

СИНТЕЗ 5,7-ДИАЛКИЛ-2-АМИНОФЕНИЛ-1,3-ДИАЗААДАМАНТАНОВ И АЗОМЕТИНОВ НА ИХ ОСНОВЕ

А. Д. АРУТЮНЯН, К. А. ГЕВОРКЯН, М. В. ГАЛСТЯН и С. Л. КОЧАРОВ

Научно-технологический центр
органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: galstyan.mariam91@mail.ru

Конденсацией 9-гидрокси-, 9-оксо-, 9-метилден-1,5-диалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов с *о*-, *м*-, *п*-нитробензальдегидами, нитропроизводными ацетофенона синтезированы 2-замещенные нитродиазапроизводные, которые восстановлением гидратом гидразина превращены в соответствующие амины. Взаимодействием последних с замещенными бензальдегидами, альдегидами хинолинового ряда и нитрофурфуролом синтезированы новые азометины.

Библ. ссылка 5.

Аминопроизводные адамантана (амантадин, глудонин, мемантин и др.) широко применяются в медицинской практике [1]. 1,3-Диаза- и 1,3,5-триазаадамантаны отличаются от адамантана наличием атомов азота в каркасе молекулы, что может обусловить проявление аналогичных или новых фармакологических свойств.

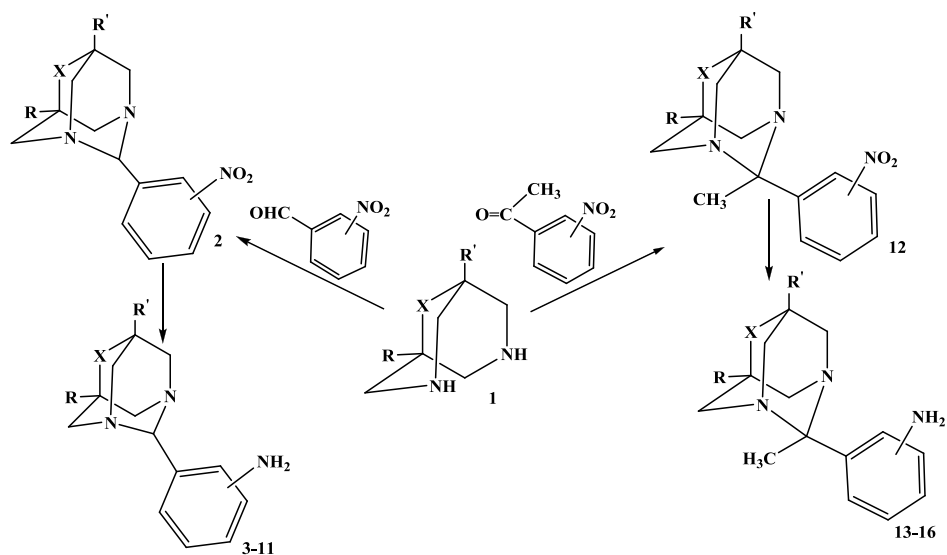
Ранее нами были получены 6-аминодиаза-, 7-аминотриаза- и 8-аминоглотриазаадамантаны [2]. Из них взаимодействием с ароматическими, гетероциклическими альдегидами и кетонами были синтезированы азометины (основания Шиффа), при изучении биологической активности которых выявлены соединения, обладающие высокой антибактериальной активностью [3].

На этом основании было целесообразно предположить, что сочленением адамантанового кольца с различными фармакофорными структурами можно получить новые азометины с потенциальной биоактивностью. В качестве таких реагентов могут быть использованы нитробензальдегиды, нитроацетофеноны и производные хинолин-альдегида. Для проведения указанного синтеза были предварительно

получены новые аминодиазаадамантаны, содержащие аминогруппу в фенильном заместителе в положении 2 адамантанового кольца.

В качестве субстратов использованы 1,5-диалкил-9-гидрокси(оксо-, метилен-)-диазабицикло[3,3,1]нонаны, которые вводили во взаимодействие с нитробензальдегидами и нитроацетофенонами с образованием 2-(2', 3', 4'-нитрофенил)-5,7-диалкил-6-оксо(гидрокси)-1,3-диазаадамантанов общей формулы (2) [4] и 2,5,7-триметил-2-(2', 3', 4'-нитроацетофенил)-6-оксо(гидрокси-, метилен-)-1,3-диазаадамантанов общей формулы (12) [5] (схема 1). Нитрогруппа последних была восстановлена гидратом гидразина в присутствии Ni/Re в абсолютном спирте с образованием аминов (3-11) и (13-16), соответственно.

