



На правах рукописи

Киляева Наталья Михайловна

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
АМИДРАЗОНОВ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

1 1 АВГ 2011

Самара – 2011

Работа выполнена на кафедре «Органическая химия» Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный технический университет».

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Моисеев Игорь Константинович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Пурьгин Петр Петрович
доктор химических наук, профессор
Кукушкин Иван Куприянович

Ведущая организация: **Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева**

Защита состоится 13 сентября 2011 г. в 14 часов 00 мин. на заседании диссертационного Совета Д 212.217.05 при ГОУ ВПО «Самарский государственный технический университет» по адресу г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, ауд. 200.

Отзывы и замечания по данной работе в двух экземплярах, заверенные печатью, просим направлять по адресу: Россия, 443100, Самара, ул. Молодогвардейская, 244, СамГТУ, Главный корпус на имя ученого секретаря диссертационного совета Д 212.217.05; тел./факс: (846) 3335255, e-mail: kin-term@samgtu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Самарский государственный технический университет».

Автореферат разослан 22 июля 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.217.05,
к.х.н., доцент

Plus

Саркисова В.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

В настоящее время подробно изучаются химические свойства и физиологическая активность азотсодержащих гетероциклических соединений на основе широкого круга доступных функциональных производных адамантана. Особенности биологического действия производных адамантана связаны с наличием высоколипофильного каркасного ядра, которое определяет возможности непосредственного взаимодействия молекул его замещенных производных с биологическими мембранами, содержащими липидный слой, а также гидрофобными фрагментами белков.

Производные амидразонов играют важную роль при построении 1,2,4-триазольного и 1,2,4-триазинового циклов, входящих в структуру большого ряда соединений, проявляющих антибактериальную, нейрорепрессивную, гипотензивную, противовирусную, спазмолитическую активности. Поэтому синтез их адамантильных производных представляет практический интерес и является актуальной задачей для химиков.

На данный момент широко изучены незамещенные амидразоны алифатического, ароматического и гетероциклического рядов. Большой интерес к реакциям по связи $C=N$ иллюстрирует серия обзоров, посвященных химии производных иминовых кислот (иминоэфиров, иминоилгалогенидов, амидинов, амидразонов). Однако, в литературе практически отсутствуют сведения о химических свойствах N^3 -монозамещенных амидразонов. А в ряду адамантана известны лишь единичные представители данного класса соединений.

Целесообразность синтеза N^3 -монозамещенных амидразонов адамантанового ряда объясняется их широкими синтетическими возможностями, доступностью и высокой реакционной способностью.

Цель работы

Изучение особенностей взаимодействия 1-адамантанкарбоксимидоилхлоридов с гидразином и его производными, реакций 1-адамантанкарбоксамидразонов с электрофильными агентами. Для реализации поставленной цели решались следующие задачи:

- изучение влияния природы заместителей в 1-адамантанкарбоксимидоилхлоридах на выход 1-адамантанкарбоксамидразонов;
- разработка методов синтеза 1-адамантанкарбоксамидразонов;
- исследование особенностей конденсации 1-адамантанкарбоксамидразонов с карбонильными соединениями алифатического, алициклического, ароматического рядов.

Научная новизна работы

В результате выполненной работы получены новые иминоилхлориды ряда адамантана, определена их высокая гидролитическая лабильность. Изучена реакция нуклеофильного присоединения гидразина и его производных к иминоилхлоридам ряда адамантана и установлено, что продуктами реакции наряду с адамантанкарбоксамидразами являются 3,5-бис(3-R-1-адамантил)-4-арил-1,2,4-триазолы. Показано, что выход продуктов межмолекулярной циклизации

зависит от структуры исходного N³-арил-(3-R-1-адамантан)карбоксамидразона, а именно, уменьшается с введением электроноакцепторной группы в ароматическое кольцо.

Реакцией конденсации N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов с ароматическими альдегидами и кетонами получены адамантилсодержащие гидразоны, а с алифатическими альдегидами – 3-(1-адамантил)-5-алкил-4-арил-1,2,4-триазолы.

N³-Арил-(3-R-1-адамантан)карбоксамидразоны легко конденсируются с этилортоформиадом с образованием 3-(3-R-1-адамантил)-4-арил-1,2,4-триазолов.

Конденсация N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов с бутандионом-2,3 протекает только по одной карбонильной группе. Взаимодействие N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов с пентандионом-2,4 приводит к образованию 3-(1-адамантил)-5-алкил-4-арил-1,2,4-триазолов.

Установлено, что при ацилировании N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов хлорангидридами карбоновых кислот в зависимости от структуры последних образуются 3,5-бис(1-адамантил)-4-арил-1,2,4-триазолы или N-ацилпроизводные амидразонов, которые в свою очередь не подвергаются внутримолекулярной циклизации. На примере N-бензоильного производного показано, что в данном случае реализуется иное направление реакции - отщепление ароматического амина и образование 2-(1-адамантил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола. Взаимодействием N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов с нитритом натрия получены 5-(1-адамантил)-1-арилтетразолы.

Практическая значимость работы

Разработаны методы получения амидразонов и 1,2,4-триазолов адамантанового ряда, представляющих интерес для получения биологически активных веществ. Показано, что некоторые из них проявляют некоторую противовирусную активность в отношении вируса осповакцины.

Публикации и апробация работы

Основные результаты работы докладывались на Всероссийской научно-практической конференции “Коршуновские чтения” (г. Тольятти, 2008), на XXI Международной научно-технической конференции “Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии” (Уфа, 2008), на Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва, 2009), на Международной конференции по химии “Основные тенденции развития химии в начале XXI века” (Санкт-Петербург, 2009). По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ: 3 статьи в центральной печати, 5 тезисов докладов на конференциях различных уровней.

