

Е. А. Князева*, М. Ю. Скоморохов,
Д. В. Осипов, Ю. Н. Климович

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
5-МЕТОКСИ-4-АЗАТРИЦИКЛО[4.3.1.1^{3,8}]УНДЕЦ-4-ЕНА
С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ**

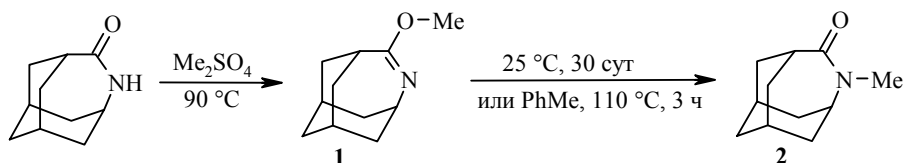
Изучено взаимодействие 5-метокси-4-азатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ена с гидразидами кислот. Установлено, что его реакция с метоксикарбонилгидразином приводит к образованию 6,7,8,9,10,11-гексагидро-5*H*-5,9:7,11-диметано[1,2,4]триазоло-[4,3-*a*]азоцин-3-она. Изучены особенности аликилирования этого субстрата в различных условиях.

Ключевые слова: 6,7,8,9,10,11-гексагидро-5*H*-5,9:7,11-диметано[1,2,4]триазоло-[4,3-*a*]азоцин-3-он, лактимные эфиры, *N*-метиллактамы, 5-метокси-4-азатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен, *N*- и *O*-алкилирование.

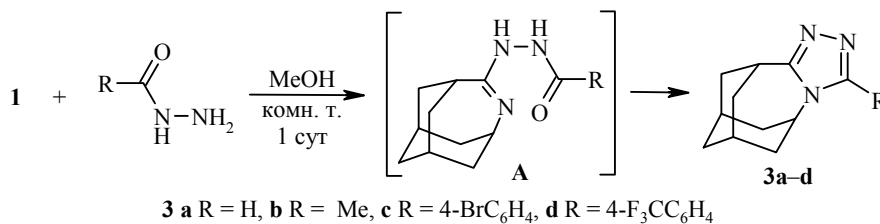
Введение адамантанового ядра в соединения, обладающие выраженным физиологическим действием, зачастую приводит к повышению их биологической активности, что обусловлено высокой липофильностью адамантанового фрагмента [1, 2]. В частности, некоторые соединения в ряду 4-азагоадамантана проявляют противовирусные, противовоспалительные и антигипертензивные свойства [3–6].

В качестве исходного субстрата для получения гетероциклических систем на основе 4-азагоадамантана нами был выбран 5-метокси-4-азатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен (**1**), полученный из 4-азатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекан-5-она по модифицированной методике [3].

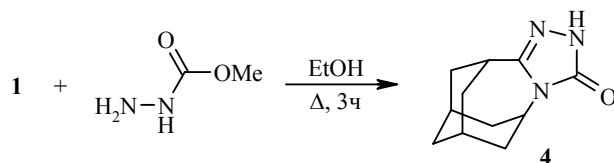
Стоит отметить, что при хранении при комнатной температуре или при нагревании в течение 3 ч лактимный эфир **1** претерпевает перегруппировку в *N*-метиллактамы **2**.



В продолжение проведённого нами исследования по взаимодействию лактимного эфира **1** с гидразидами кислот [7] мы расширили ассортимент получаемых конденсированных триазолов **3a–d**. Как и ожидалось, эта реакция протекает без возможности выделения промежуточно образующегося амидразона **A** и сразу приводит к триазолам **3a–d**.

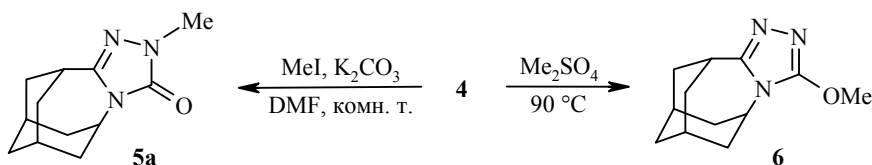


Реакция лактимного эфира **1** с метоксикарбонилгидразином в кипящем этаноле приводит к триазолону **4**.



Соединение **4** проявляет себя как амбифильный агент с мягким и жёстким нуклеофильными центрами. Так, при использовании некоторых метилирующих агентов в различных условиях нами показана возможность получения продуктов как *O*-, так и *N*-метилирования.