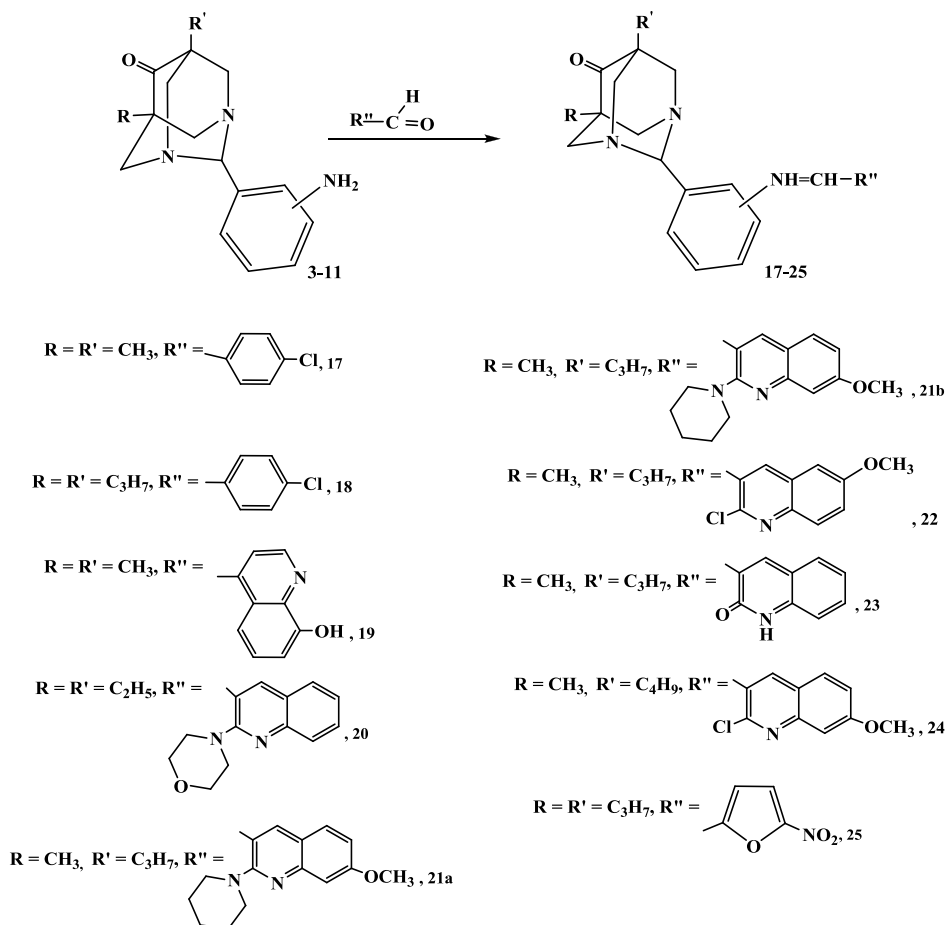
Схема 1



R = R' = CH₃, X = C=O, 3'-NH₂ (**3**); R = R' = CH₃, X = C=O, 4'-NH₂ (**4**); R = R' = C₂H₅, X = C=O, 4'-NH₂ (**5**); R=CH₃, R' = C₃H₇, X = C=O, 4'-NH₂ (**6**); R = CH₃, R' = C₄H₉, X = C = O, 4'-NH₂ (**7**); R = R'=C₃H₇, X = C=O, 4'-NH₂ (**8**); R = R' = CH₃, X = CH-OH, 2'-NH₂(**9**); R = R' = C₂H₅, X = CH-OH, 3'-NH₂ (**10**); R = R' = C₆H₅, X = CH-OH, 3'-NH₂ (**11**); R = R' = CH₃, X = C=O, 4'-NH₂ (**12**); R = R' = CH₃, X = C=O, 3'-NH₂ (**13**); R = CH₃, R' = C₄H₉, X = C=O, 4'-NH₂ (**14**); R = R'=CH₃, X = CH₂, 3'-NH₂ (**15**); R = R'=CH₃, X = CH-OH, 3'-NH₂ (**16**).

Далее полученные амины были конденсированы с различными замещенными бензил-, 3-хинолил- и нитрофуриальдегидами кипячением в сухом толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (схема 2).

Схема 2



Азометины, синтезированные в данной работе, отличаются от ранее полученных нами тем, что азометинная группировка не связана напрямую с диазаадамантановым кольцом.

Большинство азометинов обычно представляет собой смеси трудноразделимых стереоизомеров. Лишь в случае азометина с 2-пиперидилхинолиновым фрагментом удалось извлечь из смеси индивидуальный изомер **21a** многократной перекристаллизацией из ДМФА, притом не полностью. Согласно по ТСХ и данными ЯМР, в остатке его соотношение со вторым изомером **21b** составило 1:1.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК, 1H и ^{13}C ЯМР спектров.

Синтезированные азометины находятся на стадии биологических исследований.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR”, спектры ^1H и ^{13}C ЯМР регистрировали на приборе Varian “Mercury-300” (300 МГц) в $\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$, 1/3, внутренний стандарт – ТМС. Ход реакции и чистоту веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системах пропанол-вода, 7:3. Температуры плавления определены на приборе “Boetius”.

Общая методика получения 2-аминофенил-6-гидрокси-5,7-диалкил-6-оксо-1,3-диазаадамантанов (3-11) и 2-аминофенил-5,7-диалкил-6-(гидрокси-, оксо-, метилен-)-2-метил-1,3-диазаадамантанов (13-17). Смесь 10 ммоль 5,7-диалкил-2-нитрофенил-6-оксо(гидрокси)-1,3-диазаадамантана, 25 ммоль 85% гидрата гидразина в 50 мл абсолютного этанола нагревали при 30-50°C и при перемешивании вносили небольшими порциями Ni/Re. Контроль за ходом восстановления вели хроматографически. По завершении реакции смесь нагревали еще 1 ч, отфильтровывали в горячем состоянии. Осадок, образующийся по остывании фильтрата, отделяли и перекристаллизовывали из абсолютного этанола. В случае отсутствия осадка растворитель отгоняли и остаток перекристаллизовывали из абсолютного этанола.

2-(3'-Аминофенил)-5,7-диметил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (3).

Выход 2.0 г (74%), R_f 0.62, т.пл. 235-236°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1630 (C=C), 1680 (C=O), 3241, 3356, 3562 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.65 с (3H, CH_3); 0.84 с (3H, CH_3); 2.68 д (2H, $J = 7.1$, NCH_2); 3.20 д (2H, $J = 7.1$, NCH_2); 3.25 д (2H, $J = 7.1$, NCH_2); 3.48 д (2H, $J = 7.1$, NCH_2); 4.48 с (2H, NH_2); 4.98 с (1H, NCHN), 6.42 д (1H, $J = 5.9$, =CH); 6.78 д (1H, $J = 5.9$, =CH); 6.82 с (1H, =CH); 6.91-7.05 м (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.5, 14.7, 32.9, 33.2, 47.8, 64.9, 65.0, 78.1, 78.2, 113.8, 113.9, 124.9, 126.9, 146.7, 210.1. Найдено, %: C 70.91; H 7.88; N 15.38. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 70.84; H 7.74; N 15.49.

