

На правах рукописи

АМАНДУРДЫЕВА АЙНА ДУРДЫНИЯЗОВНА



**АДАМАНТИЛИРОВАНИЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ОНОВ,
1,2,4-ТРИАЗОЛ- И ТЕТРАЗОЛТИОНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА ХИМИЧЕСКИХ НАУК**

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2006**

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Санкт-Петербургском государственном технологическом институте (техническом университете).

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
ГОЛОД Ефим Литманович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
ТРИШИН Юрий Георгиевич

кандидат химических наук
ШАБУРОВ Валерий Васильевич

Ведущая организация: ФГУП Российский научный центр «Прикладная химия»

Защита состоится 24 марта 2006 г в 15⁰⁰ на заседании диссертационного совета Д212.230.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Санкт-Петербургском государственном технологическом институте (техническом университете)

по адресу:

190013, 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 30 января 2006 г

Ученый секретарь диссертационного совета Д212.230.02

к. х. н., доц.



/Соколова Н. Б./

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. К настоящему времени исследовано большое число производных адамантана, рассмотрены их строение, реакционная способность, свойства. Наиболее широко изучены кислород- и азотсодержащие производные.

Особенно велика роль адамантансодержащих соединений в медицине. После того, как выявили противовирусную активность производных адамантана, их стали широко использовать для получения лекарственных препаратов.

Ранее в нашей лаборатории было обстоятельно исследовано кислотно-катализируемое адамантирование 1,2,4-триазолов, тетразолов и других азолов. Реакции алкилирования 1,2,4-триазол-5-онов, 1,2,4-триазол- и тетразолтионов их производных достаточно широко изучены в щелочной среде. Данных же об алкилировании указанных классов соединений в кислой среде в литературе нет. Настоящая работа посвящена исследованию адамантирования ряда азолонов и азолтионов в кислых средах.

Цель работы. Целью настоящего исследования является изучение особенностей адамантирования 1,2,4-триазолов, содержащих карбонильную группу, влияние на направление реакции замены карбонильной группы на тионную, сравнение адамантирования 1,2,4-триазол-5-тионов и тетразолтионов и изучение возможности использования реакции для получения противовирусных препаратов.

Научная новизна. В работе впервые исследованы реакции ряда производных 1,2,4-триазол-5-она, 1,2,4-триазол-3-тиона и тетразолтиона с 1-адамантанолом в растворах серной кислоты различной концентрации, а также в смеси фосфорной и уксусной кислот. Установлено, что реакция 1,2,4-триазол-5-онов с 1-адамантанолом идет только по азоту в положении N1 или N4. Адамантирование 1,2,4-триазол-3-тиона идет по атому азота N1 или по атому серы, причем N-адамантил-1,2,4-триазол-3-тион в серной кислоте легко окисляется в дитио-производное. Обнаружена изомеризация полученных N-(1-адамантил)производных 1,2,4-триазол-3-тионов и тетразолтионов в серной кислоте. Предложены возможные механизмы превращений. Предложен метод синтеза новых адамантан-содержащих противовирусных препаратов.

Практическая значимость работы. Разработаны методы синтеза N-(1-адамантил)-1,2,4-триазол-5-онов и тетразолтионов, S- и N-(1-адамантил)-1,2,4-триазол-3-тионов, а также 1,2,4-триазол-производных ряда аминокрамантанов, которые раскрывают новые возможности синтеза соединений с противовирусной активностью.



Апробация работы и публикации. По теме диссертации опубликованы 3 статьи, тезисы 2 докладов и 1 статья принята в печать. Результаты исследований докладывались на международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Самара, 2004 г), на конференции, посвященной 70-летию Инженерного химико-технологического факультета РХТУ им. Д.И. Менделеева и 100-летию юбилею профессора К.К. Андреева, «Успехи в специальной химии и химической технологии» (Москва, 2005 г).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов исследований, экспериментальной части, выводов и списка литературы, двух приложений. Работа изложена на 91 странице машинописного текста, содержит 4 таблицы, 6 рисунков; список литературы включает 106 наименований.

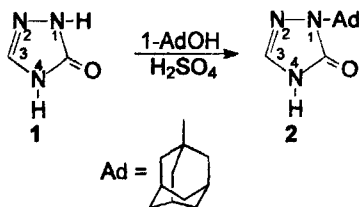
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Адамантирование 1,2,4-триазол-5-онов в серной кислоте

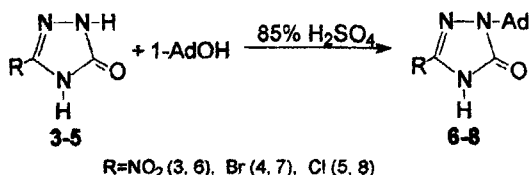
Алкилирование 1,2,4-триазол-5-онов в нейтральной или в щелочной среде может протекать по атомам азота кольца или по кислороду, причем продукты O-алкилирования составляют до 20%. Алкилирование 1,2,4-триазол-5-онов в кислых средах ранее не изучалось.

Задачей нашего исследования было изучение реакции кислотно-катализируемого алкилирования 1,2,4-триазол-5-онов на примере адамантирования.

При взаимодействии 1,2,4-триазол-5-она (1) с 1-адамантанолом в 85%-ной серной кислоте был получен единственный продукт – 1-адамантилтриазол-5-он (2) (выход 84%).

