

УДК 547.314

Синтез нитрозо- и amino-N-адамантилпиразолов

Т.А. Фроленко, Е.С. Семиченко*,
М.Г. Мельникова, Н.А. Гаврилова, Г.А. Субоч
Сибирский государственный технологический университет,
Россия 660049, Красноярск, пр. Мира, 82¹

Received 2.09.2011, received in revised form 9.09.2011, accepted 16.09.2011

1-(1-Адамантил)-3,5-диметил-4-нитрозо-1Н-пиразол и 1-(1-адамантил)-5-метил-4-нитрозо-3-фенил-1Н-пиразол синтезированы циклоконденсацией 2-гидроксимино-1,3-дикетон с дигидрохлоридом адамантилгидразина.

1-(1-Адамантил)-3-метил-4-нитрозо-1Н-пиразол получен циклоконденсацией дигидрохлорида адамантилгидразина с продуктом нитрозирования 4,4-диметоксибутан-2-она в кислой среде.

При восстановлении синтезированных 4-нитрозопиразолов гидразин-гидратом в присутствии катализатора Pd/C получены соответствующие 4-аминопиразолы.

Ключевые слова: 2-гидроксимино-1,3-дикетон; 3-гидроксимино-2,4-пентандион; 2-гидроксимино-3-оксобутаналь; 1-(1-адамантил)-3,5-диметил-4-нитрозо-1Н-пиразол; 1-(1-адамантил)-5-метил-4-нитрозо-3-фенил-1Н-пиразол; 1-(1-адамантил)-3-метил-4-нитрозо-1Н-пиразол.

Известно, что введение адамантильного фрагмента в органические соединения приводит к модификации их биологической активности, изменяя и часто усиливая её [1, 2]. N-Адамантилалкилпиразолы с нитрозогруппой в 4-м положении до настоящего времени были неизвестны, хотя они перспективны как лекарственные субстанции, поскольку N-циклоалкил-4-нитрозопиразолы и N-изопропил-3,5-диметил-4-нитрозопиразол проявили биологическую активность [3, 4]. Нитрозогруппа легко модифицируется в аминогруппу, что открывает путь к 4-амино-N-адамантилалкилпиразолам, а также к широкому ряду соединений, которые, в свою очередь, могут быть получены через диазотирование аминопиразолов.

Целью нашей работы стало создание метода синтеза N-адамантил-4-нитрозопиразолов и N-адамантил-4-аминопиразолов.

* Corresponding author E-mail address: imidazol5@yandex.ru

¹ © Siberian Federal University. All rights reserved

Результаты и обсуждения

Перспективным исходным соединением для получения N-адамантил-4-нитрозопиразолов может стать дигидрохлорид адамантилгидразина (**1**), ранее уже использовавшийся в циклоконденсациях с 1,3-дикетонами для синтеза N-адамантилпиразолов [5]. Однако при взаимодействии дигидрохлорида (**1**) с 3-гидроксиминопентан-2,4-дионом (**2**) образования целевого пиразола не происходит, что может быть связано с неустойчивостью 1,3-дикетона (**2**) в кислой среде [6] и понижения активности адамантилгидразина при протонировании. В связи с этим в циклоконденсации с 1,3-дикетоном (**2**) использовали моногидрохлорид адамантилгидразина, приготовленный добавлением одного эквивалента щелочи к спиртовому раствору дигидрохлорида (**1**). Циклоконденсация успешно протекает при комнатной температуре в этаноле с образованием 1-(1-адамантил)-3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразола (**3**) с выходом 40 % (рис. 1). В аналогичной реакции из 2-гидроксимино-1-фенилбутан-1,3-диона синтезирован 1-(1-адамантил)-5-метил-4-нитрозо-3-фенил-1*H*-пиразол (**4**) (рис. 1).

