

На правах рукописи

РГБ ОД

ЦЫПИН Владимир Георгиевич

Удк 544.5 **9 НОЯ 2007**

**ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ И КИСЛОТНО-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ
АДАМАНТИЛИРОВАНИЕ АЗОЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2000

Работа выполнена в Санкт-Петербургском государственном технологическом институте (техническом университете).

Научный руководитель: доктор химических наук
ПЕВЗNER Марк Соломонович
доктор химических наук
ГОЛОД Ефим Литманович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
БЕРЕСТОВИЦКАЯ Валентина Михайловна
кандидат химических наук, доцент
ШАБУРОВ Валерий Васильевич

Ведущая организация: Российский научный центр «Прикладная химия»

Защита состоится "14" ноября 2000 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д063.25.04 Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) по адресу:
198013, С.-Петербург, Московский пр., 26

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

Отзывы и замечания в одном экземпляре, заверенные печатью организации, просим направлять на имя ученого секретаря.

Автореферат разослан "5" октября 2000 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 063.25.04

к. х. н.



/Соколова Н. Б./

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В последние десятилетия проводятся интенсивные исследования в области химии производных адамантана. Повышенный интерес к данному вопросу связан с тем, что, как было установлено, данные соединения обладают широким спектром биологической активности.

Анализ пространственной и электронной структуры уже известных лекарственных средств на основе адамантана позволил выявить ранее мало изученный класс соединений, у представителей которого можно прогнозировать наличие антивирусной активности. Таким классом соединений являются N-(1-адамантил)азолы.

Одним из наиболее удобных методов получения последних является алкилирование азолов производными адамантана в присутствии минеральных кислот. Действительно, данным методом удалось получить целый ряд N-адамантильных производных триазолов и тетразолов, а также малоосновных пиразолов и имидазолов. В случае более основных пиразолов и имидазолов имело место ингибирование реакции за счет протонирования реакционных центров исходных субстратов. Таким образом, данный метод был существенно ограничен основностью вводимых в реакцию диазолов.

В связи с этим возникает необходимость изучения метода адамантирования, не связанного с использованием в реакции кислотных агентов. Для решения данной задачи применима реакция окисления галогенадамантанов, в ходе которой в нейтральной среде может генерироваться карбокатион как кинетически независимая частица.

Цель работы. Настоящее исследование посвящено изучению окислительной генерации 1-адамантильного карбокатиона, а также возможности получения в данных условиях N-(1-адамантил)азолов.

Научная новизна. В работе впервые исследована реакция 1-иодамантана с 1,2,3-бензотриазолом, пиразолами, индазолами и другими азолами в присутствии неорганических окислителей, а также реакция 1-хлор-3-нитро-1,2,4-триазола с 1-галогенадамантанами. Предложены возможные механизмы превращений, установлены границы применимости метода и высказано предположение о причинах ингибирования процесса в присутствии высокоосновных азолов.

Изучена реакция индазола и его C-нитропроизводных с 1-адамантанолом в присутствии минеральных кислот. Высказано предположение о возможности влияния конденсированного бензольного фрагмента на протекание данной реакции.

Практическая значимость работы. Предложен новый способ получения 1-(1-адамантил)-5-нитро-1,2,4-триазола. Исследованы возможности адамантирования в некислотных средах 1,2,3-бензотриазола, пиразолов, индазолов и других азолов. Разработан удобный метод получения 1-(1-адамантил)индазолов в среде минеральных кислот.

Апробация работы и публикации. По теме диссертации опубликована 1 статья, тезисы 6 докладов и 2 статьи направлены в редакцию. Результаты исследований докладывались на международной конференции по органической химии памяти И. Постовского (Екатеринбург, 1998), конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Л. И. Багала, «Успехи химии органических соединений азота» (С.-Петербург, 1997), III научно-технической конференции аспирантов СПбГТИ(ТУ) (С.-Петербург, 2000), 7-й международной конференции «СПИД, рак и родственные проблемы» (С.-Петербург, 1999), IV Санкт-Петербургской ассамблеи молодых ученых (С.-Петербург, 1999), 8-й международной конференции «СПИД, рак и родственные проблемы» (С.-Петербург, 2000).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов исследований, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 111 страницах машинописного текста, содержит 5 таблиц, 1 рисунок; список литературы включает 83 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

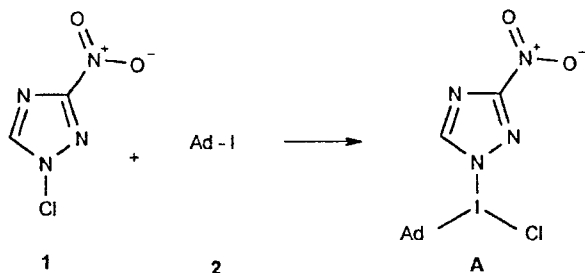
1. Генерация 1-адамантильного карбокатиона при окислении 1-иод- и 1-бромадамантиана

В литературе подробно описана реакция иодистого метила с N-галогенотриазолами (в том числе и с N-хлортриазолами). Было показано, что реакция приводит к образованию N-метилтриазолов, а также NH-незамещенных триазолов, N,N-диметилтриазолиевых солей и N-иодтриазолов.