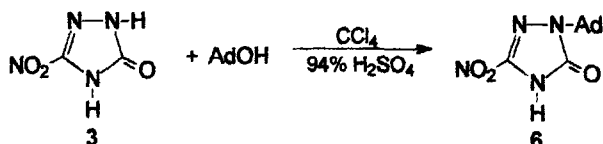


Аналогично из 3-R-1,2,4-триазол-5-онов (3-5) получены соответствующие 1-(1-адамантил)-3-нитро-(6)-, 3- бром-(7)- и 3-хлор-(8)-1,2,4-триазол-5-оны (выход 64, 75, 69%, соответственно), причем электроноакцепторные группы в цикле соединения (1) несколько облегчают реакцию.



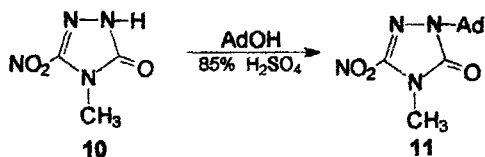
Таким образом, адамантирование всех изученных 3-R-1,2,4-триазол-5-онов протекает одинаково – только по атому азота.

Адамантирование 3-нитро-1,2,4-триазол-5-она (3) при кипячении в четыреххлористом углеводе с добавлением небольшого количества 94%-ной серной кислоты также привело к 1-(1-адамантил)-3-нитро-1,2,4-триазол-5-ону (6):

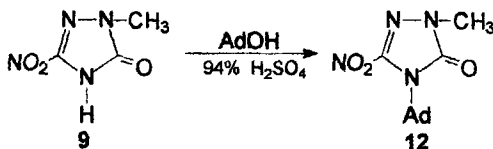


В литературе показано, что в щелочной среде алкилирование моноаниона 3-нитро-1,2,4-тиразол-5-она (3) происходит преимущественно по азоту N4, а с дианионом – с образованием диалкилпроизводного. Для сравнения реакционной способности атомов азота N1 и N4 триазолонового кольца в кислой среде были изучены реакции адамантирования 1-метил- и 4-метил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-онов (9 и 10), а также получения 1,4-диадамантил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-она.

Реакция 4-метил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-она (10) с 1-адамантолом протекает в 85%-ной серной кислоте и получается один продукт – 1-(1-адамантил)-3-нитро-4-метил-1,2,4-триазол-5-он (11) (выход 50%).

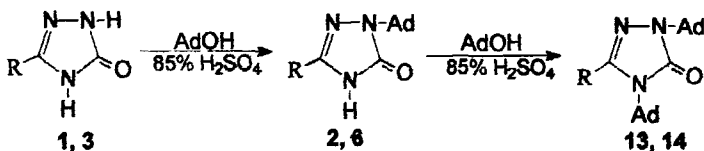


В отличие от 4-метил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-она (10), 1-метил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-он (9) в 85%-ной серной кислоте в реакцию адамантирования не вступает. Эту реакцию удалось провести только в 94%-ной серной кислоте, где значительно выше содержание адамантилкарбокатиона. В результате был получен и 1-метил-3-нитро-4-(1-адамантил)-1,2,4-триазол-5-он (12) (выход 68%)



На основании полученных результатов можно сделать заключение, что в реакции адамантирования в кислой среде из двух реакционных центров - N1 и N4 - более высокой реакционной способностью обладает атом азота N1

Значительно более высокая реакционная способность азота N1 по сравнению с атомом азота N4 была показана и на примере реакции диадамантирования. Как было показано выше, адамантирование 1,2,4-триазол-5-она (1) в среде 85%-ной серной кислоты завершается при комнатной температуре за 95 минут. Вступление же в молекулу второй адамантильной группы завершается образованием 1,4-ди(1-адамантил)-1,2,4-триазол-5-она (13) за 26 часов (выход 70%).



R= H (1, 2, 13), NO₂ (3, 6, 14)

Аналогично взаимодействием двукратного избытка адамантанола с нитротриазолоном (3) в среде 85%-ной серной кислоты был получен 1,4-ди(1-адамантил)-3-нитро-1,2,4-триазол-5-он (14) с выходом 85%. Реакция протекает несколько быстрее, чем с незамещенным 1,2,4-триазол-5-оном (1).

Вопрос о месте алкилирования – по атому азота или кислорода – решался с помощью ИК спектров. Так как ИК спектры полученных соединений (6-8, 11-14) содержат характерный пик карбонильной группы в области 1639-1736 см⁻¹, то это позволяет утверждать, что реакция адамантирования протекает по атому азоту кольца. В спектрах ЯМР ¹H полученных соединений присутствуют сигналы как монозамещенного адамантана, так и сигналы триазольного цикла и метильной группы.

Сложнее было установить атом азота, по которому идет адамантирование. Этот вопрос был решен с помощью рентгеноструктурного анализа. На примере 1-(1-адамантил)-3-хлор-1,2,4-триазол-5-она (8) было показано, что адамантирование идет по атому азота N1 (рис.1). Гетероциклический фрагмент молекулы практически плоский. В кристалле молекулы соединения (8) объединены попарно в центросимметричные димеры водородными связями.

Полученные результаты показывают, что кислотно-катализируемое алкилирование 3-*R*-1,2,4-триазол-5-онов протекает по азоту N1 или N4 и, в отличие от реакции в щелочной среде, не затрагивает атом кислорода.

