

Получение 2-(1-адамантил)-1*H*-бензимидазола и его новых производных

Давид С. Зурабишвили^{1*}, Тинатин Дж. Букия¹, Медея О. Ломидзе¹, Марина В. Трапаидзе¹, Элизбар Н. Элизбарашвили², Шота А. Самсония¹, Тамара В. Дорошенко³, Ули Кацмайер³

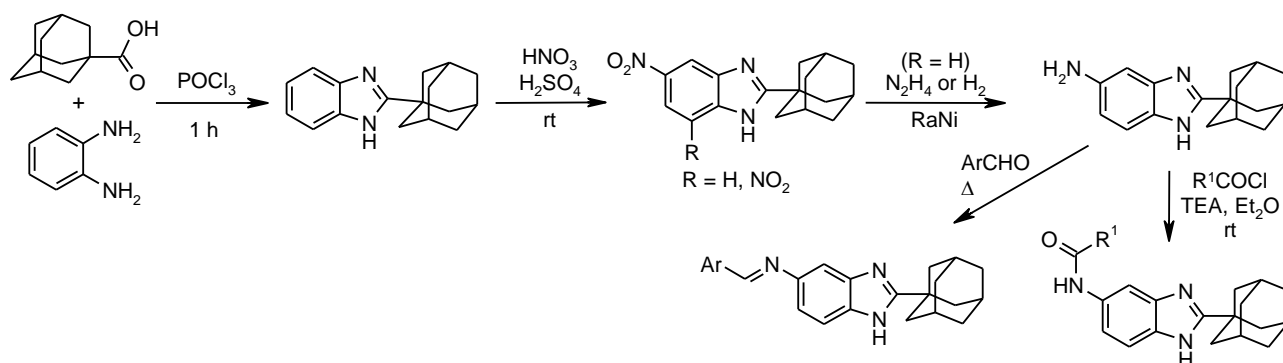
¹ Тбилисский государственный университет им. Иване Джавахишвили, пр. И. Чавчавадзе, 3, Тбилиси 0179, Грузия; e-mail: dato.zurabishvili@tsu.ge

² Грузинский технический университет, пр. М. Костава, 69, Тбилиси 0175, Грузия; e-mail: elizbarashvili@gtu.ge

³ Институт органической химии Саарландского университета, 66041 Саарбрюкен, Германия; e-mail: U.kazmaier@mx.uni.Saarland.de

Поступило 28.04.2014

Принято после доработки 21.01.2015



Синтезирован 2-(1-адамантил)-1*H*-бензимидазол, осуществлено его нитрование и восстановление нитропроизводного. Конденсацией полученного 2-(1-адамантил)-5(6)-амино-1*H*-бензимидазола с ароматическими альдегидами и хлорангидридами карбоновых кислот получены соответствующие новые основания Шиффа и амиды.

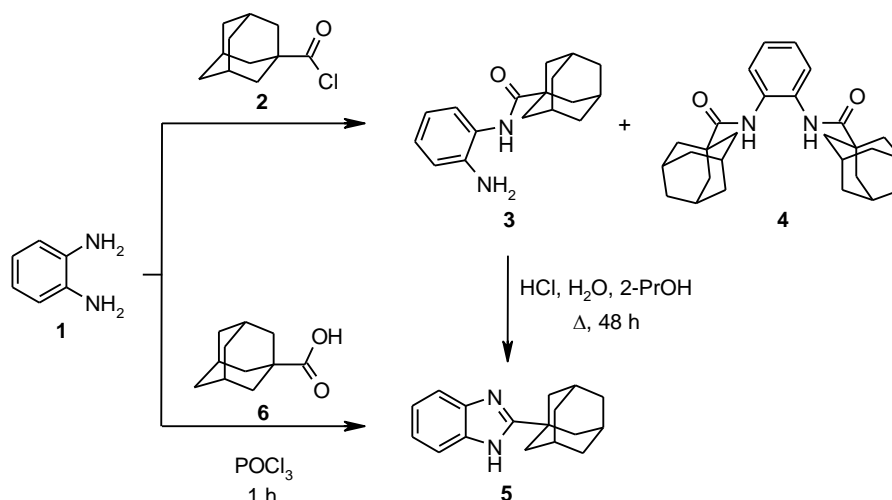
Ключевые слова: адамантан, бензимидазол, *o*-фенилендиамин, гидрирование, конденсация, нитрование, циклизация.

Известно, что производные бензимидазола характеризуются биологической активностью. На их основе созданы высокоэффективные препараты, применяемые в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве.^{1–3} С другой стороны, экспериментально установлено, что введение адамантанового фрагмента в молекулу препарата усиливает его биологическую активность и часто снижает токсичность.^{4–7} Поэтому адамантансодержащие бензимидазолы представляют интерес в процессе поиска новых соединений с широким спектром фармакологического действия.^{8–12}

Ранее нами синтезированы и изучены некоторые свойства производных 5(6)-(1-адамантил)бензимидазола.^{13–16} Целью настоящей работы является установление оптимальных условий синтеза 2-(1-адамантил)-1*H*-бензимидазола^{17–22} и изучение его некоторых превращений. Впервые 2-(1-адамантил)-1*H*-бензимидазол был синтезирован в 1968 г.¹⁷ в два этапа. Конденсацией

o-фенилендиамина с хлорангидридом адамантан-1-карбоновой кислоты в абсолютном эфире в присутствии триэтиламина (ТЭА) образуется *N*-(1-адамантил-карбонил)-*o*-фенилендиамин, циклизацией которого в присутствии эфира полифосфорной кислоты в среде хлороформа был выделен 2-(1-адамантил)-1*H*-бензимидазол с выходом 96%. Известно, что 2-(1-адамантил)-1*H*-бензимидазол не образуется при нагревании *o*-фенилендиамина с адамантанкарбоновой кислотой ни в полифосфорной кислоте, ни в ее этиловом эфире, ни в растворе соляной кислоты при атмосферном давлении.^{17,18} Голанс соавторами синтезировали 2-(1-адамантил)-1*H*-бензимидазол с выходом 48% циклизацией адамантан-1-карбоновой кислоты с *o*-фенилендиамином в 1 н. HCl и 60% водном этаноле при высокой температуре и высоком давлении.¹⁸ В работе отмечено, что использование 2 н. HCl приводит к уменьшению выхода до 39%. Швехгеймер с соавторами синтезировали 2-(1-адамантил)-