Синтез N-адамантил-3-метил-4-нитрозопиразола осуществлён циклоконденсацией 2-гидроксимино-3-оксобутанала (**5**) с дигидрохлоридом (**1**). Кетоальдегид (**5**), полученный нитрозированием диметилацетала 3-оксобутанала в кислой среде, вводили в реакцию с дигидрохлоридом (**1**) без выделения из реакционной смеси (рис. 2). Образующийся белый осадок, предположительно адамантилгидразона 2-гидроксимино-3-оксобутанала, отделили и после кипячения его спиртового раствора получили 1-(1-адамантил)-3-метил-4-нитрозо-1*H*-пиразол (**6**) сине-зелёного цвета (рис 3).

Данные электронной спектроскопии подтверждают наличие нитрозогруппы в синтезированных пиразолах (**3**), (**4**), (**6**). В электронных спектрах соединений (**3**), (**4**) и (**6**) в области 660-680 нм находится пик поглощения n, π^* перехода ароматической NO-группы. В спектре ЯМР ^1H соединения (**6**) в CDCl_3 сигнал протона пиразола находится в области 7,16 м.д. Сигналы протонов метильной группы в 3-м положении соединений (**3**), (**6**) наблюдаются в виде синглетов 3,24 и 3,35 м.д. соответственно, а сигнал протонов метильной группы в положении 5 соединения (**3**),

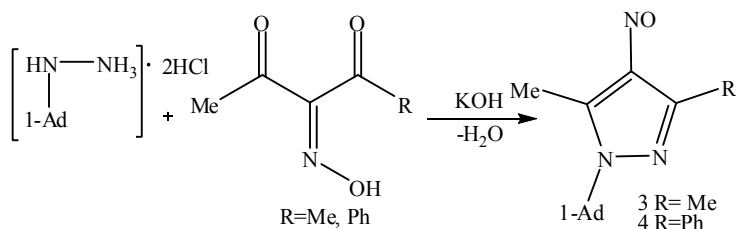


Рис. 1. Синтез 1-(1-адамантил)-4-нитрозо-1*H*-пиразолов

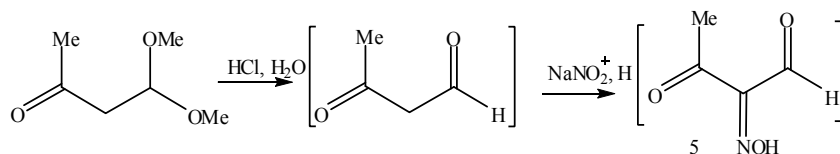


Рис. 2. Синтез 2-гидроксимино-3-оксобутанала (**5**)

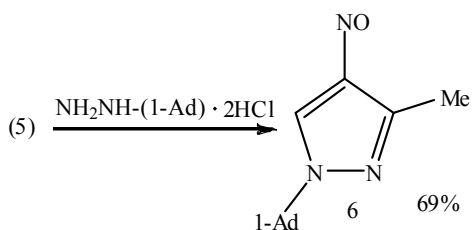


Рис. 3. Синтез нитрозопиразола (6)

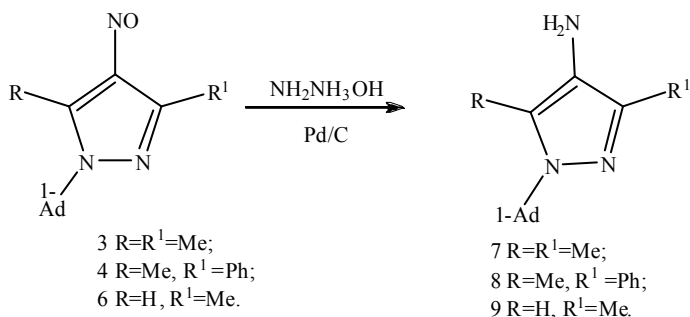


Рис. 4. Восстановление нитрозопиразолов (3), (4) и (6)

(4) – 2,30 м.д., 2,26 м.д. соответственно. В спектре всех трёх соединений наблюдаются сигналы протонов адамантильного фрагмента в области 1,6-2,4 м.д. В спектре ЯМР ¹H соединения (4) присутствуют мультиплетные сигналы протонов фенильного заместителя.

