

N,N-ДИ(ПРОП-2-ИН-1-ИЛ)АДАМАНТАН-1-АМИНЫ В 1,3-ДИПОЛЯРНОМ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИИ С АЗИДОСОДЕРЖАЩИМИ ФАРМАКОФОРАМИ

© 2019 г. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко*

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
Северный проезд 1, Черноголовка, 142432 Россия
*e-mail: alaks@ipac.ac.ru

Поступило в Редакцию 8 февраля 2019 г.

После доработки 8 февраля 2019 г.

Принято к печати 14 февраля 2019 г.

Предложен синтетический подход к объединению фармакофорных лигандов аминоадамантил-содержащим спейсером, основанный на медь-катализируемом алкиназидном 1,3-диполярном циклоприсоединении N,N-ди(проп-2-ин-1-ил)адамантан-1-аминов и азидосодержащих производных карбазола, тетрагидрокарбазола, фенотиазина и адамантан-2-амина.

Ключевые слова: N,N-ди(проп-2-ин-1-ил)адамантан-1-амины, карбазол, терагидрокарбазол, фенотиазин, адамантан-2-амин, 1,3-диполярное циклоприсоединение

DOI: 10.1134/S0044460X19080213

Адамантанамины и их производные являются перспективным классом нейротропных препаратов и адаптогенов экстренного действия [1], применяемых в медицинской практике. Известны, например, антипаркинсонический дофаминergicкий препарат адамантан-1-амин (амантадин) **1** [2], NMDA-антагонист 3,5-диметиладамантан-1-амин (мемантин) **2** [3], психостимулятор N-(4-бромфенил)-адамантан-2-амин (бромантан) **3** [4] (схема 1). С этой точки зрения, учитывая мультифакторную природу нейродегенеративных заболеваний [5, 6], производные аминов ряда адамантана, могут рассматриваться как привилегированные структуры,

модификация которых фармакофорными лигандами приведет к созданию новых потенциальных многоцелевых нейропротекторов.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении синтетических возможностей модификации адамантан-1-аминов фармакофорами посредством реакции медь-катализируемого алкиназидного 1,3-диполярного циклоприсоединения. Предложенный нами подход можно также рассматривать как способ объединения фармакофоров адамантан-содержащим спейсером. В качестве фармакофоров в этих превращениях изучены ази-

Схема 1.