Схема 1



1*H*-бензимидазол с выходом 72% кипячением гидрохлорида иминоэфира адамантан-1-карбоновой кислоты с *o*-фенилендиамином в абсолютном спирте.¹⁹ В работе Пелличари и соавторов радикал адамантана, полученный окислительным декарбосилированием адамантан-1-карбоновой кислоты, прямо вводили в гетероцикл.²⁰ Реакцию проводили в водном ацетонитриле в присутствии персульфата аммония в водном растворе нитрата серебра; выход 52%. Цупок с соавторами синтезировали 2-(1-адамантил)-1*H*-бензимидазол с выходом 45% свободнорадикальным алкилдесульфированием бензимидазол-2-сульфокислоты.²¹ 2-(1-Адамантил)-1*H*-бензимидазол также был получен кипячением *N*-(1-адамантилкарбонил)-1,2-диаминобензола и моногидрата *n*-толуолсульфокислоты в бензоле при 120 °С в течение 48 ч и гидролизом полученного продукта в 10% NaOH.²²

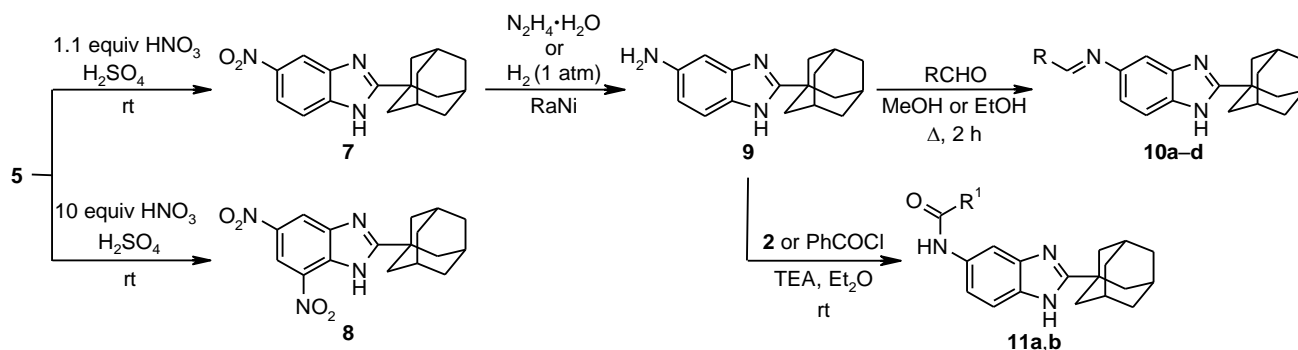
В настоящем исследовании нами показано, что при нагревании смеси адамантан-1-карбоновой кислоты и *o*-фенилендиамина в POCl₃ с высоким выходом (93%) образуется 2-(1-адамантил)-1*H*-бензимидазол (схема 1). При конденсации *o*-фенилендиамина (1) с хлорангидридом адамантан-1-карбоновой кислоты (2) в абсолютном эфире в присутствии триэтиламина образуется *N*-(2-аминофенил)адамантан-1-карбоксамид (3)¹⁷ с выходом 95% (метод I, экспериментальная часть). В абсо-

лютном бензоле, наряду с соединением 3, был выделен побочный продукт 1,2-ди(адамантиламино)бензол (4) (метод III). По методу Шоттена–Баумана (бензол, 10% NaOH, метод II) выход соединения 3 составляет 85%. 2-(1-Адамантил)-1*H*-бензимидазол (5) получен двумя способами: а) циклизацией *N*-(2-аминофенил)адамантан-1-карбоксамид (3) в смеси концентрированной соляной кислоты и водного изопропилового спирта с выходом 95%¹⁸; б) нагреванием *o*-фенилендиамина (1) с адамантан-1-карбоновой кислотой (6) в среде POCl₃ с выходом 93%.

Проведено нитрование 2-(1-адамантил)-1*H*-бензимидазола (5) нитрующей смесью при разных соотношениях реагирующих компонентов. При мольном соотношении 1:1.1:28 (соединение 5 – HNO₃ – H₂SO₄) выделен продукт мононитрования 7 с выходом 92%, а при мольном соотношении 1:10:56 (соединение 5 – HNO₃ – H₂SO₄) – продукт динитрования 8 с выходом 81%. Восстановлением 2-(1-адамантил)-5(6)-нитро-1*H*-бензимидазола (7) гидразингидратом или молекулярным водородом в присутствии Ni Ренея в спирте получен 2-(1-адамантил)-1*H*-бензимидазол-5(6)-амин (9) (схема 2).

С целью синтеза новых производных 2-(1-адамантил)-1*H*-бензимидазола проведены реакции конденсации амина 9 с салициловым, 5-бром-, 5-нитро- и 3,5-дибромсалициловыми альдегидами нагреванием в

Схема 2



10 a R = 2-HOC₆H₄, b R = 2-HO-5-BrC₆H₃, c R = 2-HO-5-O₂NC₆H₃, d R = 2-HO-3,5-Br₂C₆H₂; 11 a R¹ = Ad, b R¹ = Ph