2-(4'-Аминофенил)-5,7-диметил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (4).

Выход 2.2 г (81%), R_f 0.61, т.пл. 275-276°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1680 (C=C), 1710 (C=O). 3210, 3360, 3480 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.62 с (3H, CH_3); 0.86 с (3H, CH_3); 2.64 д (2H, $J = 7.1$, NCH_2); 3.18 д (2H, $J = 7.1$, NCH_2); 3.32 д (2H, $J = 8.0$, NCH_2); 3.42 д (2H, $J = 8.0$, NCH_2); 4.48 с (2H, NH_2); 4.96 с (1H, NCHN), 6.56 д (2H, $J = 5.9$, =CH); 7.21 д (2H, $J = 5.9$, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.6, 14.8, 32.8, 33.1, 47.3, 47.8, 64.9, 65.0, 78.1, 113.8, 124.9, 126.8, 126.9, 140.7, 210.1. Найдено, %: C 70.89; H 7.91; N 15.40. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 70.84; H 7.74; N 15.49.

2-(4'-Аминофенил)-5,7-диэтил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (5).

Выход 2.1 г (74%), R_f 0.64, т.пл. 151-152°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1626 (C=CH), 1693 (C=O), 3218, 3328, 3371, 3465 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.78 дд (3H, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 0.98 т (3H, $J = 7.1$, CH_3); 1.05-1.18 м (2H, NCH_2); 2.64 ш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.16 уш.д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 3.24 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.41 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 4.42 уш.с (2H, NH_2); 4.98 с (1H, NCHN), 6.60 д (2H, $J = 5.8$, =CH); 7.20 д (2H, $J = 5.9$, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.92, 7.24, 23.1, 23.4, 47.1, 47.6, 56.7, 64.5, 78.2, 113.8, 113.9, 124.9, 125.1, 126.9, 127.2, 146.7, 146.8, 210.2. Найдено, %: C 69.27; H 7.89; N 14.15. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 69.15; H 7.78; N 14.23.

2-(4'-Аминофенил)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-

диазаадамантан (6). Выход 2.2 г (75%), R_f 0.71, т.пл. 146-147°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1606 (C=C), 1691 (C=O). 2538, 2652, 2854, 2923 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.62 с (1.6H); 0.78-0.98 м (4.4H, $2 \times \text{CH}_3$); 1.20-1.41 м (4H, CH_2CH_2); 2.66 т (2H, $J = 7.4$, NCH_2); 3.18 дд (2H, $J = 13.8$, 3.4, NCH_2); 3.28 дд (2H, $J = 13.9$, 3.4, NCH_2); 3.42 дд (2H, $J = 13.9$, 3.4, NCH_2); 4.51 уш. с (2H, NH_2); 4.96 с (1H, NCHN), 6.56 дд (2H, $J = 7.8$, 1.2, =CH); 7.19 дд (2H, $J = 7.8$, 1.2, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.3, 14.5, 14.7, 15.3, 15.6, 15.7, 32.9, 33.2, 47.7, 57.7, 66.7, 77.9, 111.6, 113.8, 124.9, 126.9, 146.7, 210.1. Найдено, %: C 72.31; H 8.21; N 14.08. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 72.22; H 8.34; N 14.20.

2-(4'-Аминофенил)-5-бутил-7-метил-6-оксо-1,3-диазаадамантан

(7). Выход 2.1 г (67%), R_f 0.74, т.пл. 212-213°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1626 (C=C), 1693 (C=O). 3318, 3328, 3370, 3465 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.56 с (3H, CH_3); 0.96 дд (3H, $J = 12.5$, 1.4, CH_3); 1.19-1.38 м (6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.61 д (2H, $J = 7.8$, NCH_2); 3.16 д (2H, $J = 7.8$, NCH_2); 3.24 д (2H, $J = 7.9$, NCH_2); 3.42 уш. д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 4.51 уш.с (2H, NH_2); 4.98 с (1H, NCHN), 6.58 д (2H, $J = 7.5$, =CH); 7.2 д (2H, $J = 7.4$, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.5, 15.9, 23.1, 24.6, 30.3, 38.6, 47.1, 58.7, 64.9, 65.2, 77.9, 113.7, 113.8, 124.9, 126.9, 146.7, 210.1. Найдено, %: C 72.94; H 8.72; N 13.32. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 72.81; H 8.62; N 13.41.

2-(4'-Аминофенил)-5,7-дипропил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (8).

Выход 2.2 г (67%), R_f 0.72, т.пл. 178-179°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1620 (C=C), 1690 (C=O). 3030, 3205, 3370, 3480 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.81 дд (3H, $J = 12.5$, 1.4, CH_3); 0.98 дд (3H, $J = 12.5$, 1.4, CH_3); 1.02-1.18 м (4H, CH_2CH_2); 1.3 уш. с (4H, CH_2CH_2); 2.62 д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 2.88 уш.с (2H, NCH_2); 3.18 д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 3.38 уш. д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 4.50 уш. с (2H, NH_2); 4.99 с (1H, NCHN), 6.58 д (2H, $J = 7.5$, =CH); 7.25 д (2H, $J = 7.5$, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.5, 14.7, 15.4, 15.7, 15.8, 32.9, 33.2, 47.3, 47.8, 57.1, 65.0, 78.1,

78.2, 113.8, 113.9, 124.9, 126.9, 127.1, 146.7, 210.1. Найдено, %: С 73.48; Н 8.98; N 12.68. $C_{20}H_{29}N_3O$. Вычислено, %: С 73.39; Н 8.86; N 12.84.

