

СИНТЕЗ *N*-НИТРОФЕНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ АМИДОВ¹

© 2012 А.А. Горячкина, В.А. Ермохин, П.П. Пурыгин²

Синтезирован ряд 1-адамантилсодержащих амидов (производных 2-, 3-, 4-нитроанилинов, 2-нитро-4-метиланилина, 2,6-дихлор-4-нитроанилина) с потенциальной антимикробной активностью.

Ключевые слова: 1-адамантилуксусная кислота, 1-адамантанкарбоновая кислота, нитроанилин, *N*-(нитрофенил)-1-адамантилацетамид.

Введение

Ранее нами был получен и исследован на антимикробную активность ряд анилидов 1-адамантанкарбоновой кислоты, содержащих нитрогруппу в фенильном кольце. Установлено, что различия по активности и по спектру антимикробного действия для этих анилидов зависят от положения нитрогруппы. Среди изученных соединений наибольшей активностью по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* обладают соединения, имеющие заместитель в *para*-положении к амидной группе: *N*-(4-нитрофенил)-адамантил-1-карбоксамид и *N*-(4-нитро-2,6-дихлорфенил)-адамантил-1-карбоксамид [1; 2]. Нитрогруппа существенно значима для проявления антимикробных свойств также у ряда групп химических соединений: нитрофуранов, нитроимидазолов и хлорамфеникола, хинолонов [3; 4].

С целью изучения влияния нитрогруппы адамантилсодержащих нитроанилидов на их антимикробную активность синтезированы ряд анилидов 1-адамантилуксусной и 1-адамантанкарбоновой кислот.

На первом этапе осуществляли синтез хлорангидридов 1-адамантанкарбоновой и 1-адамантилуксусной кислот по методикам, описанным в [5–7] по схеме:

Выходы хлорангидридов и их физико-химические характеристики: хлорангидрид 1-адамантанкарбоновой кислоты — выход 86 %, т. пл. 51–53 °С; хлорангидрид 1-адамантилуксусной кислоты — выход 89 %; n_D 1,5184.

Далее соединения 3 а–д были получены в среде толуола с использованием триэтиламина, при кипении, при активном перемешивании реакционной массы. Реакционную смесь нагревали в течение 4 часов, фильтровали. Охлаждали до 2 °С. Оставляли при данной температуре до выпадения хлорида триэтиламмония.

¹Работа поддержана грантом по тематическому плану Рособразования, НИР № 01200903608.

²Горячкина Анна Александровна (puryginpp2002@mail.ru), Ермохин Владимир Анатольевич (muchnik@mail.ru), Пурыгин Петр Петрович (puryginpp2002@mail.ru), кафедра органической, биоорганической и медицинской химии Самарского государственного университета, 443011, Российская Федерация, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

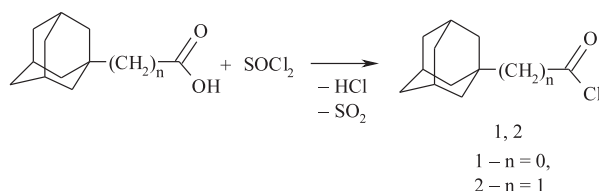


Рис. 1. Схема синтеза хлорангидридов 1-адамantanкарбоновой и 1-адамантилуксусной кислот

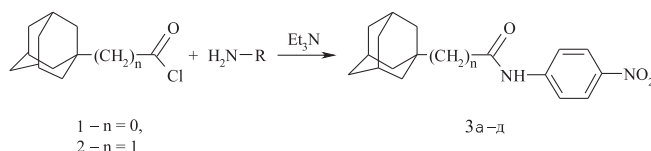


Рис. 2. Схема синтеза анилидов 1-адамантилуксусной и 1-адамantanкарбоновой кислот:

R=2-нитрофенил (а), 2-нитро-4-метилфенил (б), 3-нитрофенил (в), 4-нитрофенил (г) (для всех n=1), 2,6-дихлор-4-нитрофенил (д) (n=0)

Далее смесь отфильтровали от хлорида триэтиламония на мелкопористом фильтре Шотта и упаривали. Выходы составили от 21 до 75 %.

Экспериментальная часть

Упаривание всех растворов проводили на ротормном испарителе "Labtex" (Россия) под вакуумом 10–20 мм рт. ст.

Температуры плавления определяли на приборе "ПТП-2" (Россия) в запаянном капилляре.

Инфракрасные спектры снимались на спектрометре Perkin Elmer Spectrum 100 (США) в таблетках из KBr. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках "Silufol UV-254" (Чехия). Для детектирования соединений на хроматограммах использовали УФ-осветитель "Фотон" (Россия) и проявление в парах иода.

Растворители для проведения реакций, перекристаллизации абсолютировали по стандартным методикам. Метанол, этанол, бензол, толуол, диэтиловый эфир, ацетон абсолютировали согласно [8].