Таблица 1. ИК и УФ спектры соединений 3–5, 7–9, 10a–d, 11a,b

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ)*
3	1643 (C=O), 2846, 2900 (C–H Ad), 3010, 3050 (C–H Ar), 3270 (N–H), 3378, 3471 (NH ₂)	209 (2.84), 289 (2.15)
4	1643 (C=O), 2846, 2900 (C–H Ad), 3080 (C–H Ar), 3263 (N–H)	217 (2.76)
5	2854, 2915, 2985 (C–H Ad), 3070 (C–H Ar), 3147 (N–H)	281 (3.53)
7	1342, 1511 (C–NO ₂), 2854, 2908, 2976 (C–H Ad), 3085 (C–H Ar), 3232, 3309 (N–H)	309 (3.36)
8	1349, 1535 (C–NO ₂), 2854, 2915 (C–H Ad), 3086 (C–H Ar), 3201–3309 (N–H)	241 (2.81), 304 (2.51)
9	2846, 2908 (C–H Ad), 3070 (C–H Ar), 3232 (N–H), 3309, 3417 (NH ₂)	300 (3.54)
10a	1612 (CH=N), 2846, 2908 (C–H Ad), 3008, 3085 (C–H Ar), 3155–3300 (N–H), 3463 (O–H)	217 (4.58), 257 (4.43), 347 (4.38)
10b	624 (C–Br), 1612 (CH=N), 2854, 2900, 2962 (C–H Ad), 3086 (C–H Ar), 3179 (N–H), 3468 (O–H)	202 (4.83), 225 (4.88), 358 (4.63)
10c	1342, 1527 (C–NO ₂), 1604 (CH=N), 2845–2960 (C–H Ad), 3086 (H Ar), 3172 (N–H), 3375 (O–H)	208 (3.93), 305 (3.56)
10d	686 (C–Br), 1596 (CH=N), 2845–2945 (C–H Ad), 3087 (C–H Ar), 3168 (N–H), 3347 (O–H)	269 (3.18), 337 (3.16), 361 (3.15), 456 (2.39)
11a	1658 (C=O), 2846–2930 (C–H Ad), 3085 (C–H Ar), 3216, 3301 (N–H)	216 (4.77), 257 (4.29), 290 (4.35)
11b	1643 (C=O), 2854, 2908 (C–H Ad), 3062 (C–H Ar), 3232 (N–H)	294 (3.12)

* УФ спектры соединений 3–5, 7–9, 11b записаны в EtOH, соединений 10a–d, 11a – в MeOH.

спиртовых растворах в течение 1–3 ч. С высокими выходами выделены соответствующие основания Шиффа 10a–d. Конденсацией амина 9 с хлорангидридами адамантан-1-карбоновой (6) и бензойной кислот в абсолютном эфире или бензоле в присутствии ТЭА образуются соответствующие новые ацилпроизводные 2-(1-адамантил)-1H-бензимидазол-5(6)-амина 11a,b. Соединения 11a,b были получены также методом Шоттена–Баумана в бензоле или толуоле в присутствии 10% NaOH.²³

Строение синтезированных соединений установлено ИК, УФ спектроскопией, спектроскопией ЯМР и масс-спектрометрией. В ИК спектрах соединений 3–5, 7–9, 10a–d, 11a,b (в вазелиновом масле) проявляются характеристические полосы поглощения групп NH при 3147–3309 см^{-1} , групп CH ароматического кольца и трицикла адамантана (в гексахлорбутadiене) – при 3008–3087, 2820–2980 см^{-1} соответственно. В спектрах наблюдаются также полосы поглощения функциональных групп C=O, NH₂, CH=N, C–Br и C–NO₂ в соответствующих областях спектра (табл. 1).

В УФ спектрах соединений 3–9, 11a,b (табл. 1) проявляются максимумы поглощения в области 209–309 нм, а в спектрах соединений 10a–d дополнительно проявляются максимумы поглощения в интервале 347–456 нм, обусловленные влиянием фенильного радикала на бензимидазольный цикл.

В спектрах ЯМР ¹H синтезированных соединений (табл. 2) сигналы групп NH проявляются в виде синглетов при 8.31–8.99 м. д. (соединения 3, 4, 7) или в виде уширенных синглетов в области слабого поля – 11.39–15.11 м. д. (соединения 5, 8, 9, 10a–d, 11a,b). В спектрах соединений 10a–d резонансные сигналы групп CH=N проявляются в виде синглетов в интервале 8.98–9.25 м. д., а в области 6.41–8.67 м. д. проявляются

сигналы ароматических протонов в виде синглетов, дублетов, дублета дублетов и мультиплетов в зависимости от влияния соответствующих заместителей. Сигналы ароматических протонов под электроноакцепторным влиянием нитрогруппы в соединениях 7, 8, 10c смещаются в сторону слабого поля. Резонансный сигнал протона Н-4 бензимидазольного цикла соединения 7 проявляется в виде дублета при 8.43 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $J_{4,6} = 2.0$ Гц, а сигнал протона Н-6 – в виде дублета дублетов при 8.16 м. д. с константами спин-спинового взаимодействия $J_{6,4} = 2.0$ и $J_{6,7} = 8.8$ Гц, сигнал протона Н-7 проявляется в виде дублета при 7.75 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $J_{7,6} = 8.8$ Гц, что дает основание предполагать, что в соединении 7 нитрогруппа замещена в положении 5(6). Сигналы протонов адамантанового цикла в спектрах соединений 3–5, 7–9, 10a–d, 11a,b проявляются в виде мультиплетов в сильном поле спектров.

В спектрах ЯМР ¹³C соединений 3–5, 7–9, 10a–d, 11a,b (табл. 2) в сильном поле при 27.3–41.0 м. д. проявляются сигналы углеродных атомов адамантанового цикла, где три сигнала соответствуют девяти атомам углерода, а четвертый сигнал принадлежит атому углерода, посредством которого адамантан связан с бензимидазольным циклом. Поскольку в соединении 11a содержатся два радикала адамантана, в спектре проявляются 8 сигналов этого фрагмента. Резонансные сигналы функциональных групп C=O, C=N и C–OH проявляются в областях 165.5–176.0, 156.0–159.6 и 159.6–163.9 м. д. соответственно. Данные масс-спектров соединений 3–5, 7–9, 10a–d, 11a,b соответствуют предлагаемым структурам.