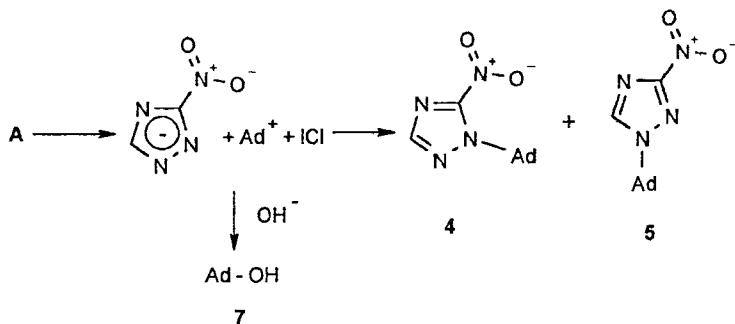
Учитывая данные факты, мы начали изучение окислительного алкилирования азолов с реакции 1-хлор-3-нитро-1,2,4-триазола (1) с 1-иодадамантианом (2) и 1-бромадамантианом (3). Реакцию N-хлортриазола (1) с 1-иодадамантианом (2) проводили в среде хлороформа при 15 - 20°C с различным избытком соединения (2), до 200 моль %. В зависимости от этого в реакционной массе методом ГЖХ – МС были обнаружены: 1-(1-адамантил)-5-нитро-1,2,4-триазол (4) (выход 15 – 80%), 1-(1-адамантил)-3-нитро-1,2,4-триазол (5) (выход не более 3%),

а также 1-хлорадамантан (6) (выход 10-20%), 1-ноадамантан (2), 1-адамантанол (7), 3-нитро-1,2,4-триазол (8), I_2 , ICl и неидентифицированные примеси.

Сложный состав продуктов, по-видимому, обусловлен тем, что реакция протекает по нескольким возможным направлениям. По аналогии с литературными данными, мы предположили образование в ходе реакции нестабильного интермедиата А.

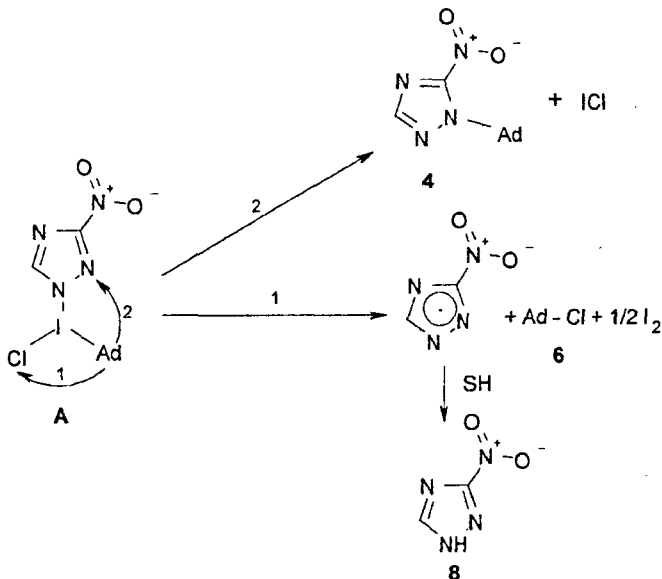


Дальнейший распад интермедиата А может осуществляться по двум возможным направлениям. Первое - это одновременный разрыв связей N-I и C^{Ad}-I с выходом «из клетки» образующегося 1-адамантильного карбокатиона, ICl и триазолильного аниона. Образование 1-адамантанола (7) и N-адамантилтриазолов (4) и (5) обусловлено взаимодействием 1-адамантильного карбокатиона либо с гидроксильным ионом, либо с триазолильным анионом по атомам азота в положениях 2 или 1.



Второе возможное направление - это перегруппировка «в клетке», протекавшая либо по пути 1, тогда доминирующим продуктом реакции является 1-хлорадамантан (6), либо по пути 2, где атака адамантильным фрагментом идет по положению 2 триазолильного

фрагмента (положение 1 занято). В этом случае главным продуктом реакции является N-адамантилтриазол (4) (выход до 80%).



В общем случае, в реакции окислительного алкилирования имела место конкуренция нуклеофильных субстратов за 1-адамантильный карбокатион. В качестве нуклеофила могли выступать хлорид-ион, гетероциклический фрагмент (в виде триазолильного аниона или радикала, незамещенного триазола или интермедиата А) и, в меньшей степени, гидроксильный ион. Преобладание в продуктах реакции N-адамантилтриазола (4) свидетельствует о большей нуклеофильности и реакционной способности триазолильного фрагмента, а не хлорид-иона. Доминирующее или исключительное образование соединения (4), а не соединения (5) давало основание полагать, что главным путем протекания реакции является путь 2.

Оптимальный избыток 1-иодадамантиана (2) составляет 50 - 75%, когда выход N-адамантилтриазола (4) максимальный (70 - 80%), 1-хлорадамантиана (6) - минимальный, а 1-адамантанол (7) и N-адамантилтриазол (5) присутствуют лишь в следовых количествах. Увеличение избытка исходного 1-иодадамантиана (2) приводило лишь к возрастанию выхода 1-хлорадамантиана (6).

Использование в реакции с N-хлортриазолом (1) 1-бромадамантана (3) приводило к образованию смеси 1-хлорадамантана (6) (выход 8%), NH-тризола (8) (выход 42%) и N-адамантилтризола (4) (выход 2%). Реакцию проводили при температуре кипения хлороформа в течение 21 ч, причем степень конверсии исходного 1-бромадамантана (3) составляла 51%. Таким образом, скорость данной реакции существенно ниже скорости реакции в случае использования 1-иодадамантана (2).

Окисление 1-иодадамантана (2) газообразным хлором в присутствии NH-незамещенного тризола (8) приводило к образованию исключительно 1-хлорадамантана (6). Можно предположить, что реакция протекает через образование нестабильного интермедиата, $AdCl_2$. При распаде последнего происходит перегруппировка «в клетке», что препятствует образованию N-адамантилтризолов.