В литературе указывалось, что ранее при адамантировании 3-нитро-1,2,4-триазола в кипящем четыреххлористом углеороде с добавлением небольшого количества 94%-ной серной кислоты получается 1,2-ди(1-адамантил)-3-нитро-1,2,4-триазол-5-он. При сравнении свойств этого соединения и полученного нами соединения (14) мы показали, что истинная структура приведенного соединения - 1,4-ди(1-адамантил)-3-нитро-1,2,4-триазол-5-он

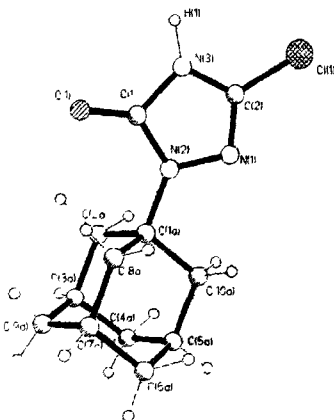
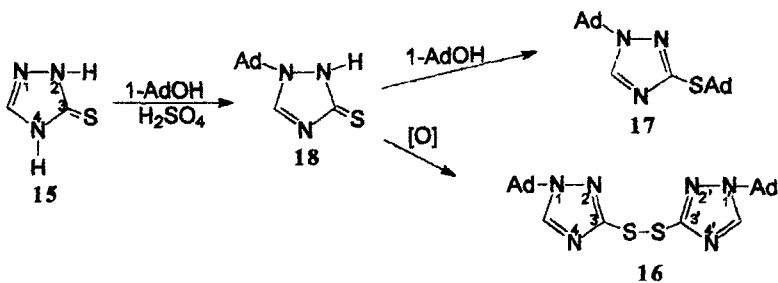


Рис. 1 Структура 1-(1-адамантил)-3-хлор-1,2,4-триазолона (8).

2. Адамантирование 1,2,4-триазол-3-тиона в серной кислоте

Алкилирование 1,2,4-триазол-5-тиона и их производных в нейтральной или щелочной средах протекает преимущественно по атому серы с образованием алкилтиотриазола, хотя в некоторых случаях образуются и продукты *N*-алкилирования. Данные об алкилировании 1,2,4-триазол-3-тионов в кислой среде отсутствуют.

При взаимодействии 1,2,4-триазол-3-тиона (15) с 1-адамантанолом в 72%-ной серной кислоте были получены два продукта реакции – 3,3'-дитиобис[1,1'-ди(1-адамантил)]-1,2,4-триазол (16) и 1-(1-адамантил)-1*H*,2*H*-3-(1-адамантил)тио-1,2,4-триазол (17) с выходами 15 и 85%, соответственно (в расчете на 1-адамантанол).



Реакция протекает при комнатной температуре и завершается за 15 часа. В условиях опыта в отсутствие адамнтанола 1,2,4-триазолтион дитиопроизводное не образует, поэтому можно было предположить, что первой стадией процесса является N-адамантирование с образованием 1-адамантил-1*H*,2*H*-1,2,4-триазол-3-тиона (18), который дальше окисляется в соединение (16). О выделении соединения (18) см. ниже

Строение соединения (18) было доказано рентгеноструктурным анализом (рис. 3)

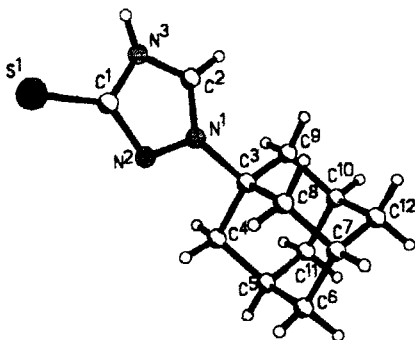


Рис. 3 Строение 1-адамантил-1,2,4-триазол-3-тиона (18).

В структуре соединения (18) сохраняется плоскостное строение триазольного цикла, причем водородные связи объединяют молекулы в centrosymmetric димеры

1,2,4-Триазол-3-тионы могут существовать в различных таутомерных формах – тиольной и тионной, вследствие чего в реакции могут участвовать несколько реакционных центров (атомы азота в положениях 1, 2 и 4 или атом серы). ИК спектры полученных соединений (16-18) могут служить косвенным доказательством той или иной структуры, а спектры ЯМР ^1H и ^{13}C вообще не позволяют судить о положении атома азота, по которому идет алкилирование.

Поэтому структуру соединения (17), содержащего связи N-Ad и S-Ad, пришлось доказывать методом рентгеноструктурного анализа (рис.4).

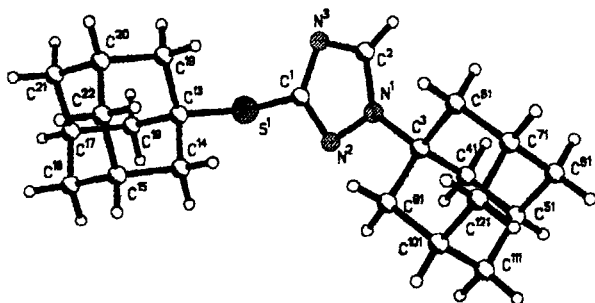


Рис. 4. Структура 1-(1-адамантил)-3-(1-адамантил)тио-1,2,4-триазола (17).
(Показана одна ориентация разупорядоченной адамантильной группы C³-C¹²).

В более концентрированной (80-94%-ной) серной кислоте единственным продуктом реакции является дисульфид (16), причем с увеличением концентрации кислоты возрастают скорость реакции и выход соединения (16) (с 69 до 92%). В 72%-ной серной кислоте скорость окисления триазолтиона (18), по-видимому, убывает и увеличивается конкуренция реакции S-адамантирования тиона (18) с образованием соединения (17), выход которого достигает 85%. Структура соединения (16) также была доказана рентгеноструктурным анализом. Молекула (16) расположена на поворотной оси второго порядка, проходящей через середину связи S¹-S^{1'} (рис.5).

При соотношении 1-адамантанол - 1,2,4-триазол-3-тион (15) 2:1 (мол) в серной кислоте получается только 1-(1-адамантил)-3-(1-адамантил)тио-1,2,4-триазол (17) с почти количественным выходом, причем с увеличением концентрации кислоты время реакции сокращается (72%-ная серная кислота - 4 ч, 85%-ная - 1-5 ч). Дитиотриазол (16) в этих условиях не образуется. Можно предположить, что в условиях синтеза скорость образования диадамантилтриазола (17) выше, чем окисление тиона (18) в дитиотриазол (16), поэтому реакция и идет преимущественно в сторону образования соединения (17).