Таким образом, разработан удобный способ получения 2-(1-адамантил)-1H-бензимидазола. Синтезиро-

Таблица 2. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений 3–5, 7–9, 10a–d, 11a,b

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.
3	1.67–1.72 (6H, м, H Ad); 1.89–1.94 (6H, м, H Ad); 1.99–2.02 (3H, м, H Ad); 4.63 (2H, с, NH_2); 6.56 (1H, т. д., $J = 1.2, J = 8.0$, H Ar); 6.74 (1H, д. д., $J = 1.2, J = 8.0$, H Ar); 6.92 (1H, т. д., $J = 1.6, J = 8.0$, H Ar); 7.01 (1H, д. д., $J = 8.0, J = 1.6$, H Ar); 8.64 (1H, с, NH)	27.6 (3C Ad); 36.0 (3C Ad); 38.5 (3C Ad); 40.4 (1C Ad); 116.0 (1C Ar); 116.3 (1C Ar); 123.7 (1C Ar); 126.0 (1C Ar); 126.5 (1C Ar); 142.8 (1C Ar); 175.9 (C=O)
4	1.66–1.75 (12H, м, H Ad); 1.85–1.94 (12H, м, H Ad); 1.99–2.06 (6H, м, H Ad); 7.15–7.19 (2H, м, H Ar); 7.39–7.43 (2H, м, H Ar); 8.99 (2H, с, 2NH)	27.5 (6C Ad); 35.9 (6C Ad); 38.7 (6C Ad); 40.6 (2C Ad); 125.0 (2C Ar); 125.3 (2C Ar); 131.1 (2C Ar); 176.1 (2C=O)
5	1.71–1.83 (6H, м, H Ad); 1.98–2.15 (9H, м, H Ad); 7.09 (2H, уш. с, H Ar); 7.40 (1H, уш. с, H Ar); 7.52 (1H, уш. с, H Ar); 12.00 (1H, уш. с, NH)	27.6 (3C Ad); 36.1 (3C Ad); 36.2 (1C Ad); 40.7 (3C Ad); 114.4 (2C Ar); 120.9 (1C Ar); 122.6 (1C Ar); 134.2 (2C Ar); 144.6 (1C Ar)
7	1.75–1.80 (6H, м, H Ad); 2.05–2.14 (9H, м, H Ad); 7.75 (1H, д., $J = 8.8$, H-7); 8.16 (1H, д. д., $J = 2.0, J = 8.8$, H-6); 8.31 (1H, с, NH); 8.43 (1H, д., $J = 2.0$, H-4)	27.3 (3C Ad); 35.3 (1C Ad); 35.7 (3C Ad); 40.0 (3C Ad); 114.1 (1C Ar); 114.2 (1C Ar); 118.2 (1C Ar); 130.9 (1C Ar); 136.2 (1C Ar); 137.8 (1C Ar); 142.9 (1C Ar)
8	1.61–1.69 (6H, м, H Ad); 1.89–1.98 (6H, м, H Ad); 2.24–2.28 (3H, м, H Ad); 8.31 (2H, уш. с, H Ar); 13.20 (1H, уш. с, NH)	29.7 (3C Ad); 34.6 (1C Ad); 39.3 (3C Ad); 44.1 (3C Ad); 110.1 (1C Ar); 123.6 (1C Ar); 137.8 (2C Ar); 138.2 (1C Ar); 139.1 (1C Ar); 142.2 (1C Ar)
9	1.71–1.78 (6H, м, H Ad); 1.95–2.02 (6H, м, H Ad); 2.03–2.08 (3H, м, H Ad); 4.72 (2H, с, NH_2); 6.41 (1H, д., $J = 7.2$, H Ar); 6.57 (1H, уш. с, H Ar); 7.14 (1H, д., $J = 7.2$, H Ar); 11.39 (1H, уш. с, NH)	27.7 (3C Ad); 34.6 (1C Ad); 36.1 (3C Ad); 40.9 (3C Ad); 94.6 (1C Ar); 112.4 (1C Ar); 118.1 (1C Ar); 128.9 (1C Ar); 132.2 (1C Ar); 140.7 (1C Ar); 143.9 (1C Ar)
10a	1.74–1.81 (6H, м, H Ad); 2.03–2.12 (9H, м, H Ad); 6.95–6.99 (2H, м, H Ar); 7.26 (1H, д. д., $J = 1.2, J = 8.6$, H Ar); 7.39 (1H, д. д., $J = 1.2, J = 7.8$, H Ar); 7.46 (1H, уш. с, H Ar); 7.56 (1H, д., $J = 7.8$, H Ar); 7.65 (1H, д., $J = 7.2$, H Ar); 9.00 (1H, с, CH=N); 12.20 (1H, с, OH); 13.47 (1H, уш. с, NH)	27.6 (3C Ad); 35.0 (1C Ad); 36.1 (3C Ad); 40.7 (3C Ad); 90.4 (1C Ar); 116.4 (1C Ar); 120.3 (1C Ar); 134.9 (1C Ar); 137.3 (1C Ar); 139.0 (1C Ar); 141.4 (1C Ar); 141.9 (1C Ar); 142.8 (1C Ar); 144.3 (1C Ar); 146.7 (1C Ar); 151.0 (1C Ar); 156.0 (CH=N); 160.1 (COH)