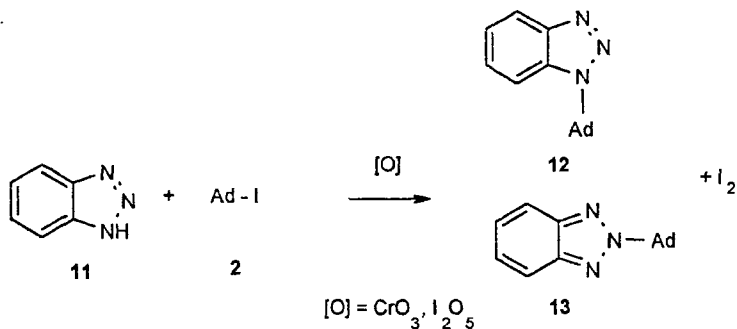
2. Генерация 1-адамантильного карбокатиона окислением хромовым или иодноватым ангидридами

Реакция 1-хлор-3-нитро-1,2,4-тризола (1) с 1-иодадамантаном (2) показала возможность получения N-адамантилированных азолов в условиях окислительного генерирования 1-адамантильного карбокатиона. Однако, использование N-хлоразолов одновременно как субстратов и окислителей связано с рядом трудностей. Данные соединения обладают низкой стабильностью, их получение и использование являются трудоемкими и небезопасными операциями. Кроме того, возникает трудность распространения предложенной реакции на другие объекты, например, такие как N-галогенимидазолы. Поэтому мы изучили возможность использования для генерации 1-адамантильного карбокатиона из 1-иодадамантана (2) таких окислителей, как хромовый (9) и иодноватый (10) ангидриды.

В качестве субстрата для дальнейшего исследования данного метода адамантилирования мы выбрали 1,2,3-бензотриазол (11). В литературе показана возможность получения его N-кубильных производных в условиях окислительной генерации карбокатиона, а также описаны N-адамантильные производные 1,2,3-бензотризола (11).

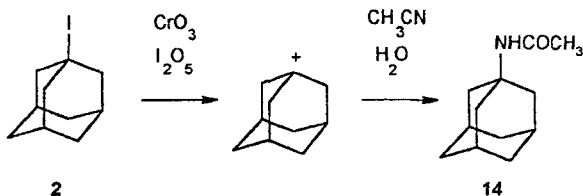
Первоначально, в качестве окислителя использовали хромовый ангидрид (9). Попытки проведения реакции в среде дихлорэтана оказались малоудачными – реакция протекала медленно, а выход продуктов адамантилирования не превышал 8%. Более удобным растворителем оказался диоксан.

Реакцию 1-иодадамантиана (2) с азолом (11) проводили в диоксане в присутствии ангидрида (9), и за 4 ч при 85-90 °С получили смесь 1-(1-адамантил)- (12) и 2-(1-адамантил)-1,2,3-бензотриазола (13) с общим выходом 16%. Соотношение изомеров (12) и (13) устанавливали методом ГЖХ, и оно составляло 72:28, соответственно.

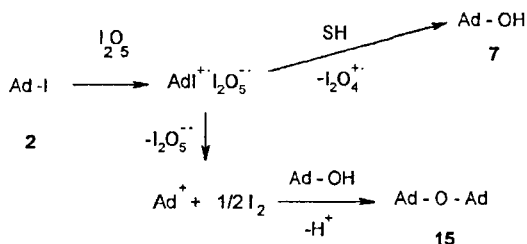


Более эффективным окислителем оказался иодноватый ангидрид (10). Реакция в данных условиях завершалась за 1 ч с выходом 67%, однако соотношение изомеров (12) и (13) составляло 26:74, соответственно.

Четко определить механизм данной реакции трудно, однако можно предположить, что в данном случае также генерируется 1-адамантильный карбокатион. Одним из подтверждений является легкое протекание реакции Риттера - окисление 1-иодадамантиана (2) хромовым (9) или иодноватым (10) ангидридом в среде ацетонитрила, которое приводит к образованию 1-ацетоаминоадамантиана (14) с высоким выходом.



1-Иодадамантиан (2) способен реагировать с ангидридом (10) в диоксане и в отсутствие гетероароматического субстрата. При этом образуются 1-адамантанол (7) (выход 53%) и 1,1'-диадамантиловый эфир (15) (выход 9%), причем полная конверсия исходного 1-иодадамантиана (2) достигается за 3 ч.



Известно, что эфир (15) образуется и при взаимодействии 1-бромадаммантана (3) с окислителями. Считали, что реакция, где эфир (15) образуется как побочный продукт, протекает по радикальному механизму. Но возможно также и другое описание механизма реакции с учетом образования ион-радикальной пары вида $\text{AdI}^+ \cdot \text{I}_2\text{O}_5^-$. Если принять схему распада пары с выделением карбокатиона в его классическом виде, то образование 1-адаммананола (7), по-видимому, связано с непосредственным отрывом кислорода от молекулы окислителя, а вторым направлением этой реакции является О-алкилирование 1-адаммананола (7) 1-адамманильным карбокатионом, приводящее к эфиру (15).