Структура и объем работы

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, выводов и списка литературы. Текст диссертации изложен на 104 стр. машинописного текста, содержит 12 таблиц, 109 литературных ссылок на работы отечественных и зарубежных авторов.

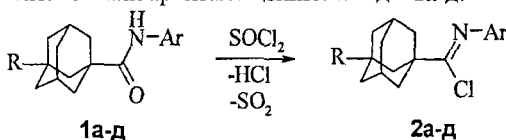
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез N³-, N¹,N³-, и N¹,N¹,N³-замещенных 1-адамантанкарбоксамидразонов

Имеющиеся методы синтеза амидразонов не универсальны. Более того, кроме структурных ограничений, налагаемых на тот или иной способ, реакция, как правило, сопровождается образованием побочных продуктов. Для получения незамещенных, N¹-моно- и N¹,N¹,N²-тризамещенных амидразонов гетероциклического ряда с хорошими выходами используют нитрилы, для синтеза незамещенных и N³-замещенных амидразонов алифатического, ароматического, алициклического рядов – аминоэфир и имидоилгалогениды соответственно.

1.1. Синтез N³-арил-(3-R-1-адамантан)карбоксамидолхлоридов

Известно, что незамещенные и N-алкилзамещенные имидоилхлориды адамантанового ряда термически неустойчивые соединения и легко распадаются на нитрилы и алкилгалогениды. Поэтому для синтеза адамантилсодержащих имидоилхлоридов использовали арилзамещенные амиды **1a-d**:



а: R = H, Ar = Ph; б: R = H, Ar = 4-CH₃C₆H₄; в: R = H, Ar = 4-NO₂C₆H₄;
г: R = Ph, Ar = Ph; д: R = Cl, Ar = Ph

Выходы N³-арил-(3-R-1-адамантан)карбоксамидоилхлоридов **2a-d** составляют 95-99%.

N³-Арил-(3-R-1-адамантан)карбоксамидоилхлориды **2a-d** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в гексане, диэтиловом эфире, толуоле, хлороформе.

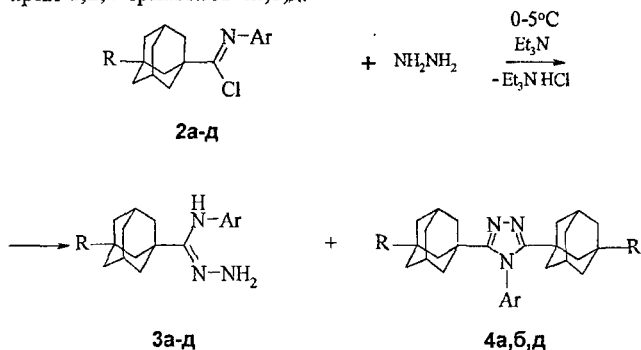
1.2. Синтез N³-арил-(3-R-1-адамантан)карбоксамидразонов

Объектами исследования были имидоилхлориды с заместителями в узловом положении адамантанового фрагмента и *para*-положении ароматического кольца при третьем атоме азота.

Известно, что реакция имидоилхлоридов с гидразином экзотермическая и требует охлаждения до 0-5°C.

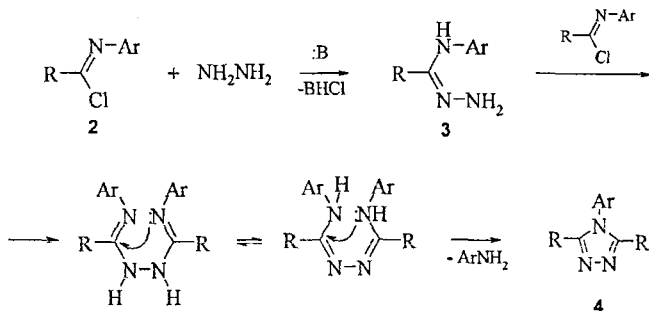
При температуре 0-5°C в реакции N³-арил-(3-R-1-адамантан)карбоксамидоилхлоридов **2a-d** с гидразином наблюдается образование смеси продуктов:

N^3 -арил-(3-R-1-адамантан)карбоксамидразонов **2а-д** и 3,5-бис(3-R-1-адамантил)-4-арил-1,2,4-триазолов **4а,б,д**.



а: R = H, Ar = Ph; б: R = H, Ar = 4-CH₃C₆H₄; в: R = H, Ar = 4-NO₂C₆H₄;
г: R = Ph, Ar = Ph; д: R = Cl, Ar = Ph

Образование триазолов **4**, вероятно, может происходить в результате конкурирующей реакции алкилирования имидоилхлоридом amidразона с последующей внутримолекулярной циклизацией:



Выход основного продукта amidразона **3** при данных условиях (табл. 1) зависит от природы заместителя как в арильной, так и в адамантильной группе. Отрицательный индуктивный эффект хлора, находящегося в узловом положении адамантильной группы, уменьшает электронную плотность на атоме углерода карбоксильной группы, повышая таким образом реакционную способность amidразона **3д** в реакции алкилирования. Электроноакцепторная нитрогруппа в *para*-положении бензольного кольца amidразона **3в**, снижая нуклеофильность аминного атома азота, понижает реакционную способность amidразона **3в** в реакции алкилирования.

Взаимодействие N^3 -арил-(3-R-1-адамантан)карбоксамидоилхлоридов **2а-д** с гидразином проводили при эквимольном соотношении имидоилхлоридов и абсолютного гидразина в толуоле в присутствии триэтиламина в течение 1-2 ч.