2-(2'-Аминофенил)-6-гидрокси-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан (9). Выход 1.8 г (63%), R_f 0.56, т.пл. $> 350^\circ\text{C}$ (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1622 (C=C), 3082 (OH), 3220, 3334, 3421, 3460 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.42 с (3H, CH_3); 0.68 с (3H, CH_3); 2.58 д (1H, $J = 5.9$, NCH_2); 2.78 д (1H, $J = 5.9$, NCH_2); 2.84-3.10 м (4H, NCH_2); 3.18 д (2H, $J = 5.8$, NCH_2); 3.26 дд (1H, $J = 5.8, 1.4$, OH); 4.51 с (1H, NCHN); 4.66 с (1H, CHON), 5.60 ш.с (2H, NH_2); 6.42 – 6.48 м (2H, =CH); 6.84 т (1H, $J = 7.1$, =CH); 7.21 д (1H, $J = 5.9$, =CH). Найдено, %: С 70.45; Н 8.54; N 15.30. $C_{16}H_{23}N_3O$. Вычислено, %: С 70.32; Н 8.46; N 15.38.

2-(3'-Аминофенил)-6-гидрокси-5,7-диэтил-1,3-диазаадамантан (10). Выход 1.8 г (60%), R_f 0.67, т.пл. $215-216^\circ\text{C}$ (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1620 (C=C), 3021 (OH), 3225, 3340, 3420, 3475 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.76 дд (3H, $J = 7.8, 1.4$, CH_3); 0.94 дд (3H, $J = 7.8, 1.4$, CH_3); 1.06-1.9 м (2H, CH_2); 1.38-1.45 м (2H, CH_2); 1.65 ш. д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 3.18 ш. д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 3.24 ш. д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 3.38 ш. д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 3.46 с (1H, OH); 4.28 с (2H, NCHN); 4.64 с (1H, CHON), 5.61 ш.с (2H, NH_2); 6.40 – 6.45 м (2H, =CH); 6.86 т (1H, $J = 7.1$, =CH); 7.22 д (1H, $J = 5.9$, =CH). Найдено, %: С 71.88; Н 8.71; N 13.86. $C_{18}H_{26}N_3O$. Вычислено, %: С 71.76; Н 8.63; N 13.95.

2-(3'-Аминофенил)-6-гидрокси-5,7-дифенил-1,3-диазаадамантан (11). Выход 2.5 г (63%), R_f 0.76, т.пл. $256-258^\circ\text{C}$ (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1620 (C=C), 3020 (OH), 3220, 3340, 3340, 3470 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 3.10-3.26 м (2H), 3.27- 3.41 м (2H), 3.46-3.64 м (3H) и 4.04 дд (1H, $J = 12.4$, 2.8, $4 \times \text{NCH}_2$); 4.03 д (1H, $J = 5.6$); 4.42 уш.д (1H, $J = 5.6$, CHON); 4.43 уш.с (2H, NH_2); 4.88 с (1H, NCHN); 6.43 уш.д (1H, $J = 7.7$); 6.82 уш.д (1H, $J = 7.7$); 6.90 с (1H, =CH); 6.98 т (1H, $J = 7.7$); 7.05-7.12 м (1H); 7.14-7.25 м (5H); 7.28- 7.35 м (2H) и 7.38- 7.43 (2H, Аром.). Найдено, %: С 78.65; Н 6.88; N 10.50. $C_{26}H_{27}N_3O$. Вычислено, %: С 78.58; Н 6.80; N 10.57.

2-(4'-Аминофенил)-6-оксо-2,5,7-триметил-1,3-диазаадамантан (12). Выход 1.8 г (63%), R_f 0.63, т.пл. $150-151^\circ\text{C}$ (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1610 (C=C), 1710 (C=O). 3210, 3360, 3480 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.62 с (3H, CH_3); 0.84 с (3H, CH_3); 1.59 с (3H, CH_3); 2.61 д (2H, $J = 7.8$, NCH_2); 2.82 д (2H, $J = 7.8$, NCH_2); 3.48 дд (2H, $J = 12.8$, 1.4, NCH_2); 4.01 дд (2H, $J = 12.5$, 1.4, NCH_2); 4.46 уш.с (2H, NH_2); 6.56 д (2H, $J = 5.9$, =CH); 7.21 д (2H, $J = 5.9$, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.5, 15.7, 28.7, 43.8, 43.9, 59.4, 59.5, 60.8, 60.9, 75.9, 113.7, 113.8, 125.9, 126.1, 132.3, 146.1, 209.6. Найдено, %: С 71.64; Н 8.14; N 14.67. $C_{17}H_{23}N_3O$. Вычислено, %: С 71.57; Н 8.07; N 14.73.

2-(3'-Аминофенил)-6-оксо-2,5,7-триметил-1,3-диазаадамантан

(13). Выход 1.7 г (60%), R_f 0.60, т.пл. 212-213°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1617 (C=C), 1690 (C=O). 3243, 3346, 3434 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $G\tau$: 0.62 с (3H, CH_3); 0.86 с (3H, CH_3); 1.62 с (3H, CH_3); 2.65- 2.76 м (2H, NCH_2); 2.81-2.90 м (2H, NCH_2); 3.45-3.53 м (2H, NCH_2); 3.76- 3.86 м (2H, NCH_2); 4.42 уш.с (2H, NH_2); 6.41 д (2H, $J = 5.9$, =CH); 6.80 д (2H, $J = 5.8$, =CH); 6.85 с (1H, =CH); 6.90 - 6.98 м (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.5, 15.7, 26.5, 43.7, 43.9, 59.3, 59.4, 61.1, 61.2, 76.2, 113.3, 112.3, 113.7, 126.4, 145.5, 147.8, 209.7. Найдено, %: C 71.50; H 8.15; N 14.66. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 71.57; H 8.07; N 14.73.