3. Окислительное адамантилирование имидазолов и пиразолов

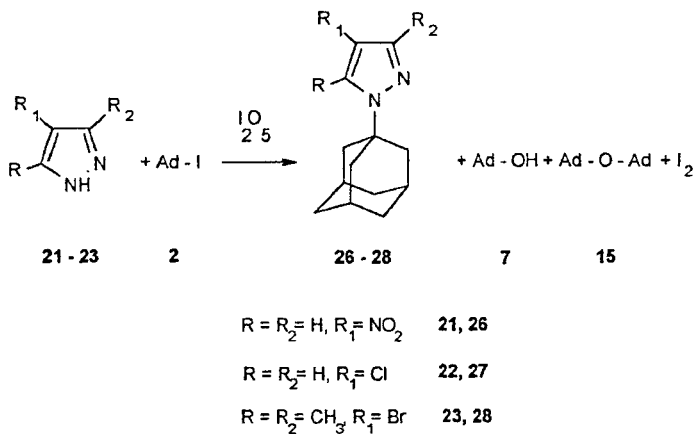
Исследование реакции 1,2,3-бензотриазола (11) с 1-иодадаммантаном (2) в присутствии иодноватого ангидрида (10) показало, что окислительное адамантилирование может быть достаточно удобным методом получения N-адамманильных производных азолов. Мы решили распространить этот метод на диазолы. Как уже отмечалось ранее, в реакцию кислотно-катализируемого адамантилирования вступают пиразолы, значение pK_{BH^+} которых не превышает +0.78, и имидазолы, значение pK_{BH^+} которых не превышает +0.05. Более высокоосновные субстраты в данных условиях протонируются и в реакцию не вступают.

Реакции адамантилирования проводили в диоксане в присутствии иодноватого ангидрида (10). Источником 1-адамманильных карбокатионов служил 1-иодадаммантан (2), а в качестве объектов адамантилирования были выбраны имидазолы: 4,5-дихлоримидазол (16) (pK_{BH^+} -2.38), 4-нитроимидазол (17) (pK_{BH^+} +0.05), 4(5)-хлоримидазол (18) (pK_{BH^+} +3.45), 4-бромимидазол (19) (pK_{BH^+} +3.80), имидазол (20) (pK_{BH^+} +6.99), и пиразолы: 4-нитропиразол (21) (pK_{BH^+} -2.00), 4-хлорпиразол (22) (pK_{BH^+} +0.59), 3,5-диметил-4-бромпиразол (23) (pK_{BH^+} +2.26), пиразол (24) (pK_{BH^+} +2.48), 3(5)-метилпиразол (25) (pK_{BH^+} +3.27).

Данные по значениям pK_{BH}^+ для 4,5-дихлор- (16) и 4(5)-хлоримидазолов (18) в литературе отсутствуют. Для расчета основности этих имидазолов была использована 6-параметровая корреляция зависимости имеющихся в литературе значений pK_{BH}^+ от σ_m -, σ_p -констант заместителя в положениях цикла 2, 4 и 5.

Реакцию адамантилирования пиразолов и имидазолов проводили в среде диоксана при 85–90 °С, состав продуктов реакции анализировали методом ГЖХ. Как и в случае 1,2,3-бензотриазола (11), адамантилирование сопровождалось побочными реакциями образования спирта (7) и эфира (15).

Выбранный для адамантилирования ряд субстратов распался на две группы, причем критерием деления являлось значение pK_{BH}^+ . Первая группа: пиразолы (21)-(23) с $pK_{BH}^+ \leq 2.26$. В реакциях с данными соединениями имела место полная конверсия исходного 1-иодадамнтана (2). В результате были получены соответствующие N-адамантилпиразолы: 1-(1-адамантил)-4-нитропиразол (26), 1-(1-адамантил)-4-хлорпиразол (27), 1-(1-адамантил)-3,5-диметил-4-бромпиразол (28).

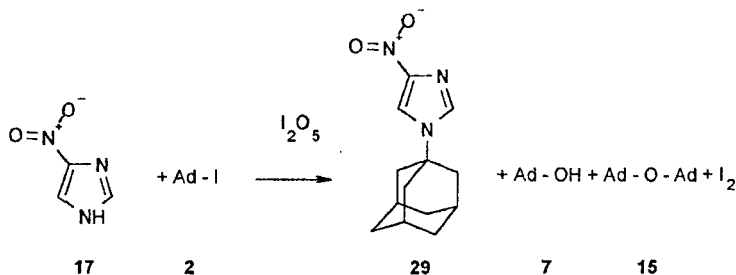


Вторая группа изученных азолов (18)-(20), (24) и (25) с $pK_{BH}^+ \geq 2.48$ в реакцию адамантилирования не вступала, и исходные продукты возвращались неизменными. Это можно объяснить тем, что высокоосновные азолы, обладающие повышенной электронной плотностью, способны взаимодействовать с активными центрами окислителя. Учитывая, что этот процесс гетерофазный (иодноватый ангидрид (10) фактически нерастворим в диоксане), происходило полное ингибирование окислителя. Вероятно, процесс останавливается на стадии образования комплекса, где электрон частично смещен с гетероатомного кольца на

свободную орбиталь активного центра окислителя. Тот факт, что процесс переноса является неполным (возможно - обратимым) подтверждается наличием в продуктах реакции NH-незамещенных азолов.

В реакции с пиразолом (21) выход N-адамантилпиразола (26) составлял 58%, тогда как побочные продукты получались лишь в следовых количествах. Напротив, при адамантировании более высокоосновных пиразолов (22), (23) выходы побочных продуктов достигали 80-85%, а соответствующих N-адамантилпиразолов - 18% и 17%, соответственно. Можно сказать, что в данной реакции имеет место конкуренция за 1-адамантильный карбокатион между молекулой окислителя и соответствующим азолом.

Труднее адамантирование протекало с имидазолами. Только имидазол (17) (pK_{BH^+} +0.05) удалось ввести в реакцию, причем 1-(1-адамантил)-4-нитроимидазол (29) был найден в продуктах реакции лишь в следовых количествах. Это связано с крайне низкой растворимостью исходного субстрата в диоксане, большим избытком растворителя и, как следствием, малой концентрацией имидазола (17) в реакционной массе.



Попытка получить адамантильное производное имидазола (16) закончилась неудачей, так как субстрат под действием окислителя отщепляет хлор, превращаясь в более основный имидазол (18), с которым реакция не идет.