В целях исключения параллельно протекающего гидролиза имидоилхлоридов использовали абсолютные растворители и реагенты (толуол, триэтиламин). Выходы амидразонов 3а-д составляют 30-70%.

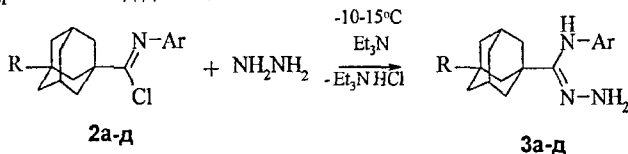
Таблица 1

Выходы продуктов реакции N³-арил-(3-R-1-адамантан)карбоксамидоилхлоридов с гидразином при температуре 0-5°C

№ соединения	R	Ar	Выход продукта 3, %	Выход продукта 4, %	Общий выход, %
2а	H	Ph	32	30	62
2б	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	28	35	63
2в	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	90	0	90
2г	Ph	Ph	92	0	92
2д	Cl	Ph	15	58	73

Таким образом, реакция имидоилхлоридов 2а-д с гидразином требует охлаждения и большого разбавления реакционной массы, так как при повышении температуры синтез осложняется образованием 1,2,4-триазолов 4а,б,д.

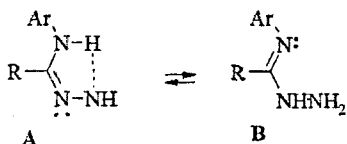
Понижение температуры реакции до -15 - -10°C, двукратное разбавление реакционной массы и интенсивное перемешивание позволяют повысить выходы амидразонов 3а-д до 57-96%.



а: R = H, Ar = Ph; б: R = H, Ar = 4-CH₃C₆H₄; в: R = H, Ar = 4-NO₂C₆H₄;
г: R = Ph, Ar = Ph; д: R = Cl, Ar = Ph

В ИК-спектрах синтезированных амидразонов 3а-д наблюдаются две полосы поглощения в области 1666-1596 см⁻¹. Интенсивные максимумы поглощения в интервале 1666-1620 см⁻¹ соответствуют валентным колебаниям группы C=N, а при 1600-1596 см⁻¹ - деформационным колебаниям связи N-H. Валентные колебания NH- и NH₂-групп амидразонного фрагмента проявляются в интервале 3450-3200 см⁻¹ в виде трех максимумов поглощения (одной широкой 3200-3300 см⁻¹ - NH, и двух узких 3350-3450 см⁻¹ - NH₂). В ПМР-спектрах амидразонов имеются сигналы протонов N¹-аминогруппы и N³-аминогруппы в области 4.87-7.55 м.д.

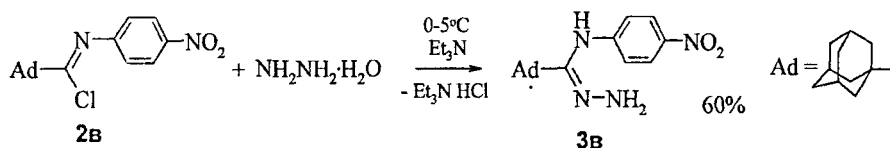
Вопрос о структуре данных соединений специально не рассматривался, но известно, что амидразоны, имеющие протон водорода при третьем атоме азота, существуют преимущественно в *син*-конфигурации расположения первого и третьего атомов азота, в которой реализуется внутримолекулярная водородная связь (А).



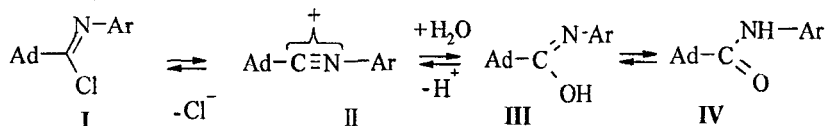
Синтезированные амидразоны **3а-д** и 3,5-бис(3-*R*-1-адамантил)-4-арил-1,2,4-триазолы **4а,б,д** представляют собой твердые бесцветные (в случае 4-нитрофенилзамещенного **3в** – желтого цвета) кристаллические вещества, устойчивые при хранении, медленно окисляющиеся на воздухе.

В ИК-спектрах 1,2,4-триазолов **4а,б,д** максимумы поглощения при 1598-1481 см⁻¹ соответствуют валентным колебаниям группы C=N триазольного кольца. В ПМР-спектрах имеются сигналы протонов ароматического фрагмента в области 6.39-7.46 м.д. и адамантильных групп в области 1.35-1.93 м.д.

В реакции имидоилхлоридов **2а-д** с гидразин-гидратом образуются соответствующие амиды **1а-д** – продукты конкурирующей реакции гидролиза. Исключение составляет *N*-(4-нитрофенил)-1-адамантанкарбоксимидоилхлорид **2в**, который с гидразин-гидратом при температуре 0-5°C образует *N*³-(4-нитрофенил)-1-адамантанкарбоксамидразон **3в** с выходом 60%.



Основываясь на литературных данных, можно принять, что гидролиз имидоилхлоридов **2а-в** протекает по механизму отщепления – присоединения (S_N1) с образованием нитрилий-катионного интермедиата **II**.



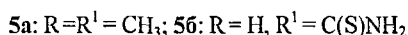
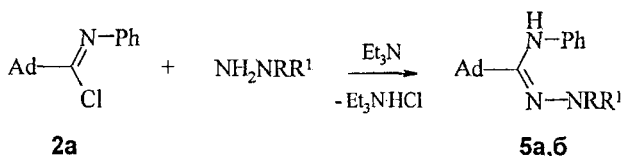
Лимитирующей стадией при этом является отщепление галогенид-иона от молекулы субстрата **I**. Продуктами гидролиза являются амиды **IV**, которые образуются в результате быстрой перегруппировки неустойчивых продуктов прямого замещения – соответствующих имидовых кислот **III**.

