

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. В. Е. Бадалян, А. Г. Самодурова, Д. А. Герасимян, К. А. Мартirosян, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 30, 762 (1977).
2. А. Л. Мнджоян, В. Е. Бадалян, А. Н. Садатигеров, А. Г. Самодурова, Арм. хим. ж., 26, 486 (1973).
3. Н. Е. Акопян, в кн. «Ганглерон и опыт его клинического применения», Изд. АН Арм. ССР, Ереван, 1959.
4. А. Хальд, Математическая статистика с техническими приложениями, Изд. «Наука», М., 1956.
5. Я. И. Хаджай, Фармакол. и токсикол., № 2, 118 (1965).
6. Методы экспериментальной химиотерапии (практическое руководство), под ред. Г. П. Першина, Медгиз, М., 1959, стр. 567.
7. С. А. Winter, E. A. Rissley, Nuss. G. W. Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.), VIII, 544 (1962).
8. R. Meier, W. Schuler, P. Desaulles, E. Bowmen, Experientiae, 6, 469 (1955).
9. О. М. Авакян, Биол. ж., Армении, 21, 8 (1968).
10. J. Cason, Org. Synt. Coll., 3, 170 (1955).
11. R. Filler, J. V. Fenner, Ch. S. Stokes, J. F. O'Brien, M. Hauptschein, J. Am. Chem. Soc., 75, 2693 (1953).

Армянский химический журнал, т. 35, № 6, стр. 398—402 (1982 г.).

УДК 547.853.5.07

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛИЭДРИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

IV. СИНТЕЗ 1,3,5-ТРИАЗААДАМАНТИЛ-7-АМИДОВ АМИНОКИСЛОТ

Ц. Е. АГАДЖАНИЯН и Р. А. МОВСЕСЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 12 VI 1981

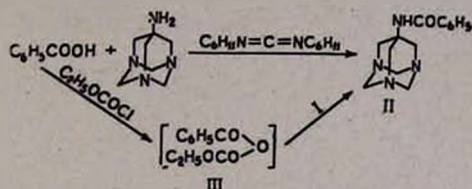
С целью разработки методов получения 1,3,5-триазаадамантил-7-амидов аминокислот испытаны карбодиимидный способ и метод смешанных ангидридов. Синтезированы 1,3,5-триазаадамантил-7-амиды глицина и N-замещенных (фталил, бензоил, карбометокс, карбоэтокс)глицинов. Установлено, что 1,3,5-триазаадамантановое ядро раскрывается под действием смешанных ангидридов.

Библ. ссылок 3.

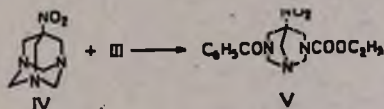
Соединения, содержащие 1,3,5-триазаадамантановое ядро, мало исследованы как с химической, так и с фармакологической точки зрения.

Целью настоящего сообщения являлась разработка способа синтеза 1,3,5-триазаадамантил-7-амидов аминокислот. Известны способы получения 1,3,5-триазаадамантил-7-амидов уксусной [1], бензойной, *m*- и *p*-нитробензойных кислот [2] нагреванием 7-амино-1,3,5-триазаадаманта (I) в среде соответственно изопропилацетата или метиловых эфиров бензойной, *m*- и *p*-нитробензойных кислот. С другой стороны, известно, что при действии уксусного ангидрида [1, 3] на I наряду с ацилированием аминоксуппы имеет место раскрытие триазаадамантанового ядра.

Нами на примере получения 1,3,5-триазаадамантил-7-амида бензойной кислоты (II) [2] испытаны карбодимидный способ и метод смешанных ангидридов. Установлено, что конденсация бензойной кислоты с I с помощью дициклогексилкарбодимида или карбэтоксихлорида приводит к получению II.