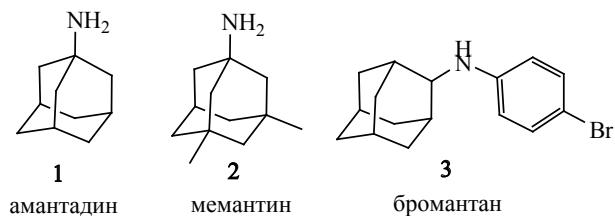
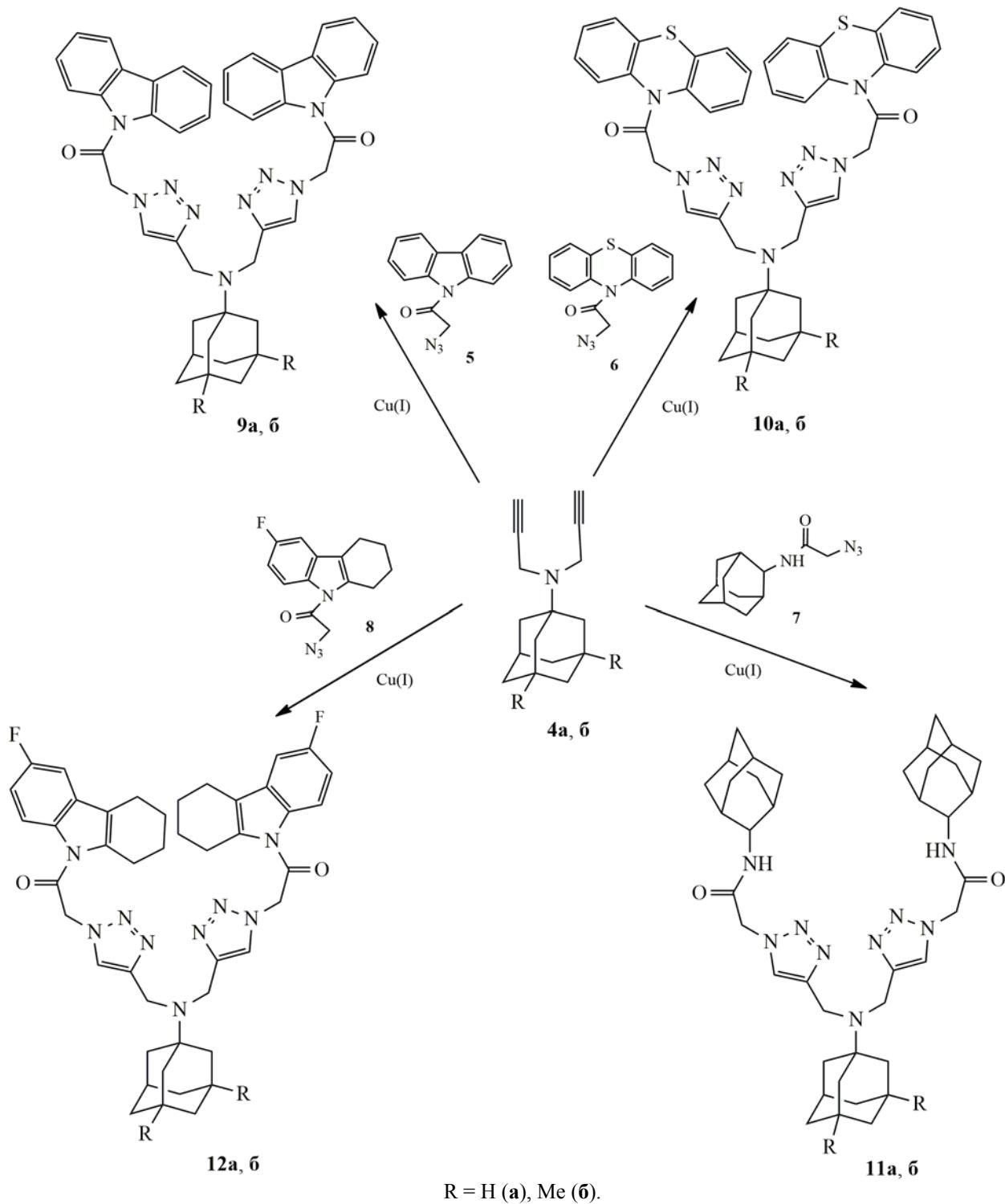


Схема 2.



досодержащие производные биологически активных карбазола [7], тетрагидрокарбазола [8], фенотиазина [9] и 2-аминоадамантана [4].

Показано, что *N,N*-ди(проп-2-ин-1-ил)адамантан-1-амины **4a, 6** в присутствии катализитических количеств Cu(I) взаимодействуют с азидоацета-

мидами **5–8**, практически количественно образуя соответствующие 1,4-замещенные 1,2,3-триазолы **9–12** (схема 2). Реакции осуществляли прибавлением к раствору в метиленхлориде эквимольных количеств *N,N*-ди(пропаргил)адамантан-1-аминов **4a, б** и азидаоацетамидов **5–8** катализитических количеств водных растворов сульфата меди и аскорбата натрия. Реакции протекали при 40°C в течение 3 ч. Целевые бистриазолы **9–12** выделяли и очищали колоночной хроматографией. Выход составил 87–91%.

Состав и строение соединений **9–12** подтверждены данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР. Спектры ЯМР ¹H представляют собой суперпозицию карбазольного, тетрагидрокарбазольного, фенотиазинового, адамантанильного фрагментов молекул и адамантансодержащего бистриазолсодержащего спейсера с характерным синглетным сигналом CH-протона триазольных циклов в области 7.56–7.98 м. д. и сигналов метиленовых протонов спейсера.

Таким образом, предложен оригинальный метод объединения в одну молекулу бистриазоладамантансодержащим спейсером карбазолов, тетрагидрокарбазолов, фенотиазинов и аминоадамантанов, конъюгаты которых представляют интерес для последующего изучения их нейропротекторной активности.

N,N-Ди(проп-2-ин-1-ил)адамантан-1-амины **4a, б** получали по методике [10]. Азидаоацетамиды **5–8** получали азидированием соответствующих хлорацетильных производных по методике [11]. Сульфат меди и аскорбат натрия (Aldrich) использовали без предварительной очистки.