Высокую гидролитическую устойчивость *N*-(4-нитрофенил)-1-адамантанкарбоксимидоилхлорида **2в** можно объяснить наличием электроноакцепторной нитрогруппы, дестабилизирующей нитрилий-катион **II** и, следовательно, способствующей снижению скорости реакции гидролиза. Электронодонорные заместители (*R*) стабилизируют образующийся на медленной стадии нитрилий-катион **II**, что приводит, вероятно, к росту общей скорости реакции.

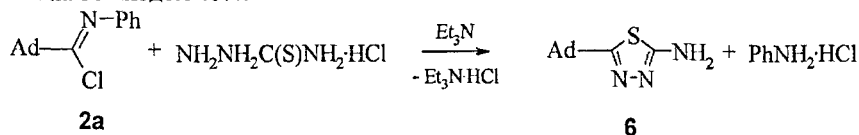
Стерический эффект и электронодонорный индуктивный эффект адамантальной группы способствуют снижению реакционной способности имидоилхлоридов по отношению к нуклеофильным агентам по сравнению с имидоилхлоридами алифатического и ароматического рядов. Все же в этих условиях имидоилхлориды адамантанового ряда характеризуются высокой реакционной способностью по отношению к азотсодержащим бинуклеофилам.

1.3. Синтез N^1, N^1-R, R^1-N^3 -фенил-1-адамантанкарбоксамидразонов

Реакция имидоилхлорида **2a** с производными гидразина (N,N -диметилгидразином, тиосемикарбазидом) идет при нагревании в бензоле в течение 4-х часов. Выходы амидразонов составляют 72-93%.



Реакция имидоилхлорида **2a** с гидрохлоридом тиосемикарбазида может служить примером перегидразонирования с последующей внутримолекулярной циклизацией в ароматическую систему 5-(1-адамантил)-1,3,4-гиадиазол-2-амина с выходом 40%.



Синтезированные N^1, N^1-R, R^1-N^3 -фенил-1-адамантанкарбоксамидразоны **5a, б** представляют собой твердые кристаллические вещества, устойчивые при хранении.

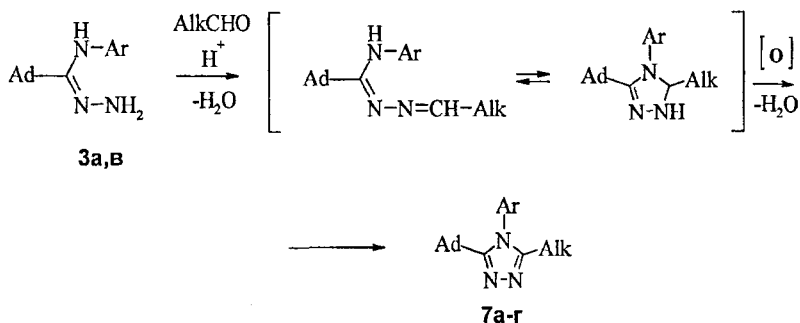
В ИК-спектрах синтезированных N^1, N^1-R, R^1-N^3 -фенил-1-адамантанкарбоксамидразонов **5a, б** интенсивные максимумы поглощения при 1600-1598 см^{-1} соответствуют валентным колебаниям группы $\text{C}=\text{N}$, а также при 3402-3132 см^{-1} - валентным колебаниям групп $\text{N}-\text{H}$. В ПМР-спектрах имеются уширенные синглеты, соответствующие $\text{N}-\text{H}$ группе, в области 7.34-8.13 м.д.

2. Реакции N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов с электрофильными агентами

2.1. Реакции N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов с альдегидами и кетонами

N³-Замещенные амидразоны, имея свободную аминогруппу, способны вступать в реакцию конденсации с карбонильными соединениями. В нашем случае проведена конденсация N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов **3а,в** с ацетальдегидом, пропионовым альдегидом, бензальдегидом, *n*-нитробензальдегидом, ацетоном, ацетофеноном. Реакция идет в среде спирта при комнатной температуре в присутствии каталитического количества уксусной кислоты.

Продуктами конденсации N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов **3а,в** с алифатическими альдегидами являются 5-(1-адамантил)-3-алкил-4-арил-1,2,4-триазолы **7а-г**, выходы которых составляют 60-92%.

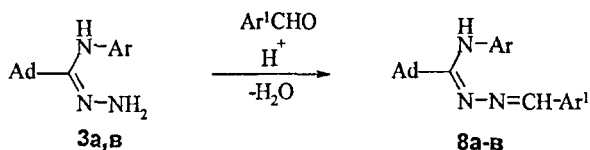


7а: Alk = Me, Ar = Ph; **7б:** Alk = Me, Ar = 4-NO₂C₆H₄; **7в:** Alk = Et, Ar = Ph;
7г: Alk = Et, Ar = 4-NO₂C₆H₄

Образование циклических структур можно объяснить переходом гидразонной формы в более устойчивую триазолиновую, из которых последняя при окислении кислородом воздуха образует 1,2,4-триазольную систему.

В ИК-спектрах 1,2,4-триазолов **7а-г** наблюдаются две полосы поглощения в области 1527-1496 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям триазольного кольца, в нитропроизводных – две интенсивные полосы поглощения, соответствующие группе NO₂ в областях 1348-1344 и 1500-1492 см⁻¹. В ПМР-спектрах имеются сигналы протонов ароматического фрагмента в области 7.34-8.48 м.д. и протонов адамантильных групп в области 1.38-1.92 м.д.