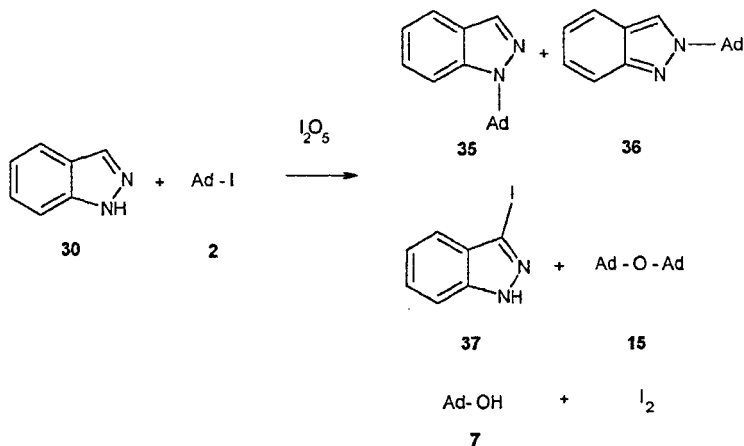
Таким образом, предложенная реакция позволяет расширить круг адамантилируемых пиразолов до соединений со значением $pK_{BH^+} \leq +2.26$. В случае кислотно-катализируемого адамантирования в реакцию вступают пиразолы, значение pK_{BH^+} которых не превышает +0.78.

4. Окислительное адамантирование индазола и его С-нитропроизводных

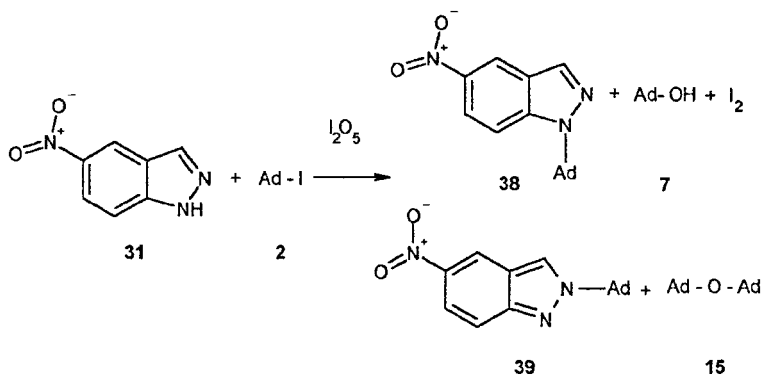
В целях расширения границ применимости методов адамантирования мы исследовали относительно малоизученные объекты – индазол и его С-нитропроизводные. Особенностью их строения является наличие в молекуле, наряду с гетероатомным фрагментом, и конденсированного бензольного цикла. Необходимо было выяснить электронное и стерическое влияние бензольного цикла на N-адамантирование, а также возможность электрофильного замещения 1-адамантильным карбокатионом по фенильному фрагменту.

В качестве объектов адамантирования были использованы: незамещенный индазол (30) ($pK_{BH^+} +1.2$), 5-нитроиндазол (31) ($pK_{BH^+} -0.96$), 3-нитроиндазол (32), 5,7-динитроиндазол (33), 3,5,7-тринитроиндазол (34).

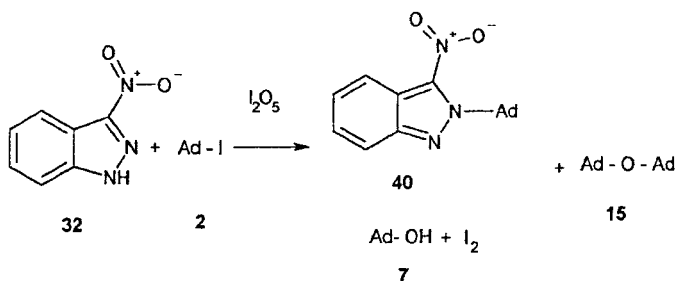
Реакция индазола (30) с 1-иодадамантаном (2) также проводилась в диоксане в присутствии иодноватого ангидрида (10), и были получены: 1-(1-адамантил)индазол (35), 2-(1-адамантил)индазол (36), а также 3-иодиндазол (37), 1-адамантанол (7) и 1,1'-диадамантиловый эфир (15).



Адамантирование 5-нитроиндазола (31) окислительным методом приводило к образованию 1-(1-адамантил)- (38) и 2-(1-адамантил)-5-нитроиндазола (39), а также спирта (7) и эфира (15).



Окислительное адамантирование 3-нитроиндазола (32) приводило к получению 2-(1-адамантил)-3-нитроиндазола (40), а также спирта (7) и эфира (15).



Анализ соотношения продуктов реакции осуществляли методом ГЖХ. Доказательство строения полученных соединений осуществляли на основе спектров ПМР и ^{13}C ЯМР. Получить данным методом адамантильные производные 5,7-динитро- (33) и 3,5,7-тринитроиндазолов (34) не удалось. В продуктах реакции были обнаружены лишь спирт (7) и эфир (15).

Адамантирование индазола (30) и нитроиндазолов (31), (32) окислительным методом было мало эффективно, выходы соответствующих N-адамантилазолов не превышают 10-11%. Основным продуктом реакции является спирт (7). В случае алкилирования индазола (30) имела место побочная реакция иодирования субстрата с образованием 3-иодиндазола (37).

Реакция адамантирования индазолов приводила к образованию смеси N^1 - и N^2 -изомеров, причем доминирующим (а в случае 3-нитроиндазола (32) – исключительным) являлся N^2 -изомер. Можно предположить, что преобладающее образование N^2 -изомера связано с тем, что атака адамантильного карбокатиона идет преимущественно по азоту «пиридинового» типа молекулярной формы 1H-индазола, то есть соотношение изомеров в продуктах реакции связано с таутомерными равновесиями исходных субстратов.

