

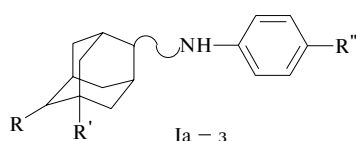
Н. В. Климова, Н. И. Авдюнина, Б. М. Пятин, В. П. Лезина, В. С. Троицкая,
Е. А. Цветкова

N-АДАМАНТИЛПРОИЗВОДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ. СООБЩЕНИЕ II.* СИНТЕЗ И СВОЙСТВА N-(5-R- ИЛИ 6-R-АДАМАНТ-2-ИЛ)АРИЛАМИНОВ

НИИ фармакологии РАМН, Москва

В ряду N-(адамант-2-ил)ариламинов был создан препарат бромантан, обладающий высокой психо- и иммуностимулирующей активностью [1 – 5]. Известно, что основными метаболитами производных адамантана являются соединения, содержащие гидроксигруппу по узловому положению в ядре адамантана [6].

В настоящей работе синтезированы и изучены неописанные ранее 2,5- и 2,6-дизамещенные адамантаны Ia – з:



Значения R, R', R'' приведены в табл. 1.

В качестве исходных веществ для синтеза Ia – з были использованы 5-гидроксиадамант-2-он (II), 5-хлорадамант-2-он (III), 2,6-диоксоадамантан (IV) и 5-ацетиламиноадамант-2-он (V).

Оксикетон II и дикетон IV получены окислением адамантанона смесью азотной и серной кислот [7]. Хлоркетон III синтезирован с высоким выходом из оксикетона II действием хлористого тионила [7]. 5-Ацетиламиноадамант-2-он получен из II по реакции Риттера [4].

Изучено взаимодействие II – V с незамещенным анилином и с *para*-хлор, бром и фтор-анилинами в условиях реакции Лейкарта.

Реакцию кетонов II, III и V с анилинами проводили при 130 – 160 °С в присутствии концентрированной муравьиной кислоты при соотношении кетон — амин

1 : 2. Образующиеся формильные производные подвергали кислому гидролизу. Синтез соединения Ia проходит более гладко, если вместо анилина использовать его формильное производное.

Основания Ia – з и их хлористоводородные соли представляют собой белые кристаллические вещества. Выход, данные ТСХ, температуры плавления Ia – з и их гидрохлоридов приведены в табл. 1.

Известно, что 2,5-дизамещенные адамантаны могут существовать в виде *син*- и *анти*-стереоизомеров [8]. Методом ТСХ установлено, что Ia – г, з представляют собой смесь стереоизомеров (значения R_f для изомеров см. табл. 1). В соединениях I д – ж методом ТСХ обнаружить наличие изомеров не удалось. Путем многократной кристаллизации из различных растворителей удалось получить индивидуальные *анти*-изомеры для соединений Ia и Iг, что подтверждено данными ПМР спектроскопии.

Изучены спектральные характеристики синтезированных соединений. В ИК-спектрах оснований Ia, б, г, з, имеются полосы поглощения, характерные для гидроксигруппы при узлом атоме углерода адамантана, в области 3300 – 3350 см^{-1} . Для всех соединений характерны интенсивные полосы поглощения при 2940 – 2840 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям –СН– адамантанового цикла. Полосы при 1450 – 1500 см^{-1} принадлежат деформационным колебаниям связи –NH– и являются характеристическими. Поглощение в Iб – д, ж, з, наблюдающееся при 840 – 810 см^{-1} , соответствует 1,4-замещению в бензоле. Интенсивная полоса при 715 см^{-1} в Iг принадлежит связи С–Br. Колебание С–F в Iб наблюдается при 1100 см^{-1} .

* Сообщение I см. [1].