Представлялось целесообразным получить 1-(1-адамантил)-4-аминопиразолы восстановлением впервые синтезированных 4-нитрозопиразолов, поскольку некоторые ароматические амины проявляют биологическую активность и, кроме того, аминогруппа позволяет перейти к другим классам соединений через диазотирование.

Из пиразолов (3), (4) и (6) при восстановлении гидразин-гидратом в присутствии катализатора (Pd/C) образуются соответствующие аминопроизводные (7), (8), (9) с выходом 51-95 %.

Состав и строение 1-(1-адамантил)-4-аминопиразолов (7), (8), (9) подтверждают данные ЯМР ¹H и масс-спектрометрии.

В спектрах ЯМР ¹H соединений (7-9) присутствуют уширенные сигналы протонов ароматической аминогруппы в области 2,45-2,65 м.д. Синглетный сигнал протона пиразольного ядра соединения (9) в CDCl₃ дает сигнал 7,15 м.д. Сигнал протонов метильной группы в 3-м положении аминопипразолов (7), (9) расположен на 2,37 и 2,39 м.д. соответственно, тогда как синглетный сигнал метильной группы в 5-м положении выходит на 2,19 (соединение (7)) и 2,26 ам.д. (соединение (8)). В спектре соединений (7), (8), (9) наблюдаются сигналы протонов адамантильного фрагмента в области 1,76-2,28 м.д.

Экспериментальная часть

Электронный спектр записан на спектрофотометре Helios Omega в кварцевых кюветках 1 см при концентрации 0,5×10⁻⁴ моль/л в области 200-450 нм и концентрации 1×10⁻² моль/л в

области 600 – 750 нм в этаноле. ЯМР-спектры ^1H и ^{13}C (600,13 и 150,9 МГц) были записаны на спектрометре Bruker Avance III 600. Масс-спектр зарегистрирован на масс-спектрометре Finnigan 8200. 3-Гидроксимино-2,4-пентандион синтезирован по методике [7]. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки Silicagel L 100/400 (фирма Chemapol).

1-(1-Адамантил)-4-нитрозо-1H-пиразолы (3, 4). Общая методика. К раствору 0,61 г (2,56 ммоль) дигидрохлорида адамантилгидразина в 14 мл спирта добавили раствор 0,145 г (2,55 ммоль) едкого кали в 3 мл спирта, затем (2,6 ммоль) 2-гидроксимино-1,3-дикетона и выдержали 12 ч (для соединения (3)) или 24 ч (для соединения (4)) при 24 °С. Отфильтровали белый осадок хлористого калия, фильтрат упарили до 5 мл объёма, охладили до 0 °С, выпавший осадок отфильтровали. Для получения аналитически чистого образца осадок очистили на хроматографической колонке (2×50 см) с 50 г силикагеля. Элюент: гексан – этилацетат (49:1). Сине-зелёные кристаллы, растворимы в этаноле, хлороформе.

1-(1-Адамантил)-3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол (3). Выход 0,26 г (40 %). Т. пл. 127 °С. Электронный спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$ нм (ϵ): 308 (16620), 661 (60). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,82-1,83 м (6H, CH_2), 2,22 м (3H, CH), 2,30 уш. с (3H, CH_3), 2,40-2,41 д (6H, CH_2), 3,24 уш. с (3H, CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 259 (68) $[\text{M}]^+$, 135 (100), 125 (14), 107 (14), 93 (23), 79 (24), 67 (11), 55 (14).