При взаимодействии N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов **3а,в** с ароматическими альдегидами образуются N³-арил-N¹-арилден-1-адамантанкарбоксамидразоны **8а-в** с выходами 71-90%.

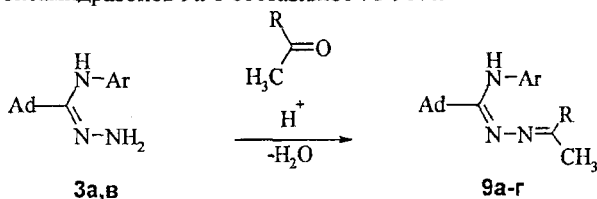


8a: Ar = Ph, Ar¹ = Ph; **8б:** Ar = Ph, Ar¹ = 4-NO₂C₆H₄; **8в:** Ar = 4-NO₂C₆H₄, Ar = Ph

Устойчивость гидразонной структуры обусловлена образованием сопряженной системы двойных связей.

В ИК-спектрах арилиденовых производных амидразонов **8a-в** наблюдаются две полосы поглощения в области 1620-1496 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям группы C=N, интенсивные полосы поглощения, соответствующие N-H связям в области 3413-3388 см⁻¹. Валентные колебания NO₂ группы проявляются в виде двух полос поглощения в области 1520-1496 и 1350-1340 см⁻¹. В ПМР-спектрах имеются сигналы азометиновых протонов в области 8.04-8.78 м.д., и уширенные синглеты, соответствующие N-H группе, в области 6.90-8.14 м.д.

В этих же условиях алкилиденные и арилиденные производные образуются при взаимодействии N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов **3a,в** с кетонами. Выходы продуктов реакции N³-арил-N¹-(1-R-этилиден)-1-адамантанкарбоксамидразонов **9a-г** составляют 71-90%.



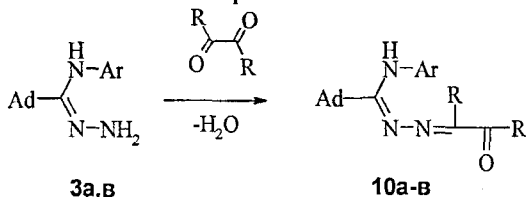
9a: Ar = Ph, R = Me; **9б:** Ar = Ph, R = Ph; **9в:** Ar = 4-NO₂C₆H₄, R = Me; **9г:** Ar = 4-NO₂C₆H₄, R = Ph

В ИК-спектрах соединений **9a-г** наблюдаются две полосы поглощения в области 1620-1571 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям группы C=N, интенсивные полосы поглощения, соответствующие связям N-H в области 3433-3388 см⁻¹. Валентные колебания NO₂-группы проявляются в виде двух полос поглощения в районах 1520-1496 и 1350-1340 см⁻¹. В ПМР-спектрах имеются уширенные синглеты, соответствующие NH-группе, в области 5.20-9.63 м.д.

Синтезированные соединения представляют собой бесцветные кристаллические вещества, стабильные при хранении.

2.2. Реакции N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов с α-дикарбонильными соединениями

Взаимодействие N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов **3а,в** с диацетилом и бензилом независимо от соотношения реагентов приводит к продуктам конденсации по одной карбонильной группе – N³-арил-N¹-(2-оксо-1,2-R,R-этилиден)-1-адамантанкарбоксамидразомам **10а-в**, выходы которых составляют 87-96%. Наибольшие выходы наблюдаются в случае с диацетилом в силу его большей реакционной способности по сравнению с бензилом.



10а: R³=H, R⁴=CH₃; **10б:** R³=NO₂, R⁴=CH₃; **10в:** R³=H, R⁴=C₆H₅

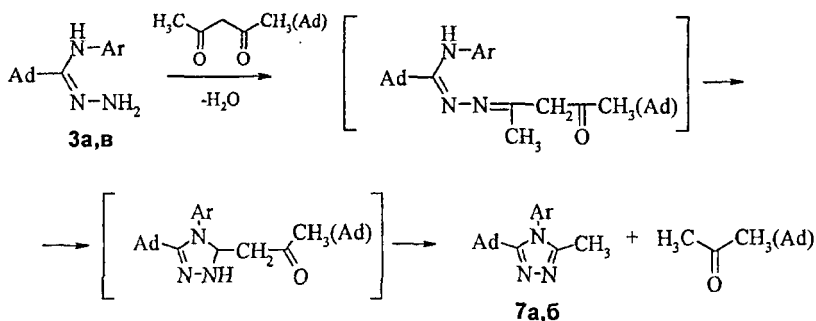
В ИК-спектрах соединений **10а-в** наблюдаются полосы поглощения в области 1684-1674 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям группы C=O, две полосы поглощения в области 1620-1602 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям группы C=N, в нитропроизводных – две интенсивные полосы поглощения, соответствующие NO₂-группе, 1330 и 1589 см⁻¹; интенсивная полоса поглощения, соответствующая N-H связи, в области 3371-3353 см⁻¹. В ПМР-спектрах имеются уширенные синглеты, соответствующие NH-группе, в области 8.15-8.15 м.д.

2.3. Реакции N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов с β-дикарбонильными соединениями

Двойственная реакционная способность амидразонов проявляется в реакции конденсации с β-дикарбонильными соединениями за счет участия в образовании связей первого и второго (N¹, N²) или первого и третьего (N¹, N³) атомов азота.