Таблица 1

Характеристики N-(5-R'- или 6-R-адамант-2-ил)ариламинов (Ia – з)

| Соединение | R | R' | R'' | Время реакции, ч | Выход, % | Гидрохлорид Т. пл., °С | R_f | Основание Т. пл., °С | Брутто-формула основания |
|------------|---|----------------------|-----|------------------|----------|------------------------|--------------|----------------------|---|
| Ia | H | OH | H | 12 | 59,0 | 237 – 238 | 0,64 0,70 | 187 – 189 | $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$ |
| Iб | H | OH | F | 15 | 75,0 | 221 – 223 | 0,30 0,40 | 98 – 107 | $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FNO}$ |
| Iв | H | Cl | F | 10 | 80,0 | 221 – 222 | 0,52 0,64 | 83 – 85 | $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClFNO}$ |
| Iг | H | OH | Br | 11 | 76,1 | 257 – 259 | 0,36 0,46 | 136 – 141 | $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}$ |
| Iд | <i>n</i> -BrC ₆ H ₄ NH- | H | Br | 15 | 60,0 | 221 – 224 | 0,85 | 190 – 191 | $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_2$ |
| Iе | C ₆ H ₅ -NH- | H | H | 15 | 60,5 | 321 – 324 | 0,32 | 45 – 47 | $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2$ |
| Iж | H | -NHCOCH ₃ | Br | 10 | 62,0 | 231 – 233 | 0,73 | – | $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrNO}$ |
| Iз | H | OH | Cl | 12 | 65,0 | 210 – 212 | 0,42 0,47 | 122 – 124 | $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ |

Спектральные характеристики ЯМР ^{13}C N-(5-гидроксиадамант-2-ил)-*пара*-фторанилина (Iб)

| Изомер | Содержание изомера, % | δ м.д. ТМС | | | | | | | | | | |
|-------------|-----------------------|------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| | | C _{1,3} | C ₂ | C _{4,9} | C ₅ | C ₆ | C ₇ | C _{8,10} | ароматический заместитель* | | | |
| | | | | | | | | | C _{1'} | C _{2',6'} | C _{3',5'} | C _{4'} |
| <i>син</i> | 10 | 31,52 | 66,47 | 37,99 | 66,05 | 44,85 | 29,10 | 35,56 | 131,39 | 125,75 | 116,56 | 161,77 |
| <i>анти</i> | 90 | 30,61 | 67,24 | 43,88 | 65,75 | 44,85 | 29,10 | 28,88 | 131,39 | 125,75 | 116,56 | 161,77 |

* Отнесение сигналов углеродов ароматического кольца проведено по правилу аддитивности.

Таблица 3

Спектральные характеристики 2,5-дизамещенных адамантанов

| Соединение | Изомер | Содержание изомеров, % | Спектр ПМР, δ м.д. (в CDCl ₃) | | | | |
|------------|-------------|------------------------|---|---|-----------------------------|-----------------------------|--|
| | | | Адамантановое кольцо (13H, м.) | H ₂ адамант. кольцо (1H, м.) | Ароматическое кольцо | | Прочие сигналы* |
| | | | | | H _{2',6'} (2H, м.) | H _{3',5'} (2H, м.) | |
| Ia | <i>анти</i> | 100 | 1,30 : 2,50 | 3,45 | 6,51 | 7,02 | H _{4'} — 6,65 (м.) NH, OH — 3,00 (с.) |
| Iб | <i>син</i> | 10 | 1,35 : 2,70 | 3,32 | 7,18 | 7,61 | NH, OH — 3,60 (с.) |
| | <i>анти</i> | 90 | 1,35 : 2,70 | 3,45 | 7,18 | 7,61 | NH, OH — 3,60 (с.) |
| Iв** | <i>син</i> | 27 | 1,36 : 2,76 | 3,29 | 6,97 | 7,35 | NH — 10,30 (с.) |
| | <i>анти</i> | 73 | 1,36 : 2,76 | 3,40 | 6,97 | 7,35 | NH — 10,30 (с.) |
| Iг | <i>анти</i> | 100 | 1,25 : 2,40 | 3,47 | 6,46 | 7,23 | NH, OH — 3,90 (с.) |
| Iз | <i>син</i> | 17 | 1,28 : 2,35 | 3,34 | 6,49 | 7,08 | NH, OH — 3,70 (с.) |
| | <i>анти</i> | 83 | 1,28 : 2,35 | 3,46 | 6,49 | 7,08 | NH, OH — 3,70 (с.) |

* Протоны групп NH и OH в CDCl₃ дают один усредненный сигнал.