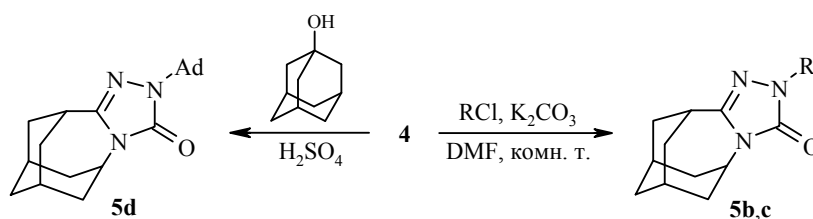
Взаимодействие триазолона **4** с иодистым метилом протекает по мягкому нуклеофильному центру и однозначно приводит к *N*-замещённому соединению **5a**, которое, вероятно, является продуктом термодинамического контроля. В то же время реакция триазолона **4** с диметилсульфатом позволяет получить метокситриазол **6**.



В ИК спектрах обоих соединений наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области 2840–2930 cm^{-1} , свидетельствующие о наличии связей C–H. Соединение **5a** характеризуется полосами валентных колебаний связей C=N и C=O в области 1684 и 1697 cm^{-1} , в то же время для соединения **6** характерны только полосы валентных колебаний связей ароматической системы в области 1531 и 1666 cm^{-1} . В спектре ЯМР ^1H протоны метильной группы *N*-метиллактама **5a** проявляются при 3.37, а в *O*-метильном производном **6** – при 3.62 м. д. Сигнал карбонильного атома углерода в соединении **5a** наблюдается при 152.9 м. д., в то время как сигнал атома углерода, связанного с метоксигруппой в соединении **6**, при 148.2 м. д.

При использовании других алкилирующих агентов в присутствии прокалённого карбоната калия проходит реакция *N*-алкилирования триазолона **4**, приводящая к *N*-замещённым триазолонам **5b,c**.

Стоит отметить, что алкилирование триазолона **4** с использованием 1-бром-адамантана не позволяет получить *N*-адамантилзамещённый триазолон **5d**. Введение 1-адамантильного фрагмента в триазолон **4** удаётся провести только при использовании 1-адамантанола в концентрированной H_2SO_4 .



5 b R = Bn, **c** R = 4-F₃CC₆H₄CH₂

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu FTIR-8400S в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт TMS. Масс-спектры получены на приборе Finnigan Trace DSQ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro Vector EA-3000. Температуры плавления полученных соединений определены капиллярным методом на приборе ПТП-М.

5-Метокси-4-азатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен (1). Смесь 24.15 г (0.146 моль) 4-азатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекан-5-она и 18.44 г (13.8 мл, 0.146 моль) диметилсульфата перемешивают в течение 6 ч при 90 °С. После охлаждения смесь нейтрализуют раствором 15.50 г Na_2CO_3 в 30 мл H_2O до слабощелочной среды, трижды экстрагируют CHCl_3 . Органические слои объединяют, сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют в вакууме. Выход 23.00 г (89%), бледно-жёлтое масло, n_{D}^{20} 1.6383. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2912, 2847 (C–H_{алиф}), 1682 (C=N), 1439, 1362, 1234, 1180, 756. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34–2.12 (12H, м, 5CH₂, 2CH); 2.83–2.85 (1H, м, 6-CH); 3.64–3.66 (1H, м, 3-CH); 3.83 (3H, с, OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 179 [M]⁺ (100), 164 [M–CH₃]⁺ (53), 148 [M–OCH₃]⁺ (24), 136 (25), 122 [M–NCOCH₃]⁺ (23). Найдено, %: C 73.61; H 9.48; N 7.93. C₁₁H₁₇NO. Вычислено, %: C 73.70; H 9.56; N 7.81.

N-Метил-4-азатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекан-5-он (2). Раствор 12.0 г (0.067 моль) 5-метокси-4-азатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ена (1) в 40 мл PhMe кипятят в течение 3 ч. После завершения реакции растворитель отгоняют в вакууме. Выход 11.8 г (98%), бесцветное масло, n_{D}^{20} 1.6380. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2916, 2851 (C–H_{алиф}), 1632 (C=O), 1442, 1211, 756. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.55–2.18 (12H, м, 5CH₂, 2CH); 2.75–2.76 (1H, м, 6-CH); 2.89 (3H, с, NCH₃); 3.27–3.28 (1H, м, 3-CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 179 [M]⁺ (100), 164 [M–CH₃]⁺ (18), 151 [M–CO]⁺ (17), 123 [M–CONCH₃]⁺ (31). Найдено, %: C 73.64; H 9.51; N 7.88. C₁₁H₁₇NO. Вычислено, %: C 73.70; H 9.56; N 7.81.