Хлористый тионил [9] кипятили с 10 % (по объему) рафинированного подсолнечного масла в течение 4–5 часов и перегоняли на колонке с дефлегматором. Собирали фракцию, свободную от дихлорида серы, кипящую при температуре 78,8 °С. Продажный триэтиламин кипятили над нингидрином 1,5 часа с обратным холодильником. Отгоняли и кипятили над гидридом кальция 1,5 часа с обратным холодильником. Перегоняли, отбирая фракцию, кипящую при 89,5 °С.

Получение *N*-(2-нитрофенил)-1-адамантилацетамида (3 а). В реакционную колбу с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой поместили 1,1 г хлорангидрида 1-адамантилуксусной кислоты (5 ммоль) и 0,69 г 2-нитроанилина (5 ммоль). Реакцию проводили в среде толуола 30 мл в присутствии триэтиламина (0,47 мл) при кипении в течение 4 часов. Затем охлаждали, осадок отфильтровали, промывали толуолом (абсолют.) дважды, затем упаривали, толуольный

раствор промывали 5 % раствором гидрокарбоната натрия, отделяли толуольный слой, сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали досуха. Выход 0,155 г (21 %), Т. пл. 105 °С. R_f 0,65 (этанол).

Получение *N*-(2-нитро-4-метилфенил)-1-адамантилацетамида (3 б).

В реакционную колбу с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой поместили 1,1 г хлорангидрида 1-адамантилуксусной кислоты (5 ммоль) и 0,76 г 2-нитро-4-метиланилина (5 ммоль). Реакцию проводили в среде толуола 30 мл в присутствии триэтиламина (0,47 мл) при кипении в течение 4 часов. Затем охлаждали, осадок отфильтровали, промывали толуолом (абсолют.) дважды, затем упаривали толуольный раствор, промывали 5 % раствором гидрокарбоната натрия, отделяли толуольный слой, сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали досуха. Выход 0,210 г (67 %), т. пл. 123–127 °С. R_f 0,65 (этанол).

Получение *N*-(3-нитрофенил)-1-адамантилацетамида (3 в). В реакционную колбу с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой поместили 1,1 г хлорангидрида 1-адамантилуксусной кислоты (5 ммоль) и 0,69 г 3-нитроанилина (5 ммоль). Реакцию проводили в среде толуола в присутствии триэтиламина 0,47 мл при кипении в течение 4 часов. Затем охлаждали, осадок отфильтровали, промывали толуолом (абсолют.) дважды, затем упаривали, толуольный раствор промывали 5 % раствором гидрокарбоната натрия, отделяли толуольный слой, сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали досуха. Выход 0,63 г (42 %), R_f 0,54 (этанол).

Получение *N*-(4-нитрофенил)-1-адамантилацетамида (3 г). Растворили хлорангидрид 1-адамантилуксусной кислоты в количестве 1,11 г в толуоле (30 мл) (5 ммоль). В полученный раствор добавили раствор 4-нитроанилина (0,69 мг в 30 мл толуола) (5 ммоль). Реакцию проводили в среде толуола в присутствии триэтиламина (0,47 мл) при кипении в течение 4 часов. Затем охлаждали, осадок отфильтровали, промывали толуолом (абсолют.) дважды, затем упаривали толуольный раствор, промывали его 5 % раствором гидрокарбоната натрия, отделяли толуольный слой, сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали досуха. Выход 0,375 г (40 %), т. пл. 78 °С. R_f 0,7 (этанол).

Получение *N*-(2,6-дихлор-4-нитрофенил)-адамантил-1-карбоксамид (3 д). В реакционную колбу с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой поместили 1 г хлорангидрида 1-адамантилуксусной кислоты (5 ммоль) и 1,15 г 2,6-дихлор-4-нитроанилина (5 ммоль). Реакцию проводили в среде толуола в присутствии триэтиламина (0,47 мл) при кипении в течение 4 часов. Затем охлаждали, осадок отфильтровали, промывали толуолом (абсолют.) дважды, затем упаривали толуольный раствор, промывали его 5 % раствором гидрокарбоната натрия, отделяли толуольный слой, сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали досуха. Выход 0,665 г (37 %), т. пл. 135–137 °С. R_f 0,82 (этанол).

Обсуждение результатов

Синтезы соединений 3 а–д возможны только в том случае, когда в качестве основания — акцептора хлороводорода — используется триэтиламин. Это связано с низкой основностью нитроанилинов из-за наличия в их структуре электроноакцепторной нитрогруппы, что проявляется в постепенном выпадении осадка хлорида триэтиламмония в ходе реакций.

Индивидуальность всех полученных соединений подтверждена методом ТСХ. Структура соединений предварительно доказана методом ИК-спектроскопии.

