

Г. М. Бутов^{1*}, Б. А. Лысых¹, И. Л. Далингер², И. А. Вацадзе²,
Т. К. Шкинева², Ю. Н. Климочкин³, В. А. Осянин³

СИНТЕЗ 1-АДАМАНТИЛ-3,4,5- R^1, R^2, R^3 -ПИРАЗОЛОВ

Разработан метод синтеза 1-адамантил-3,4,5- R^1, R^2, R^3 -пиразолов взаимодействием 1,3-дегидроадамантана с *N*-незамещёнными 3,4,5- R^1, R^2, R^3 -1*H*-пиразолами в инертном растворителе. Установлено влияние NH-кислотности (pK_a) исходного 3,4,5- R^1, R^2, R^3 -1*H*-пиразола на протекание реакции и выходы продуктов.

Ключевые слова: адамантилазолы, адамантилпиразолы, 1,3-дегидроадамантан, производные адамантана, 3,4,5- R^1, R^2, R^3 -1*H*-пиразолы, [3.3.1]пропелланы, адамантирование.

Адамантилсодержащие гетероциклические соединения с атомами азота в цикле представляют несомненный интерес как с точки зрения синтетической органической химии, так и с точки зрения их практического применения. Из большого количества физиологически активных производных адамантана более половины приходится на азотсодержащие гетероциклы, в том числе из класса азолов [1]. Некоторые адамантилсодержащие производные пиразола нашли применение в качестве фармацевтических препаратов, например меклинертант (SR-48692), или находятся на стадии клинических или доклинических испытаний [2–11].

Синтез таких соединений представляет не только академический, но и коммерческий интерес как в направлении создания новых структур, так и в направлении совершенствования методов получения известных адамантилсодержащих пиразолов.

Известные методы получения *N*-адамантилсодержащих пиразолов основаны на реакциях функциональных производных адамантана (гидрокси- и галогенадамантаны) с пиразолом и его производными [12–14] или на реакциях присоединения 1-адамантилгидразина к 1,3-дикарбонильным соединениям [15, 16] или их ацеталам [16]. Однако данные способы характеризуются относительно невысокими выходами целевых продуктов, использованием сильноокислых сред, а также высокими температурами реакции. Кроме того, известные способы синтеза 1,3-дикарбонильных соединений, основанные главным образом на сложноэфирной конденсации Кляйзена, могут приводить к получению трудноразделимой смеси продуктов, а в ряде случаев вообще не применимы из-за отсутствия необходимых кетонов. В этой связи синтез 1-адамантил-3,4,5- R^1, R^2, R^3 -пиразолов по реакции присоединения 1-адамантилгидразина к 1,3-дикетонам становится маловероятным.

Перспективным способом синтеза труднодоступных *N*-адамантилсодержащих пиразолов является использование в качестве исходных реагентов напряжённых мостиковых [3.3.1]пропелланов. Наличие неустойчивой пропеллановой связи, соединяющей инвертированные четвертичные углеродные атомы, делает эти циклические углеводороды чрезвычайно реакционноспособными в реакциях присоединения к различным протоноподвижным

соединениям, в том числе и с участием группы NH пиразола [17–19]. В практическом и научном отношении из таких [3.3.1]пропелланов представляет интерес тетрацикло[3.3.1.1.^{3,7}.0^{1,3}]декан (1,3-дегидроадамантан, 1,3-ДГА) (**1**).

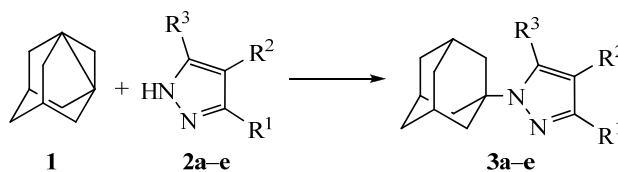
Ранее авторами сообщалось о возможности синтеза *N*-(1-адамантил)-замещённых азолов прямым взаимодействием 1,3-ДГА (**1**) с монозамещёнными 1*H*-пиразолами, 1*H*-имидазолами и бензимидазолом [20–22].

В связи с этим целью работы является синтез 1-адамантил-3,4,5-*R*¹,*R*²,*R*³-пиразолов на основе взаимодействия 1,3-дегидроадамантана с 3,4,5-*R*¹,*R*²,*R*³-1*H*-пиразолами, которое ранее не изучалось.

