

УДК 542.91

***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 аминокатаман-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, тетрагидрокарбазол, фенотиазин, адамантан-2-амин, 1,3-диполярное циклоприсоединение

DOI: 10.1134/S0044460X19080213

Адамантаминами и их производные являются перспективным классом нейротропных препаратов и адаптогенов экстренного действия [1], применяемых в медицинской практике. Известны, например, антипаркинсонический дофаминэргический 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.

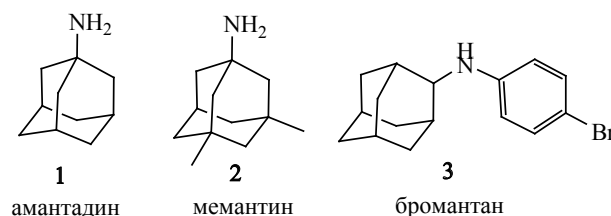
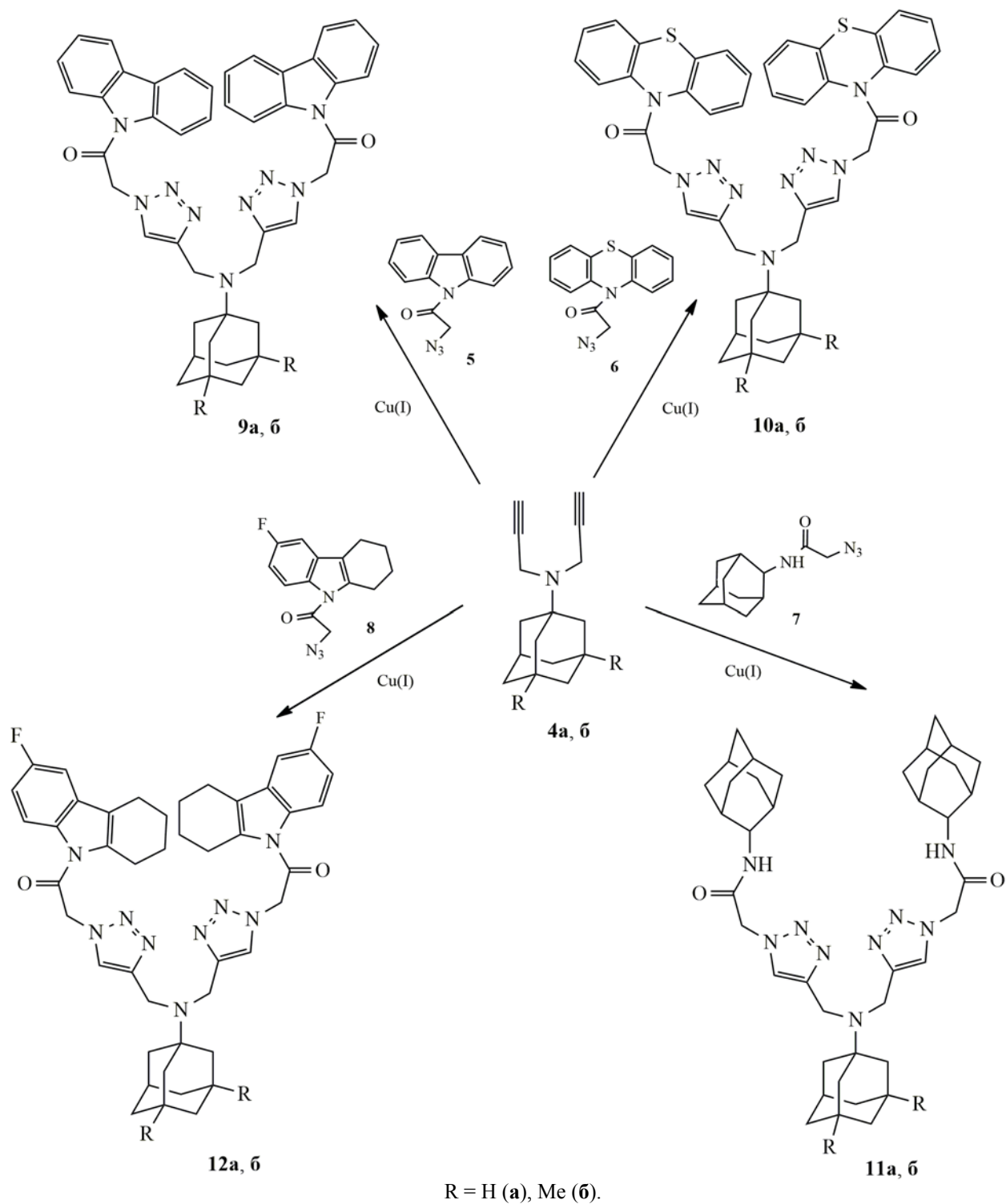


Схема 2.



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

Показано, что *N,N*-ди(проп-2-ин-1-ил)адамантан-1-амины **4a, б** в присутствии каталитических 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 **4а, б** и азидоацетамидов **5–8** каталитических 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 бистриазолаадамантилсодержащим спейсером карбазолов, тетрагидрокарбазолов, фенотиазинов и аминокатамантанов, конъюгаты которых представляют интерес для последующего изучения их нейропротекторной активности.

