

Н. В. Макарова, М. Н. Земцова,
И. К. Моисеев

**СИНТЕЗЫ ГЕТЕРОЦИКЛОВ
НА ОСНОВЕ НАТРИЕВЫХ СОЛЕЙ
3-(1-АДАМАНТИЛ)-1-ГИДРОКСИ-1-ПРОПЕН-3-ОНА
И 4-(1-АДАМАНТИЛ)-1-ГИДРОКСИ-1-БУТЕН-3-ОНА**

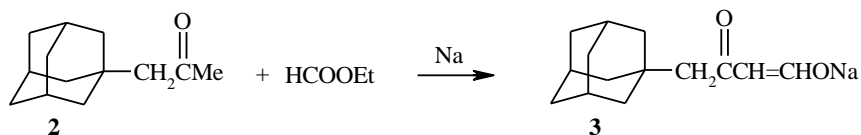
Взаимодействием натриевых солей 3-(1-адамантил)-1-гидрокси-1-пропен-3-она и 4-(1-адамантил)-1-гидрокси-1-бутен-3-она с гидросиламином, гидразином, гуанидином синтезированы 5-гидрокси-5-(1-адамантил)- и 5-гидрокси-5-(1-адамантилметил)- Δ^2 -изоксазолины, 3-(1-адамантил)- и 3-(1-адамантилметил)пиразолы, 2-фенил-3-(1-адамантил)пиразол, 2-амино-4-(1-адамантил)- и 2-амино-4-(1-адамантилметил)пиримидины.

Ключевые слова: (1-адамантил)ацетон, 2-аминопиримидины, 5-гидрокси- Δ^2 -изоксазолины, натриевая соль 3-(1-адамантил)-1-гидрокси-1-пропен-3-она, натриевая соль 4-(1-адамантил)-1-гидрокси-1-бутен-3-она, пиразолы, циклизация.

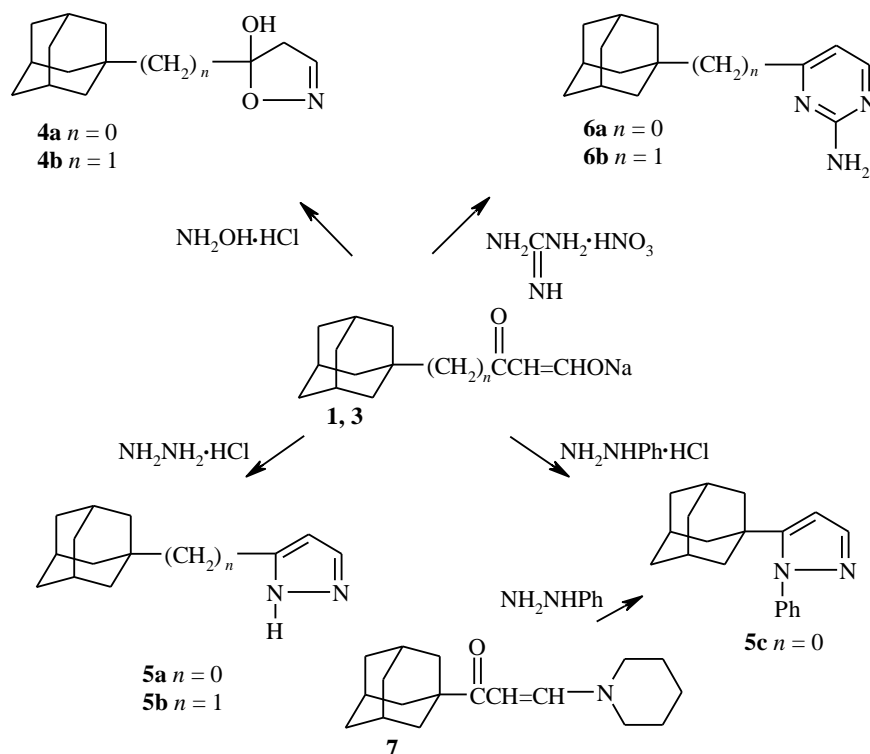
На основе β -хлор- и β -аминовинилкетонов получены десятки гетероциклических соединений от простых четырехчленных до сложнейших конденсированных гетероциклических систем. Натриевые соли 3-R-1-гидрокси-1-пропен-3-онов используются в синтезах гетероциклов не так часто [1–3]. Например, описан синтез 6,7-диокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов [1], фуранов [2], пиридонов-2 [3].