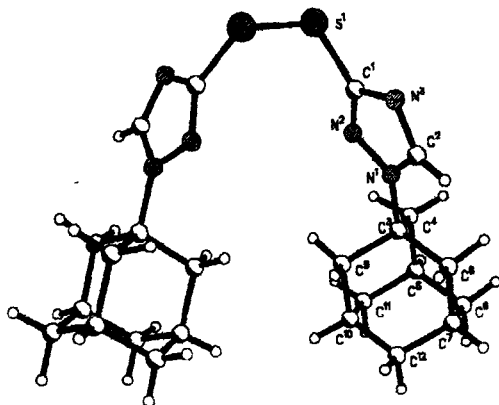
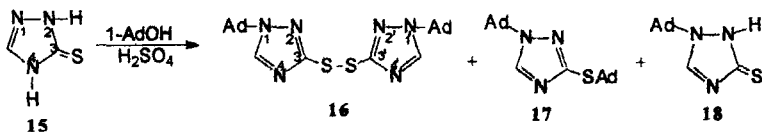


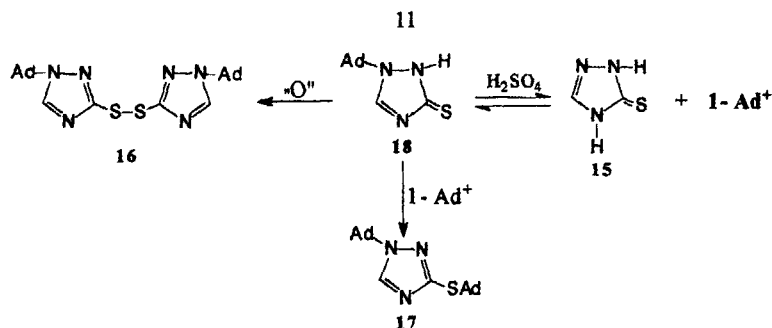
Рис. 5. Структура 3,3'-дитиобис[1,1'-ди(1-адамантил)]-1,2,4-триазола (16)

Из литературы известно, что тионы легко окисляются в дитиопродукты, но реакция эта протекает только в щелочной среде. Примеров окисления тионов в минеральных кислотах мы не нашли.

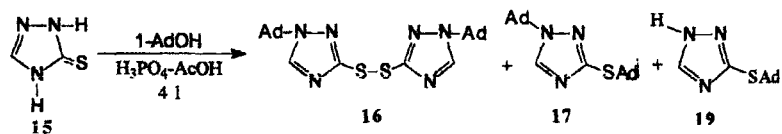
Окислителем адамантилтриазолтиона (18) до дисульфида (16) может служить кислород воздуха. Для проверки этого предположения реакцию адамантильирования проводили в 94%-ной серной кислоте, из которой кислород удалялся нагреванием в инертной атмосфере до температуры кипения или продолжительным барботированием гелия. В результате реакции триазолтиона (15) в такой специально обработанной 94%-ной серной кислоте удалось получить 1-адамантил-1,2,4-триазол-3-тион (18) с выходом 29%. Наряду с тионом (18) получили также дисульфид (16) (выход 43%) и диадамантилтиотриазолом (17) (выход 14%).



Как и следовало ожидать, выделенный адамантилтриазолтион (18) в 94%-ной серной кислоте легко образует дисульфид (16), а также диадамантилтриазолтион (17). Образование соединения (17) можно объяснить обратимостью реакции N-адамантильирования в серной кислоте с образованием адамантилкарбокатиона, который вступает в реакцию адамантильирования по атому серы.



При адамантировании триазолтиона (15) также использовали смесь фосфорной и уксусной кислот (4:1, масс.) при 40°C. Оказалось, что в этих условиях реакция протекает несколько иначе, чем в серной кислоте – помимо уже полученных дитиотриазола (16) (выход 40%) и диадамантилтиотриазола (17) (выход 20%) образуется также 3-(1-адамантил)тио-1,2,4-триазол (19) с выходом 40%, т.е. в смеси фосфорной уксусной кислот адамантирование по атому серы и по атому азота в положении 1 протекает параллельно и с близкими скоростями.



Строение S-адамантилтиотриазол (19) также доказывалось методом PCA. Любопытно, что хотя S-адамантилтиотриазол (19) негигроскопичен и в воде не растворяется, хорошо оформленные кристаллы он образует только в виде гидрата (рис 6) В структуре S-адамантилтиотриазола (19) молекула воды связана с триазольным фрагментом водородной связью Гидратированные молекулы (19) объединены водородными связями в centrosymmetric димерные ассоциаты. Триазольные циклы в соединениях (18) и (19) плоские

В смеси фосфорной и уксусной кислот при двукратном избытке адамантанола образуется, как и в серной кислоте, один продукт – диадамантилтиотриазол (17) с количественным выходом.

Адамантилтиотриазол (19) в серной кислоте, в отличие от N-адамантилтриазолтиона (18), не изомеризуется и не образует N-адамантилтриазолтион (18) или диадамантилпроизводное (17) По-видимому, тионная группа обладает меньшей основностью, протонизация по ней не идет и адамантилкарбокатион не образуется.