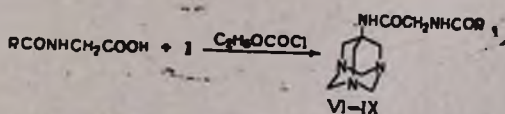
При этом показано, что при избытке смешанного ангидрида III по отношению к I выход II понижается. В поисках причины понижения выхода II мы подвергли III взаимодействию с 7-нитро-1,3,5-триазаадамантаном (IV) и установили, что при этом образуется 3-бензоил-5-нитро-7-карбэтокси-1,3,7-триазабицикло[3,3,1]нонан (V), т. е. под действием III имеет место раскрытие триазаадамантанового ядра.



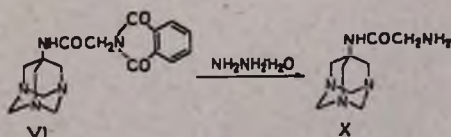
Необходимо указать, что в отличие от ангидридов кислот, раскрывающих триазаадамантановое ядро при кипячении [1,3], его раскрытие смешанным ангидридом III протекает при комнатной температуре (с помощью ТСХ установлено, что бензойный ангидрид в примененных нами условиях не раскрывает IV).

Указанное наблюдение дает возможность синтезировать ранее недоступные несимметрично ацилированные 1,3,7-триазабицикло[3,3,1]нонаны.

Методом смешанных ангидридов в разработанных нами условиях были конденсированы N-замещенные (фталил, бензоил, карбометокси, карбэтоксиглицины с I и получены 1,3,5-триазаадамантил-7-амиды фталил-(VI), бензоил-(VII), карбометокси-(VIII) и карбэтоксиглицина (IX).



Удалением фталильной группы VI гидразинолизом получен 1,3,5-триазаадамантил-7-амид глицина со свободной аминогруппой (X).



Строение синтезированных веществ доказано элементарным анализом, данными ИК спектров, масс-спектра V, сравнением с известным образцом II, превращением VI.

Экспериментальная часть

ТСХ проведена на силуфоле в системе пропанол—вода, 7 : 3. Проявитель—пары йода. ИК спектры сняты в вазелиновом масле на спектрометре UR-20, масс-спектр—на MX-1320.

1,3,5-Триазаадамантил-7-амид бензойной кислоты (II). а) К охлажденному до -5° раствору 1,22 г (0,01 моля) бензойной кислоты и 1,01 г (0,01 моля) триэтиламина в 50 мл толуола при перемешивании прибавляют в течение 15 мин 1,08 г (0,01 моля) этилового эфира хлоругольной кислоты. Перемешивают 20 мин при -5° и быстро фильтруют. К фильтрату прибавляют 1,54 г (0,01 моля) I в 150 мл толуола, перемешивают 2 ч и оставляют до утра в холодильнике. Фильтруют, промывают осадок нагретым до 50° толуолом и сушат в вакуум-эксикаторе над КОН. Получают 1,4 г (54%) II, т. пл. $139-140^{\circ}$ [2].

б) К раствору 1,54 г (0,01 моля) I в 10 мл хлороформа прибавляют 1,22 г (0,01 моля) бензойной кислоты и 2,06 г (0,01 моля) дициклогексилкарбодиимида. Раствор перемешивают при комнатной температуре 4 ч и фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток протирают 20 мл воды, фильтруют и фильтрат упаривают досуха. Остаток кристаллизуют бензолом. Получают 1,8 г (70%) II.

3-Бензоил-5-нитро-7-карбэтокси-1,3,7-триазабицикло[3,3,1]нонан (V). К охлажденному до -5° раствору 1,22 г (0,01 моля) бензойной кислоты и 1,01 г (0,01 моля) триэтиламина в 20 мл хлороформа при перемешивании прибавляют в течение 15 мин 1 г (0,0093 моля) этилового эфира хлоругольной кислоты. Перемешивают 20 мин при -5° и прибавляют 1,84 г (0,01 моля) IV в 50 мл хлороформа. Перемешивают еще 5 ч при комнатной температуре и оставляют до утра. Промывают 20 мл воды, 20 мл 30% раствора бикарбоната натрия, снова водой, сушат над $MgSO_4$ и упаривают. Остаток протирают 30% раствором бикарбоната натрия и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают водой и сушат над $MgSO_4$. После отгонки эфира остаток кристаллизуется при стоянии. Перекристаллизовывают из метанола. Получают 2,6 г (75%) V, т. пл. $158-159^{\circ}$, R_f 0,82. Найдено %: С 54,65; Н 5,01; N 15,60. $C_{16}H_{20}N_4O_5$. Вычислено %: С 55,17; Н 5,79; N 16,08. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O уретан), 1630 (C=O амид), 1600 (C=C), 1540 (NO_2). Масс-спектр: $M^+ = 348$.

