

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛИЭДРИЧЕСКИХ
 СОЕДИНЕНИЙ

II. СИНТЕЗ 5,7-ДИМЕТИЛ-1,3-ДИАЗААДАМАНТАН-6-ОНА И -6-ОЛА И ИХ
 ПРЕВРАЩЕНИЕ В 3,7-ДИАЦИЛ(ДИКАРБОАЛКОКСИ, ДИАРИЛСУЛЬФОНИЛ)-
 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО/3,3,1/НОНАНЫ

Ц. Е. АГАДЖАНЯН и Г. Л. АРУТЮНЯН

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

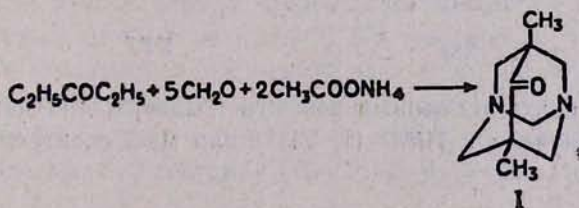
Поступило 26 I 1981

Реакцией диэтилкетона с уксуснокислым аммонием и формальдегидом синтези-
 рован 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-он (I). Последний под действием хлорангид-
 ридов карбоновых и сульфокислот, а также эфиров хлоругольной кислоты превращен
 в 1,5-диметил-3,7-диацил(дикарбоалкокси, диарилсульфонил)-3,7-диазабицикло/3,3,1/
 нонан-9-оны. I восстановлен алюмогидридом лития (АГЛ) до соответствующего спирта
 и далее под действием этилового эфира хлоругольной кислоты превращен в 1,5-дими-
 тил-3,7-дикарбоэтокси-3,7-диазабицикло/3,3,1/нонан-9-ол.

Табл. 2, библиографические ссылки 11.

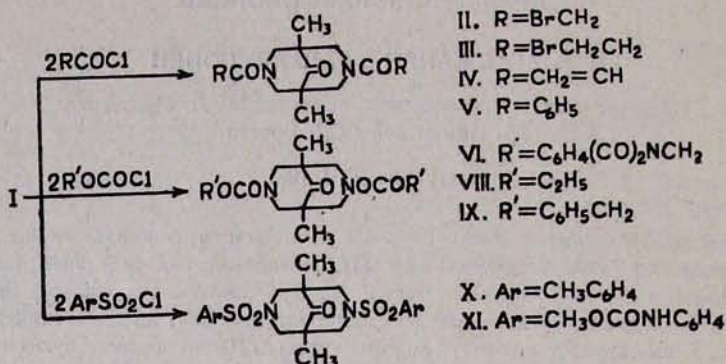
Производные 1,3-диазаадаманта и генетически связанные с ними
 3,7-диазабицикло/3,3,1/нонаны обладают разнообразным физиологиче-
 ским действием [1—3], однако они труднодоступны в связи с трудно-
 емкостью синтезов и потому широкое изучение их фармакологических
 свойств затруднено. Заслуживал внимания удобный по своей простоте
 способ получения 5,7-диарилзамещенных 1,3-диазаадамantan-6-она
 взаимодействием ароматических кетонов с формальдегидом и уксусно-
 кислым аммонием [4—8]. В литературе отсутствуют указания о прове-
 дении данной реакции с алифатическими кетонами.

С целью получения 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она (I) в ка-
 честве кетонного компонента в указанной реакции мы использовали ди-
 этилкетон. Нам удалось разработать условия проведения реакции, вы-
 деления и очистки I.



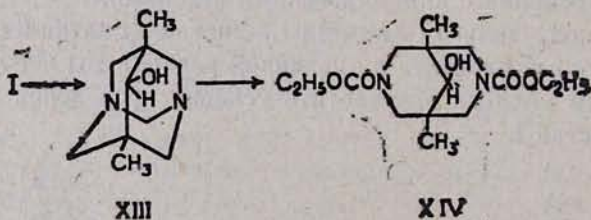
Попытки осуществить аналогичную реакцию с ацетоном и метилэтилкетонем не увенчались успехом.

5,7-Диметил-1,3-диазаадамантан-6-он взаимодействием с хлорангиридами карбоновых (бромуксусная, β -бромпропионовая, акриловая, бензойная кислоты, фталилглицин) и сульфокислот (*n*-толуолсульфокислота, *n*-карбметоксисульфаниловая кислота), а также с эфирами хлоругольной кислоты (карбэтоксихлорид, карбобензоксихлорид), аналогично 5,7-диарилзамещенным 1,3-диазаадамантан-6-онам [9—11], был превращен в соответствующие 1,5-диметил-3,7-дизабицикло/3,3,1/нонан-9-оны, содержащие ацильные (II—VI), карбалкоксильные (VIII, IX) или арилсульфонильные (X, XI) группы у азотов в 3 и 7 положениях.