10b	1.73–1.82 (12H, м, H Ad); 2.02–2.12 (18H, м, H Ad); 6.94 (2H, д., $J = 8.8$, H Ar); 7.25 (2H, д. д., $J = 2.0, J = 9.6$, H Ar); 7.43–7.47 (2H, м, H Ar); 7.52 (2H, д. т., $J = 2.4, J = 8.8$, H Ar); 7.59 (1H, д., $J = 8.4$, H Ar); 7.65 (1H, д., $J = 1.2$, H Ar); 7.85 (1H, д., $J = 2.4$, H Ar); 7.88 (1H, д., $J = 2.4$, H Ar); 8.98 (1H, с, CH=N); 8.99 (1H, с, CH=N); 12.18 (1H, с, OH); 12.21 (1H, с, OH); 13.46 (1H, уш. с, NH); 13.55 (1H, уш. с, NH), смесь <i>син</i> -/ <i>анти</i> -изомеров, 1:1	27.6 (6C Ad); 34.9 (1C Ad); 35.0 (1C Ad); 36.0 (6C Ad); 40.7 (6C Ad); 103.1 (1C Ar); 103.5 (1C Ar); 109.6 (1C Ar); 109.7 (1C Ar); 110.3 (1C Ar); 111.2 (1C Ar); 115.1 (1C Ar); 116.3 (1C Ar); 118.8 (1C Ar); 118.8 (2C Ar); 121.2 (1C Ar); 132.1 (1C Ar); 133.8 (1C Ar); 133.8 (1C Ar); 134.0 (1C Ar); 134.0 (1C Ar); 134.7 (1C Ar); 134.8 (1C Ar); 134.9 (1C Ar); 140.5 (1C Ar); 141.7 (1C Ar); 142.5 (1C Ar); 143.4 (1C Ar); 157.5 (1C Ar); 159.2 (CH=N); 159.6 (COH); 159.9 (COH), смесь <i>син</i> -/ <i>анти</i> -изомеров
10c	1.74–1.82 (6H, м, H Ad); 2.02–2.12 (9H, м, H Ad); 7.08 (1H, д., $J = 9.2$, H Ar); 7.34 (1H, д. д., $J = 1.2, J = 8.6$, H Ar); 7.56–7.65 (2H, м, H Ar); 8.24 (1H, д. д., $J = 2.8, J = 9.2$, H Ar); 8.67 (1H, д., $J = 2.8$, H Ar); 9.25 (1H, с, CH=N); 12.33 (1H, уш. с, OH); 15.11 (1H, уш. с, NH)	27.6 (3C Ad); 35.0 (1C Ad); 36.1 (3C Ad); 40.7 (3C Ad); 110.8 (1C Ar); 116.9 (1C Ar); 118.1 (1C Ar); 118.6 (2C Ar); 128.1 (2C Ar); 128.7 (2C Ar); 138.5 (1C Ar); 142.1 (1C Ar); 143.2 (1C Ar); 159.6 (CH=N); 163.9 (COH)
10d	1.75–1.81 (6H, м, H Ad); 2.02–2.12 (9H, м, H Ad); 7.33 (1H, д. д., $J = 1.6, J = 8.6$, H Ar); 7.54 (1H, уш. с, H Ar); 7.71 (1H, уш. с, H Ar); 7.88 (1H, с, H Ar); 7.90 (1H, д., $J = 2.0$, H Ar); 9.05 (1H, с, CH=N); 12.28 (1H, уш. с, NH); 15.13 (1H, с, OH)	27.6 (3C Ad); 35.0 (1C Ad); 36.0 (3C Ad); 40.6 (3C Ad); 108.8 (1C Ar); 111.5 (2C Ar); 120.8 (2C Ar); 125.8 (1C Ar); 133.8 (1C Ar); 133.8 (1C Ar); 136.8 (1C Ar); 142.8 (1C Ar); 144.1 (1C Ar); 149.4 (1C Ar); 157.6 (CH=N); 163.8 (COH)
11a	1.70–1.79 (12H, м, H Ad); 1.90–1.96 (6H, м, H Ad); 2.02–2.10 (12H, м, H Ad); 7.26 (1H, д., $J = 7.6$, H Ar); 7.35 (1H, д., $J = 7.2$, H Ar); 7.87 (1H, с, H-4); 8.99 (1H, с, NHCO); 11.89 (1H, уш. с, NH)	27.6 (3C Ad); 27.6 (3C Ad); 34.8 (1C Ad); 36.0 (3C Ad); 36.1 (3C Ad); 38.4 (3C Ad); 40.7 (1C Ad); 40.8 (3C Ad); 102.8 (1C Ar); 120.29 (1C Ar); 120.9 (1C Ar); 130.8 (1C Ar); 131.5 (1C Ar); 137.2 (1C Ar); 146.2 (1C Ar); 175.5 (C=O)
11b	1.74–1.82 (6H, м, H Ad); 2.06–2.15 (9H, м, H Ad); 7.50–7.56 (2H, м, H Ar); 7.60 (1H, д., $J = 7.2$, H Ar); 7.63 (1H, д., $J = 8.4$, H Ar); 7.70 (1H, д., $J = 8.4$, H Ar); 7.99 (2H, д., $J = 7.2$, H Ar); 8.30 (1H, с, H Ar); 10.48 (1H, с, NHCO); 13.97 (1H, уш. с, NH)	27.3 (3C Ad); 34.9 (1C Ad); 35.7 (3C Ad); 39.9 (3C Ad); 112.9 (1C Ar); 117.4 (1C Ar); 125.7 (1C Ar); 127.6 (2C Ar); 128.3 (2C Ar); 128.5 (1C Ar); 129.2 (1C Ar); 131.5 (1C Ar); 134.81 (1C Ar); 134.9 (1C Ar); 148.5 (1C Ar); 165.5 (C=O)