6,7,8,9,10,11-Гексагидро-5H-5,9:7,11-диметано[1,2,4]триазоло[4,3-а]азоцины 3a–d (общая методика). Смесь 1.00 г (5.6 ммоль) соединения 1 и 5.7 ммоль гидразида соответствующей кислоты в 6 мл MeOH выдерживают при комнатной температуре в течение 1 сут. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

6,7,8,9,10,11-Гексагидро-5H-5,9:7,11-диметано[1,2,4]триазоло[4,3-а]азоцин (3a). Выход 0.30 г (19%), бесцветные кристаллы, т. пл. 66–69 °С (PhMe). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2916, 2851 (C–H_{алиф}), 1632, 1512, 1442, 1389, 1192. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.75–2.25 (12H, м, 5CH₂, 2CH); 3.55–3.56 (1H, м, CH–C=N); 4.36–4.37 (1H, м, N=C–N–CH); 7.95 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.6; 27.0; 29.6; 30.7; 32.6; 34.6; 35.2; 36.5; 50.0; 142.5; 160.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 189 [M]⁺ (100), 161 [M–N₂]⁺ (7), 148 [M–H–CN₂]⁺ (10). Найдено, %: C 69.90; H 7.91; N 22.19. C₁₁H₁₅N₃. Вычислено, %: C 69.81; H 7.99; N 22.20.

3-Метил-6,7,8,9,10,11-гексагидро-5H-5,9:7,11-диметано[1,2,4]триазоло[4,3-а]азоцин (3b). Выход 0.97 г (40%), бесцветные кристаллы, т. пл. 166–169 °С (PhMe). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2928, 2854 (C–H_{алиф}), 1623, 1531, 1439, 1392. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.78–2.22 (12H, м, 5CH₂, 2CH); 2.39 (3H, с, CH₃); 3.48–3.50 (1H, м, CH–C=N); 4.23–4.25 (1H, м, N=C–N–CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 203 [M]⁺ (100), 175 [M–N₂]⁺ (7), 160 [M–N₂–CH₃]⁺ (11). Найдено, %: C 70.82; H 8.49; N 20.69. C₁₂H₁₇N₃. Вычислено, %: C 70.90; H 8.43; N 20.67.

3-(4-Бромфенил)-6,7,8,9,10,11-гексагидро-5H-5,9:7,11-диметано[1,2,4]триазоло[4,3-а]азоцин (3c). Выход 1.25 г (65%), белые кристаллы, т. пл. 254–256 °С (o-ксилол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2912, 2847 (C–H_{алиф}), 1593, 1512, 1470, 1443, 848. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.80–2.26 (12H, м, 5CH₂, 2CH); 3.61–3.63 (1H, м, CH–C=N); 4.41–4.42 (1H, м, N=C–N–CH); 7.39 (2H, д, $J = 12.1$, H-3',5'); 7.63 (2H, д, $J = 12.1$, H-2',6'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 344 (100); 265 [M–Br]⁺ (14), 252 (34). Найдено, %: C 59.43; H 5.35; N 12.28. C₁₇H₁₈BrN₃. Вычислено, %: C 59.31; H 5.27; N 12.21.

3-(4-Трифторметилфенил)-6,7,8,9,10,11-гексагидро-5H-5,9:7,11-диметано[1,2,4]-триазоло[4,3-*a*]азоцин (3d). Выход 0.56 г (30%), белые кристаллы, т. пл. 263–265 °С (*o*-ксилол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2923, 2854 ($\text{C-H}_{\text{алиф}}$), 1620, 1477, 1450, 1326, 1165, 1111, 852. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.80–2.30 (12H, м, 5CH_2 , 2CH); 3.61–3.63 (1H, м, CH-C=N); 4.42–4.44 (1H, м, N=C-N-CH); 7.62 (2H, д, $J = 11.8$, H-3',5'); 7.65 (2H, д, $J = 11.8$, H-2',6'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 333 [$\text{M}]^+$ (100), 240 (56), 252 (34). Найдено, %: C 64.79; H 5.53; N 12.64. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3$. Вычислено, %: C 64.86; H 5.44; N 12.61.