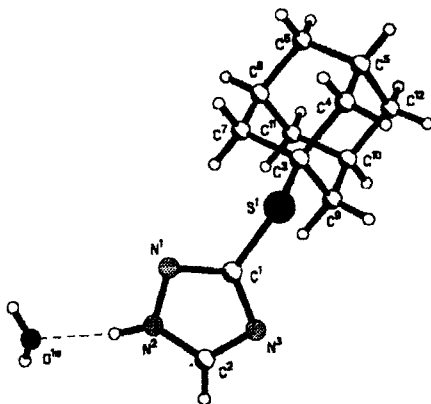
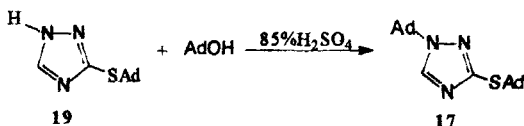


Рис 6 Строение молекулы 3-(1-адамантил)тио-1,2,4-триазола (19).

В присутствии 1-адамтанолола в 85%-ной серной кислоте происходит N-адамантилирование соединения (19) с образованием соединения (17) (выход 79%) Реакция протекает при комнатной температуре и завершается за 2 часа

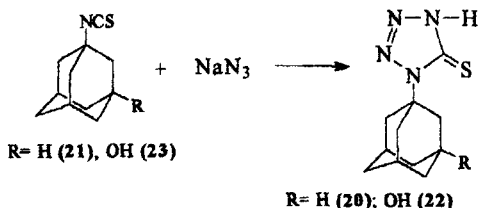


Таким образом, адамантилирование 1,2,4-триазол-3-тиона идет по атому азота N1 и по атому серы.

3. Адамантилирование 1-R-тетразолтиона в серной кислоте

При алкилировании 1-R-тетразол-5-тионов в нейтральных или щелочных средах в большинстве случаев происходит образование S-замещенных продуктов. Продукты N-замещения получают при алкилировании диазометаном или при взаимодействии с соединениями, содержащими кратную связь. Единственным примером образования всех трех S-, N²- и N⁴-изомеров является реакция ацилирования тетразолтионов ацетилхлоридом.

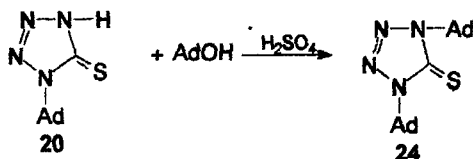
Кислотно-катализируемое адамантилирование тетразолтионов ранее не изучалось. Взаимодействие тетразолтионов с адамтанололом исследовалось на примере 1-(1-адамантил)тетразол-5-тиона (20). Это соединение получали реакцией 1-адамантил-изотиоцианата (21) с азидом натрия с выходом 44%.



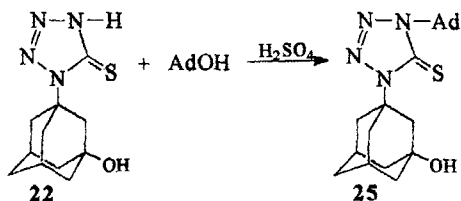
Строение соединения (20) подтверждается спектром ЯМР ^{13}C , который содержит сигналы атомов углерода адамантана с химическими сдвигами 30, 36, 41, 64 м.д. и сигнал углерода тетразольного цикла с химическим сдвигом 164 м.д. (по литературным данным для N-замещенных тетразолтионов сигнал углерода C=S лежит в области 163-165 м.д.)

В доказательствах строения производных тетразолов широко используются ИК спектры. В ряде работ показано, что для производных тетразолтионов поглощения в области 1269-1298 cm^{-1} соответствуют валентным колебаниям N-N=N, 1334-1379 cm^{-1} – колебаниям связей C=S и 1456-1539 cm^{-1} – валентным колебаниям связей N-C=S. С этими характеристиками хорошо согласуется ИК спектр соединения (20), в котором имеются полосы поглощения в области 1270-1300, 1342-1363 и 1452 cm^{-1} . Аналогично соединению (20) был получен и 1-(3-гидроксиадамантил-1)тетразол-5-тион (22). Гидроксилирование 1-адамантилизоотиоцианата (21) проводили в серной кислоте при избытке нитрата аммония. Реакцию 3-гидрокси-1-адамантилизоотиоцианата (23) с азидом натрия проводили в среде водного диоксиана и получили 1-(3-гидрокси-1-адамантил)тетразол-5-тион (22) с выходом 80%.

Взаимодействие адамантилтетразолтионов (20) и (22) с адамантанолом проводили в среде серной кислоты. Реакция соединения (20) с эквимолекулярным количеством 1-адамантанолола в 85-94%-ной серной кислоте протекает в течение 1-2 часов и приводит к образованию 1,4-ди(1-адамантил)тетразол-5-тиона (24) с выходом 73%.



Аналогично с 1-адамантанолом реагирует соединение (22) – в 94%-ной серной кислоте при 20-25°C образуется 1-(3-гидрокси-1-адамантил)-4-(1-адамантил)тетразол-5-тион (25)



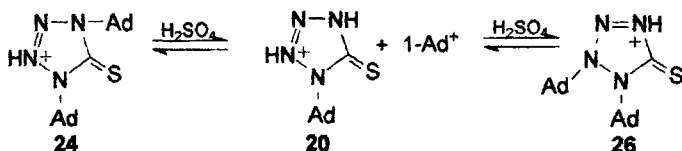
Реакция завершается в течение 1 ч с 82%-ным выходом, то есть гидроксильная группа в исходном соединении (**22**) не препятствует реакции.

Строение соединений (**24**) и (**25**) подтверждается ИК спектрами. Выше было показано, что спектр 1-адамантилтетразолтиона (**20**) содержит полосы поглощения в области 1270-1300, 1342-1363 и 1452 см^{-1} , соответствующие характеристическим полосам поглощения тетразолтионов. Для полученных N,N'-диадамантилтетразолтионов (**24**) и (**25**) наблюдается полная аналогия их ИК спектров со спектрами соединения (**20**) – полосы поглощения 1269-1298, 1334-1379 и 1456-1539 см^{-1} – для соединения (**24**) и 1269-1298, 1340-1382 и 1452 см^{-1} – для соединения (**25**).