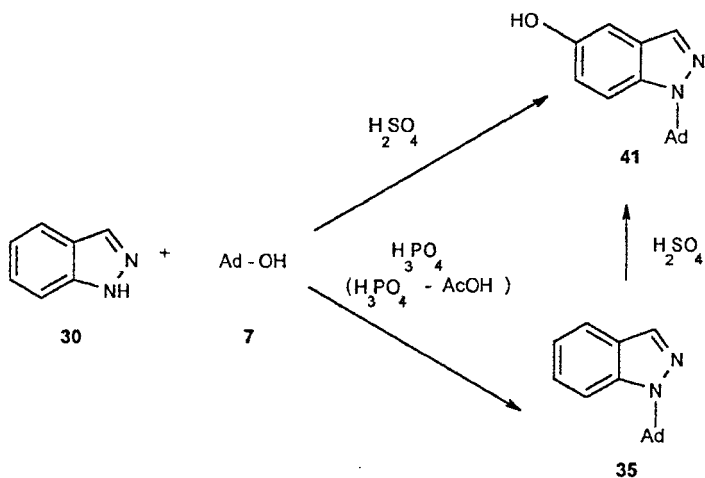
5. Кислотно-катализируемое адамантирование индазола и его С-нитропроизводных

Индазолы являются первыми изученными нами в реакции адамантирования диазолами, в молекуле которых присутствуют конденсированные бензольные циклы. В целях более полного изучения индазол и его С-нитропроизводные были также введены в реакцию кислотно-катализируемого адамантирования.

Изучение было начато с реакция незамещенного индазола (30) ($pK_{BH^+} + 1.2$) с 1-адамантанолом (7) в системе фосфорная – уксусная кислота ($H_0 - 1.8$). Реакция проводилась в течение 12 ч при температуре 55 – 60 °С, и в результате образовывался 1-(1-адамантил)индазол (35) с выходом 83%. Проведение реакции в 100% фосфорной кислоте ($H_0 - 5.2$) к принципиальному изменению результатов не привело. Время выдержки составляло 20 ч при температуре 55 - 60 °С, а единственным продуктом реакции являлся N-адамантилиндазол (35) (выход 68%). Факт адамантирования индазола (30) в среде фосфорной кислоты был неожиданным. Так, имеющиеся данные по кислотно-катализируемому адамантированию пиразолов показывают, что реакция не идет, если логарифм степени протонирования исходного субстрата ($pK_{BH^+} - H_0$) выше 2. В случае же индазола (30) логарифм степени протонирования в фосфорной кислоте составляет 6.4.

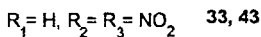
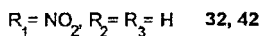
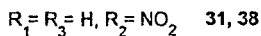
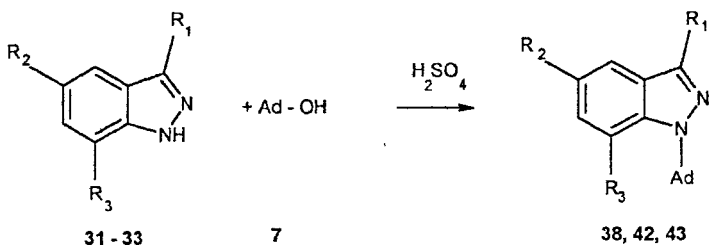
Поэтому особый интерес представляло адамантирование индазола (30) в серной кислоте. Реакция индазола (30) с 1-адамантанолом (7) проводилась в 85% серной кислоте ($H_0 - 8.29$) при комнатной температуре в течение 7 сут. Неожиданно был получен 1-(1-адамантил)-5-гидроксииндазол (41) с выходом 68%.

Кроме того, было показано, что полученный в фосфорно – уксусной смеси N-адамантилиндазол (35) превращается в 93% серной кислоте в течение 3-х сут. в соединение (41) (выход 66%).



Следует отметить, что сам индазол (30) в 85% серной кислоте не претерпевает каких-либо изменений в течение 10 сут. Поэтому можно предположить, что первым актом реакции являлось адамантирование индазола (30) до N-адамантилиндазола (35), который затем окислялся в серной кислоте до соединений (41).

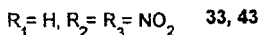
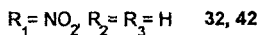
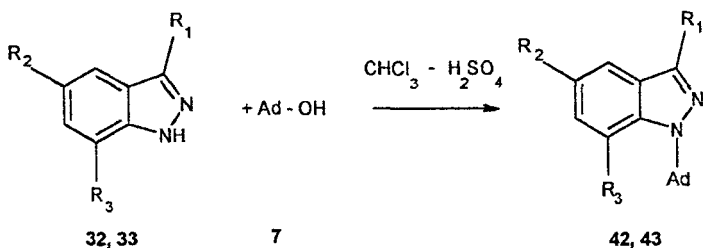
Дальнейшее изучение касалось нитроиндазолов (31)-(34). Адамантирование в серной кислоте 5- (31), 3-нитро- (32) и 5,7-динитроиндазолов (33) приводило к образованию исключительно соответствующих N'-замещенных производных: 1-(1-адамантил)-5-нитроиндазолу (38), 1-(1-адамантил)-3-нитроиндазолу (42) и 1-(1-адамантил)-5,7-динитроиндазолу (43). Реакция в 93% серной кислоте протекала при температуре 15 – 16 °С, и выходы продуктов составляли 51%, 37% и 63%, соответственно.