2-(4'-Аминофенил)-5-бутил-2,7-диметил-6-оксо-1,3-

диазаадамантан (14). Выход 2.1 г (64%), R_f 0.65, т.пл. 150-151°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1616 (C=C), 1693 (C=O). 3240, 3435 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $G\tau$: 0.62 с (2,4H) и 0.86 с (0.6H, CH_3); 0.84 т (0.6H, $J = 7.3$) и 0.90-0.96 м (2.4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.04-1.09 м (0.6H) и 1.19-1.41 м (5.4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.58 с (2.4H) и 1.59 с (0.6H, CH_3); 2.65 уш.д (1.6H, $J = 13.2$); и 2.70 уш.д (0.4H, $J = 13.2$, NH_2); 2.84 уш.д (0.4H, $J = 13.2$) и 2.86 уш.д (1.6H, $J = 13.2$, NCH_2); 3.45- 3.53 м (2H, NCH_2); 3.76-3.87 м (2H, NCH_2); 4.45 уш.с (2H, NH_2); 6.51- 6.56 м (2H) и 7.20-7.25 м (2H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 80% 13.5, 15.5, 23.1, 30.4, 43.9, 46.2, 57.6, 61.0, 76.0; 113.8, 126.1, 132.3, 146.1, 209.5. 20% 13.4, 15.7, 22.9, 24.3, 44.0, 59.3, 59.4, 76.1, 113.8, 126.1, 132.3, 146.1, 209.5. Найдено, %: C 73.46; H 8.97; N 12.69. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 73.39; H 8.86; N 12.84.

2-(3'-Аминофенил)-2,5,7-триметил-1,3-диазаадамантан (15).

Выход 1.8 г (66%), R_f 0.78, т.пл. 181-182°C (гексан). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 (C=C), 1680 (C=O). 3240, 3430 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $G\tau$: 0.42 с (3H, CH_3); 0.68 с (3H, CH_3); 1.38 с (2H, CH_2); 1.42 с (3H, CH_3); 2.34-2.42 м (2H, NCH_2); 2.58-2.62 м (2H, NCH_2); 3.16 дд (2H, $J = 7.9$, 3.4, NCH_2); 3.42 уш.д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 4.28 с (2H, NH_2); 6.36 д (1H, $J = 5.8$, =CH); 6.78 д (1H, $J = 5.9$, =CH); 6.81 с (1H, =CH); 6.88 дд (1H, $J = 3.4$, 1.2, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.6, 15.7, 26.6, 43.6, 43.8, 59.3, 59.5, 61.1, 61.3, 76.2, 111.4, 112.3, 113.7, 126.4, 145.6, 147.7, 209.8. Найдено, %: C 75.28; H 9.15; N 15.57. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3$. Вычислено, %: C 75.32; H 9.09; N 15.49.

2-(3'-Аминофенил)-6-гидрокси-2,5,7-триметил-1,3-

диазаадамантан (16). Выход 1.7 г (60%), R_f 0.66, т.пл. 201-202°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1624 (C=C), 3209 (OH), 3339, 3477 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $G\tau$: 0.45 с (3H, CH_3); 0.69 с (3H, CH_3); 1.43 с (3H, CH_3); 2.40 дт (1H, $J = 13.2$, 2.9, NCH_2); 2.59 дд (1H, $J = 13.9$, 3.9, NCH_2); 2.76-2.88 м (2H, NCH_2); 3.03-3.10 м (3H, NCH_2 , CHOH); 3.13 дт (1H, NCH_2); 3.45 дт (1H, $J = 13.7$, 3.0, NCH_2); 4.27-4.37 м (3H, OH и NH_2); 6.34 - 6.39 м (1H, =CH); 6.76 уш.д (1H, $J = 7.8$, =CH); 6.83 уш.с

(1H, =CH); 6.92 тд (1H, $J = 7.8, 3.3$ =CH). Найдено, %: С 71.15; Н 8.80; N 14.56. $C_{17}H_{25}N_3O$. Вычислено, %: С 71.08; Н 8.71; N 14.63.

Общая методика получения (17-25). К раствору 5 ммоль 2-аминофенил-5,7-диалкил-6-оксо(гидрокси)-1,3-диазаадамантана (3-11) в 150 мл абсолютного толуола прибавляют 5 ммоль соответствующего альдегида, 0.002 г *n*-толуолсульфокислоты, смесь кипятят в колбе с водоотделительной насадкой до окончания реакции (10-14 ч, контроль ТСХ). В случае образования осадка его отфильтровывают, промывают абс. толуолом и перекристаллизовывают. При отсутствии осадка толуол удаляют при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают.

5,7-Диметил-6-оксо-2-фенил-4'-(4''-хлорфенилметилимину)-1,3-диазаадамантан (17). Выход 2.2 г (56%), R_f 0.7, т.пл. 215-217°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1586 (-N=CH), 1615 (C=C_{аром}), 1698 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.68 уш.с (3H, CH₃); 0.86 с (3H, CH₃); 2.76 уш.д (2H, $J = 13.8$, NCH₂); 3.22 дд (4H, $J = 12.8, 5.8, 2 \times$ NCH₂); 3.48 уш.д (2H, $J = 13.9$, NCH₂); 5.18 уш.с (1H, NCHN); 7.21 д (2H, $J = 5.9$, =CH); 7.45 д (2H, $J = 12.8$, =CH); 7.62 д (2H, $J = 13.9$, =CH); 7.90 д (2H, $J = 13.9$, =CH); 8.56 с (1H, -N=CH). Найдено, %: С 70.22; Н 6.18; N 10.58, Cl 9.11. $C_{23}H_{24}N_3ClO$. Вычислено, %: С 70.14; Н 6.10; N 10.67; Cl 9.02.