Для синтеза 1-адамантил-3,4,5-*R*¹,*R*²,*R*³-пиразолов были использованы 3,4,5-триметил-1*H*-пиразол (**2a**), 4-бром-3,5-диметил-1*H*-пиразол (**2b**), 3,4,5-трибром-1*H*-пиразол (**2c**), 4-метил-3,5-динитро-1*H*-пиразол (**2d**) и 3,5-динитро-4-хлор-1*H*-пиразол (**2e**). Выбранные 3,4,5-*R*¹,*R*²,*R*³-1*H*-пиразолы имели как электронодонорные (Me), так и электроноакцепторные заместители (Br, Cl, NO₂), что позволило изменять NH-кислотные свойства исходных пиразолов в широком диапазоне (таблица). Реакции 1,3-ДГА (**1**) осуществляли в инертном растворителе при мольном соотношении реагентов 1:1. Условия реакции, а также растворитель подбирались в зависимости от NH-кислотности (p*K*_a) и термической устойчивости исходных 1*H*-пиразолов **2a–e** (таблица). Адамантирование 1*H*-пиразолов **2a–e** 1,3-ДГА (**1**) в мягких условиях приводит к 1-адамантил-3,4,5-*R*¹,*R*²,*R*³-пиразолам **3a–e** с выходами 59–98%.

Введение в пиразольное кольцо электроноакцепторных заместителей (Br, Cl, NO₂) приводит к возрастанию NH-кислотности, что даёт возможность получать адамантилсодержащие 1*H*-пиразолы в более мягких условиях. Установлено, что в случае пиразолов **2a–c** при похожих условиях реакции выходы продуктов *N*-адамантирования увеличиваются с ростом кислотности исходного пиразола. Анализ хромато-масс-спектров реакционных смесей показал, что единственным направлением адамантирования 1,3-дегидроадамантаном (**1**) пиразолов **2a–e** является *N*-адамантирование с образованием пиразолов **3a–e**.

Условия реакций, выходы соединений **3a–e** и значения p*K*_a 3,4,5-*R*¹,*R*²,*R*³-1*H*-пиразолов **2a–e**



Соединение	R ¹	R ²	R ³	Условия реакции	Продукт	Выход, %	p <i>K</i> _a *
2a	Me	Me	Me	ТГФ, 66 °С, 4 ч	3a	59	16.07 (15.49 [23])
2b	Me	Br	Me	Гексан, 68 °С, 5 ч	3b	65	13.83
2c	Br	Br	Br	Гексан, 68 °С, 3 ч	3c	95	6.47
2d	NO ₂	Me	NO ₂	Et ₂ O, 36 °С, 1.5 ч	3d	97	3.59
2e	NO ₂	Cl	NO ₂	Et ₂ O, 36 °С, 1 ч	3e	98	1.35

* Значения p*K*_a были рассчитаны с использованием программного комплекса ACDLabs 12.00.

Структуры синтезированных соединений **3a–e** подтверждены масс-спектрометрией, а также спектроскопией ЯМР ^1H и ^{13}C . В масс-спектрах продуктов реакции **3a–e** присутствуют сигналы молекулярных ионов $[\text{M}]^+$ (интенсивность 3–45%), интенсивный сигнал адамантил-катиона $[\text{Ad}]^+$ с массовым числом m/z 135 (96–100 %), а также сигналы осколочных ионов адамантана, сигналы ионов гетероциклического фрагмента молекулы $([\text{M}-\text{Ad}]^+)$ и ионов фрагментов молекулы $([\text{M}-\text{R}^1]^+, [\text{M}-\text{R}^1-\text{R}^2]^+, [\text{M}-\text{R}^1-\text{R}^2-\text{R}^3]^+)$.

По описанному в работе [15] методу соединение **3a** было получено с выходом 63% за 3 ч. Разработанный нами метод позволяет получать это соединение с выходом, сравнимым с опубликованным. Описанный в работе [12] метод синтеза соединения **3b** позволяет получать данное соединение с выходом не превышающем 17% за 10 ч. Разработанный нами метод позволяет получать это соединение с большим выходом (65%) за меньшее реакционное время (5 ч).

Таким образом, реакции 1,3-дегидроадамантана с 3,4,5- $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ -1*H*-пиразолами приводят к селективному образованию *N*-адамантилсодержащих пиразолов. Введение в структуру заместителей, обладающих электроноакцепторными свойствами значительно изменяет *NH*-кислотные свойства 1*H*-пиразолов, что позволяет осуществлять синтез в мягких условиях. Следует отметить, что синтез аналогичных соединений по реакции конденсации 1-адамантилгидразина с 1,3-дикетонами осложнён труднодоступностью исходных 1,3-дикетонов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker AM300 (300 и 75 МГц соответственно, соединения **3d,e**) и JEOL JNM-ECX400 (400 и 100 МГц соответственно, соединение **3c**) в CDCl_3 , внутренний стандарт TMC. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Hewlett Packard GC 5890 Series II/MSD 5972 Series (ЭУ 70 эВ, масс-селективный детектор). Элементный анализ выполнен на приборе Perkin-Elmer Series II 2400. Температуры плавления определены на приборе ПТП-М.