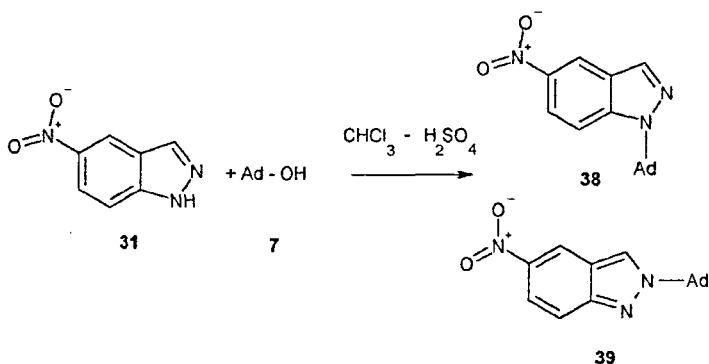
В отличие от окислительного адамантирования, реакция индазолов в кислотах была строго региоселективна.

Попытки адамантирования 3,5,7-тринитроиндазола (34) в концентрированной серной кислоте были безуспешным.

Альтернативным методом кислотно-катализируемого адамантирования является алкилирование азолов 1-адамантолом (7) в хлороформе в присутствии следов минеральных кислот. Также 3-нитро- (32) и 5,7-динитроиндазолы (33) были введены в реакцию адамантирования в системе хлороформ – серная кислота (следы). Данная реакция приводила к образованию N-адамантилиндазолов (42) и (43), время реакции составляло 0.5 ч и 28 ч, а выходы - 78% и 70%, соответственно.



Таким образом, адамантирование 3-нитро- (32) и 5,7-динитроиндазолов (33) в данной системе региоселективно. Однако, адамантирование 5-нитроиндазола (31) 1-адамантолом (7) в хлороформе в присутствии следов серной кислоты приводило к образованию смеси 1-(1-адамантил)- (38) и 2-(1-адамантил)-5-нитроиндазолов (39), причем преимущественно получался последний изомер. По истечении 70 ч выдержки, выходы N-адамантилиндазолов (38) и (39) составляли 8% и 40%, соответственно, хотя степень конверсии исходного спирта (7) составляла 79%. Недостаточная изученность системы хлороформ – серная кислота, отсутствие данных по основности для нитро- и динитроиндазолов пока не дает возможность объяснить этот факт.



Необходимо также отметить и следующий факт. Ранее, на примере 1,2,4-триазолов показано, что в серной кислоте происходит быстрое превращение 2-(1-адамантил)- в термодинамически более стабильный 1-(1-адамантил)-1,2,4-триазол. Однако, в случае N-адамантилиндазола (39) признаков изомеризации в 93% серной кислоте установить не удалось.

Адамантирование индазола и его С-нитропроизводных в среде концентрированных минеральных кислот, когда степень протонирования субстратов составляет $10^4 - 10^8$, трудно согласуется со сделанным для пиразолов и имидазолов выводом, что в реакции участвует неонизированная форма исходного диазола. Поэтому мы более подробно изучили зависимость скорости адамантирования от концентрации серной кислоты на примере 5-нитроиндазола (31). Была проведена серия реакций 5-нитроиндазола (31) с 1-адамантанолом (7) в растворах серной кислоты с концентрациями от 81.0 до 100.1% в идентичных условиях (эквимольное соотношение исходных соединений, навески, объемы реакционных масс, температура реакции 15-16°C, продолжительность реакций во всех опытах – 5 ч.). Реакционные массы обрабатывали по одной схеме, а содержание N-адамантилиндазола (38) в образцах продукта реакции определяли методом ГЖХ.

На основании полученных данных была найдена зависимость выхода N-адамантилиндазола (38) от концентрации серной кислоты (рис. 2.1.). Видно, что реакция начинается при концентрации кислоты 80%, и скорость ее возрастает с ростом концентрации кислоты.

Значение pK_{NH}^+ 5-нитроиндазола (31) составляет -0.96, то есть полупротонизация данного соединения происходит в 18% серной кислоте (H_0 составляет -0.96), а в 80% кислоте ($H_0 -7.5$) 5-нитроиндазол (31) фактически запротонирован полностью. В рассмотренной

области концентраций (80 – 100%) степень протонизации субстрата возрастает с $10^{6.5}$ до 10^{11} , и доля неионизированной формы ничтожно мала. Поэтому можно предположить, что в реакции адамантирования участвует протонированная форма 5-нитроиндазола (31), тогда как увеличение скорости реакции объясняется ростом концентрации в реакционной массе 1-адамантильного карбокатиона.

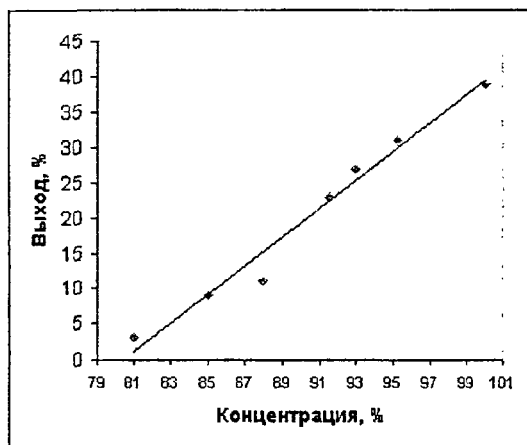
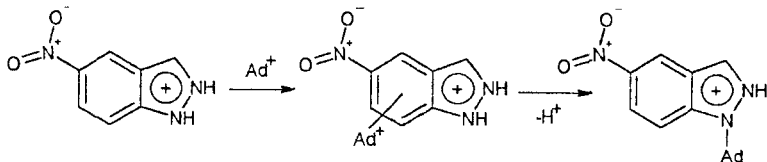


Рис. 2.1. Зависимость выхода N-адамантиндазола (38) от концентрации серной кислоты

Возможно также альтернативное объяснение, основанное на предположении, что скорость адамантирования молекулярных форм исходных индазолов очень велика, и небольшой доли их непротонированной формы ($10^{-7} - 10^{-11}$) было достаточно для обеспечения наблюдаемой скорости реакции. Однако, изучение адамантирования индазола (30) в фосфорно-уксусной смеси, где алкилируется непротонированная форма исходного субстрата, показало, что скорость реакции индазола (30) с 1-адамантанолом (7) соизмерима со скоростями реакции пиразолов в аналогичных условиях. То есть, сделанное предположение несостоятельно.