6,7,8,9,10,11-Гексагидро-5H-5,9:7,11-диметано[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азоцин-3-он (4). Смесь 6.4 г (0.036 моль) соединения **1** и 3.2 г (0.036 моль) метоксикарбонилгидразина в 20 мл EtOH кипятят в течение 3 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток кристаллизуют из PhMe. Выход 4.1 г (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 238–240 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3167 (NH), 2928, 2851 ($\text{C-H}_{\text{алиф}}$), 1701 (C=O), 1674, 1585, 1381, 748. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.76–2.15 (12H, м, 5CH_2 , 2CH); 3.01–3.03 (1H, м, CH-C=N); 4.39–4.41 (1H, м, N=C-N-CH); 10.22 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.1; 31.1; 33.2; 34.6; 35.1; 45.3; 154.8; 154.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 205 [$\text{M}]^+$ (100), 190 [$\text{M-NH}]^+$ (6), 177 [$\text{M-CO}]^+$ (8). Найдено, %: C 64.40; H 7.15; N 20.32. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 64.37; H 7.37; N 20.47.

N-Метил-6,7,8,9,10,11-гексагидро-5H-5,9:7,11-диметано[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азоцин-3-он (5a). К смеси 0.50 г (2.4 ммоль) соединения **4** и 0.67 г (4.9 ммоль) прокалённого K_2CO_3 в 5 мл ДМФА добавляют 0.15 мл (2.4 ммоль) MeI и перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду, дважды экстрагируют EtOAc. Органические слои объединяют, сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют в вакууме. Остаток кристаллизуют из PhMe. Выход 0.16 г (30%), бесцветные кристаллы, т. пл. 92–94 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2927, 2847 ($\text{C-H}_{\text{алиф}}$), 1697 (C=O), 1684 (C=N), 1578, 1477, 1381. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.71–2.15 (12H, м, 5CH_2 , 2CH); 2.94–2.97 (1H, м, CH-C=N); 3.37 (3H, с, CH_3); 4.37–4.39 (1H, м, N=C-N-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.1; 31.2; 32.1; 33.3; 34.7; 35.1; 45.8; 152.9; 153.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 219 [$\text{M}]^+$ (100), 204 [$\text{M-CH}_3]^+$ (6), 176 [$\text{M-CH}_3\text{-CO}]^+$ (12), 140 (26), 79 (42). Найдено, %: C 65.90; H 7.19; N 19.12. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 65.73; H 7.81; N 19.16.

N-Бензил-6,7,8,9,10,11-гексагидро-5H-5,9:7,11-диметано[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азоцин-3-он (5b). Получают аналогично соединению **5a** при использовании бензилхлорида в качестве алкилирующего агента. Выход 0.35 г (49%), бесцветные кристаллы, т. пл. 84–86 °С (PhMe). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2927, 2858 ($\text{C-H}_{\text{алиф}}$), 1712 (C=O), 1693, 1578, 1466, 1396, 721. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.75–2.16 (12H, м, 5CH_2 , 2CH); 2.94–3.00 (1H, м, CH-C=N); 4.42–4.44 (1H, м, N=C-N-CH); 4.88 (2H, с, CH_2Ph); 7.25–7.33 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.1; 31.2; 33.3; 34.7; 35.2; 45.9; 49.0; 127.7; 128.2; 128.7; 136.8; 153.0; 153.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 295 [$\text{M}]^+$ (48), 218 [$\text{M-C}_6\text{H}_5]^+$ (36), 148 (12), 91 (100), 79 (18). Найдено, %: C 73.30; H 7.06; N 14.12. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 73.19; H 7.17; N 14.23.

N-(4-Трифторметилбензил)-6,7,8,9,10,11-гексагидро-5H-5,9:7,11-диметано[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азоцин-3-он (5c). Получают аналогично соединению **5a** при использовании 4-трифторметилбензилхлорида в качестве алкилирующего агента. Выход 0.48 г (27%), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 157–158 °С (PhMe). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2923, 2854 ($\text{C-H}_{\text{алиф}}$), 1705 (C=O), 1697, 1585, 1327, 1119. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.74–2.16 (12H, м, 5CH_2 , 2CH); 2.97–3.00 (1H, м, CH-C=N); 4.42–4.44 (1H, м, N=C-N-CH); 4.93 (2H, с, CH_2Ar); 7.43 (2H, д, $J = 8.0$, H-3',5'); 7.57 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.0; 31.2; 33.2; 34.6; 35.2; 46.0; 48.5; 125.7; 125.8; 128.4; 130.2; 140.7; 153.0; 153.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 363 [$\text{M}]^+$ (100), 344 [$\text{M-F}]^+$ (12), 218 [$\text{M-C}_6\text{H}_5\text{-CF}_3]^+$ (48), 159 (52). Найдено, %: C 62.90; H 5.39; N 11.42. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 62.80; H 5.55; N 11.56.

