

На правах рукописи

ШУККУР АХМЕД ХАМЕД

Синтез и изучение азагомоадамантанов и их производных

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Москва – 2007 г.

Работа выполнена на кафедре органической химии Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова.

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор Кузнецов Анатолий Иванович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор Беленький Леонид Исаакович

доктор химических наук Степанов Александр Евгеньевич

Ведущая организация: Российский университет дружбы народов

Защита диссертации состоится «28» Мая 2007 г. в 15.00 часов на заседании диссертационного Совета Д 212.120.01 при Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова по адресу 119571, г. Москва, пр. Вернадского, д. 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МИТХТ им. М. В. Ломоносова.

С авторефератом диссертации можно ознакомиться на сайте www.mitht.ru

Автореферат разослан «27» апреля 2007 г.

Учёный секретарь диссертационного Совета:

с.н.с., к.х.н.

Лютик А. И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Азаадамантаны – азотистые аналоги адамантана представляют большой теоретический и практический интерес благодаря их потенциальной биологической активности. Простейшим азотистым аналогом адамантана является уротропин или 1,3,5,7-тетраазаадамантан - продукт конденсации формальдегида с аммиаком. Вместе с другими азотистыми аналогами адамантана он составляет отдельный класс соединений – азаадамантаны с атомами азота в узловых положениях. К азаадамантанам могут быть отнесены и структурные аналоги уротропина – предшественники азаадамантанов. Разработка общего метода их получения путем конденсации формальдегида с диаминами является одним из подходов к решению актуальной проблемы современной органической химии – синтеза сложных соединений из простых и доступных исходных продуктов.

Настоящая работа посвящена химии азагомоадамантанов – азотистых аналогов гомоадамантана, в молекулах которых содержится на один атом углерода больше, чем в соответствующих азаадамантанах.

Работа является частью научных исследований кафедры органической химии МИТХТ им. М.В. Ломоносова, по ведомственной научной программе «Развитие научного потенциала высшей школы» код проекта 30109 и выполнена при финансовой поддержке Московского комитета по науке и технологиям, грант Москвы 1.1217 (2004 г) и Министерства образования и науки РФ, грант № 1В-18-329 (2005 г).

Целью настоящего исследования является синтез и изучение азагомоадамантанов с потенциальной биологической активностью.

В соответствии с поставленной целью были определены задачи по разработке методов получения

- новых структурных аналогов уротропина – дезинфицирующих средств и промежуточных продуктов в синтезе азагомоадамантанов,

- триазагомоадамантанов с потенциальной противовирусной активностью и

- диазагомоадамантанов с потенциальной анальгетической и противовирусной активностью.

Поставленные цели достигались путем

- использования в качестве исходных продуктов новых альдегидов и новых диаминов;

- использования в конденсации с нитрометаном и кетонами новых структурных аналогов уротропина;

- введения в молекулы азагомоадамантанов аминогрупп, обуславливающих их потенциальную противовирусную активность;

- «конструирования» потенциальных анальгетиков введением ароматического кольца в положение 9 диазагомоадамантанового каркаса.

Научная новизна и практическая значимость исследования. Разработаны способы получения бензопроизводных структурных аналогов уротропина с метильной группой у бензольного кольца. Разработан способ получения устойчивых макроциклов из повторяющихся звеньев азот-углерод. Впервые изучены конденсации глутарового альдегида с 1,3-диаминопропаном и нитрометана с гомоуротропином. Разработаны схемы получения аминобензил-диазагомоадамантанов с потенциальной противовирусной активностью и 9-фенил-3,6-диазагомоадамантан-9-олов с потенциальной анальгетической активностью. Обнаружена реакция восстановительного дегидроксилирования 9-фенил-3,6-диазагомоадамантан-9-олов.

Апробация работы. По результатам исследований опубликовано две статьи, тезисы докладов на двух международных научных конференциях и подано четыре заявки на патенты РФ.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, содержит 6 рисунков, 18 таблиц и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 85 ссылок.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Конденсация формальдегида с диаминами.