5,7-Дипропил-6-оксо-2-фенил-4'-(4''-хлорфенилметилимину)-1,3-диазаадамантан (18). Выход 2.4 г (54%), R_f 0.73, т.пл. 223°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1580 (-N=CH), 1620 (C=C_{аром}), 1696 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.78-0.86 м (3H, CH₃); 0.98 уш.с (3H, CH₃); 1.12 уш.с (4H, CH₂CH₂); 1.32 уш.д (4H, $J = 13.5$, CH₂CH₂); 2.76 д (2H, $J = 13.8$, NCH₂); 3.24 дд (4H, $J = 12.5, 5.9, 2 \times$ NCH₂); 3.51 д (2H, $J = 12.5$, NCH₂); 5.16 с (NCHN); 7.18-7.26 м (2H, =CH); 7.46-7.62 м (4H, =CH); 7.88 дд (2H, $J = 8.1, 1.4$, =CH); 8.58 с (1H, -N=CH). Найдено, %: С 72.17; Н 7.18; N 9.38, Cl 8.07. $C_{27}H_{32}N_3ClO$. Вычислено, %: С 72.08; Н 7.11; N 9.30; Cl 7.15.

5,7-Диметил-6-оксо-2-фенил-[4'-(8''-гидрокси)-4''-хинолилметилимину]-1,3-диазаадамантан (19). Выход 2.2 г (56%), R_f 0.75, т.пл. 270-271°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1615 (C=C), 1659 (-N=CH), 1689 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.69 с (3H, CH₃); 0.92 с (3H, CH₃); 2.76 уш.д (2H, NCH₂); 3.19-3.31 м (4H, NCH₂); 3.48-3.54 м (2H, NCH₂); 5.16 с (1H, NCHN); 7.17 д (1H, $J = 8.1$, =CH); 7.24-7.29 м (2H, =CH); 7.60- 7.65 м (2H, =CH); 7.63 дд (2H, $J = 8.7, 4.1$, =CH); 7.94 д (1H, $J = 8.1$, =CH); 8.85 с (1H, -N=CH); 8.89 дд (1H, $J = 4.1, 1.6$, =CH); 9.98 дд (1H, $J = 8.7, 1.6$, =CH). Сигнал ОН группы сильно уширен. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.5, 15.9, 44.7, 45.2, 58.85, 66.6, 77.6, 77.7, 109.6, 120.5, 121.9, 122.5, 126.7, 127.1, 127.2, 134.4, 134.5, 134.6, 134.7, 138.1,

147.4, 151.1, 153.4, 155.8, 159.7, 209.9. Найдено, %: С 73.31; Н 6.17; N 13.20. $C_{26}H_{26}N_4O_2$. Вычислено, %: С 73.23; Н 6.10; N 13.14.

5,7-Диэтил-6-оксо-2-фенил-4'-[(2''-морфолил)-3''-

хинолилметилимино]-1,3-диазаадамantan (20). Выход 2.9 г (56%), R_f 0.75, т.пл. 171-172°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1586 (-N=CH), 1615 (C=C), 1689 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.75 т (3H, $J = 7.5$, CH_3); 0.94 т (3H, $J = 7.5$, CH_3); 1.20 к (2H, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 1.44 к (2H, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 2.80 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.20-3.30 м (4H, $2 \times NCH_2$); 3.39-3.44 м (4H, $(CH_2)_{2\text{морф}}$); 3.50 уш.д (2H, $J = 12.6$, NCH_2); 3.83-3.88 м (4H, $O(CH_2)_2$); 5.14 с (1H, $NCHN$); 7.22-7.27 м (2H, =CH); 7.39 ддд (1H, $J = 8.7, 6.9, 1.0$, =CH); 7.64-7.69 м (2H, =CH); 7.79 уш.д (1H, $J = 8.3$, =CH); 7.86 дд (1H, $J = 8.1, 1.6$, =CH); 8.70 с (1H, =CH); 8.77 с (1H, -N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.7, 7.2, 8.7, 23.0, 23.4, 47.0, 47.6, 51.0, 57.0, 64.5, 65.8, 78.1, 120.5, 120.6, 121.9, 122.0, 124.1, 124.3, 124.5, 127.1, 127.2, 127.4, 127.5, 127.9, 129.9, 135.7, 134.4, 147.3, , 150.2, 155.9, 159.1, 209.7. Найдено, %: С 73.49; Н 7.13; N 13.27. $C_{32}H_{37}N_5O_2$. Вычислено, %: С 73.40; Н 7.07; N 13.38.

5-Метил-6-оксо-7-пропил-2-фенил-3'[3''(2''-пиперидил-6''-

метокси)-хинолилметилимино]- 1,3-диазаадамantan: (21a). Выход 3.2 г (58%), R_f 0.8, т.пл. 240-241°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1599 (C=C), 1614 (-N=CH), 1693 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.68 с (1.5H) и 0.91 с (1.5H, CH_3); 0.80-0.86 м (1.5H) и 0.95-1.00 м (1.5H, $CH_2CH_2CH_3$); 1.07-1.21 м (2H) и 1.32-1.39 м (2H, $CH_2CH_2CH_3$); 1.65-1.82 м (6H, $3 \times CH_{2\text{пиперидин}}$); 2.73-2.84 м (2H, NCH_2); 3.18- 3.38 м (8H, $4 \times NCH_2$); 3.46-3.56 м (2H, NCH_2); 3.94 с (3H, OCH_3); 5.15 с (0.5H) и 5.16 с (0.5H, $NCHN$); 6.97 дд (1H, $J = 8.9, 2.5$, =CH); 7.10- 7.14 м (2H, =CH); 7.4 т (1H, $J = 7.9$, =CH); 7.45-7.49 м (2H, =CH); 7.69 д (1H, $J = 8.9$, =CH); 8.59 с (1H, =CH); 8.66 с (1H, -N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.7, 15.3, 15.5, 15.7, 24.1, 25.4, 32.8, 33.2, 44.8, 45.2, 47.1, 47.6, 51.8, 54.6, 57.4, 59.0, 64.8, 66.6, 77.9, 95.5, 105.9, 116.5, 119.1, 119.2, 119.6, 123.8, 128.6, 136.3, 149.4, 152.2, 156.8, 160.6, 161.1, 209.8. Найдено, %: С 74.12; Н 7.51; N 12.60. $C_{34}H_{41}N_5O_2$. Вычислено, %: С 74.04; Н 7.44; N 12.70.