ваны 5(6)-нитро-, 5(6),7(4)-динитро- и 5(6)-амино-2-(1-адамантил)-1*H*-бензимидазолы. Изучены реакции конденсации полученного амина с ароматическими альдегидами и хлорангидридами карбоновых кислот. С хорошими выходами получены и охарактеризованы соответствующие основания Шиффа и амиды – новые производные 2-(1-адамантил)-1*H*-бензимидазола.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Thermo Nicolet Avatar 370 (USA) в вазелиновом масле и гексахлорбутадие. УФ спектры записаны на приборе Agilent 8453. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker AM-400 (400 и 100 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Finnigan MAT 95, ХИ (газ-реагент – метан). Температуры плавления определены на приборе Voetius с визуальным устройством РНМКО5. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silicagel on TLC PET-foils, элюент $\text{CCl}_4\text{-Me}_2\text{CO}$, 2:1, проявитель – иод.

***N*-(2-Аминофенил)адамantan-1-карбоксамид (3).** Метод I. Приготовление хлорида 2. К смеси 21.00 г (100 ммоль) PCl_5 и 60 мл абс. CCl_4 порциями добавляют 18.00 г (100 ммоль) адамantan-1-карбоновой кислоты в течение 45 мин. Смесь перемешивают при комнатной температуре, при этом интенсивно выделяется HCl . Смесь нагревают в течение 1 ч (40 °С) для полного растворения PCl_5 . С целью удаления POCl_3 реакционную смесь трижды обрабатывают 30 мл абс. CCl_4 и упаривают на роторном испарителе, добавляют 50 мл абс. эфира (или бензола) и полученный раствор хлорангидрида адамantan-1-карбоновой кислоты (2) применения для реакции ацилирования.

К раствору 7.00 г (64 ммоль) *o*-фенилендиамина (1) в 400 мл абс. эфира добавляют 7.5 мл (50 ммоль) ТЭА и при перемешивании по каплям в течение 2 ч добавляют 150 мл раствора AdCOCl (2), полученного из 9.00 г (50 ммоль) адамantan-1-карбоновой кислоты (6) в абс. эфире. Смесь оставляют на ночь. Реакционную смесь разлагают холодной водой, выпавший осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают водой до нейтральной реакции (универсальные индикаторные бумаги, pH 0–12) и сушат в вакууме. Получают 12.33 г *N*-(2-аминофенил)адамantan-1-карбоксамид (3). Из фильтрата отделяют эфирный слой, промывают водой до нейтральной реакции и сушат над Na_2SO_4 . Эфир упаривают на роторном испарителе и выделяют еще 0.55 г продукта. Общий выход 12.88 г (95%). Белые кристаллы, т. пл. 227–229 °С (CHCl_3) (т. пл. 229–231 °С (водный метанол))¹⁵. R_f 0.61. Найдено, m/z : 270.1731 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, m/z : 270.1727

Метод II. Приготовление хлорида 2. К 5.40 г (30 ммоль) адамantan-1-карбоновой кислоты (6) добавляют 6 мл (60 ммоль) хлористого тионила и нагревают в течение 3 ч при 50 °С. С целью удаления избытка SOCl_2 реакционную смесь трижды обрабатывают 30 мл абс.

бензола и упаривают. Добавляют 30 мл абс. бензола и применяют для реакции ацилирования.

К смеси 5.00 г (46 ммоль) *o*-фенилендиамина (1), 50 мл бензола и 50 мл 10% NaOH при перемешивании и охлаждении по каплям в течение 1.5 ч добавляют 30 мл свежеприготовленного раствора AdCOCl (2) в абс. бензоле. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч и оставляют на ночь. Реакционную смесь разлагают 250 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают 100 мл воды до нейтральной реакции (универсальные индикаторные бумаги, pH 0–12) и сушат в вакууме. Получают 6.23 г (85%) *N*-(2-аминофенил)адамantan-1-карбоксамид (3), белые кристаллы, т. пл. 228–230 °С (MeOH). Бензольный слой содержал только *o*-фенилендиамин (1) и следы продукта 3.

Метод III. К раствору 12.20 г (113 ммоль) *o*-фенилендиамина (1) в 250 мл абс. бензола добавляют 11.13 г (15 мл, 110 ммоль) ТЭА и при перемешивании по каплям добавляют в течение 2 ч 50 мл (100 ммоль) приготовленного бензольного раствора AdCOCl (2), полученного из 18.00 г (100 ммоль) адамantan-1-карбоновой кислоты в абсолютном бензоле (метод I). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч и оставляют на ночь. Реакционную смесь разлагают 1 л холодной воды, выпавший осадок отфильтровывают (фильтр Шотта), промывают водой до нейтральной реакции и сушат в вакууме, получают 35.00 г вещества. Бензольный слой отделяют от водного фильтрата, сушат над Na_2SO_4 (30 г) и упаривают в вакууме досуха, получают еще 0.84 г вещества. Полученный технический продукт 35.84 г содержал два вещества 3, 4 и следы *o*-фенилендиамина (1). Технический продукт растворяют в 350 мл горячего водного метанола, 1:1, после фильтрации (бумажный фильтр) и охлаждения горячего раствора получают 14.19 г (53%) *N*-(2-аминофенил)адамantan-1-карбоксамид (3), а на фильтре остается побочный продукт 1,2-ди(адамантоиламино)-бензол (4). Продукт 4 переносят на фильтр Шотта и промывают водным метанолом, сушат в вакууме и получают 6.64 г (15%), белые кристаллы, т. пл. 277–279 °С (MeOH). R_f 0.88. Найдено, m/z : 432.2753 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 432.2771.

2-(1-Адамантил)-1*H*-бензимидазол (5). Метод I. Растворяют 5.00 г (18.5 ммоль) *N*-(2-аминофенил)адамantan-1-карбоксамид (3) в 100 мл водного раствора изопропилового спирта (1:1) и добавляют 5 мл (54 ммоль) 35% соляной кислоты, кипятят в течение 48 ч. Смесь переносят в ледяную воду, добавляют 5% раствор NaOH до pH 8, выпавший осадок фильтруют на фильтре Шотта, промывают 100 мл воды до нейтральной реакции и сушат в вакууме. Выход 4.42 г (95%), белые кристаллы, т. пл. >350 °С (CHCl_3) (т. пл. 420 °С (2- PrOH))¹⁶. R_f 0.46 (ацетон– CCl_4 , 1:2).

Метод II. Смесь 0.90 г (6.2 ммоль) *o*-фенилендиамина (1) и 0.90 г (5 ммоль) адамantan-1-карбоновой кислоты (6) нагревают до 107 °С в течение 1 ч в 8 мл POCl_3 . Смесь обрабатывают аналогично методу I.

Выход 1.17 г (93%), т. пл. > 350 °С (CHCl₃). Найдено, *m/z*: 252.1644 [M]⁺. C₁₇H₂₀N₂. Вычислено, *m/z*: 252.1621.