Натриевую соль 3-(1-адамантил)-1-гидрокси-1-пропен-3-она (**1**) успешно использовали в синтезе 6-(1-адамантил)-3-циано-2(1H)-пиридинов, -тионов, -селенонов [4–8]. Эта реакция была распространена также на ароматические [9] и непредельные [10] соединения. Натриевую соль **1** получали взаимодействием метил(1-адамантил)кетона с этилформиатом и натрием в эфире [5, 6].

На основе этой реакции из (1-адамантил)ацетона (**2**) мы синтезировали натриевую соль 4-(1-адамантил)-1-гидрокси-1-бутен-3-она (**3**) – неустойчивое соединение, разлагающееся на воздухе в течение нескольких дней и обладающее высокой температурой плавления.



В продолжение работ по синтезу адамантансодержащих гетероциклов [11, 12] взаимодействием натриевых солей **1** и **3** с гидрохлоридами гидросиламина, гидразина, фенилгидразина, азотнокислым гуанидином кипячением в 50% водном этаноле получены 5-гидрокси-5-(1-адамантил)- (**4a**) и 5-гидрокси-5-(1-адамантилметил)- Δ^2 -изоксазолины (**4b**), 5-(1-адамантил)- (**5a**) и 5-(1-адамантилметил)пиразолы (**5b**), 1-фенил-5-(1-адамантил)-пиразол (**5c**), 2-амино-4-(1-адамантил)- (**6a**) и 2-амино-4-(1-адамантилметил)-пиримидины (**6b**).



Пиразол **5c**, кроме того, получен из 3-(1-адамантил)-1-пиперидино-1-пропен-3-она (**7**) и фенилгидразина кипячением в уксусной кислоте. β -Аминовинилкетон **7** получен реакцией соли **1** с гидрохлоридом пиперидина. В табл. 1 и 2 приведены физико-химические характеристики синтезированных соединений и данные ИК и спектров ЯМР ^1H .

Таким образом, реакцией натриевых солей соединений **1** и **3** с гидросиламином, гидразином и гуанидином синтезированы 5-гидрокси-5-(1-адамантил)- и 5-гидрокси-5-(1-адамантилметил)- Δ^3 -изоксазолины, 3-(1-адамантил)- и 3-(1-адамантилметил)пиразолы, 2-фенил-3-(1-адамантил)-пиразол, 2-амино-4-(1-адамантил)- и 2-амино-4-(1-адамантилметил)-пиримидины. В предложенной методике исключено использование легко окисляющихся оснований азотсодержащих соединений, что позволяет получать целевые соединения с высоким выходом.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики синтезированных гетероциклов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	R_f^*	Выход, %
		С	Н	N			
4a	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂	<u>70.61</u>	<u>8.65</u>	<u>6.30</u>	160–162	0.79 ^a	41
		70.56	8.65	6.33			
4b	C ₁₄ H ₂₁ NO ₂	<u>71.50</u>	<u>9.00</u>	<u>6.00</u>	88–89	0.48 ^a	42
		71.46	8.99	5.95			
5a	C ₁₃ H ₁₈ N ₂	<u>77.13</u>	<u>9.00</u>	<u>13.80</u>	128–129	0.86 ^b	77
		77.18	8.97	13.85			
5b	C ₁₄ H ₂₀ N ₂	<u>77.60</u>	<u>9.21</u>	<u>12.93</u>	184–186	0.37 ^a	72
		77.73	9.32	12.95			
5c	C ₁₉ H ₂₂ N ₂	<u>82.00</u>	<u>7.91</u>	<u>10.16</u>	130–132	0.54 ^B	59
		81.97	7.97	10.06			
6a	C ₁₄ H ₁₉ N ₃	<u>73.35</u>	<u>8.40</u>	<u>18.25</u>	45–47	0.70 ^b	50
		73.32	8.35	18.32			
6b	C ₁₅ H ₂₁ N ₃	<u>74.00</u>	<u>8.68</u>	<u>17.20</u>	190–192	0.74 ^a	70
		74.03	8.70	17.27			

* Элюент ацетон–CCl₄: а – 1:4; б – 1:2; в – 1:6.