2,2-{4,4-[(Адамантан-1-илазандиил)бис(метилен)]бис(1*H*-1,2,3-триазол-1,4-диил)}бис[1-(9*H*-карбазол-9-ил)этанон] (9а). К раствору 1 ммоль адамантана **4a** в 20 мл хлористого метиlena прибавляли 1 ммоль азода **5**, 0.1 ммоль Cu₂SO₄ в 1 мл воды и 0.1 ммоль аскорбата натрия. Реакционную смесь перемешивали 6 ч, затем промывали 10 мл 1%-ного раствора водного аммиака. Органический слой отделяли. Хлористый метилен упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле (60 меш, элюент – метанол–хлороформ, 1:10). Выход 0.63 г (87%), т. пл. 176–178°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.67 с (6H, C_{Ad}H₂), 1.94 с (6H, C_{Ad}H₂), 2.15 уш. с (3H, C_{Ad}H), 4.13 с (4H,

NCH₂), 5.86 с (4H, N_{cyc}CH₂), 7.10–7.26 м (8H, CH_{Ar}), 7.64–7.75 м (4H, CH_{Ar}), 7.77 с (2H, =CHN), 7.81–7.95 м (4H, CH_{Ar}). Найдено, %: C 72.39; H 5.86; N 17.51. C₄₄H₄₁N₉O₂. Вычислено, %: C 72.61; H 5.68; N 17.32.

2,2-{4,4-[(3,5-Диметиладамантан-1-илазандиил)бис(метилен)]бис(1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил)}бис[1-(9*H*-карбазол-9-ил)этанон] (9б) получали аналогично. Выход 0.66 г (87%), т. пл. 141–143°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.90 с (6H, CH₃), 1.16 с (2H, C_{Ad}H₂), 1.21–1.44 м (4H, C_{Ad}H₂), 1.45–1.97 м (6H, C_{Ad}H₂), 2.22 м (1H, C_{Ad}H), 4.15 уш. с (4H, NCH₂), 5.88 с (4H, N_{cyc}CH₂), 7.13–7.30 м (8H, CH_{Ar}), 7.66–7.81 м (4H, CH_{Ar}), 7.83–7.98 м (6H, =CHN + CH_{Ar}). Найдено, %: C 72.88; H 6.22; N 16.51. C₄₆H₄₅N₉O₂. Вычислено, %: C 73.09; H 6.00; N 16.68.

2,2-{4,4-[(Адамантан-1-илазандиил)-бис(метилен)]бис(1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил)}-бис[1-(10*H*-фенотиазин-10-ил)этанон] (10а) получали аналогично. Выход 0.71 г (90%), т. пл. 201–203°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.60 с (6H, C_{Ad}H₂), 1.78 с (6H, C_{Ad}H₂), 2.06 уш. с (3H, C_{Ad}H), 3.94 с (4H, NCH₂), 5.20 уш. с (4H, N_{cyc}CH₂), 7.18–7.38 м (8H, CH_{Ar}), 7.42–7.58 м (8H, CH_{Ar}), 7.61 с (2H, =CHN). Найдено, %: C 66.71; H 5.42; N 15.11. C₄₄H₄₁N₉O₂S₂. Вычислено, %: C 66.73; H 5.22; N 15.92.

2,2-{4,4-[(3,5-Диметиладамантан-1-илазандиил)бис(метилен)]бис(1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил)}бис[1-(10*H*-фенотиазин-10-ил)этанон] (10а) получали аналогично. Выход 0.73 г (89%), т. пл. 183–184°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.84 с (6H, CH₃), 1.10 с (2H, C_{Ad}H₂), 1.17–1.39 м (4H, C_{Ad}H₂), 1.40–1.82 м (6H, C_{Ad}H₂), 2.15 м (1H, C_{Ad}H), 4.02 уш. с (4H, NCH₂), 5.23 уш. с (4H, N_{cyc}CH₂), 7.14–7.38 м (8H, CH_{Ar}), 7.40–7.54 м (8H, CH_{Ar}), 7.56 с (2H, =CHN). Найдено, %: C 67.61; H 5.32; N 15.21. C₄₆H₄₅N₉O₂S₂. Вычислено, %: C 67.37; H 5.53; N 15.37.

2,2-{4,4-[(Адамантан-1-илазандиил)бис(метилен)]бис(1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил)}бис[N-(адамантан-2-ил)ацетамид] (11а) получали аналогично. Выход 0.61 г (88%), т. пл. 162–163°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.24–2.00 м (42H, C_{Ad}H₂), 2.09 уш. с (3H, C_{Ad}H), 4.04 уш. с (4H, NCH₂), 5.08 с (4H, N_{cyc}CH₂), 6.72 с (1H, NH), 6.76 с (1H, NH),

7.80 с (2H, =CHN). Найдено, %: C 69.51; H 8.43; N 18.29. $C_{40}H_{57}N_9O_2$. Вычислено, %: C 69.03; H 8.26; N 18.11.