N,N-Ди(проп-2-ин-1-ил)адамантан-1-амины **4а, б** получали по методике [10]. Азидоацетамиды **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 **4а** в 20 мл хлористого метилена прибавляли 1 ммоль азида **5**, 0.1 ммоль Cu_2SO_4 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 (CDCl_3), δ , м. д.: 1.67 с (6H, C_{AdH_2}), 1.94 с (6H, C_{AdH_2}), 2.15 уш. с (3H, C_{AdH}), 4.13 с (4H,

NCH_2), 5.86 с (4H, $\text{N}_{\text{cyc}}\text{CH}_2$), 7.10–7.26 м (8H, CH_{Ar}), 7.64–7.75 м (4H, CH_{Ar}), 7.77 с (2H, $=\text{CHN}$), 7.81–7.95 м (4H, CH_{Ar}). Найдено, %: С 72.39; Н 5.86; N 17.51. $\text{C}_{44}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}_2$. Вычислено, %: С 72.61; Н 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 (CDCl_3), δ , м. д.: 0.90 с (6H, CH_3), 1.16 с (2H, C_{AdH_2}), 1.21–1.44 м (4H, C_{AdH_2}), 1.45–1.97 м (6H, C_{AdH_2}), 2.22 м (1H, C_{AdH}), 4.15 уш. с (4H, NCH_2), 5.88 с (4H, $\text{N}_{\text{cyc}}\text{CH}_2$), 7.13–7.30 м (8H, CH_{Ar}), 7.66–7.81 м (4H, CH_{Ar}), 7.83–7.98 м (6H, $=\text{CHN} + \text{CH}_{\text{Ar}}$). Найдено, %: С 72.88; Н 6.22; N 16.51. $\text{C}_{46}\text{H}_{45}\text{N}_9\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.09; Н 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 (CDCl_3), δ , м. д.: 1.60 с (6H, C_{AdH_2}), 1.78 с (6H, C_{AdH_2}), 2.06 уш. с (3H, C_{AdH}), 3.94 с (4H, NCH_2), 5.20 уш. с (4H, $\text{N}_{\text{cyc}}\text{CH}_2$), 7.18–7.38 м (8H, CH_{Ar}), 7.42–7.58 м (8H, CH_{Ar}), 7.61 с (2H, $=\text{CHN}$). Найдено, %: С 66.71; Н 5.42; N 15.11. $\text{C}_{44}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 66.73; Н 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 (CDCl_3), δ , м. д.: 0.84 с (6H, CH_3), 1.10 с (2H, C_{AdH_2}), 1.17–1.39 м (4H, C_{AdH_2}), 1.40–1.82 м (6H, C_{AdH_2}), 2.15 м (1H, C_{AdH}), 4.02 уш. с (4H, NCH_2), 5.23 уш. с (4H, $\text{N}_{\text{cyc}}\text{CH}_2$), 7.14–7.38 м (8H, CH_{Ar}), 7.40–7.54 м (8H, CH_{Ar}), 7.56 с (2H, $=\text{CHN}$). Найдено, %: С 67.61; Н 5.32; N 15.21. $\text{C}_{46}\text{H}_{45}\text{N}_9\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 67.37; Н 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 (CDCl_3), δ , м. д.: 1.24–2.00 м (42H, C_{AdH_2}), 2.09 уш. с (3H, C_{AdH}), 4.04 уш. с (4H, NCH_2), 5.08 с (4H, $\text{N}_{\text{cyc}}\text{CH}_2$), 6.72 с (1H, NH), 6.76 с (1H, NH),

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

2,2-{4,4-[(3,5-Диметиладамантан-1-илазандиил)бис(метиле)]бис(1H-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, %: С 69.52; Н 8.31; N 17.29 $C_{42}H_{61}N_9O_2$. Вычислено, %: С 69.68; Н 8.49; N 17.41.

2,2-{4,4-[(Адамантан-1-илазандиил)бис(метиле)]бис(1H-1,2,3-триазол-4,1-диил)}бис{1-[6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил]-этанон} (12а) получали аналогично. Выход 0.68 г (88%), т. пл. 214–216°C. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), 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 ($DMCO-d_6$), δ_F , м. д. (J , Гц): –43.1 д. т ($^3J_{HF} = 9.0$, $^4J_{HF} = 4.5$). Найдено, %: С 68.62; Н 6.35; N 17.19 $C_{44}H_{47}F_2N_9O_2$. Вычислено, %: С 68.46; Н 6.14; N 17.33.

2,2-{4,4-[(3,5-Диметиладамантан-1-илазанди-ил)бис(метиле)]бис(1H-1,2,3-триазол-4,1-диил)}-бис[1-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)этанон] (12б) получали аналогично. Выход 0.73 г (91%), т. пл. 235–237°C. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), 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 ($DMCO-d_6$), δ_F , м. д. (J , Гц): –43.1 д. т ($^3J_{HF} = 9.0$, $^4J_{HF} = 4.5$). Найдено, %: С 69.22; Н 6.30; N 15.58. $C_{46}H_{51}F_2N_9O_2$. Вычислено, %: С 69.07; Н 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

1. 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
2. Crosby N., Deane K.H., Clarke C.E. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. N 1. Art. CD003468. doi 10.1002/14651858.CD003468
3. 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
4. Морозов И.С., Климова Н.В., Лаврова Л.Н. // *Хим.-фарм. ж.* 1998. Т. 32. № 1. С. 3; Morozov I.S., Klimova N.V., Lavrova L.N. // *Pharm. Chem. J.* 1998. Vol. 32. N 1. P. 3. doi 10.1007/BF02464216
5. Bachurin S.O., Bovina E.V., Ustyugov A.A. // *Med. Res. Rev.* 2017. Vol. 37. N 5. P. 1186. doi 10.1002/med.21434
6. 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
7. 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
8. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Горева Т.В., Епишина Т.А., Григорьев В.В., Габрелян 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., Grigoryev V.V., Gabrelyan A.V., Vinogradova D.V., Dubova L.G., Shevtsov P.N., Shevtsova E.F., Bachurin S.O.

- 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.Б. // 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