Введение второй адамантической группы в N-адамантилтетразолтионы (**24**) и (**25**) несколько изменяет химсдвиг сигнала атома углерода кольца C=S в спектре ЯМР ^{13}C – он составляет 159.6 м.д. для соединения (**24**) и 159.5 м.д. – для тетразолтиона (**25**), вместо 164 м.д. Химсдвиги атомов углерода адамантана остались без изменения (30, 36, 44, 50 и 65 м.д.)

Выше было показано, что взаимодействие соединения (**20**) с 1-адамтанолом приводит к образованию диадамантилтетразолтиона (**24**). Однако в процессе изучения выяснилось, что в 85-94%-ной в серной кислоте соединение (**24**) (т. пл 142°C) претерпевает частичную изомеризацию, которая приводит к образованию второго продукта – 1,2-ди(1-адамантил)тетразол-5-тиона (**26**) (т. пл 132°C). Оба соединения получают и при адамантировании адамантилтетразолтиона (**20**). Выходы соединений (**24**) и (**26**) составляют 73% и 24%, соответственно. Изомеризация равновесная – каждый изомер образуют смесь соединений (**24**) и (**26**), и завершается она за 1-2 часа.

Изомеризацию соединений (**24**) и (**26**) можно объяснить протонизацией в серной кислоте тетразольного цикла и обратимостью реакции N-адамантирования с образованием адамантилкарбокатиона, который вступает в реакцию адамантирования по атому азота.



При рассмотрении возможной структуры изомеров (24) и (26) важно было установить место атаки второй адамантильной группы – по атому азота или по сере с образованием связи S-Ad. В литературном обзоре отмечалось, что в нейтральных или в щелочных средах алкилирование тетразолтионов преимущественно идет по сере. Мы предположили, что соединения (24) и (26) имеют строение 1,4-ди(1-адамантил)- и 1,2-ди(1-адамантил)тетразол-5-тиона, то есть адамантирование идет только по атому азота. В пользу такого предположения говорят следующие факты

Соединения (24) и (26) имеют близкую структуру. Это согласуется со спектрами ЯМР ^{13}C – химсдвиги атома углерода тетразольного цикла обоих продуктов составляет 159.6 м.д. и близко к химсдвигу адамантилгидроксиадамантилтетразолтиона (25) (159.6 м.д.).

Но особого внимания в решении этого вопроса заслуживают ИК спектры. Выше уже отмечалось, что для тетразолтионов полосы поглощения в области 1269-1298 cm^{-1} соответствуют валентным колебаниям N=N=N, 1334-1379 cm^{-1} – колебаниям связей C=S и 1456-1539 cm^{-1} – валентным колебаниям связей N-C=S. С этими характеристиками хорошо согласуется ИК спектры соединений (24) и (26), которые имеют полосы поглощения в области 1269-1296, 1340-1382 и 1452 cm^{-1} для соединения (24) и 1269-1298, 1334-1379 и 1539-1452 cm^{-1} для соединения (26). Близость ИК спектров соединений (24) и (26) можно рассматривать как подтверждение идентичности характера сопряжения C-N- и C=S-связей тетразольного цикла, то есть в обоих соединениях присутствуют только связи N-адамантил.

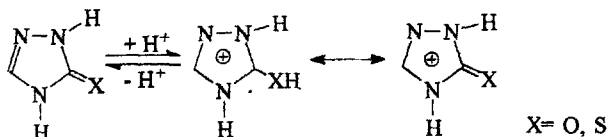
Конечно, две vicinally расположенные адамантильные группы, как в 1,2-ди(1-адамантил)тетразол-5-тионе (26), могут создавать стерическую напряженность, но такие соединения существуют – 1,2-ди(1-адамантил)производные описаны в литературе для бензола, тиофена, пиридазина. Возможно, что стерический фактор сказывается на соотношении изомеров (24) и (26) – при изомеризации выход одного изомера (предполагаем, 1,2-ди(1-адамантил)тетразол-5-тиона) (26) втрое меньше выхода другого. Имеющиеся данные не позволяют приписать структуру конкретному изомеру. Таким образом, адамантирование тетразолтионов, в отличие от 1,2,4-триазол-3-тионов, идет по азоту и не затрагивает атом серы.

4. О механизме адамантирования триазолонов, триазол- и тетразолтионов

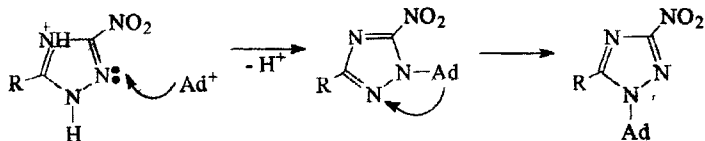
Механизм кислотного катализируемого адамантирования нами не изучался, но полученные результаты синтетических экспериментов, структура продуктов реакции, а также имеющиеся литературные данные позволяют сделать некоторые заключения о возможном механизме реакции.