1-(1-Адамантил)-5-метил-4-нитрозо-3-фенил-1H-пиразол (4). Выход 0,21 г (35 %). Т. пл. 182 °С. Электронный спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$ нм (ϵ): 309 (14740), 674 (50). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,64-1,70 м (6H, CH_2), 2,14 м (3H, CH), 2,20 д (6H, CH_2), 2,26 уш. с (3H, CH_3), 7,52-7,56 м (3H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7,64-7,65 м (3H, $\text{H}_{\text{аром.}}$).

1-(1-Адамантил)-3-метил-4-нитрозо-1H-пиразол (6). Смесь 0,66 г 4,4-диметоксибутан-2-она (5 ммоль) в 5 мл 1 н соляной кислоты (5 ммоль) перемешивали при 20 °С 0,5 ч, охладили до 0 °С и в течение 0,5 ч добавили по каплям раствор 0,38 г (5,5 ммоль) нитрита натрия в 3 мл воды. Затем из реакционной смеси отдули окислы азота в вакууме водоструйного насоса, и добавили раствор 0,89 г (3,75 ммоль) дигидрохлорида адамантилгидразина в 20 мл воды. Реакционную смесь перемешали 10 мин при 20 °С. Выпавший осадок светло-зелёного цвета отфильтровали, растворили в 20 мл спирта и нагревали на водяной бане 3 ч. Спирт упарили в вакууме до объёма раствора 5 мл, выпавший осадок отфильтровали. Сине-зелёные кристаллы, растворимы в этаноле, хлороформе. Выход 0,63 г (69 %). Т. пл. 142 °С (этанол). Электронный спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$ нм (ϵ): 309 (16500), 680 (56). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,82-1,83 м (6H, CH_2), 2,31 м (3H, CH), 2,40-2,41 д (6H, CH_2), 3,35 уш. с (3H, CH_3), 7,16 уш. с. (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$). Найдено, %: C 69,11, H 8,01, N 17,83. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ Вычислено, %: C 68,54, H 7,81, N 17,13. M 245,32.

1-(1-Адамантил)-4-амино-1H-пиразолы (7-9). Общая методика. К раствору 1 ммоль 1-(1-адамантил)-4-нитрозо-1H-пиразола (3, 4, 6) в 30 мл спирта присыпали 0,1 г катализатора (0,5 %-ного Pd/C), перемешивали 0,5 ч, затем при интенсивном перемешивании добавили 0,4 мл 85 %-ного гидразин-гидрата. После обесцвечивания раствора перемешивали ещё 0,5 ч, отфильтровали катализатор, фильтрат упарили в вакууме, остаток экстрагировали эфиром. Экстракт упарили до 10 мл, выпавший осадок отфильтровали, промыли 1 мл гексана. Светло-жёлтые кристаллы, растворимы в эфире, этаноле.

1-(1-Адамантил)-4-амино-3,5-диметил-1H-пиразол (7). Выход 0,125 г (51 %). Т. пл. 103-104 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,76 м (6H, CH_2), 2,19 с (3H, CH_3), 2,21 м (3H, CH), 2,26-2,27 д (6H,

CH₂), 2,37 с (3H, CH₃), 2,45 уш. с (2H, NH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 245 (100) [M]⁺, 135 (72), 111 (68), 107 (8), 93 (20), 91 (12), 79 (21), 77 (12), 70 (28), 67 (8), 55 (7).

1-(1-Адамантил)-4-амино-5-метил-3-фенил-1H-пиразол (8). Выход 0,29 г (95 %). Т. пл. 171°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,56-1,62 м (6H, CH₂), 2,04 м (3H, CH), 2,07 д (6H, CH₂), 2,26 с (3H, CH₃), 2,47 уш. с (2H, NH₂), 7,33-7,35 м (2H, H_{аром.}), 7,43-7,47 м (3H, H_{аром.}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 307 (100) [M]⁺, 173 (35), 135 (50), 104 (20), 93 (15), 79 (19), 77 (17).