1,3-Дегидроадамантан (**1**) получен по методике, опубликованной в работе [24].

Исходные 3,4,5- $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ -пиразолы **2a** [25], **2b,c** [26], **2d** [27] и **2e** [28] синтезированы по опубликованным методикам.

1-Адамантил-3,4,5-триметил-1*H*-пиразол (3a). К 0.50 г (2.05 ммоль) 3,4,5-триметил-1*H*-пиразола (**2a**) в 20 мл ТГФ при комнатной температуре добавляют по каплям раствор 0.28 г (2.05 ммоль) свежеевозогнанного 1,3-дегидроадамантана (**1**) в 20 мл ТГФ. Смесь выдерживают в течение 4 ч при температуре 66 °С. Растворитель отгоняют. Продукт очищают перекристаллизацией из этанола. Выход 0.30 г (59%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 77–79 °С (т. пл. 77–79 °С [15]). Спектры ЯМР идентичны приведённым в литературе [15]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 244 $[\text{M}]^+$ (45), 229 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (5), 215 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (3), 201 $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$ (5), 187 (19), 161 (20), 149 (17), 135 $[\text{Ad}]^+$ (100), 67 (12), 55 (14), 41 (24), 28 (7).

1-Адамантил-4-бром-3,5-диметил-1*H*-пиразол (3b). К 0.50 г (2.86 ммоль) 4-бром-3,5-диметил-1*H*-пиразола (**2b**) в 20 мл гексана при комнатной температуре добавляют по каплям раствор 0.39 г (2.86 ммоль) свежеевозогнанного 1,3-дегидроадамантана (**1**) в 20 мл гексана. Смесь выдерживают в течение 5 ч при температуре 68 °С. Растворитель отгоняют. Продукт очищают перекристаллизацией из этанола. Выход 0.57 г (65%). Порошок белого цвета. Т. пл. 131–132 °С (т. пл. 131–132 °С [12]). Спектры ЯМР идентичны приведённым в литературе [12]. Масс-спектр (для изотопа ^{79}Br), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 308 $[\text{M}]^+$ (19), 253 (3), 227 (2), 202 (3), 175 (3), 135 $[\text{Ad}]^+$ (100), 107 (7), 93 (12), 79 (16), 67 (5), 55 (3), 41(5).

1-Адамантил-3,4,5-трибром-1H-пиразол (3c). К 0.50 г (1.64 ммоль) 3,4,5-трибром-1H-пиразола (**2c**) в 20 мл гексана при комнатной температуре добавляют по каплям раствор 0.22 г (1.64 ммоль) свежеевозогнанного 1,3-дегидроадамантана (**1**) в 20 мл гексана. Смесь выдерживают в течение 3 ч при температуре 68 °С. Растворитель отгоняют. Продукт очищают перекристаллизацией из этанола. Выход 0.68 г (95%). Порошок белого цвета. Т. пл. 119–120 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.71–1.73 (6H, м, 4,6,10-CH₂ Ad); 2.23 (3H, с, 3,5,7-CH Ad); 2.35–2.37 (6H, м, 2,8,9-CH₂ Ad). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 30.0 (C-3,5,7 Ad); 35.9 (C-4,6,10 Ad); 41.2 (C-2,8,9 Ad); 65.2 (C-1 Ad); 101.8 (C-4 Ar); 112.6 (C-5 Ar); 126.0 (C-3 Ar). Масс-спектр (для изотопа ⁷⁹Br), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 436 [M]⁺ (3), 359 (4), 135 [Ad]⁺ (100), 107 (5), 91 (12), 79 (14), 67 (3), 55 (2), 41(5). Найдено, %: C 35.61; H 3.41; N 6.37. C₁₃H₁₅Br₃N₂. Вычислено, %: C 35.57; H 3.44; N 6.38.