Большой проблемой при изучении реакций 1,2,4-триазолонов, 1,2,4-триазол- и тетразолтионов в кислых средах является отсутствие в литературе данных по их основности. В литературе на основании квантово-химических расчетов сделали вывод, что тетразолтионы и триазолы по основности близки к незамещенному 1*H*-триазолу ($pK_{BH^+} = -2.7$). Можно предположить, что это справедливо и для 1,2,4-триазолонана и 1,2,4-триазолтиона. Если это так, то можно допустить, что в 85-94%-ной серной кислоте ($-H_0$ 8.3 - 9.6) в реакцию адамантирования вступает протонированная молекула азолонана или азолтиона

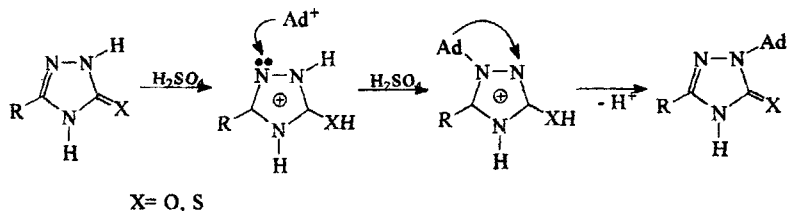
Можно написать следующие равновесия для 1,2,4-триазолонана и -триазолтиона



Ранее было показано, что в реакцию кислотно-катализируемого адамантирования азолов вступает протонированная форма, и процесс протекает по механизму присоединения – отщепления в результате атаки адамантилкарбокатиона по неподеленной паре «пиридинового» атома азота с последующей быстрой 1,2-изомеризацией.



Применительно к 1,2,4-триазолонанам и триазолтионам такое взаимодействие можно описать следующей схемой:



1-Адамантил-1,2,4-триазолонаны также могут реагировать со второй молекулой адамантана с образованием 1,4-диадамантилтриазолонана

Предположить, что О-адамантирование не наблюдается из-за протонирования по кислороду, трудно, так как 1-адамантилтриазолтион (18), где экзоциклический атом серы не менее нуклеофилен, чем кислород, следующая стадия как раз идет именно по сере с образованием S-Ad- или дитиопроизводных. Но тем не менее не исключено, что кислотность среды в известной степени влияет на направление реакции. Доводом в пользу такого предположе-

ния может служить адамантирование 1,2,4-триазол-5-тиона в системе фосфорной - уксусной кислот (4:1 масс.), функция кислотности которой H_0 1,8 (против 9,6 для 94%-ной серной кислоты). Только в этом случае (наряду с другими продуктами) получается 5-тиоадамантил-1,2,4-триазол, то есть, в отличие от реакции в серной кислоте, адамантирование в первую очередь идет по менее протонированному атому серы.

Также по механизму присоединения - отщепления протекает и реакция адамантирования 1-адамантилтетразолтиона.

4. Синтез противовирусных препаратов - производных адамантилазолов

Грипп представляет собой широко распространенную во всем мире респираторную инфекцию. Он вызывает ежегодные эпидемии, быстро распространяющиеся из страны в страну, вовлекая в тяжелых случаях (пандемии) значительную часть человеческой популяции. Несмотря на успехи, достигнутые в области химиотерапии гриппа, он остается трудно контролируемой инфекцией вследствие высокой генетической изменчивости.

Большое место в лечении и профилактики гриппа занимают средства специфической противогриппозной терапии - ремантадин (1-(1-адамантил)-1-аминоэтан гидрохлорид) и в меньшей степени - мидантан (амантадин) (1-аминоадамантан гидрохлорид). Однако эффективность этих соединений недостаточна. Больше того, некоторые штаммы вируса гриппа мало чувствительны к ремантадину.

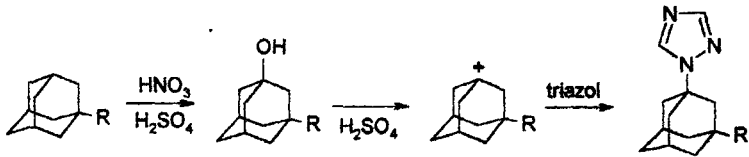
Из сказанного видно, что проблема создания новых противовирусных препаратов, которые по своей активности превосходили бы ремантадин, является весьма острой. В нашей лаборатории было синтезировано несколько десятков адамантансодержащих азолов.

Выполненный анализ биологической активности полученных N-адамантилазолов показал, что токсичность их лежит в широких пределах (минимальная токсическая доза от 5 до 1000 мкг/мл), но противовирусной активностью они не обладают. Мало эффективными оказались и синтезированные нами адамантил-1,2,4-триазолон- и 1,2,4-триазолтион - производные. Из этого можно было заключить, что необходимым условием противовирусной активности производных адамантана является не просто наличие в структуре связи N-Ad, а присутствие, наряду с адамантановым каркасом, и высокоосновной, как в мидантане и ремантадине, аминной группы.

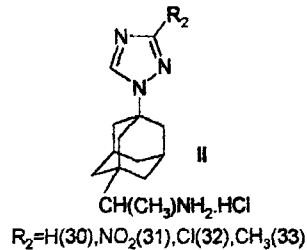
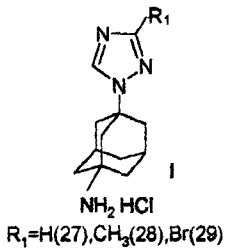
Поэтому в дальнейших исследованиях мы пошли по разрабатываемому у нас на кафедре пути, который заключается в синтезе азолиадамантанов, содержащих в адамантановом цикле и аминогруппу. В качестве таких аминоадамантанов были использованы мидантан (1-аминоадамантан) и ремантадин (1-адамантил-1-аминоэтан). Необходимую для генерации

адамантилкарбокатиона гидроксигруппу получали окислением соответствующего аминопроизводного адамантана азотной кислотой в среде серной кислоты.