Удалением фталильных групп гидразиолизом получен 1,5-диметил-3,7-дизабицикло/3,3,1/нонан-9-он, ацилированный в 3 и 7 положениях глицином, со свободной аминогруппой (VII, табл. 1). Удалением карбонметоксигрупп щелочным гидролизом синтезирован 1,5-диметил-3,7-дизабицикло/3,3,1/нонан-9-он, содержащий в 3 и 7 положениях остаток сульфаниловой кислоты XII (табл. 2).

Восстановление кетонной группы I АГЛ привело к 5,7-диметил-1,3-дизаадамантан-6-олу (XIII), который действием этилового эфира хлоругольной кислоты превращен в 1,5-диметил-3,7-дикарбэтокси-3,7-дизабицикло/3,3,1/нонан-9-ол (XIV).



Строение синтезированных веществ подтверждено данными ИК, а в некоторых случаях и ПМР (I, VIII) или масс-спектров (I, IV, VIII, XIII, XIV).

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты в вазелиновом масле на спектрометре UR-20, ПМР спектры—на приборе «Varian T-60» с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС, масс-спектры—на МХ-1303 с прямым вводом образца в ионный источник.

5,7-Диметил-1,3-диазаадамантан-6-он (I). К горячему раствору 8,6 г (0,1 моля) диэтилкетона и 18 г (0,23 моля) сухого ацетата аммония в 35 мл абс. этанола прибавляют 15 г (0,5 моля) параформальдегида и нагревают 5 ч. Перегоняют растворитель и остаток подвергают непрерывной экстракции в течение 8 ч эфиром в жидкостном экстракторе. В эфирный слой после сушки над сульфатом натрия пропускают сухой HCl в течение 10 мин. Сливают эфир, к остатку прибавляют 30 мл изопропанола и нагревают до кипения. После охлаждения нерастворившиеся кристаллы фильтруют, тщательно промывают изопропанолом и перекристаллизовывают из бутанола. Полученный гидрохлорид I (т. пл. 235°) растворяют в воде и подщелачивают раствором NaOH до pH 9. Отгоняют воду, остаток несколько раз протирают бензолом и бензольный раствор упаривают. Получают 3,6 г (19,5%) I, т. пл. 131—132°. Найдено %: С 66,10; Н 9,15; N 16,00. C₁₀H₁₆N₂O. Вычислено %: С 66,67; Н 8,89; N 15,56. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1710 (C=O). Масс-спектр: M⁺ = 180. ПМР спектр (CCl₄), δ , м. д.: 0,8 с (6H, 2CH₃), 2,9 д (4H_{ax}, 4NCH₂), 3,1 д (4H_{eq}, 4NCH₂), 3,9 с (2H, NCH₂N).

5,7-Диметил-1,3-диазаадамантан-6-ол (XIII). Смесь 1,5 г (0,04 моля) АГЛ и 100 мл сухого эфира перемешивают 2—3 ч при 35°. Продолжая нагревание, в течение 2 ч прибавляют по каплям раствор 1,8 г (0,01 моля) I в 20 мл эфира и перемешивают еще 1—2 ч. После охлаждения смеси (0—5°) по каплям прибавляют 10—15 мл воды и отделяют эфирный слой. Водный кипятят с бензолом и сливают горячий слой бензола. Эту операцию повторяют еще 2—3 раза. При охлаждении из бензола получают 1,5 г (83,3%) XIII, т. пл. 196—197° (из бензола). Найдено %: С 66,70; Н 10,30; N 16,01. C₁₀H₁₈N₂O. Вычислено %: С 66,43; Н 9,89; N 15,44. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3180 (ОН). Масс-спектр: M⁺ = 182.

1,5-Диметил-3,7-диацил(дикарбоалкокси, диарилсульфонил)-3,7-диазабихло[3,3,1]нонаны (II—XII, XIV). а. К смеси 0,0125 моля NaHCO₃ и 0,005 моля I или XIII при перемешивании прибавляют по каплям в течение 20—30 мин раствор 0,012 моля этилового или бензильного эфира хлоругольной кислоты, хлорангидрида бензойной, бромуксусной, *п*-толуолсульфоокислот или 0,04 моля хлорангидрида акриловой кислоты (содержащей немного гидрохинона) в объеме диоксана, достаточном для растворения хлорангидрида. Перемешивают еще 1—2 ч. Выпавший осадок фильтруют, промывают водой, 5% раствором NaHCO₃, снова водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола (в случае этилового эфира хлоругольной кислоты реакцию смесь экстрагируют бензолом, бензольный раствор сушат над Na₂SO₄ и упаривают, остаток перекристаллизовывают из гексана) (II, IV, V, VIII—X, XIV, табл. 2). ИК