N-(1-Адамантил)-6,7,8,9,10,11-гексагидро-5H-5,9:7,11-диметано[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азоцин-3-он (5d). В 3 мл конц. H_2SO_4 при перемешивании растворяют 0.50 г (3.3 ммоль) адамантанола-1, добавляют 0.67 г (3.3 ммоль) соединения **4**. Смесь нагревают в течение 1 ч при 60 °С. Реакционную смесь выливают в воду, выпавший осадок

фильтруют и прекристаллизовывают из толуола. Выход 0.60 г (54%), бесцветные кристаллы, т. пл. >340 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2908, 2851 (C–H_{алиф}), 1690 (C=O), 1589, 1477, 1358. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.66–2.27 (27H, м, 11CH₂, 5CH); 2.98–3.02 (1H, м, CH–C=N); 4.36–4.40 (1H, м, N=C–N–CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 27.1; 27.5; 29.6; 31.2; 33.4; 34.8; 35.2; 36.3; 40.4; 45.0; 47.1; 151.7; 152.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 339 [M]⁺ (66), 282 (42), 135 [Ad]⁺ (100). Найдено, %: C 74.43; H 8.39; N 12.22. C₂₁H₂₉N₃O. Вычислено, %: C 74.30; H 8.61; N 12.38.

3-Метокси-6,7,8,9,10,11-гексагидро-5H-5,9:7,11-диметано[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]-азоцин (6). Смесь 0.5 г (2.4 ммоль) соединения 4 и 0.23 мл (0.3 г, 2.4 ммоль) диметилсульфата перемешивают в течение 5 ч при 90 °С. Затем охлаждают до комнатной температуры, растворяют в 5 мл CHCl₃, полученный раствор медленно добавляют к 20 мл насыщенного раствора NaHCO₃. После прекращения выделения газа органический слой отделяют, водный слой дважды экстрагируют CHCl₃. Органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄, растворитель отгоняют в вакууме. Выход 0.19 г (36%), бесцветные кристаллы, т. пл. 326–328 °С (CHCl₃). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2904, 2847 (C–H_{алиф}), 1666 (C=N), 1597, 1531, 752, 675. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.76–2.19 (12H, м, 5CH₂, 2CH); 3.20–3.23 (1H, м, CH–C=N); 3.62 (3H, с, CH₃); 4.64–4.66 (1H, м, N–CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 26.8; 28.0; 32.1; 34.2; 34.3; 35.8; 45.5; 148.2; 158.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 219 [M]⁺ (1), 205 (100). Найдено, %: C 65.90; H 7.49; N 19.12. C₁₂H₁₇N₃O. Вычислено, %: C 65.73; H 7.81; N 19.16.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ с использованием научного оборудования ЦКП СамГТУ "Исследование физико-химических свойств веществ и материалов".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. Tsuzuki, T. Hama, M. Kawada, A. Hasui, R. Konishi, S. Shiwa, Y. Ochi, S. Futaki, K. Kitagawa, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 481 (1994).
2. N. Lomadze, H.-J. Schneider, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4403 (2002).
3. V. G. Keizer, J. G. Korsloot, *J. Med. Chem.*, **14**, 411 (1971).
4. K. V. Bolshakov, D. B. Tikhonov, V. E. Gmiro, L. G. Magazanik, *Neurosci. Lett.*, **291**, 101 (2000).
5. G. Zoidis, I. Papanastasiou, I. Dotsikas, A. Sandoval, R. G. Dos Santos, Z. Papadopoulou-Daifoti, A. Vamvakides, N. Kolocouris, R. Felix, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 2791 (2005).
6. Z. Kazimierzuk, A. Gorska, T. Switaj, W. Lasek, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1197 (2001).
7. Е. А. Князева, М. Ю. Скоморохов, Ю. Н. Климошкин, *XTC*, 1731 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1407 (2010).]

Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия
e-mail: katerina_knyazev@mail.ru

Поступило 31.12.2011