В качестве β-дикарбонильных соединений использованы ацетилацетон и 1-(1-адамантил)-1,3-бутандион.

Реакции N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов **3а,в** с ацетилацетоном и 1-(1-адамантил)-1,3-бутандионом протекают через образование триазиолина, который ароматизуется за счет отщепления карбонильного соединения (ацетона и адамантилметилкетона соответственно).

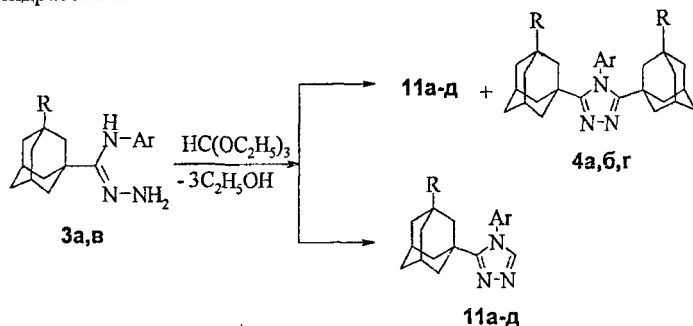


С ацетилацетоном 1,2,4-триазолы **7a,b** образуются при комнатной температуре в течение 30 минут. 1-(1-Адамантил)-1,3-бутандион реагирует с amidразонами при нагревании в абсолютном этаноле с образованием тех же 1,2,4-триазолов **7a,b**.

Синтезированные таким образом 3-(1-адамантил)-4-арил-5-метил-1,2,4-триазолы **7a,b** были получены ранее при использовании ацетальдегида с выходами 60-80%.

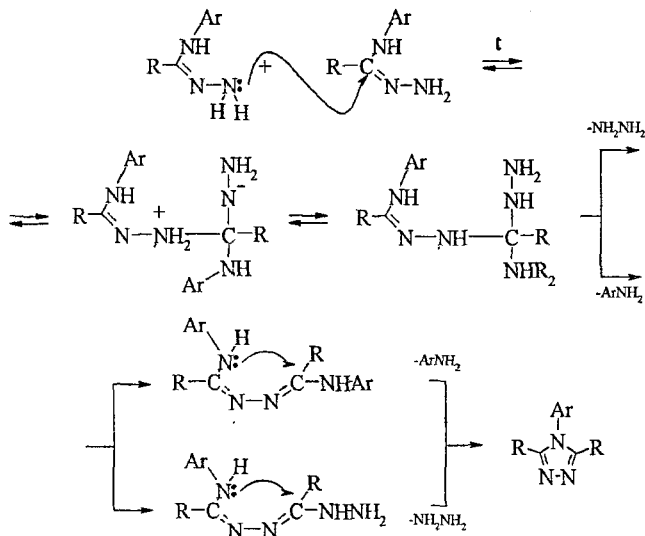
2.4. Реакции N³-арил-(3-R-1-адамантан)карбоксамидразонов с этилортоформиатом

Реакция N³-арил-(3-R-1-адамантан)карбоксамидразонов **3a-d** с этилортоформиатом приводит к образованию не только 3-(3-R-1-адамантил)-4-арил-1,2,4-тризолов **11a-d**, но и в ряде случаев продуктов межмолекулярной циклизации amidразонов - 3,5-бис(3-R-1-адамантил)-4-арил-1,2,4-тризолов **4a,b,d**. Выходы триазолов **4a,b,d** составляют 17-35%, а для триазолов **11a-d** - 47-94%. Таким образом, выходы падают в случае слабонуклеофильных и нестойких к нагреву amidразонов.



a: R = H, Ar = Ph; б: R = H, Ar = 4-CH₃C₆H₄; в: R = H, Ar = 4-NO₂C₆H₄;
 г: R = Ph, Ar = Ph; д: R = Cl, Ar = Ph

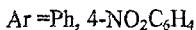
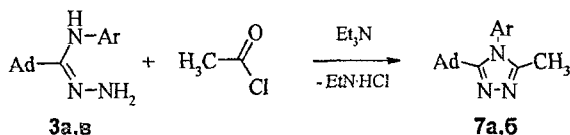
Образование 3,5-бис(3-R-1-адамантил)-4-арил-1,2,4-тризолов **4а,б,д** можно объяснить параллельным протеканием межмолекулярной конденсации N³-арил-(3-R-1-адамантан)карбоксамидразонов **3а,б,д** при повышенной температуре:



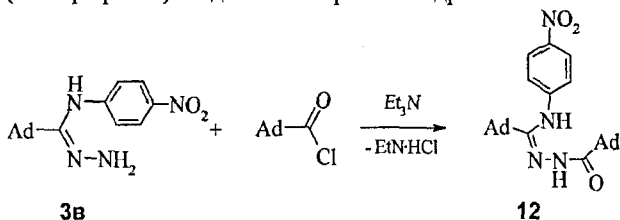
В ИК-спектрах соединений **11а-д** наблюдаются две полосы поглощения в области 1620-1454 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям группы C=N триазольного цикла, в нитропроизводных – две интенсивные полосы поглощения, соответствующие NO₂ группе, в областях 1530 и 1350 см⁻¹. В ПМР-спектрах 3-(3-R-1-адамантил)-4-арил-1,2,4-тризолов имеются синглеты, соответствующие C-H группе триазольного цикла, в области 7.30-8.48 м.д.