** Соединение зарегистрировано в виде соли.

Строение синтезированных соединений подтверждено также анализом спектров ЯМР — ^1H и ^{13}C . Для 2,5-дизамещенных производных адамантана установлено четкое различие в химических сдвигах ^{13}C для *син*- и *анти*-изомеров, содержащихся в смеси, вследствие сильно отличающихся *j*-*син*- и *j*-*анти*-эффектов мостиковых заместителей [8]. Сигналы атомов углерода C₄₋₉ для *анти*-изомера расположены на 5,10 – 5,90 м.д. в более слабом, а сигналы C₈₋₁₀ на 6,50 – 6,70 м.д. в более сильном магнитном поле, чем соответствующие сигналы *син*-изомера. В качестве примера в табл. 2 приведены спектральные характеристики ЯМР ^{13}C соединения Iб.

Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H 2,5-дизамещенных адамантанов является различие в величине химических сдвигов протона в положении 2-адамантанового кольца для *син*- и *анти*-изомеров. Более слабopольное расположение сигнала H₂ *анти*-изомера дает возможность по интегральной интенсивности указанных сигналов оценить соотношение стереоизомеров в смеси. В табл. 3 приведены спектральные характеристики ЯМР ^1H соединений Ia – г, з.

Фармакологическая активность синтезированных соединений изучена ранее [4, 5, 9]. Показано, что введение второго заместителя, как в узловое, так и мостиковое положение адамантана, приводит к снижению психостимулирующей активности.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных соединений сняты на спектрометре AC-250 Bruker с использованием стандартного пакета Брукеровских микропрограмм в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Для регистрации углеродных сигналов применялись эксперименты с полной спин-спиновой развязкой от протонов, без подавления взаимодействия ^{13}C – ^1H , а также данные по селективному двойному резонансу.

ИК-спектры сняты на спектрометре Perkin Elmer в таблетках КВг. Значения R_f полученных веществ приведены для пластинок Silufol UV-254 в системе гексан – этилацетат – этанол – концентрированный аммиак, 5 : 3 : 2 : 1; детектирование в УФ-свете. Данные элементного анализа синтезированных веществ удовлетворяют брутто-формулам.

N-(5-Гидроксиадамант-2-ил)анилин (Ia). Смесь 3 г (0,018 моль) 5-гидроксиадамантан-2-она, 4,35 г (0,036 моль) форманилида и 1,1 г (0,024 моль) муравьиной кислоты кипятят 12 ч при 150 – 160 °С. По охлаждении добавляют 10 мл 15 % раствора соляной кислоты, смесь кипятят один час, охлаждают, подщелачивают бикарбонатом натрия; продукт экстрагируют 5 × 25 мл хлороформом, хлороформ выпаривают досуха и получают 2,6 г (59 %) Ia; т. пл. 188 – 189 °С (из этанола), см. табл. 1.

N-(5-Гидроксиадамант-2-ил)-*пара*-фторанилин (Iб). К нагретой до 100 °С смеси 4 г (0,036 моль) *n*-фтор-

анилина и 1,72 г (0,036 моль) 99 % муравьиной кислоты прибавляют постепенно 3 г (0,018 моль) 5-гидроксиадамант-2-она. Реакционную массу кипятят 15 ч при 150–160 °С, охлаждают и обрабатывают, как описано для Ia. Получают 2,8 г (75 %) Ib.