1,3,5-Триазаадамантил-7-амид фталилглицина (VI). К охлажденному до -5° раствору 2,06 г (0,01 моля) фталилглицина и 1,01 г (0,01 моля) триэтиламина в 50 мл ДМФА при перемешивании прибавляют в течение 15 мин 1,08 г (0,01 моля) этилового эфира хлоругольной кислоты. Перемешивают 30 мин при -5° и прибавляют 1,54 г (0,01 моля) I в 70 мл ДМФА. Перемешивают еще 3 ч при комнатной температуре и оставляют до утра. Фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме до 50 мл, охладив до 15° , вновь фильтруют. Фильтрат упаривают досуха, остаток промывают горячим толуолом, затем хлороформом и перекристаллизовы-

вают из ДМФА. Получают 2 г (59%) VI, т. пл. 169—170°. Найдено %: С 59,32; Н 5,82; N 20,20. $C_{17}H_{19}N_5O_3$. Вычислено %: С 59,82; Н 5,87; N 20,53. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1740 (C=O имид), 1630 (C=O амид), 1600 (C=C), 3470 (NH).

1,3,5-Триазаадамантил-7-амид бензоилглицина (VII). Получают аналогично. Выход VII 47%, т. пл. 128—130° (из толуола). Найдено %: С 61,32; Н 7,01; N 22,10. $C_{16}H_{21}N_5O_2$. Вычислено %: С 60,90; Н 6,66; N 22,20. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (C=O амид), 1600 (C=C), 1550 (амид II), 3380 (NH).

Дигидрохлорид 1,3,5-триазаадамантил-7-амида карбоэтоксиглицина (IX·2HCl). Получают аналогично, с той лишь разницей, что после упаривания ДМФА остаток растворяют в воде и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный экстракт промывают 20% раствором бикарбоната натрия, водой, сушат над $CaCl_2$ и упаривают. Получают 88% IX, т. пл. 108—111°, R_f 0,46. Найдено %: С 50,78; Н 8,04; N 24,29. $C_{12}H_{21}N_5O_3$. Вычислено %: С 50,88; Н 7,42; N 24,73. В этилацетатный раствор IX пропускуют сухой HCl, оставляют до утра и фильтруют IX·2HCl, т. пл. 92—94°, R_f 0,76. Найдено %: Cl 19,90. $C_{12}H_{23}N_5Cl_2O_3$. Вычислено %: Cl 20,35. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720 (C=O уретан), 1650 (C=O амид), 3350 (NH).

Дигидрохлорид 1,3,5-триазаадамантил-7-амида карбометоксиглицина (VIII·2HCl). Получают аналогично. Выход 79%, т. пл. 134—136°, R_f 0,73. Найдено %: С 38,43; Н 6,80; N 20,60; Cl 21,50. $C_{11}H_{21}N_5Cl_2O_3$. Вычислено %: С 38,59; Н 6,12; N 20,43; Cl 20,75. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730 (C=O уретан), 1645 (C=O амид), 3365 (NH).

Дигидрохлорид 1,3,5-триазаадамантил-7-амида глицина (X·2HCl). К раствору 3,4 г (0,01 моля) VI в 30 мл этанола прибавляют 10 мл гидразингидрата. Нагревают на водяной бане 1 ч и упаривают в вакууме досуха. Добавляют 25 мл 2N HCl и нагревают 10 мин при 50°. После охлаждения фильтруют и фильтрат подщелачивают 20% раствором бикарбоната натрия до pH 8. Экстрагируют хлороформом, экстракт промывают водой и сушат над $CaCl_2$. После отгонки хлороформа маслообразный остаток растворяют в 100 мл метанола, добавляют HCl до pH 3 и после 2—3-минутного отстаивания фильтруют осадок, промывают метанолом, сушат в вакуум-экссикаторе над KOH. Получают 2 г (70%) X·2HCl, т. пл. 191—193° (с разл.), R_f 0,24. Найдено %: С 38,53; Н 5,75; N 25,03; Cl 25,12. $C_9H_{19}N_5Cl_2O$. Вычислено %: С 38,57; Н 5,52; N 25,00; Cl 25,00. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650 (C=O), 1615 (NH₂).