2.5. Взаимодействие N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов с хлорангиридами карбоновых кислот

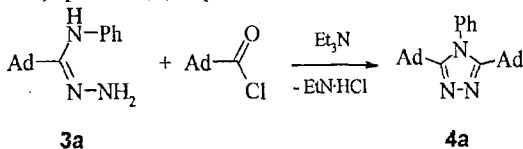
Реакция N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов **3а,в** с хлорангиридами карбоновых кислот протекает неоднозначно. С ацетилхлоридом ациламидразонов выделить не удалось, а продуктами реакции оказались в конечном итоге полученные ранее в реакции с ацетилацетоном 1,2,4-триазолы **7а,б**, с выходами 30-40%.



Нагревание N³-(4-нитрофенил)-1-адамантанкарбоксамидразона **3в** с хлорангидридом адамантанкарбоновой кислоты дает ожидаемый N¹-(1-адамантилкарбонил)-N³-(4-нитрофенил)-1-адамантанкарбоксамидразон **12**:

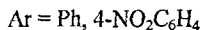
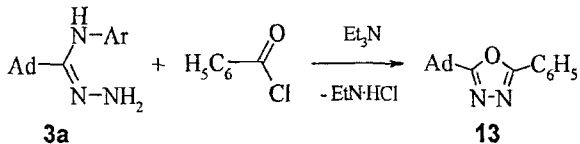


N³-Фенил-1-адамантанкарбоксамидразон **3а** образует в данных условиях 4-3,5-бис(1-адамантил)-фенил-1,2,4-триазол **4а**:

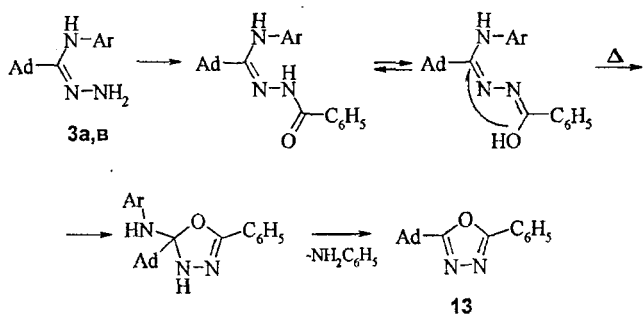


В ИК-спектре N¹-(1-адамантилкарбонил)-N³-(4-нитрофенил)-1-адамантанкарбоксамидразона **12** наблюдается полоса поглощения в области 1670 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям группы С=О, две полосы поглощения в области 1660-1600 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям групп С=N, а также две интенсивные полосы поглощения, соответствующие группе NO₂, в областях 1530 и 1350 см⁻¹. В ПМР-спектрах имеются два уширенных синглета, соответствующие группам NH, 9.04, 9.65 м.д.

Нагревание N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов **3а,в** с бензоилхлоридом приводит к образованию одного и того же продукта - 2-(1-адамантил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола **13**. Выход оксадиазола **13** - 50-70%.

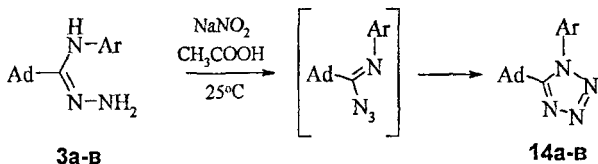


Ввиду возможности образования системы сопряженных связей – N¹-гидроксифенилметилпроизводного из N³-арил-N¹-фенилкарбонил-1-адамантанкарбоксамидразона для данной реакции можно предложить следующий механизм: внутримолекулярная атака кислорода гидроксигруппы на атом углерода амидразонного фрагмента с последующим элиминированием ароматического амина.



2.6. Синтез 5-(1-адамантил)-1-арилтетразолов

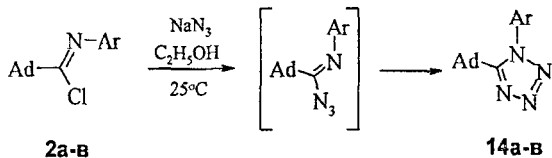
При обработке N^3 -арил-1-адамантанкарбоксамидразонов **3а-в** нитритом натрия в уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 15 мин образуются 5-(1-адамантил)-1-арилтетразолы **14а-в**:



14а: Ar = Ph; **14б:** Ar = 4-CH₃C₆H₄; **14в:** Ar = 4-NO₂C₆H₄

О наличии примеси имидоилазидов, которые являются промежуточными продуктами при образовании тетразолов **14а-в**, свидетельствуют данные ИК-спектров продуктов до очистки. Это максимумы поглощения малой интенсивности в области 2140-2129 см⁻¹. Более низкий выход 5-(1-адамантил)-1-(4-нитрофенил)-тетразола **14в** (60%) по сравнению с 5-(1-адамантил)-1-фенилтетразолом **14б**, по-видимому, связан с пониженной нуклеофильностью атома азота связи C=N-Ar.

5-(1-Адамантил)-1-арилтетразолы **14а-в** образуются также при взаимодействии имидонхлоридов **2а-в** с азидом натрия с выходами 30-50%:



14а: Ar = Ph; **14б:** Ar = 4-CH₃C₆H₄; **14в:** Ar = 4-NO₂C₆H₄

В ИК-спектре 5-(1-адамантил)-1-арилтетразолов **14а-в** наблюдаются полосы поглощения в области 1608-1596 см⁻¹, соответствующие валентным коле-

баниям связи C=C ароматического кольца, а также интенсивные полосы поглощения, соответствующие связям C-H алмазантильного фрагмента, в области 2902-2850 см⁻¹.