спектр, ν , см^{-1} : II, IV, V. 1660 (C=O амид), 1750 (C=O кетон); VIII, IX. 1690—1710 (C=O уретан.), 1730—1740 (C=O кетон.); X. 1730 (C=O); XIV. 1720 (C=O), 3410—3440 (ОН). Молекулярные веса IV, VIII и XIV, определенные масс-спектрометрически, соответствуют вычисленным значениям. П.МР спектр (CD_3OD), VIII ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$), δ , м. д.: 1,4 с (6H, 2CH_3), 1,7 т (6H, 2CH_3), 3,5 д (4Нах, 4NCH_2), 4,6 кв (4H, 2CH_2), 4,9 д (4Неq, 4NCH_2).

б. Смесь 0,9 г (0,005 моля) I и 3,4 г (0,02 моля) хлорангидрида β -бромпропионовой кислоты перемешивают 4 ч и нагревают еще 1 ч. После охлаждения прибавляют 7 мл диоксиана и 30 мл воды. Выпавшее вещество отфильтровывают, растворяют в бензоле, кипятят с активированным углем, фильтруют, фильтрат упаривают и остаток перекристаллизовывают из этанола (III, табл. 1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640—1660 (C=O амид.), 1730 (C=O кетон).

Таблица 1

1,5-Диметил-3,7-диацил(дикарбоалкокси)-3,7-дизабцикло,3,3,1/нонан-9-оны (II—IX) и -9-ол (XIV)

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %				Вычислено, %			
			C	H	N	Br, Cl	C	H	N	Br/Cl
II	44	216—217	37,56	4,18	7,30	38,90	38,05	4,39	6,83	39,02
III	48	227—228	40,50	5,51	6,81	36,65	41,01	5,02	6,39	36,53
IV	36	305 (разл.)	65,53	7,43	10,02		65,22	7,24	10,14	
V	92	205—206	72,80	6,20	7,57		73,40	6,38	7,44	
VI	74	198—200	63,92	5,05	10,83		64,20	4,78	10,33	
VII	72	305 (разл.)	43,70	6,25	16,19	19,72	44,20	6,70	15,80	20,10
VIII	71	103—104	57,40	7,22	8,90		57,69	7,69	8,97	
IX	55	160—161	68,68	7,30	6,67		68,81	6,42	6,42	
XIV	41	100—101	58,00	8,80	9,15		57,32	8,28	8,92	

в. К кипящему раствору 0,9 г (0,005 моля) I в 10 мл диоксиана прибавляют в течение 10 мин половину раствора 2,5 г (0,015 моля) хлорангидрида фталилглицина в 20 мл диоксиана. Продолжают нагревание еще 30 мин и нейтрализуют триэтиламином, добавляют в течение 10 мин вторую половину хлорангидрида и снова после 30-минутного нагревания нейтрализуют триэтиламином. После охлаждения фильтруют, осадок промывают водой, 5% раствором Na_2CO_3 и снова водой (VI, табл. 1). Для удаления фталильных групп к раствору 1,1 г (0,002 моля) VI в 15 мл этанола прибавляют 5 мл 1M раствора гидразингидрата в этаноле и кипятят 1 ч. Перегоняют растворитель досуха и остаток несколько раз промывают ацетоном. Прибавляют 13 мл 2N HCl и нагревают 1 ч при 60—70°, охлаждают смесь в течение 30 мин и фильтруют. Фильтрат упаривают, остаток промывают несколько раз этанолом и сушат (VII,

табл. 1). ИК спектр, ν , см^{-1} : VI. 1670 (C=O амид.), 1710 (C=O кетон.), 1750, 1810 (C=O имид); VII. 1660—1670 (C=O амид.), 1725 (C=O кетон.).

г. 0,9 г (0,005 моля) I и 3 г (0,012 моля) хлорангидрида *n*-карбометоксисульфаниловой кислоты в смеси 5 мл пиридина и 12 мл диоксана нагревают 6—7 ч. Упаривают и к остатку прибавляют 20—30 мл воды. Фильтруют, промывают осадок водой, 5% раствором Na_2CO_3 , снова водой и перекристаллизовывают из диоксана (XI, табл. 2). Для удаления карбометоксигрупп к раствору 4,5 г (0,11 моля) NaOH в 30 мл воды и 20 мл диоксана прибавляют 5 г (0,0084 моля) XI и нагревают при 85° 10 ч. Охлаждают и прибавляют 50% раствор уксусной кислоты до pH 5. Отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают водой и сушат (XII, табл. 2). ИК спектр, ν , см^{-1} : XI. 1680 (C=O уретан), 1740 (C=O кетон.). 3350—3370 (NH уретан.); XII. 1740 (C=O), 3380 (NH_2).