(21b). Выход 1.3 г (30%), R_f 0.8 и 0.75, т.пл. 185-186°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1598 (C=C), 1615 (-N=CH), 1698 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.68 с (3H, CH_3); 0.95-1.00 м (3H, $CH_2CH_2CH_3$); 1.31- 1.40 м (4H, $CH_2CH_2CH_3$); 1.64-1.82 м (6H, $3 \times CH_{2\text{пипер.}}$); 2.76 уш.д (2H, $J = 13.1$, NCH_2); 3.21-3.32 м (4H, $2 \times NCH_2$); 3.33-3.38 м (4H, $2 \times CH_{2\text{пипер.}}$); 3.52 уш.д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 3.94 с (3H, OCH_3); 5.15 с (1H, $NCHN$); 6.97 дд (1H, $J = 8.8, 2.5$, =CH); 7.10- 7.14 м (2H, =CH); 7.40 т (1H, $J = 7.8$, =CH); 7.45-7.49 м (2H, =CH); 7.69 д (1H, $J = 8.8$, =CH); 8.59 с (1H, =CH); 8.65 с (1H, -N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.7, 15.7, 15.9, 24.1, 25.4, 32.8, 32.9, 45.2, 47.2, 51.8, 52.1, 54.7, 59.0, 64.9, 77.9, 105.9, 116.5, 119.2, 119.3, 119.6, 123.8, 128.7, 128.9, 136.8, 138.9, 149.4, 152.1, 156.8,

160.6, 161.1, 209.8. Найдено, %: С 74.13; Н 7.52; N 12.61. $C_{34}H_{41}N_5O_2$. Вычислено, %: С 74.04; Н 7.44; N 12.70.

5-Метил-6-оксо-7-пропил-2-фенил-3'[3''(2''-хлор-6''-метокси)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамantan (22). Выход 2.7 г (54%), R_f 0.80, т.пл. 239-240°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1578 (C=C), 1623 (-N=CH), 1691 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.84 уш.т (3H, $J = 6.6$, CH_3); 0.92 уш.с (3H, CH_3); 1.06-1.21 м (4H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.80 уш.д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 3.17-3.31 м (4H, $2 \times NCH_2$); 3.50 уш. д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 3.96 с (3H, OCH_3); 7.27-7.32 м (2H, =CH); 7.41-7.46 м (2H, =CH); 7.64-7.69 м (2H, =CH); 7.84-7.89 м (1H, =CH); 8.97 с (1H, =CH); 9.01 с (1H, -N=CH). Найдено, %: С 69.31; Н 6.23; N 11.22, Cl 7.12. $C_{29}H_{31}N_4ClO_2$. Вычислено, %: С 69.25; Н 6.16; N 11.14; Cl 7.06.

5-Метил-6-оксо-7-пропил-2-фенил-3'[3''(2''-оксо)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамantan (23). Выход 2.5 г (54%), R_f 0.75, т.пл. 270-271°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1557 (C=C), 1659 (-N=CH), 1700 (C=O), 3150 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.67 с (2.2H) и 0.90 с (0.8H, CH_3); 0.81-0.85 м (0.8H) и 0.95-1.00 м (2.2H, $CH_2CH_2CH_3$); 1.06-1.19 м (1H) и 1.31- 1.39 м (3H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.74 уш.д (1.5H, $J = 12.8$, NCH_2) и 2.78 уш.д (0.5H, $J = 12.8$, NCH_2); 3.17- 3.30 м (4H, $2 \times NCH_2$); 3.45-3.55 м (2H, NCH_2); 5.13 с (0.75H) и 5.14 с (0.25H, $NCHN$); 7.08- 7.19 м (2H, =CH); 7.23-7.28 м (2H, =CH); 7.37 уш.д (1H, $J = 8.2$, =CH); 7.48 ддд (1H, $J = 8.2$, 7.1, 1.3, =CH); 7.59-7.64 м (2H, =CH); 7.70 дд (1H, $J = 8.0$, 1.2, =CH); 8.62 с (1H, =CH); 8.86 с (1H, -N=CH); 12.03 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.9, 15.7, 15.9, 32.8, 45.3, 47.1, 58.9, 64.6, 64.8, 66.6, 77.8, 115.2, 118.7, 120.6, 120.7, 121.5, 126.5, 127.2, 127.4, 128.6, 130.7, 135.5, 136.8, 139.8, 150.5, 154.6, 161.3, 209.1. Найдено, %: С 74.09; Н 6.68; N 12.26. $C_{28}H_{30}N_4O_2$. Вычислено, %: С 74.00; Н 6.60; N 12.33.