ՊՈԼԻԷՐԻԿ ՄԻԱՑՈՒՅՑՈՒՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ՓՈՆԱՐԿՈՒՄՆԵՐ

IV. ԱՄԻՆՈՔՐՈՒՆԵՐԻ 1,3,5-ՏՐԻԱԶԱԱԴԱՄԱՆՏԻԼ-7-ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

8. Ե. ԱՂԱԶԱՆՅԱՆ Ե Ռ. Հ. ՄՈՎՍԵՅԱՆ

Ամինոթթուների 1,3,5-տրիազաադամանտիլ-7-ամինների ստացման եղանակի մշակման համար փորձարկված են կարբոդիիմիդային և խառն անհիդրիդների մեթոդները: Սինթեզված են գլիցինի և N-տեղակայված (ֆտալիլ, բենզոիլ, կարբոմեթոքսի, կարբոէթոքսի) գլիցինների 1,3,5-տրիազաադամանտիլ-7-ամինները: Ցույց է տրված, որ 1,3,5-տրիազաադամանտանի օդակր բացվում է խառն անհիդրիդների ազդեցության տակ:

SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF POLYHEDRIC COMPOUNDS

IV. SYNTHESIS OF 1,3,5-TRIAZAADAMANTYL-7-AMIDES OF AMINO ACIDS

Ts. Ye. AGAJANIAN and R. A. MOVSESSIAN

The methods of carbodilimide and mixed anhydrides have been applied with the purpose of elaborating a synthetic route for the preparation of 1,3,5-triazaadamantyl-7-amides of amino acids. The 1,3,5-triazaadamantyl-7-amides of glycine and N-substituted (phthalyl, benzoyl, carbomethoxy, carboethoxy glycines) have been synthesized. It has been established that the 1,3,5-triazaadamantan ring opens under the influence of mixed anhydrides.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. E. B. Hodge, J. Org. Chem., 37, 320 (1972).
2. В. И. Вотяков, О. Т. Андреева, М. С. Кицара, М. М. Тимофеева, М. Н. Шашихина, Л. В. Денисова, Е. И. Бореко, Ю. В. Ширай, Г. И. Даниленко, в сб. «Физиологически активные вещества», Изд. «Наукова Думка», Киев, вып. 10, 1978, стр. 88.
3. E. B. Hodge, пат. США № 3.904.926 (1975).

Армянский химический журнал, т. 35, № 6, стр. 402—404 (1982 г.).

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 542.94.459,54722

ДЕГИДРОГАЛОГЕНИРОВАНИЕ ГАЛОИДОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАТАЛИЗАТОРОВ МЕЖФАЗНОГО ПЕРЕНОСА

IV. СИНТЕЗ БУТИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ

А. Е. КАЛАЙДЖЯН, С. Г. АКОПЯН, С. В. АРАКЕЛОВА,
К. А. КУРГИНЯН и Г. А. ЧУХАДЖЯН

Армянский филиал ВНИИ «ИРЕА», Ереван

Поступило 21 VII 1981

Одна из наших предыдущих работ была посвящена дегидрогалогенированию ряда ненасыщенных соединений в водных растворах щелочей в присутствии катализаторов межфазного переноса [1].

В продолжение этих исследований нами изучено дегидрогалогенирование 3-хлор-2-бутиниловых эфиров, приведшее к 2-бутиниловым эфирам.

Последние, согласно литературным данным [2], могут быть получены алкилированием 2-бутинола-1, присоединением спиртов в винилацетилену в присутствии алкоголятов [3], реакцией хлорметиловых эфиров с пропинилмагнийбромидом [4]. Известен также способ получения 2-