2-(1-Адамантил)-5(6)-нитро-1H-бензимидазол (7). При охлаждении растворяют 1.35 г (5.3 ммоль) соединения **5** в 8 мл конц. H₂SO₄ и по каплям добавляют нитрующую смесь, состоящую из 0.35 г (0.45 мл, 5.5 ммоль) конц. HNO₃ (*d* 1.35) и 0.98 г (0.57 мл, 10 ммоль) конц. H₂SO₄ (*d* 1.83). Реакционную смесь оставляют на ночь, разлагают 200 мл ледяной воды и доводят 150 мл 10 % раствора NaOH до pH 9. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 150 мл воды до нейтральной реакции и сушат на воздухе и в вакууме. Выход 1.47 г (92%), желтые кристаллы, т. пл. 233–235 °С (ацетон). *R_f* 0.66. Найдено, *m/z*: 297.1489 [M]⁺. C₁₇H₁₉N₃O₂. Вычислено, *m/z*: 297.1472.

2-(1-Адамантил)-5(6),7(4)-динитро-1H-бензимидазол (8). К 1.26 г (5 ммоль) соединения **5** при охлаждении добавляют 10 мл конц. H₂SO₄ и по каплям 10 мл нитрующей смеси, приготовленной из 3.075 г (48.8 ммоль) конц. HNO₃ и 10.28 г (104 ммоль) конц. H₂SO₄. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, выливают в ледяную воду, выпавший осадок фильтруют на фильтре Шотта, промывают раствором NaHCO₃, водой до нейтральной реакции и сушат в вакууме. Получают 1.00 г технического продукта. Водно-кислый фильтрат обрабатывают водным раствором аммиака до слабощелочной реакции и выделяют еще 0.50 г технического продукта **8**. После перекристаллизации 1.50 г технического продукта в водном ацетоне (1:1) продукт динитрования **8** фильтруют на фильтре Шотта и сушат в вакууме. Выход 1.20 г (81%), желтые кристаллы, т. пл. 244–246 °С (ацетон). *R_f* 0.17. Найдено, *m/z*: 342.1370 [M]⁺. C₁₇H₁₈N₄O₄. Вычислено, *m/z*: 342.1323.

2-(1-Адамантил)-1H-бензимидазол-5(6)-амин (9). Метод I. Растворяют 2.69 г (9 ммоль) 2-(1-адамантил)-5(6)-нитро-1H-бензимидазола (**7**) в 50 мл метанола, нагревают до 40–50 °С в присутствии 0.25 г Ni Ренея и при перемешивании по каплям добавляют 10 мл (30 ммоль) гидразингидрата (30 %). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при температуре 40–50 °С и в течение 1 ч при кипячении. Смесь фильтруют на бумажном фильтре, фильтрат концентрируют до 1/3 объема, выливают на лед и обрабатывают аммиачным раствором до pH 8. Выпавший осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают водой до нейтральной реакции и сушат в вакууме. Выход 1.66 г (70%), кристаллы кремового цвета, т. пл. > 310 °С.

Метод II. Растворяют 5.35 г (18 ммоль) соединения **7** в 70 мл абс. этанола и гидрируют молекулярным водородом в присутствии Ni Ренея при комнатной температуре и атмосферном давлении при перемешивании в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтруют на бумажном фильтре, добавляют 20–30 мл абс. этанола, насыщенного HCl, и оставляют на 24 ч. Раствор упаривают, добавляют абсолютный эфир, выпавший осадок фильтруют на фильтре Шотта, промывают абсолютным эфиром, сушат в вакууме и выделяют 4.80 г

(89%) гидрохлорида амина **9**, хранят в виде соли. Обработкой этой соли 5% раствором NaOH (35–40 мл) до pH 8–9 получают 2.79 г (60%) соединения **9**, кристаллы кремового цвета, т. пл. > 310 °С. *R_f* 0.31. Найдено, *m/z*: 267.1729 [M]⁺. C₁₇H₂₁N₃. Вычислено, *m/z*: 267.1730.

2-([2-(1-Адамантил)-1H-бензимидазол-5(6)-ил]-имино)метил)фенол (10a). Раствор 870 мг (3.3 ммоль) соединения **9** и 357 мг (~0.5 мл, 3 ммоль) салицилового альдегида в 20 мл абс. этанола кипятят в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси выделяют соединение **10a**. Выход 950 мг (81%), желтые кристаллы, т. пл. 204–206 °С (EtOH). *R_f* 0.67. Найдено, *m/z*: 371.2003 [M]⁺. C₂₄H₂₅N₃O. Вычислено, *m/z*: 371.1992.

2-([2-(1-Адамантил)-1H-бензимидазол-5(6)-ил]-имино)метил)-4-бромфенол (10b) получают аналогично соединению **10a** из 670 мг (2.5 ммоль) соединения **9** и 500 мг (2.5 ммоль) 5-бромсалицилового альдегида. Выход 950 мг (81%), оранжевые кристаллы, т. пл. 268–270 °С (EtOH). *R_f* 0.34. Найдено, *m/z*: 449.1096 [M]⁺. C₂₄H₂₄BrN₃O. Вычислено, *m/z*: 449.1103.

2-([2-(1-Адамантил)-1H-бензимидазол-5(6)-ил]-имино)метил)-4-нитрофенол (10c) получают аналогично соединению **10a** из 500 мг (1.87 ммоль) соединения **9** и 312 мг (1.87 ммоль) 5-нитросалицилового альдегида. Выход 750 мг (96%), желтые кристаллы, т. пл. 180–182 °С (EtOH). *R_f* 0.66. Найдено, *m/z*: 416.1812 [M]⁺. C₂₄H₂₄N₄O₃. Вычислено, *m/z*: 416.1843.

2-([2-(1-Адамантил)-1H-бензимидазол-5(6)-ил]-имино)метил)-4,6-дибромфенол (10d) получают аналогично соединению **10a** из 500 мг (1.87 ммоль) соединения **9** и 523 мг (1.87 ммоль) 3,5-дибромсалицилового альдегида в течение 3 ч. Выход 900 мг (91%), оранжевые кристаллы, т. пл. 310–312 °С (EtOH). *R_f* 0.63. Найдено, *m/z*: 527.0435 [M]⁺. C₂₄H₂₃Br₂N₃O. Вычислено, *m/z*: 527.0202.