1-Адамантил-4-метил-3,5-динитро-1H-пиразол (3d). К 0.41 г (1.72 ммоль) 4-метил-3,5-динитро-1H-пиразола (**2d**) в 20 мл диэтилового эфира при комнатной температуре добавляют по каплям раствор 0.23 г (1.72 ммоль) свежеевозогнанного 1,3-дегидроадамантана (**1**) в 20 мл диэтилового эфира. Смесь выдерживают при перемешивании в течение 1.5 ч при 36 °С. Растворитель отгоняют. Продукт очищают перекристаллизацией из этанола. Выход 0.51 г (97%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 76–78 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.69 (9H, с, H Ad); 2.15–2.43 (9H, м, 2,8,9-CH₂ Ad, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 6.9 (CH₃); 27.9 (C-3,5,7 Ad); 33.5 (C-4,6,10 Ad); 39.2 (C-2,8,9 Ad); 66.8 (C-1 Ad); 110.6 (C-4, Ar); 148.4 (уш. с, C-5 Ar); 167.5 (уш. с, C-3 Ar). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 306 [M]⁺ (4), 289 (12), 276 (5), 261 (2), 167 (4), 156 (12), 151 (16), 149 (10), 136 (84), 135 [Ad]⁺ (100), 121 (18), 107 (56), 93 (97), 91 (62), 67 (39), 77 (100), 77 (55), 55 (21), 41 (26). Найдено, %: C 54.86; H 5.98; N 18.33. C₁₄H₁₈N₄O₄. Вычислено, %: C 54.89; H 5.92; N 18.29.

1-Адамантил-4-хлор-3,5-динитро-1H-пиразол (3e). К 1.50 г (7.8 ммоль) 3,5-динитро-4-хлор-1H-пиразола (**2e**) в 20 мл диэтилового эфира при комнатной температуре добавляют по каплям раствор 1.05 г (7.8 ммоль) свежеевозогнанного 1,3-дегидроадамантана (**1**) в 20 мл диэтилового эфира. Смесь выдерживают в течение 1 ч при температуре 36 °С. Растворитель отгоняют. Продукт очищают перекристаллизацией из этанола. Выход 2.50 г (98%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 127–129 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.79 (9H, с, H Ad); 2.30 (6H, с, 2,8,9-CH₂ Ad). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 30.2 (C-3,5,7 Ad); 35.5 (C-4,6,10 Ad); 41.1 (C-2,8,9 Ad); 70.3 (C-1 Ad); 103.5 (C-4 Ar); 144.2 (уш. с, C-5 Ar); 147.5 (уш. с, C-3 Ar). Масс-спектр (для изотопа ³⁵Cl), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 326 [M]⁺ (24), 294 [M-Cl]⁺ (2), 151 (5), 136 (69), 135 [Ad]⁺ (96), 121 (48), 107 (4), 106 (18), 93 (100), 91 (45), 80 (31), 78 (91), 76 (17), 67 (62), 55 (62). Найдено, %: C 47.81; H 4.60; N 17.13. C₁₃H₁₅ClN₄O₄. Вычислено, %: C 47.79; H 4.63; N 17.15.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования РФ, публикуется по результатам III международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений" (17–21 сентября 2013 г., Пятигорск, Россия).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. Wanka, K. Iqbal, P. R. Schreiner, *Chem. Rev.*, **113**, 3516 (2013).
2. D. Gully, M. Canton, R. Boigegrain, F. Jeanjean, J. C. Molimard, M. Poncelet, C. Gueudet, M. Heaulme, R. Leyris, A. Brouard, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **90**, 65 (1993).
3. R. M. Myers, J. W. Shearman, M. O. Kitching, A. Ramos-Montoya, D. E. Neal, S. V. Ley, *ACS Chem. Biol.*, **4**, 503 (2009).
4. D. Gully, B. Labeeuw, R. Boigegrain, F. Oury-Donat, A. Bachy, M. Poncelet, R. Steinberg, M. F. Suaud-Chagny, V. Santucci, N. Vita, F. Pecceu, C. Labbé-Jullié, P. Kitabgi, P. Soubrié, G. L. Fur, J. P. Maffrand, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **280**, 802 (1997).
5. B. Labeeuw, D. Gully, F. Jeanjean, J.-C. Molimard, R. Boigegrain, WO Pat. Appl. 1996032382.
6. N. Vita, F. Oury-Donat, P. Chalon, M. Guillemot, M. Kaghad, A. Bachy, O. Thurneyssen, S. Garcia, C. Poinot-Chazel, P. Casellas, P. Keane, G. Le Fur, J.-P. Maffrand, P. Soubrie, D. Caput, P. Ferrara, *Eur. J. Pharmacol.*, **360**, 265 (1998).