Синтез проводился по схеме:



В результате был синтезирован ряд производных адамантана, содержащих высокоосновные аминогруппы и 1,2,4-триазольные циклы – 1-(3- R_1 -1,2,4-триазол-1-ил)-3-аминоадамантаны (I), 1-(3- R_2 -1,2,4-триазол-1-ил)-3-(1-амино-этил)-адамантаны (II)



Изучение синтезированных соединений проводили в Институте гриппа РАМН. Там определяли токсичность соединений (CTD₅₀) и их противовирусную активность. Оказалось, что адамантилазолы (I, II) менее токсичны, чем ремантадин, а многие из них вообще мало токсичны.

Для синтезированных соединений была определена и 50%-ная ингибирующая доза ED₅₀, т.е. концентрация препарата, снижающая уровень вирусной репликации вдвое, и рассчитывали индекс селективности, или химиотерапевтический индекс (ХТИ), представляющий собой отношение CTD₅₀ к ED₅₀.

Таблица 1

Противовирусная активность производных триазола в отношении вирусов гриппа А1 (H1N1) и А3 (H3N2)

R ₃	R ₁					
	NH ₂			CH(CH ₃)NH ₂		
	Индекс селективности в отношении вирусов					
	№ соед.	А1	А3	№ соед.	А1	А3
H	27	2	2	30	-	-
CH ₃	28	-	2			
Cl				33	6	8
NO ₂				31	2	2
Br	29	-	2			

Полученные данные показывают, что синтезированные производные 1,2,4-триазола обладают достаточно высокой противовирусной активностью. Особенно высока активность по отношению к вирусу А1 – здесь они значительно превосходят ремантадин (индекс селективности соединения 33 - составляет 6, против 2.25 для ремантадина). Однако полученные соединения уступают ремантадину по активности против более опасного вируса А3 (индексы селективности 2-8 против 19 для ремантадина).

Но в целом следует сказать, что проведенные исследования по синтезу противовирусных препаратов на основе 1,2,4-триазолиадамантанов показывают, что введение триазолильного фрагмента в аминок-адамантановую структуру является перспективным методом повышения эффективности противовирусных препаратов и позволяет получать соединения, которые по активности против некоторых вирусов превосходят ремантадин.

Выводы

1. Кислотно-катализируемое адамантирование 3-*R*-1,2,4-триазол-5-онов ($R=H, NO_2, Br, Cl$) в серной кислоте протекает по атомам азота в положениях 1 и 4. Реакционная способность атома азота N1 выше, чем атома N4. В отличие от алкилирования триазолонов в щелочных средах, в кислоте О-алкилирование не наблюдается.

2. 1,2,4-триазол-5-тионы, в отличие от 1,2,4-триазол-5-онов, реагируют в *1*H*,2*H**-форме, и при адамантировании первой стадией является образование 1-адамантил-*1*H*,2*H**-1,2,4-триазолтиона. Дальше реакция идет по атому серы с образованием 1-(1-адамантил)-*1*H*,2*H**-3-(1-адамантил)тио-1,2,4-триазол или окисления атома серы до 3,3'-дитиобис[1,1'-ди(1-адамантил)]-1,2,4-триазола.

3. Впервые на примере 1-адамантил-1,2,4-триазол-5-тиона установлено, что в серной кислоте тионная группа окисляется кислородом воздуха до дитиопроизводного. Кислотно-катализируемое адамантирование 1-(1-адамантил)-тетразол-5-тионов идет по атомам азота N1 и N4 цикла с образованием 1,2- и 1,4-ди(1-адамантил)-тетразол-5-тионов. Алкилирование по атому серы или окисления по атому серы не наблюдается. Реакция обратима, и в серной кислоте существует равновесие между образующимися 1,2- и 1,4-изомерами.

4. Методом рентгеноструктурного анализа показано, что во всех синтезированных *N*- и *S*-адамантил-производных 1,2,4-триазол-5-онов или -5-тионов триазольный цикл сохраняет плоскостное строение.

5. Показано, что введение азолильного фрагмента является перспективным методом модификации противовирусного препарата ремантадина. Полученный гидрохлорид [3-(1-аминоэтил)-1-адамантил]-3-хлор-1,2,4-триазола – по эффективности против вируса гриппа А1 значительно превосходит ремантадин.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. *Сараев В.В., Амандурдыева А.Д., Голод Е.Л., Зарубаев В.В., Анфимов П.М., Гусева В.М., Калинина Н.А.* Особенности алкилирования 1,2,4-триазолов 1-адамантанолом // Тез докл. Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений», 1-4 июня 2004 г Самара. 2004. С. 42-43.
2. *Амандурдыева А.Д., Сараев В.В., Гаврилов А.С., Голод Е.Л., Гусева В.М., Зарубаев В.В., Анфимов П.М., Калинина Н.А.* Синтез и биологическая активность 1-азолил-3-*R*-адамантанов // Тез. докл. Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений», 1-4 июня 2004. г. Самара. 2004 С. 58-59.
3. *Амандурдыева А.Д., Сараев В.В., Кузьмина Н.Е., Голод Е.Л.* Адамантилазолы VIII Кислотно-катализируемое адамантилирование 1,2,4-триазол-5-онов // ЖОХ. 2004. Т.74. Вып. 8. С. 1377-1382.
4. *Амандурдыева А.Д., Сараев В.В., Полякова И.Н., Голод Е.Л.* Адамантилазолы IX. Кислотно-катализируемое адамантилирование 1,2,4-триазол-3-тиона // ЖОХ. 2005. Т.75. Вып 1 С. 142-145.
5. *Амандурдыева А.Д., Сараев В.В., Полякова И.Н., Голод Е.Л.* Адамантилазолы X. Реакции 1,2,4-триазол-3-тиона с 1-адамантанолом в кислых средах // ЖОХ. 2005. Т 75 Вып. 9. С. 1548-1552