Если допустить, что в реакции участвует протонированная форма 5-нитроиндазола (31), то в качестве объяснения можно предложить схему реакции, включающую образование на первом этапе интермедиата - π -комплекса адамантильного карбокатиона и фенильного фрагмента протонированного по азоту индазола. Образование конечного продукта могло

происходить в результате «стягивания» адамантильного карбокатиона на азот с одновременным отщеплением протона.



Анализ N^1 -, N^2 -адамантильных производных индазолов по программе PASS Поройкиова В. В. и Филимонова Д. А. выявил высокую вероятность проявления антивирусной активности, иммуностимулирующих и иммуноподавляющих эффектов (вероятность проявления составляла 65 – 90%).

ВЫВОДЫ

1. В реакции 1-хлор-3-нитро-1,2,4-триазола с 1-ноадамантаном генерируется 1-адамантильный карбокатион и образуется 1-(1-адамантил)-5-нитро-1,2,4-триазол. В оптимальных условиях реакция региоселективна.

2. Генерация 1-адамантильного карбокатиона в реакции 1-ноадамантана с неорганическими окислителями обеспечивает возможность адамантирования в некислотных средах 1,2,3-бензотриазола, индазолов, пиразолов и других азолов.

3. Окислительный метод позволяет расширить круг адамантилируемых пиразолов до соединений со значением $pK_{BH^+} \leq +2.26$. Более высокоосновные пиразолы и имидазолы ($pK_{BH^+} \geq +2.48$), по-видимому, взаимодействуют с активными центрами на поверхности окислителя и в условиях гетерофазного процесса прпятствуют образованию 1-адамантильного карбокатиона.

4. В процессе окислительного адамантирования в результате конкурентных реакций, помимо N-адамантилазолов, образуются также 1-адамантанол и 1,1'-диадамантиловый эфир, доля которых возрастает с увеличением основности азолов.

5. В отличие от пиразолов, незамещенный индазол, 3-, 5-нитро- и 5,7-динитроиндазолы вступают в реакцию адамантирования и в протонированной форме. При этом скорость реакции 5-нитроиндазола ($pK_{BH^+} -0.96$) в 80 – 100.1% серной кислоте ($H_0 -7.5 \div -11.9$) возрастает с увеличением концентрации кислоты, что связано, по-видимому, с ростом содержания в реакционной массе 1-адамантильного карбокатиона. Высказано предположение, что такая реакция протскает через первоначальную стадию образования

π -комплекса 1-адамантильного карбокатиона с бензольным циклом, с последующим перемещением карбокатиона на атом азота пиразольного фрагмента и отщеплением протона.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

1. *Цытин В. Г., Певзнер М. С.* Окислительное алкилирование азолов. VI. Генерирование активных алкилирующих агентов при окислении 1-иод- и 1-бромадамантиана 3-нитро-1-хлор-1,2,4-триазолом и хлором // ЖОрХ, 2000, т. 36, вып. 2, с. 291-293.

2. *Tsytin V. G., Pevzner M. S.* Generating of alkylating agents under oxidation of 1-iodoadamantane with 1-chloro-3-nitro-1,2,4-triazole and chlorine gas // Abstracts of International memorial I. Postovsky conference on organic chemistry, March 17-20, 1998.–Ekaterinburg, 1998.– p. 135.

3. *Цытин В. Г., Певзнер М. С.* Взаимодействие 1-галогеналканов с 1-хлор-3-нитро-1,2,4-триазолом // Тез. докл. Конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Л. И. Багала, «Успехи химии органических соединений азота», 24-26 декабря 1997 г. – С.-Петербург, 1997.– с. 43.

4. *Цытин В. Г.* Кислотно-катализируемое адамантилирование индазола и его С-нитропроизводных // Тез. докл. III научно-технической конференции аспирантов СПбГТИ(ТУ), 15 июня 2000 г., С.-Петербург, 2000, с. 64.

5. *Петельский М. Б., Цытин В. Г., Гаврилов А. С.* Направленны синтеза и транспортные свойства адамантилазолов как потенциальных вирусных ингибиторов // Тез. докл. 7-й международной конференции «СПИД, рак и родственные проблемы», 24-28 мая 1999 г. (Русский журнал «ВИЧ/СПИД и родственные проблемы»). 1999. т. 3. №1. с. 58).

6. *Петельский М. Б., Цытин В. Г.* Численные методы прогноза биологической активности новых химических соединений // Тез. докл. IV Санкт-Петербургской ассамблеи молодых ученых, 2-10 декабря 1999 г., С.-Петербург, 1999, с. 42.

7. *Петельский М. Б., Цытин В. Г.* Синтез, биологическая активность и транспортные свойства N-адамантилиндазолов // Тез. докл. 8-й международной конференции «СПИД, рак и родственные проблемы», 19-24 мая 2000 г. (Русский журнал «ВИЧ/СПИД и родственные проблемы»). 2000. т. 4. №1. с. 72-73).