7. K. W. Anderson, N. Fotouhi, P. Gillespie, R. A. Goodnow, K. R. Guertin, N.-E. Haynes, M. P. Myers, S. L. Pietranico-Cole, L. Qi, P. L. Rossman, N. R. Scott, K. C. Thakkar, J. W. Tilley, Q. Zhang, US Pat. Appl. 20070225280A1.
8. Н. В. Макарова, Е. И. Бореко, И. К. Моисеев, Н. И. Павлова, С. Н. Николаева, М. Н. Земцова, Г. В. Владыко, *Хим.-фарм. журн.*, **36**, № 1, 5 (2002). [*Pharm. Chem. J.*, **36**, 3 (2002).]
9. V. V. Zarubaev, E. L. Golod, P. M. Anfimov, A. A. Shtro, V. V. Saraev, A. S. Gavrilov, A. V. Logvinov, O. I. Kiselev, *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 839 (2010).
10. R. Spano, G. Linari, R. Marri, *J. Med. Chem.*, **13**, 554 (1970).
11. S. Höpner, K. Dickhaut, M. Hofstätter, H. Krämer, D. Rückerl, J. A. Söderhäll, S. Gupta, V. Marin-Esteban, R. Kühne, C. Freund, G. Jung, K. Falk, O. Röttschke, *J. Biol. Chem.*, **281**, 38535 (2006).
12. В. Г. Цыпин, М. С. Певзнер, Е. Л. Голод, *Журн. орган. химии*, **37**, 1843 (2001). [*Russ. J. Org. Chem.*, **37**, 1762 (2001).]
13. А. С. Гаврилов, Е. Л. Голод, В. В. Качала, Б. И. Уграк, *Журн. орган. химии*, **37**, 1822 (2001). [*Russ. J. Org. Chem.*, **37**, 1741 (2001).]
14. P. Cabildo, R. M. Claramunt, I. Forfar, J. Elguero, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 183 (1994).
15. P. Cabildo, R. M. Claramunt, D. Sanz, M. C. Foces-Foces, F. Hernández-Cano, J. P. Fayet, M. C. Vertut, J. Elguero, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1045 (1986).
16. P. Cabildo, R. M. Claramunt, J. Elguero, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 249 (1984).
17. Г. М. Бутов, В. М. Мохов, Г. Ю. Паршин, Е. А. Камнева, *Изв. ВолгГТУ*, **8**, № 2, 6 (2011).
18. В. М. Мохов, Г. М. Бутов, С. В. Дьяконов, *Изв. ВолгГТУ*, **9**, № 5, 6 (2012).
19. В. М. Мохов, Г. М. Бутов, Б. А. Лысых, *Изв. ВолгГТУ*, **10**, № 4, 21 (2013).
20. Г. М. Бутов, В. М. Мохов, Г. Ю. Паршин, О. А. Панюшкина, *Журн. орган. химии*, **45**, 1736 (2009). [*Russ. J. Org. Chem.*, **45**, 1732 (2009).]
21. Г. М. Бутов, В. М. Мохов, Г. Ю. Паршин, Б. А. Лысых, Л. Д. Конюшкин, С. И. Фирганг, *Журн. орган. химии*, **47**, 150, (2011). [*Russ. J. Org. Chem.*, **47**, 150 (2011).]
22. Г. М. Бутов, В. М. Мохов, Г. Ю. Паршин, О. А. Панюшкина, Патент РФ № 2280032; *Бюл. изобрет.*, № 20 (2006).
23. J. Catalan, J. Elguero, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. Katritzky (Ed.), Academic Press, Inc., 1987, vol. 41, p. 187.
24. R. E. Pincok, J. Schmidt, W. B. Scott, E. J. Torupka, *Can. J. Chem.*, **50**, 3958 (1972).
25. B. Lee, P. Kang, K. H. Lee, J. Cho, W. Nam, W. K. Lee, N. H. Hur, *Tetrahedron Lett.*, **54**, 1384 (2013).
26. J. P. H. Juffermans, C. L. Nabroken, *J. Org. Chem.*, **51**, 4656 (1986).
27. А. А. Зайцев, И. О. Кортусов, И. Л. Далингер, В. В. Качала, Г. П. Попова, С. А. Шевелев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2054 (2009). [*Russ. Chem. Bull.*, **58**, 2118 (2009).]
28. I. L. Dalinger, I. A. Vatsadze, T. K. Shkineva, G. P. Popova, S. A. Shevelev, *Mendeleev Commun.*, **22**, 43 (2012).

¹ Волжский политехнический институт (филиал)
Волгоградского государственного
технического университета,
ул. Энгельса, 42а, г. Волжский 404121, Россия
e-mail: butov@volpi.ru

Поступило 2.02.2014
После обработки 25.02.2014

² Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия
e-mail: dalinger@ioc.ac.ru

³ Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия
e-mail: orgchem@samgtu.ru