5-Бутил-7-метил-6-оксо-2-фенил-3'[3''(2''-хлор-7''-метокси)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамantan (24). Выход 3.0 г (58%), R_f 0.8, т.пл. 225-227°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1580 (C=C), 1617 (-N=CH), 1703 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.68 к (2.4H) и 0.91 с (0.6H, CH_3); 0.86 т (0.6H, $J = 7.1$, $CH_2CH_2CH_3$) и 0.94-0.99 м (2.4H, CH_3 бутил); 1.21-1.46 м (6H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 2.75 уш.д (2H, $J = 13.0$, NCH_2); 3.18-3.29 м (4H, $2 \times NCH_2$); 3.47-3.55 м (2H, NCH_2); 4.00 с (3H, OCH_3); 5.14 с (1H, $NCHN$); 7.25 дд (1H, $J = 8.9$, 2.5, =CH); 7.24-7.29 м (2H, =CH); 7.37 д (1H, $J = 2.5$, =CH); 7.63-7.68 м (2H, =CH); 7.96 д (1H, $J = 8.9$, =CH); 8.94 с (1H, =CH); 8.99 с (1H, -N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.5, 15.9, 23.1, 24.6, 30.2, 45.3, 47.0, 64.9, 77.8, 106.1, 120.2, 120.6, 121.7, 124.4, 127.4, 129.6, 136.0, 136.6, 154.7, 162.2, 209.8. Найдено, %: С 69.80; Н 6.49; N 10.91, Cl 7.12. $C_{30}H_{33}N_4ClO_2$. Вычислено, %: С 69.70; Н 6.38; N 10.84; Cl 7.06.

5,7-Дипропил-6-оксо-2-фенил-4'-(2'-фурилметилимино-5'-нитро)-1,3-диазаадамantan (25). Выход 2.6 г (57%), R_f 0.73, т.пл. 223°C (гексан). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1565 (NO_2 фурил), 1620 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 3165(фуран). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.82 м (3H, CH_3); 0.95-1.05 м (3H, CH_3); 1.08-1.21 м (4H, CH_2CH_2); 1.22-1.41 уш.с (4H, CH_2CH_2); 2.66 уш. д (2H, $J = 13.5$, NCH_2); 3.18- 3.25 м (4H, $2 \times \text{NCH}_2$); 3.51 уш.д (2H, $J = 13.5$, NCH_2); 5.18 с (1H, NCHN); 7.36 дд (3H, $J = 7.8$, 1.2, $=\text{CH}$); 7.62 дд (3H, $J = 7.9$, 1.2, $=\text{CH}$); 8.61 с (1H, $-\text{N}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 14.4, 14.6, 15.3, 15.7, 32.8, 33.1, 47.2, 47.3, 47.7, 57.2, 64.6, 64.8, 77.1, 112.8, 115.5, 121.0, 121.1, 127.1, 127.4, 137.2, 146.2, 146.5, 148.5, 152.8, 209.6. Найдено, %: С 66.75; Н 6.72; N 12.38. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.66; Н 6.66; N 12.44.

5,7-ԴԻՊՐՈՊԻԼ-2-ՓԵՆԻԼԱՄԻՆՈ-1,3-ԴԻԱԶԱԴԱՄԱՆՏԱՆՆԵՐԻ ԵՎ ՀԱՄԱՊԱՏԱՍԽԱՆ ԱԶՈՄԵԹԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ա. Դ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Բ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Մ. Վ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ և Ս. Լ. ԿՈՇԱՐՈՎ

9-Հիդրօքսի-, 9-օքսո-, 9-մեթիլեն-1,5-դիալկիլ-3,7-դիազաբիցլո/3.3.1/նո-նանների և օրթո-, մետա-, պարա-նիտրոբենզալդեհիդների և նիտրոացետոֆենոնների կոնդենսմամբ սինթեզվել են 2-տեղակալված-1,3-դիազաադամանտանների նիտրոածանցյալների շարք: Վերջիններս վերականգնելով հիդրազին հիդրատով Ni/Re-ի ներկայությամբ ստացվել են համապատասխան ամինոմիացություններ: Ստացված ամինոդիազաադամանտանների և տեղակալված բենզալդեհիդների, խինոլիլալդեհիդների և նիտրոֆուրֆուրոլի փոխազդեցությամբ սինթեզվել են նոր ազոմեթիններ (Շիֆֆի հիմքեր):

SYNTHESIS OF 5,7-DIALKYL-2-AMINOPHENYL-1,3-DIAZAADAMANTANES AND AZOMETHINES ON THEIR BASIS

A. D. HARUTYUNYAN, K. A. GEVORKYAN, M. V. GALSTYAN and S. L. KOCHAROV

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: galstyan.mariam91@mail.ru

The series of 2-substituted 1,3-diazaadamantanes was synthesized by condensation of 1,5-dialkyl-9-hydroxy, 1,5-dialkyl-9-oxo, 1,5-dialkyl-9-methylene-3,7-diazabicyclo/3.3.1/nonanes with nitrobenzaldehydes and nitroacetophenones in good yields. The obtained nitrodiazaadamantanes were then hydrogenated with hydrazine hydrate in boiling absolute ethanol in the presence of Ni/Re. The synthesized amines were further condensed with various benzaldehydes, nitrofurylaldehyde, substituted quinolinaldehydes. As a result, new azomethines (Shiff's bases) were obtained, in which the azomethine fragment is not linked immediately with the diazaadamantane ring. All these azomethines will be examined for bioscreening.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Спасов А.А., Хамедова Т.В., Бугаева Л.И., Мирзоева И.С.* // Хим-фарм ж., 2000, т.34, №1, с. 57.
- [2] *Агаджанян Ц.Е., Арутюнян А.Д., Саакян Г.С.* // ХГС., 1992, №8, с. 1098.
- [3] *Арутюнян Г.Л., Арутюнян А.Д., Геворгян К.А., Пароникян Н.В., Степанян Г.М., Минасян Н.С.* // Хим-фарм. ж., 2018, т.52, №5, с.37.
- [4] *Арутюнян Г.Л., Геворгян К.А., Арутюнян А.Д., Гаспарян С.П.* // ХГС, 2012, № 11, с.1786.
- [5] *Арутюнян Г.Л., Геворгян К.А.* Актуальные проблемы химической науки Армении. Сборник тезисов и докладов, 2008, с .44.