1-(1-Адамантил)-4-амино-3-метил-1H-пиразол (9). Выход 0,14 г (60 %). Т. пл. 114 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,76 м (6H, CH₂), 2,22 м (3H, CH), 2,27-2,28 д (6H, CH₂), 2,39 с (3H, CH₃), 2,65 уш. с (2H, NH₂), 7,15 с (1H, H_{аром.}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 231 (100) [M]⁺, 135 (50), 97 (30), 93 (11), 91 (8), 79 (12), 77 (8), 56 (6).

Авторы выражают благодарность А.А. Кондрасенко (СКТБ Наука КНЦ СО РАН) за съёмку ЯМР-спектров.

Список литературы

1. Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов. Волгоград : изд-во Волгоград. мед. акад., 2001. 320 с.
2. Противовирусная активность адамантилсодержащих гетероциклов / Н.В. Макарова, Е.И. Бореко, И.К. Моисеев, Н.И. Павлова, С.Н. Николаева, М.Н. Земцова, Г.В. Владыко // Хим.-фарм. журн. 2002. Т. 36, № 1. С. 5-7.
3. Heterocyclic compounds : пат. 2827415 США : C1 167-33 / Freeman W.A., Pain D.L., Slack R.. – № 603809 ; заяв. 13.08.1956 ; опуб. 18.03.1958.
4. Improvements in or relating to pyrazole compounds and compositions containing them : пат. 786753 Великобритания : C07D231/38, C07D 231/00 / Freeman W.A., Slack R. – № GB 19550004249 1950212 ; заяв. 12.02.1955 ; опубл. 27.11.1957.
5. Швехгеймер М.-Г.А., Литвинов В.П. Химия гетериладамантанов. Часть 2. Пятичленные гетериладамантаны // ЖОрХ. 1999. Т. 35, Вып. 2. С. 183-220.
6. Green A.L., Saville B. The reaction of oximes with isopropylmethylphosphonofluoridate // J. Chem. Soc. 1956. P. 3887-3892.
7. Вейганд К. Методы эксперимента в органической химии. М.: Издательство, 1952. С. 293.

Synthesis of Nitroso- and Amino-N-Adamantylpirazoles

**Timofey A. Frolenko,
Elena S. Semichenko, Maria G. Melnikova,
Natalia A. Gavrilova and George A. Suboch**
*Siberian State Technological University
82 Mira, Krasnoyarsk, 660049 Russia*

Synthesis of 1-(1-adamantyl)-3,5-dimethyl-4-nitroso-1H-pyrazole and 1-(1-adamantyl)-5-methyl-4-nitroso-3-phenyl-1H-pyrazole done by the cyclocondensation of 2-hydroxyimino-1,3-diketones and adamantylhydrazine dihydrochloride. Synthesis of 1-(1-adamantyl)-3-methyl-4-nitroso-1H-pyrazole done by reaction of unstable 2-hydroxyimino-3-oxobutanal and adamantylhydrazine hydrochloride. 2-Hydroxyimino-3-oxobutanal obtained by nitrosation of 4,4-dimethoxybutan-2-one in an acid medium. The 2-(hydroxyimino)-3-oxobutanal was injected into the cyclocondensation without isolation from the reaction mixture. 1-(1-Adamantyl)-4-amino-1H-pyrazoles were synthesized through the chemical reduction of synthesized 4-nitrosopyrazoles with hydrazine hydrate in the presence of Pd/C.

Keywords: 1-(1-adamantyl)-3,5-dimethyl-4-nitroso-1H-pyrazole; 1-(1-adamantyl)-5-methyl-4-nitroso-3-phenyl-1H-pyrazole; 1-(1-adamantyl)-3-methyl-4-nitroso-1H-pyrazole; 2-hydroxyimino-1,3-diketone; 3-hydroxyimino-2,4-pentanedione; 2-(hydroxyimino)-3-oxobutanal.