2,2-{4,4-[(3,5-Диметиладамантан-1-илазандиил)бис(метилен)]бис(1Н-1,2,3-триазол-4,1-диил)}бис[N-(адамантан-2-ил)ацетамид] (11б) получали аналогично. Выход 0.64 г (87%), т. пл. 162–163°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 0.86 с (6H, CH_3), 1.13 с (2H, $C_{Ad}H_2$), 1.30 с (4H, $C_{Ad}H_2$), 1.44–2.04 м (36H, $C_{Ad}H_2$), 2.15 с (1H, $C_{Ad}H$), 4.06 уш. с (4H, NCH_2), 5.07 с (4H, $N_{cyc}CH_2$), 6.71 с (1H, NH), 6.74 с (1H, NH), 7.81 с (2H, =CHN). Найдено, %: C 69.52; H 8.31; N 17.29 $C_{42}H_{61}N_9O_2$. Вычислено, %: C 69.68; H 8.49; N 17.41.

2,2-{4,4-[(Адамантан-1-илазандиил)бис(метилен)]бис(1Н-1,2,3-триазол-4,1-диил)}бис{1-[6-фтор-3,4-дигидро-1Н-карбазол-9(2H)-ил]-этанон} (12а) получали аналогично. Выход 0.68 г (88%), т. пл. 214–216°C. Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.59 с (6H, CH_2), 1.63–1.97 м (14H, $C_{Ad}H_2 + C_{cyc}H_2$), 2.05 уш. с (3H, $C_{Ad}H$), 2.98 с (4H, $C_{cyc}H_2$), 3.92 с (4H, $C_{cyc}H_2$), 5.97 с (4H, NCH_2), 5.88 с (4H, $N_{cyc}CH_2$), 6.94 т. д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{HH} = ^3J_{HF} = 9.0$, $^4J_{HH} = 2.0$), 7.16 д. д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{HF} = 9.0$, $^4J_{HH} = 2.0$), 7.82 с (2H, =CHN), 8.10 д. д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{HH} = 9.0$, $^4J_{HF} = 4.5$). Спектр ЯМР ^{19}F ($DMSO-d_6$), δ_F , м. д. (J , Гц): –43.1 д. т ($^3J_{HF} = 9.0$, $^4J_{HF} = 4.5$). Найдено, %: C 68.62; H 6.35; N 17.19 $C_{44}H_{47}F_2N_9O_2$. Вычислено, %: C 68.46; H 6.14; N 17.33.

2,2-{4,4-[(3,5-Диметиладамантан-1-илазандиил)бис(метилен)]бис(1Н-1,2,3-триазол-4,1-диил)}-бис[1-(6-фтор-3,4-дигидро-1Н-карбазол-9(2H)-ил)этанон] (12б) получали аналогично. Выход 0.73 г (91%), т. пл. 235–237°C. Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 0.83 с (6H, CH_3), 1.09 с (2H, $C_{Ad}H_2$), 1.14–1.52 м (8H, $C_{Ad}H_2$), 1.55–1.92 м (14H, $C_{Ad}H_2 + C_{cyc}H_2$), 2.10 м (1H, $C_{Ad}H$), 2.98 с (4H, $C_{cyc}H_2$), 3.92 с (4H, $C_{cyc}H_2$), 5.97 с (4H, NCH_2), 6.94 т. д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{HH} = ^3J_{HF} = 9.0$, $^4J_{HH} = 2.5$), 7.15 д. д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{HF} = 9.0$, $^4J_{HH} = 2.5$), 7.83 с (2H, =CHN), 8.11 д. д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{HH} = 9.0$, $^4J_{HF} = 4.5$). Спектр ЯМР ^{19}F ($DMSO-d_6$), δ_F , м. д. (J , Гц): –43.1 д. т ($^3J_{HF} = 9.0$, $^4J_{HF} = 4.5$). Найдено, %: C 69.22; H 6.30; N 15.58. $C_{46}H_{51}F_2N_9O_2$. Вычислено, %: C 69.07; H 6.43; N 15.76.