N-(5-Хлорадамант-2-ил)-пара-фторанилин (Iв). Смесь 2,2 г (0,02 моль) *n*-фторанилина, 1,0 г (0,021 моль) 99 % муравьиной кислоты нагревают до 100 °С, прибавляют постепенно 2 г (0,011 моль) 5-хлорадамант-2-она, кипятят 10 ч при 150–160 °С, прибавляют 10 мл 15 % соляной кислоты, кипятят 2 ч, охлаждают. Выпавшее вещество отфильтровывают, промывают 2 × 30 мл серным эфиром. Продукт суспензируют в воде, подщелачивают бикарбонатом натрия и экстрагируют серным эфиром основание Iв. Эфирный экстракт сушат сульфатом магния, осушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют досуха и получают 2,4 г (80 %) Iв (смесь стереоизомеров), см. табл. 1.

Аналогичным образом получают Ig из 5-гидроксиадамант-2-она и *n*-броманилина, выход 76 % (табл. 1); в тех же условиях получают Iz (выход 80 %) из 5-гидроксиадамант-2-она и *n*-хлоранилина.

Гидрохлорид N-(5-ацетиламиноадамант-2-ил)-пара-бромфениламина (Iж · HCl). Смесь 6,9 г (0,095 моль) *para*-броманилина, 4,15 г (0,023 моль) 5-ацетиламиноадамант-2-она и 3 мл 99 % муравьиной кислоты выдерживают 10 ч при 140 °С, охлаждают, прибавляют 15 мл 15 % соляной кислоты и кипятят 1 ч, по охлаждению осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают 4,5 г I ж в виде гидрохлорида; т. пл. 231–233 °С.

Дигидрохлорид 2,6-ди(пара-бромфениламино)адамантан (Id · 2HCl). Смесь 3,28 г (0,02 моль)

2,6-диоксоадамантана, 20 г (1,18 моль) *n*-броманилина и 15 мл 99 % муравьиной кислоты кипятят 6 ч при температуре 110 °С в реакционной массе, после чего отгоняют муравьиную кислоту и нагревают еще 10 ч. По охлаждении прибавляют в реакционную массу 10 мл конц. HCl и 20 мл воды и кипятят 2 ч. Охлаждают, осадок отделяют и промывают 2 × 20 мл водой, 2 × 20 мл толуолом, 3 × 20 мл водой. Технический продукт очищают кристаллизацией из этанола. Получают 6,58 г дигидрохлорида Id; т. пл. 221–224 °С.

Аналогичным способом получают соединение Iе, реакцией diketона IV с анилином.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. С. Морозов, Н. В. Климова, Л. Н. Лаврова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(1), 3–6 (1998).
2. Н. Г. Арцимович, Т. С. Галушина, Т. А. Фадеева, *Int. J. Immunorehabilit.*, **2**(1), 54–60 (2000).
3. Н. В. Климова, Н. И. Авдюнина, Б. М. Пятин и др., “Перспективы развития химии и практического применения каркасных соединений”, *Тез. докл. VII научно-практ. конф. стран СНГ*, Волгоград (1995), сс. 140–141.
4. А.с. 782313 СССР; Н. М. Зайцева, И. С. Морозов, Н. В. Климова и др., *Бюл. изобрет.*, № 43–44 (1993).
5. А.с. 860446 СССР; А. В. Вальдман, Н. М. Зайцева, Н. В. Климова и др., *Бюл. изобрет.*, № 43–44 (1993).
6. С. С. Бойко, В. П. Жердев, Н. А. Кисляк, *Фармакол. и токсикол.*, **54**(1), 57–59 (1991).
7. Н. W. Geluk and M. A. Schlatmann, *Tetrahedron*, **24**, 5362, 5369–5377 (1968).
8. Т. И. Пехк, Э. Т. Липмаа, Л. Н. Лаврова и др., *Ж. орган. химии*, **14**(8), 1634–1640 (1978).
9. И. С. Морозов, В. И. Петров, С. А. Сергеева, *Фармакология адамантанов*, Волгоград (2001).

Поступила 31.01.02