Т а б л и ц а 2

Спектры ИК и ЯМР ¹H синтезированных гетероциклов

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹				ЯМР ¹ H, δ, м. д.				
	C=N	CH ₂ Ad	OH	NH/NH ₂	6CH ₂ Ad (12H)	3CH _{Ad} (3H)	AdCH ₂ (2H)	H _{Net}	другие протоны
4a	1620	2850, 2900	3330	–	1.70, д	2.00, с	–	3.45 (2H, д, CH ₂), 8.25 (1H, т, C=N)	10.10 (1H, с, OH)
4b	1640	2850, 2900	3400	–	1.65, д	1.95, с	2.50, с	3.30 (2H, д, CH ₂), 8.40 (1H, т, C=N)	11.20 (1H, с, OH)
5a	1610	2850, 2900	–	3000	1.70, д	1.95, с	–	5.90 (1H, д, H-4), 7.30 (1H, д, H-5)	14.45 (1H, с, NH)
5b	1600	2850, 2900	–	3100	1.70, д	1.95, с	2.45, с	5.90 (1H, д, H-4), 7.30 (1H, д, H-5)	14.45 (1H, с, NH)
5c	1610	2850, 2900	–	–	–	–	–	–	–
6a	1640	2850, 2900	–	3300	1.70, д	1.90, с	–	6.42 (1H, д, H-5 _{пиримидин}), 8.08 (1H, д, H-6 _{пиримидин})	6.05 (2H, уш. с, NH ₂)
6b	1580	2850, 2900	–	3320	1.70, д	1.95, с	2.40, с	6.42 (1H, д, H-5 _{пиримидин}), 8.08 (1H, д, H-6 _{пиримидин})	6.05 (2H, уш. с, NH ₂)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе Bruker AC-300 (300.13 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ГМДС, ИК спектры снимали на приборе Specord M-80 в таблетках KBr. Чистоту соединений контролировали методом ТСХ (Silufol UV-254, проявление в парах иода).

Общая методика синтеза гетероциклов (4–6). Раствор 2.2 ммоль натриевой соли **1** или **3** и 2.2 ммоль гидрохлорида гидроксилamina (гидрохлорида гидразина, азотно-кислого гуанидина) в 10 мл 50% этилового спирта кипятят 4–15 ч до выпадения осадка целевого гетероцикла. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта.

3-(1-Адамантил)-1-пиперидино-1-пропен-3-он (7). Раствор 0.5 г (2.2 ммоль) натриевой соли **1** и 0.27 г (2.2 ммоль) гидрохлорида пиперидина в 10 мл 50% этилового спирта кипятят 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Выход 91%. Т. пл. 168–170 °С. R_f 0.31 (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2860 и 2910 (CH_2 адамант.), 1660 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.25 (2H, м, *n*-H пиперидил); 1.55 (4H, м, *m*-H пиперидил); 1.70 (12H, д, CH_2 адамант.); 1.95 (3H, с, CH адамант.); 2.30 (4H, м, *o*-H пиперидил); 4.95 (1H, д, CHN); 7.25 (1H, д, CHCO). Найдено, %: C 78.86; H 9.64; N 5.23. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}$. Вычислено, %: C 79.07; H 9.95; N 5.12.

2-Фенил-3-(1-адамантил)пиразол (5с). Раствор 0.5 г (1.8 ммоль) β -аминовинилкетона **7** и 0.27 мл (2.7 ммоль) фенилгидразина в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 8 ч. Реакционную массу выливают на лед, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. N. Schut, *Chem. and Industry*, 1246 (1960).
2. M. Valenta, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **32**, 897 (1967).
3. P. Nantka-Namirski, L. Kaszmarek, *Acta pol. pharm.*, **34**, 133 (1977).
4. В. П. Литвинов, Е. Э. Апенцова, Ю. А. Шаранин, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2408 (1984).
5. В. П. Литвинов, Е. Э. Апенцова, Ю. А. Шаранин, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 145 (1986).
6. Е. Э. Апенцова, Ю. А. Шаранин, Б. М. Золотарев, В. П. Литвинов, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 406 (1986).
7. В. П. Литвинов, Е. Э. Апенцова, Ю. А. Шаранин, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 386 (1987).
8. В. Ю. Мортиков, В. П. Литвинов, А. М. Шестопапов, *Хим.-фарм. журн.*, № 5, 41 (1991).
9. Л. А. Родиновская, В. К. Промоненков, Ю. А. Шаранин, *ЖОрХ*, **21**, 1578 (1985).
10. Н. Г. Фролова, В. К. Завьялова, В. П. Литвинов, *ЖОрХ*, **33**, 291 (1997).
11. Н. В. Макарова, М. Н. Земцова, И. К. Моисеев, *ХГС*, 1580 (1993).
12. Н. В. Макарова, М. Н. Земцова, И. К. Моисеев, *ХГС*, 130 (1995).

Самарский государственный
технический университет,
Самара 443100, Россия

Поступило в редакцию 02.08.99