3. Биологическая активность синтезированных соединений

Некоторые синтезированные соединения были исследованы на антивирусную активность в отношении вируса осповакцины. В качестве исследуемого вируса использовали вирус осповакцины (штамм вируса ЛИВП), применяемый для вакцинации населения. Все испытания проводились в ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора РФ (п. Кольцово, Новосибирская обл.). Из представленных в таблице 2 соединений у 1-(N-фенил-1-адамантанкарбоксимидоил)-тиосемикарбазида **5б** и 5-(1-адамантил)-3-метил-4-фенил-1,2,4-триазола **7а** обнаружены вирусингибирующие свойства в отношении вируса осповакцины. Индекс селективности осповакцины (штамм вируса ЛИВП) для соединений **5б** и **7а** составил соответственно 23.58 и >21.28.

Таблица 2

Противовирусная активность синтезированных соединений в отношении вируса осповакцины (штамм вируса ЛИВП) на культуре клеток *Vero*

№ Соединения	Формула соединения	Цитотоксическая активность, 50%, мкг/мл TC ₅₀ , µg/ml	Противовирусная активность, 50%, мкг/мл IC ₅₀ , µg/ml	Индекс селективности, SI = $\frac{TC_{50}}{IC_{50}}$
4а		>100	80	>1.25
5а		>100	19.3	>5.18
5б		100	4.24	23.58
7а		>100	4.7	>21.28
8а		30.9	9.2	3.36
10а		50.1	5.06	9.90
11а		100	20.8	4.81

ВЫВОДЫ

1. Изучены закономерности и особенности синтеза N³-арил-(3-R-1-адамантан)карбоксамидразонов из имидоилхлоридов. Выходы амидразонов зависят как от условий проведения процесса (увеличиваются с понижением температуры реакции), так и от природы заместителей (снижаются при введении электроноакцепторных групп в узловое положение адамантильной группы).

2. Установлено, что N³-арил-(3-R-1-адамантан)карбоксамидразоны при нагревании до 70-80°C циклизируются в 3,5-бис(3-R-1-адамантил)-4-арил-1,2,4-триазолы.

3. Показано, что N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразоны взаимодействуют с монокарбонильными соединениями с образованием алкил(арил)иденовых производных, а в случае алифатических альдегидов - 3-(1-адамантил)-5-алкил-4-арил-1,2,4-триазолов; диацетил и бензил с N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонами, независимо от соотношения, реагируют по одной карбонильной группе с образованием гидразонов.

4. Установлено, что реакция N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов с хлорангидридами уксусной и адамантанкарбоновой кислот приводит к образованию 1,2,4-триазолов и ациламидразонов, а в случае хлорангидрида бензойной кислоты основным продуктом является 1,3,4-оксадиазол.

5. Показано, что N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразоны в реакции с нитритом натрия и этилортоформиатом образуют соответственно 5-(1-адамантил)-1-арилтетразолы и 3-(3-R-1-адамантил)-4-арил-1,2,4-триазолы.

Основное содержание диссертации изложено в работах:

1. Кияева Н.М., Нечаева О.Н., Моисеев И.К. Синтез 3,5-R¹-(1-адамантил)-N³-(4-R²-фенил)карбоксамидразонов // Башкирский химический журнал. – 2009. – Т. 16, №2. – С. 68-69.
2. Кияева Н.М., Нечаева О.Н., Моисеев И.К. Взаимодействие N³-арил-1-адамантанкарбоксамидразонов с альдегидами и кетонами // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47, №5. – С. 776-777.
3. Klimochkin Yu. Osyanin V., Golovin E., Leonova M., Konkov S., Kilyaeva N., Bormotov N., Serova O., Balakhnin S., Belanov E. The Activity of the New Adamantane Derivatives Against the Orthopoxviruses // Antiviral Research. - 2010. - Vol. 86, № 1. - P. A59.
4. Кияева Н.М., Нечаева О.Н., Моисеев И.К. Способы получения и свойства адамантилсодержащих амидразонов и гетероциклов на их основе // Всероссийская научно-практическая конференция “Коршуновские чтения”. Сб. науч. тр. – Тольятти, 2008. – С. 32-34.
5. Овчинников К.А., Кияева Н.М., Моисеев И.К. Синтез некоторых 3-R-1-аминоадамантанов по реакции Курциуса и исследование их химических свойств // Всероссийская научно-практическая конференция “Коршуновские чтения”. Сб. науч. тр. – Тольятти, 2008. – С. 51-55.
6. Коньков С.А., Кияева Н.М., Нечаева О.Н., Моисеев И.К. Некоторые 1,3- и 1,4-дикетоны, амидразоны и гетероциклы в химии адамантана // Материалы XXI Международной научно-технической конференции “Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии”. – Уфа, 2008. – С. 91-94.
7. Кияева Н.М., Прокопов С.В., Нечаева О.Н., Курбатова С.В., Моисеев И.К. О гидrolитической устойчивости имидонилхлоридов ряда адамантана // Материалы Международной конференции по химии “Основные тенденции развития химии в начале XXI века”. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 379.
8. Кияева Н.М., Нечаева О.Н., Моисеев И.К. Взаимодействие 3-R¹-N³-(4-R²-фенил)-1-адамантанкарбоксамидразонов с этилортоформатом // Материалы Всероссийской конференции по органической химии. - Москва, 2009. – С. 216.

19

Отпечатано с разрешения диссертационного Совета Д 212.217.05
ГОУ ВПО «Самарский государственный технический университет»
Протокол № 9 от 28 июня 2011 г.
Заказ № 780 Объем п.л. Тираж 100 экз.
Формат 60x84/16. Отпечатано на ризографе.

ГОУ ВПО «Самарский государственный технический университет»
Отдел типографии и оперативной полиграфии
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244