

Адамантилирование 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов

Халымбаджа И.А.,* Шестакова Т.С., Деев С.Л., Русинов В.Л., Чупахин О.Н.

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина, 620002, ул. Мира, 19, Екатеринбург. Факс: 343 375 0458; тел: 343 375 4801; E-mail: ХАЛЫМ@mail.ru

Разработан метод введения адамантильного фрагмента в структуру 6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Установлено, что взаимодействие цезиевых солей 6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов с 1-бромадамантаном в сульфолане идет как по N(3) так и по N(4) атомам триазолопиримидиновой системы. В случае незамещенного 6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина из реакционной смеси наряду с продуктами N-алкилирования также был выделен продукт перегруппировки Димрота. Структура полученных соединений доказана методами РСА и ЯМР.

Введение

Синтез адамантилированных производных различных молекул представляется интересным по ряду причин. Во-первых, введение адамантильного радикала способно усиливать биологическую активность как за счет увеличения липофильности веществ и, связанными с этим повышенной проходимостью таких молекул через клеточные мембраны и депонированию их в жировых тканях¹, так и за счет большей сопротивляемости адамантильных производных биодegradации². Во-вторых, адамантильный фрагмент сам по себе является фармакофорным, и способен служить источником биологической активности³.

Результаты и обсуждение

Взаимодействие цезиевых солей 6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **1a-c**, полученных из соответствующих NH-гетероциклов и карбоната цезия, с бромадамантаном **2** приводит к продуктам алкилирования по пиримидиновому циклу **3a-c** и по N(4) атому триазольного фрагмента **4a-c** (Схема 1).

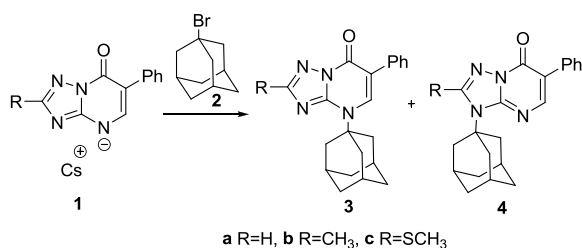


Схема 1. Адамантилирование 6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов

Однако наряду с региоизомерами **3** и **4** в случае незамещенного по второму положению триазолопиримидина также был выделен продукт **5**, соответствующий перегруппировке Димрота.

Можно предположить два механизма образования структуры **5**: сначала происходит адамантилирование 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина, а затем перегруппировка (путь А на схеме 2), или первой стадией является перегруппировка 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина в 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидин **6**, который затем адамантилируется (путь В).

Поскольку при нагреве цезиевой соли **1a** в сульфолане без бромадамантана не было обнаружено вещества **6** механизм А был выбран как более предпочтительный.

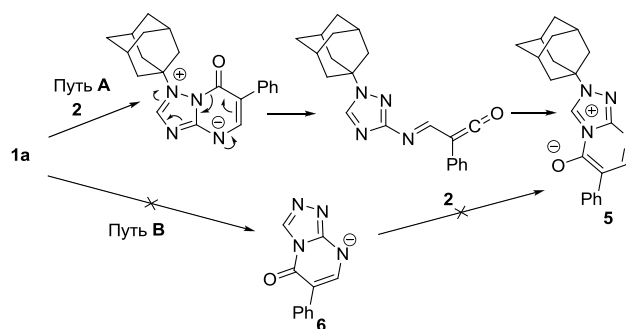


Схема 2. Возможный механизм образования продукта перегруппировки Димрота

Экспериментальная часть

ЯМР спектры записаны на приборе Bruker DRX-400 в растворах ДМСО-*d*₆. РСА проведен в лаборатории рентгеноструктурного анализа ИОС УрО РАН.

Адамантилирование цезиевых солей 6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов

Раствор 1 ммоль соли **1** и 1.5 ммоль бромадамантана в 5 мл сульфолана нагревают при температуре 160-190°C в течение 2-3 часов (контроль по ТСХ). Затем в охлажденную реакционную смесь по каплям добавляют воду до появления первых кристаллов, после чего выливают в воду. После стояния в течение часа осадок отфильтровывают и подвергают хроматографии на силикагеле, элюент – гексан/этилацетат.

3-Адамантил-6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-он **4a** Выход 25% ¹H ЯМР δ: 1.76-1.84 (м, 6H, CH₂, Ad); 2.28 (уш. с, 3H, CH, Ad); 2.42-2.43 (м, 6H, CH₂, Ad); 7.27-7.30 (м, 1H, H_{Ar}); 7.36-7.40 (м, 2H, H_{Ar}); 7.62-7.64 (м, 2H, H_{Ar}); 8.11 (с, 1H, H-2); 8.87 (с, 1H, H-5).