Таблица 2

1,5-Диметил-3,7-диарилсульфонил-3,7-дизабицикло/3,3,1/нонан-9-оны (X—XII)

Соединение	Выход, %	Т. пл., $^\circ\text{C}$	Найдено, %				Вычислено, %			
			C	H	N	S	C	H	N	S
X	37	141—142	58,00	6,13	6,31	13,80	57,98	5,88	5,88	13,45
XI	61	300—301	50,60	5,04	9,50	10,39	50,42	5,04	9,41	10,76
XII	88	288—289	51,70	5,70	11,91	13,03	52,27	5,44	11,72	13,39

ՊՈԼԻԷՆԻԿ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ՓՈՆԱՐԿՈՒՄՆԵՐ

II. 5,7-ԴԻՄԵԹԻԼ-1,3-ԴԻԱԶԱԱՒԱՄԱՆՏԱՆ-6-ՈՆԻ Լ-6-ՈՒԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՓՈՆԱՐԿՈՒՄԸ 3,7-ԴԻԱՑԻԼ(ԴԻԿԱՐԲՈՍԱԿՕՐՍԻ, ԴԻԱՐԻԼ-ՍՈՒՖՈՆԻԼ)-3,7-ԴԻԱԶԱՐԻՑԻԿԼՈ/3,3,1/ՆՈՆԱՆՆԵՐԻ

Յ. Ե. ԱՂԱԶԱՆՅԱՆ Ե Պ. Լ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Դիէթիլկետոնի, քացախաթթվական ամոնիումի և ֆորմալդեհիդի փոխազդմամբ ստացվել է 5,7-դիմեթիլ-1,3-դիազաադամանտան-6-ոն և լիթիում-ալյումինումհիդրիդի օգնությամբ վերականգնվել համապատասխան սպիրտի: Վերջիններս մի շարք կարբոնաթթուների և սուլֆոթթուների քլորանհիդրիդների, ինչպես նաև քլորածխաթթվի էսթերների հետ փոխազդելիս վեր են ածվում 3,7-դիարցիլ(դիկարբոսակօրսի, դիարիլսուլֆոնիլ)-3,7-դիազաբիցիկլո/3,3,1/նոնանների:

SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF POLYHEDRIC COMPOUNDS

II. SYNTHESIS OF 5,7-DIMETHYL-1,3-DIAZAADAMANTANE-6-ONE AND -6 OL AND THEIR CONVERSION INTO 3,7-DIACYL(DICARBOALKOXY, DIARYLSULPHONYL)-3,7-DIAZABICYCLO/3,3,1/NONANES

Ts. Ye. AGAJANIAN and G. L. AROUTYUNIAN

5,7-Dimethyl-1,3-diazaadamantane-6-one has been obtained by the interaction of diethylketone, ammonium acetate, and formaldehyde. This was then reduced with lithium aluminum hydride into the corresponding alcohol. The compounds thus obtained reacted with a number of carboxylic and sulphonic acid chlorides, as well as with chlorocarbonic esters to give 3,7-diacyl(dicarboalkoxy, diarylsulphonyl)-3,7-diazabicyclo/3,3,1/nonanes.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. R. L. Vittory, G. Settimj, F. Gatta, N. Sarti, S. Chiavarelli, *Gas. chim. Ital.*, **97**, 1294 (1967).
2. S. Chiavarelli, L. V. Fennov, G. Settimj, L. De Baran, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 1293 (1962).
3. S. Chiavarelli, F. Tofler, D. Misiti, *Ann. Ist. Super. Sanita*, **4**, 157 (1968).
4. H. Stetter, J. Schafer, K. Dieminger, *Chem. Ber.*, **91**, 598 (1958).
5. J. Kutnan, J. Palecek, *Coll.*, **28**, 2260 (1963).
6. H. Stetter, K. Dieminger, E. Rauscher, *Chem. Ber.*, **92**, 2057 (1959).
7. S. Chiavarelli, F. Tofler, R. Mazzeo, L. Gramiccioni, *Farmaco*, **23**(4), 360 (1968).
8. А. И. Кузнецов, П. Ф. Якушев, Б. В. Унковский, *ЖОрХ*, **10**, 841 (1974).
9. G. Settimj, R. L. Vittory, F. Gatta, N. Sarti, S. Chiavarelli, *Gazz. chim. Ital.*, **96**, 604 (1966).
10. S. Chiavarelli, G. Settimj, *Gazz. chim. Ital.*, **88**, 1234 (1958).
11. H. Stetter, J. Schafer, K. Dieminger, *Angew.*, **70**, 52 (1958).