Спектры ЯМР 1H и ^{19}F записывали на спектрометре Bruker DPX 200 при частоте 200.13 и 188.0 МГц относительно $SiMe_4$ (внутренний эталон) и CF_3COOH (внешний эталон) соответственно. Температуры плавления определяли в стеклянном капилляре.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-23-00160-П, синтез соединений 9–12) и Министерства образования и науки в рамках государственного задания на 2018 г. (тема № 0090-2017-0023).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Spilovska K., Zemek F., Korabecny J., Nepovimova E., Soukup O., Windisch M., Kuca K. // Curr. Med. Chem. 2016. Vol. 23. N 29. P. 3245. doi 10.2174/0929867323666160525114026
- Crosby N., Deane K.H., Clarke C.E. // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. N 1. Art. CD003468. doi 10.1002/14651858.CD003468
- Doody R.S., Tariot P.N., Pfeiffer E., Olin J.T., Graham S.M. // Alzheimer's Dement. 2007. Vol. 3. N 1. P. 7. doi 10.1016/j.jalz.2006.10.004
- Морозов И.С., Климова Н.В., Лаврова Л.Н. // Хим.-фарм. ж. 1998. Т. 32. № 1. С. 3; Morozov I.S., Klimageva N.V., Lavrova L.N. // Pharm. Chem. J. 1998. Vol. 32. N 1. P. 3. doi 10.1007/BF02464216
- Bachurin S.O., Bovina E.V., Ustyugov A.A. // Med. Res. Rev. 2017. Vol. 37. N 5. P. 1186. doi 10.1002/med.21434
- Bachurin S.O., Gavrilova S.I., Samsonova A., Barreto G.E., Aliev G. // Pharmacol. Res. 2018. Vol. 129. P. 216. doi 10.1016/j.phrs.2017.11.021
- MacMillan K.S., Naidoo J., Liang J., Melito L., Williams N.S., Morlock L., Huntington P.J., Estill S.J., Longgood J., Becker G.L., McKnight S.L., Pieper A.A., De Brabander J.K., Ready J.M. // J. Am. Chem. Soc. 2011. Vol. 133. N 5. P. 1428. doi 10.1021/ja108211m
- Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Горева Т.В., Епишина Т.А., Григорьев В.В., Габрельян А.В., Виноградова Д.В., Дубова Л.Г., Шевцов П.Н., Шевцова Е.Ф., Бачурин С.О. // Изв. АН. Сер. хим. 2016. № 5. С. 1346; Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Goreva T.V., Epishina T.A., Grigor'ev V.B., Gabrel'yan A.V., Vinogradova D.V., Dubova L.G., Shevtsov P.N., Shevtsova E.F., Bachurin S.O. // Izv. AN. Ser. khim. 2016. No. 5. p. 1346;

- na T.A., Grigor'ev V.V., Gabrel'yan A.V., Vinogradova D.V., Dubova L.G., Schevtsov P.N., Schevtsova E.F., Bachurin S.O. // Russ. Chem. Bull. 2016. Vol. 65. N 5. P. 1346. doi 10.1007/s11172-016-1460-6*
9. *Bandgar B.P., Adsul L.K., Chavan H.V., Jalde S.S., Shringare S.N., Shaikh R., Meshram R.J., Nacche G.R., Masand V. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. Vol. 22. N 18. P. 5839. doi 10.1016/j.bmcl.2012.07.080*
10. *Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Епишина Т.А., Горева Т.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2018. № 8. С. 1401; Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Epishina T.A., Goreva T.V. // Russ. Chem. Bull. 2018. Vol. 67. N 8. P. 1401. doi 10.1007/s11172-018-2231-3*
11. *Rusu R., Szumna A., Rosu N., Dumea C., Danac R. // Tetrahedron. 2015. Vol. 71. N 19. P. 2922. doi 10.1016/j.tet.2015.03.060*

N,N-Di(prop-2-in-1-yl)adamantane-1-amines in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions with Azide-Containing Pharmacophores

V. B. Sokolov and A. Yu. Aksinenko*

*Institute of Physiologically Active Substances of the Russian Academy of Sciences,
Severnyi proyezd 1, Chernogolovka, 142432 Russia*

**e-mail: alaks@ipac.ac.ru*

Received February 8, 2019; revised February 8, 2019; accepted February 14, 2019

A synthetic approach to combining pharmacophore ligands with an aminoadamantyl-containing spacer based on a copper-catalyzed alkyne-azide 1,3-dipolar cycloaddition of *N,N*-di(prop-2-yne-1-yl)adamantane-1-amines and azido-containing carbazole, tetrahydrocarbazole, phenothiazine and adamantane-2-amine derivatives was proposed.

Keywords: *N,N*-di(prop-2-yne-1-yl)adamantane-1-amines, carbazole, tetrahydrocarbazole, phenothiazine, adamantane-2-amine, 1,3-dipolar cycloaddition