N-[2-(1-Адамантил)-1H-бензимидазол-5(6)-ил]-адамантан-1-карбоксамид (11a). К раствору 470 мг (1.8 ммоль) 2-(1-адамантил)-1H-бензимидазол-5(6)-амина (**9**) в 60 мл абс. эфира добавляют 180 мг (0.25 мл, 1.8 ммоль) ТЭА и при комнатной температуре при перемешивании по каплям добавляют эфирный раствор AdCOCl (**2**), приготовленный из 320 мг (1.8 ммоль) адамантан-1-карбоновой кислоты. Смесь оставляют на ночь, разлагают холодной водой, выпавший осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают водой до нейтральной реакции и сушат в вакууме. Выход 560 мг (74%), белые кристаллы, т. пл. > 310 °С (CHCl₃). *R_f* 0.58. Найдено, *m/z*: 429.2780 [M]⁺. C₂₈H₃₅N₃O. Вычислено, *m/z*: 429.2775.

N-[2-(1-Адамантил)-1H-бензимидазол-5(6)-ил]-бензамид (11b) получают аналогично соединению **11a** из 500 мг (1.87 ммоль) соединения **9** в 30 мл абс. эфира, 0.69 мл (6.8 ммоль) ТЭА и 0.8 мл (960 мг, 6.8 ммоль) хлорангидрида бензойной кислоты в 10 мл эфира. Выход 510 мг (74%), белые кристаллы, т. пл. 188–190 °С (CHCl₃). *R_f* 0.61 (ацетон–CCl₄, 1:2). Найдено, *m/z*: 371.2002 [M]⁺. C₂₄H₂₅N₃O. Вычислено, *m/z*: 371.1992.

Данный проект осуществлен при финансовой поддержке Национального научного фонда Грузии (грант GNSF/STO8/4-413).

Выражаем благодарность службе академического обмена Германии (DAAD) за поддержку сотрудничества и программы обмена между Тбилисским государственным университетом им. Иване Джавахишвили и Саарландским университетом (Германия).

Список литературы

1. Tsizin, Yu. S.; Bronshtein A. M. *Pharm. Chem. J.* **1986**, 20, 696. [*Хим.-фарм. журн.* **1986**, 20(10), 1171.]
2. Демидов, Н. В. *Антигельминтики в ветеринарии*; Колос: Москва, 1982.
3. Sibiryak, S. V.; Strokin, Yu. V.; Sadykov, R. F.; Dianov, V. M. *Pharm. Chem. J.* **1990**, 24, 789. [*Хим.-фарм. журн.* **1990**, 24(11), 19.]
4. Artsimovich, N. G.; Galushina, T. S.; Fadeeva, T. A. *Intern. J. Immunorehabilit.* **2000**, 2(1), 54.
5. Морозов, И. С.; Петров, В. И.; Сергеева, С. А. *Фармакология адамантанов*; Волгоградская медицинская академия: Волгоград, 2001.
6. Багрий, Е. И. *Адамантаны: получение, свойства, применение*; Наука: Москва, 1989.
7. Ковтун, В. Ю.; Плахотник, В. М. *Хим.-фарм. журн.* **1987**, 21(8) 931.
8. Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, 38, 9. [*Химия гетероцикл. соединений* **2002**, 12.]
9. Wanka, L.; Iqbal, K.; Schreiner, P. R. *Chem Rev.* **2013**, 113, 3516.
10. Krasnikov, P. E.; Sidnin, E. A., Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50 1090. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 1183.]
11. *Heterocyclic Compounds: Synthesis, Properties and Applications*; Zurabishvili, D. S.; Lomidze, M. O.; Trapaidze, M. V.; Samsoniya, Sh. A., Eds.; Nova Science Publishers, Inc., 2010, p. 47.
12. Richards, M. L.; Lio, Sh. C.; Sinha, A.; Banie, H.; Thomas, R. J.; Major, M.; Tanji, M.; Sircar, J. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 950.
13. Lomidze, M. O.; Zurabishvili, D. S.; Samsoniya, Sh. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, 30, 738. [*Химия гетероцикл. соединений* **1994**, 843.]
14. Zurabishvili, D. S.; Lomidze, M. O.; Samsoniya, Sh. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, 33, 1421. [*Химия гетероцикл. соединений* **1997**, 1646.]
15. Ломидзе, М. О. Автореф. дис. канд. хим. наук, Тбилиси, 2003.
16. Zurabishvili, D. S.; Lomidze, M. O.; Samsoniya, Sh. A.; Wesquet, A.; Kazmaier, U. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 941. [*Химия гетероцикл. соединений* **2008**, 1172.]
17. Sasaki, T.; Eguchi, S.; Toru, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 1617.
18. Holan, G.; Evans, J. J.; Linton, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1200.
19. Shvekhgeimer, G. A.; Kuzmicheva, L. K.; Novikov, S. S. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1974**, 23, 134. [*Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1974**, 23, 144.]
20. Pellicciari, R.; Fioretti, M. C.; Cogolli, P.; Tiecco, M. *Arzneim. Forsch.* **1980**, 30, 2103.
21. Tsupak, E. B.; Vikhryanova, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, 20, 1401. [*Химия гетероцикл. соединений* **1984**, 1695.]
22. Milata, V.; Claramunt, R. M.; Cabildo, P.; Santa María, M. D.; Cornago, P.; Infantes, L.; Cano, F. H.; Elguero, J. *Heterocycles* **2001**, 55, 905.
23. Zurabishvili, D. S.; Bukia, T. J.; Lomidze, M. O.; Trapaidze, M. V.; Elizbarashvili, E. N.; Kazmaier, U.; Samsoniya, Sh. A. In *Abstracts of 2nd International Conference on Organic Chemistry "Advances in Heterocyclic Chemistry"*; Tbilisi, 2011, p. 55.