адамантанов*, Волгоградская медицинская академия, Волгоград, 2001.
3. N. G. Artsimovich, T. S. Galushina, T. A. Fadeeva, *Intern. J. Immunorehabilitation*, **2**, 54 (2000).
4. М. О. Ломидзе, Д. С. Зурабишвили, Ш. А. Самсония, *ХГС*, 843 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 738 (1994)].
5. Д. С. Зурабишвили, М. О. Ломидзе, Ш. А. Самсония, *ХГС*, 1646 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 1421 (1997)].
6. М. О. Ломидзе, Автореф. дис. канд. хим. наук, Тбилиси, 2003.
7. Д. С. Зурабишвили, М. О. Ломидзе, И. Н. Гоголашвили, Х. А. Барбакадзе, Л. Ш. Нануашвили, Ю. Ф. Садатерашвили, Б. Г. Читиашвили, С. Н. Схиртладзе, Н. С. Напетваридзе, в кн. *Сб. науч. тр. Груз. гос. зооветеринарного ун-та*, Тбилиси, 2005, т. 65, с. 479.
8. H. Stetter, J. Weber, C. Wulff, *Chem. Ber.*, **97**, 3488 (1964).
9. Ф. Н. Степанов, Е. И. Диколенко, Г. И. Даниленко, *ЖОрХ*, **2**, 640 (1966).
10. Ш. А. Самсония, Д. С. Зурабишвили, М. О. Ломидзе, Пат. Грузии 860; *Офиц. бюл. пром. собств.*, **5**, 19 (1997).
11. Г. И. Даниленко, В. И. Вотяков, О. Т. Андреева, Е. И. Бореко, Л. В. Денисова, М. Н. Шашихина, М. М. Тимофеева, Е. И. Диколенко, Т. Н. Уточка, *Хим.-фарм. журн.*, **10**, вып. 6, 37 (1976).
12. L. Testaferrì, M. Tiecco, P. Spagnolo, P. Zanirato, G. Martelli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 662 (1976).
13. T. Sasaki, S. Eguchi, T. Toru, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 1617 (1969).
14. Ю. С. Цизин, А. М. Бронштейн, *Хим.-фарм. журн.*, **20**, 1171 (1986).
15. *Фунгициды*, под ред. Н. Н. Мельникова, ФАН, Ташкент, 1980, с. 7.
16. Ю. В. Кузнецов, Л. Г. Столярова, В. П. Лезина, Л. Д. Смирнов, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 2329 (1989).

Тбилисский государственный университет
им. Ив. Джавахишвили, Тбилиси 0128, Грузия
e-mail: shotasamsonia@yahoo.de

Поступило 31.08.2006
После доработки 03.03.2008

^aГрузинский государственный сельскохозяйственный
университет, Тбилиси 0131
e-mail: m.lomidze@dr.com

^bЗаарландский университет,
Заарбрюкен 66041, Германия
e-mail: u.kazmaier@mx.uni-saarland.de