4-Адамантил-6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-он **3a** Выход 12% ¹H ЯМР δ: 1.76-1.81 (м, 6H, CH₂, Ad); 2.30 (уш. с, 3H, CH, Ad); 2.53-2.54 (м, 6H, CH₂, Ad); 7.33-7.35 (м, 1H, H_{Ar}); 7.39-7.43 (м, 2H,

H_{Ar}); 7.63-7.66 (м, 2H, H_{Ar}); 8.05 (с, 1H, H-2); 8.16 (с, 1H, H-5).

3-Адамантил-2-метил-6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он **4b** Выход 1.3% 1H ЯМР δ : 1.73-1.86 (м, 6H, CH_2 , Ad); 2.25 (уш. с, 3H, CH, Ad); 2.61 (с, 6H, CH_2 , Ad); 2.75 (с, 3H, CH_3); 7.25-7.29 (м, 1H, H_{Ar}); 7.35-7.40 (м, 2H, H_{Ar}); 7.63-7.65 (м, 2H, H_{Ar}); 8.10 (с, 1H, H-2).

4-Адамантил-2-метил-6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он **3b** Выход 35% 1H ЯМР δ : 1.75-1.83 (м, 6H, CH_2 , Ad); 2.30 (уш. с, 3H, CH, Ad); 2.45 (с, 3H, CH_3); 2.50 (уш. с, 6H, CH_2 , Ad); 7.30-7.34 (м, 1H, H_p); 7.38-7.42 (м, 2H, H_m); 7.61-7.64 (м, 2H, H_o); 7.98 (с, 1H, H(2)).

3-Адамантил-2-метилтио-6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он **4c** Выход 22% 1H ЯМР δ : 1.74-1.82 (м, 6H, CH_2 , Ad); 2.30 (уш. с, 3H, CH, Ad); 2.50 (уш. с, 6H, CH_2 , Ad); 2.66 (с, 3H, CH_3); 7.31-7.35 (м, 1H, H_p); 7.39-7.43 (м, 2H, H_{Ar}); 7.61-7.63 (м, 2H, H_{Ar}); 7.96 (с, 1H, H-2).

4-Адамантил-2-метилтио-6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он **3c** Выход 15% 1H ЯМР δ : 1.78-1.88 (м, 6H, CH_2 , Ad); 2.31 (уш. с, 3H, CH, Ad); 2.69 (уш. с, 6H, CH_2 , Ad); 2.80 (с, 3H, CH_3); 7.30-7.34 (м, 1H, H_{Ar}); 7.41-7.44 (м, 2H, H_{Ar}); 7.66-7.68 (м, 2H, H_{Ar}); 8.09 (с, 1H, H-2).

2-Адамантил-5-фенил-1,2,4-триазолий[4,3-а]пиримидин-4-олат **5** Выход 4% 1H ЯМР δ : 1.76 (уш. с, 6H, CH_2 , Ad); 2.27 (уш. с, 9H, CH, CH_2 Ad); 7.21-7.25

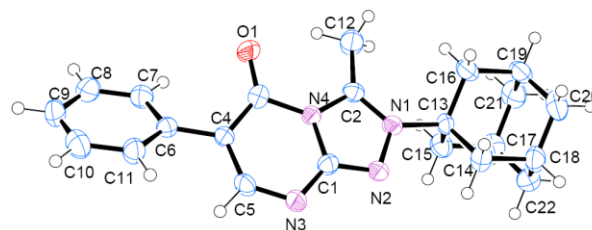


Рис. 1. Данные РСА для вещества **5**

(м, 1H, H_{Ar}); 7.36-7.40 (м, 2H, H_{Ar}); 7.71-7.73 (м, 2H, H_{Ar}); 8.43 (с, 1H, H-6); 10.27 (с, 1H, H-3).

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и образования РФ (государственные контракты П2444 и 02.740.11.0260), РФФИ (грант № 10-03-01007-а) и гранта Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ (НШ-65261.2010.3).

Библиографический список

- 1 W. J. Geldenhuys., S. F. Malan., J. R. Bloomquist., Alan P. Marchand., Cornelis J. Van der Schyf // *Medicinal Research Reviews*. **2005**. V. 25. P. 21-48.
- 2 Sasaki K., Yasuda H., Onodera K. // *The Journal of Antibiotics*. **1979**. V. 32. P. 849.
- 3 Вихляев Ю.И., Ульянова О.В. Воронина Т.А., Климова Н.В., Лаврова Н.Л., Шмарьян Н.И., Сколдинов А.П. // *Хиико-фармацевтический журнал*. **1980**. Т. 14. С. 59-63.