Как видно из данных ИК-спектров (см. таблицу), для ариламидов 1-адамантилуксусной и 1-адамантанкарбоновой кислот 3 а–д характерно наличие полос поглощения средней интенсивности $\nu_{as}(\text{C-H})$ — 2920–2903 и $\nu_s(\text{C-H})$ — 2853–2847 cm^{-1} валентных колебаний метиленовых групп адамантанового ядра. Наряду с двумя полосами адамантильного фрагмента представлены характерные полосы средней интенсивности в областях 3490–3290 cm^{-1} — $\nu(\text{N-H})$ и 1697–1623 cm^{-1} — $\nu(\text{C=O})$, отвечающие валентным колебаниям связей амидного фрагмента. Сравнение ИК-спектров синтезированных амидов со спектрами исходных замещенных анилинов позволяет установить наличие амидной группы. Четко проявляются интенсивные полосы поглощения нитрогруппы в бензольных циклах амидов: при 1531–1492 — $\nu_{as}(\text{N-O})$ и 1350–1301 cm^{-1} — $\nu_s(\text{N-O})$.

Таблица

Данные ИК-спектров для *N*-нитрофенильных производных 1-адамантилсодержащих амидов 3 а–д

№ п/п	ИК-спектр, ν , cm^{-1}		
	—CH ₂ —	CONHR	Прочие
3 а	2907, 2848	3490, 3359, 1697, 1626	1605 (Ar), 1585 (Ar), 1500 (NO ₂), 1432 (Ar), 1339 (NO ₂), 1270, 1146, 1129, 855 (Ar), 789, 749 (Ar)
3 б	2920, 2852	3368, 1691, 1623	1581 (Ar), 1522 (NO ₂), 1446(Ar), 1329 (NO ₂), 1225, 1218, 837 (Ar), 673
3 в	2903, 2847	3433, 3290, 1668, 1625	1596 (Ar), 1531 (NO ₂), 1485 (Ar), 1451 (Ar), 1350 (NO ₂), 1264, 1141, 816, 736 (Ar), 675
3 г	2906, 2848	3483, 3363, 1671, 1632,	1597 (Ar), 1556 (Ar), 1505 (NO ₂), 1336 (NO ₂), 1301, 1112, 855, 842 (Ar), 753 (Ar)
3 д	2908, 2853	3482, 3363, 1695, 1625	1492 (NO ₂), 1453 (Ar), 1338 (NO ₂), 1146, 894 (Ar), 741 (Ar), 670, 530

Литература

- [1] Ермохин В.А., Пурыгин П.П., Кленова Н.А. Синтез и гемолитическая активность *N*-адамантаноилзамещенных гетероциклических аминов и анилинов // Вестник СамГУ. 2004. № 4(34). С. 138–144.
- [2] Синтез и антибактериальная активность *N*-(нитрофенил)-адамантил-1-карбоксамидов и адамантансодержащих иодидов *N*-метилпиридиния / В.А. Ермохин [и др.] // Вестник СамГУ. Естественнонаучная серия. 2007. № 6 (56). С. 378–384.
- [3] Падейская Е.Н. Синтетические противобактериальные препараты. — Итоги науки. Фармакология, токсикология, проблемы химиотерапии, 1965. М., 1967. С. 7–54.
- [4] Левшин И.Б. Новые направления в поиске антимикробных средств в ряду производных тиазолидин-4-она и 4-хинолон-3-карбоновой кислоты. дис. ... д-ра фарм. наук, М., 1999.

- [5] Stetter H., Rauscher E. Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, XVII. Zur Kenntnis der Adamantan-carbonsäure-(1) // Chem. Ber. 1960. Bd. 93. Issue 5. S. 1161–1166.
- [6] Bott K., Hellmann H. Carbonsäuresynthesen mit 1,1-Dichloräthylen // Angew. Chem. 1966. Bd. 78. Issue 20. S. 932–936.
- [7] Степанов Ф.Н., Исаев С.Д., Васильева З.П. Адамантан и его производные. XXI. α -Галогензамещенные кетоны и альдегиды ряда адамантана // Журн. орган. химии. 1970. Т. 6. Вып. 1. С. 51–55.
- [8] Кейл Б. Лабораторная техника органической химии. М.: Мир, 1966. 591 с.
- [9] Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия, 1969. С. 215.

Поступила в редакцию 12/III/2012;
в окончательном варианте — 12/III/2012.

SYNTHESIS OF *N*-NITROPHENYL DERIVATIVES OF 1-ADAMANTYL-CONTAINED AMIDES

© 2012 A.A. Goryachkina, V.A. Ermokhin, P.P. Purygin³

A series of 1-adamantylacetamides with potential antimicrobial activity is synthesized from 2-, 3-, 4-nitroanilines, 2-nitro-4-methylaniline, 2,6-dichloro-4-nitroaniline.

Key words: 1-adamantane acetic acid, 1-adamantane carboxylic acid, nitroaniline, *N*-nitrophenyl)-1-adamantyl acetamide.

Paper received 12/III/2012.

Paper accepted 12/III/2012.

³Goryachkina Anna Alexandrovna (puryginpp2002@mail.ru), Ermokhin Vladimir Anatolievich (muchnik@mail.ru), Purygin Peter Petrovich (puryginpp2002@mail.ru), the Dept. of Organic, Bioorganic and Medicinal Chemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russian Federation.