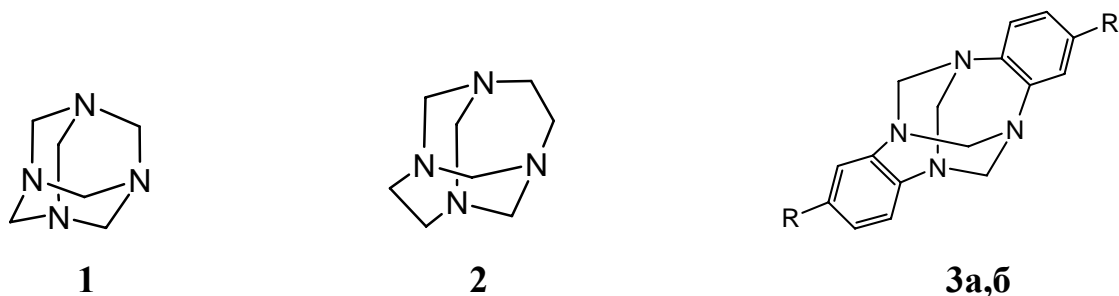
Известно, что конденсация формальдегида с аммиаком дает гексаметилен-тетрамин (**1**), с этилендиамином - тетраметилендиэтилеттетрамин (**2**), с *o*-фенилендиамином - 5,12:7,14-диметанодибензо[*d,i*][1,3,6,8]тетразецин (**3a**) и с 1,2-диамино-4-метилбензолом - 2,9-диметил-5,12:7,14-диметанодибензо[*d,i*][1,3,6,8]тетразецин (**3б**). Трехкомпонентной конденсацией формальдегида со смесями *o*-фенилендиамина с аммиаком и этилендиамином были получены 1,5:3,7-диметано-1,3,5,7-бензотетразонин (**4a**) и 4,5-дигидро-1,6:3,8-диметано-1,3,6,8-бензотетразецин (**5a**). Другие ароматические диамины в этой реакции не использовались.

1.1. Конденсация формальдегида со смесями

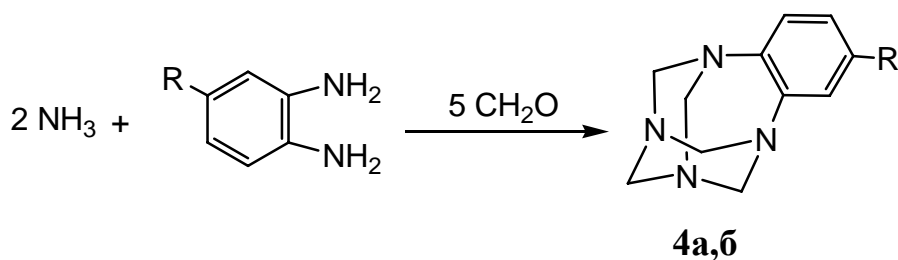
4-метилбензол-1,2-диамина с аммиаком и этилендиамином

Представлялось существенным изучить влияние заместителей в бензольном кольце на конденсацию формальдегида с ароматическими диаминами и их смесями с аммиаком и этилендиамином. Оказалось, что при взаимодействии формальдегида с 4-нитробензол-1,2-диамином и его смесями с аммиаком и с этилендиамином образования структурных аналогов уротропина не наблюдается. В то же время, конденсация формальдегида с 4-метилбензол-1,2-диамином и его смесями с аммиаком и этилендиамином приводит к образованию 2,9-диметил-5,12:7,14-диметанодибензо[*d,i*][1,3,6,8]-тетразецина (**3б**) и ранее неизвестных 9-метил-1,5:3,7-диметано-1,3,5,7-бензотетразонина (**4б**) и 10-метил-4,5-дигидро-1,6:3,8-диметано-1,3,6,8-бензотетразецин (**5б**) с выходом 47 и 27%.

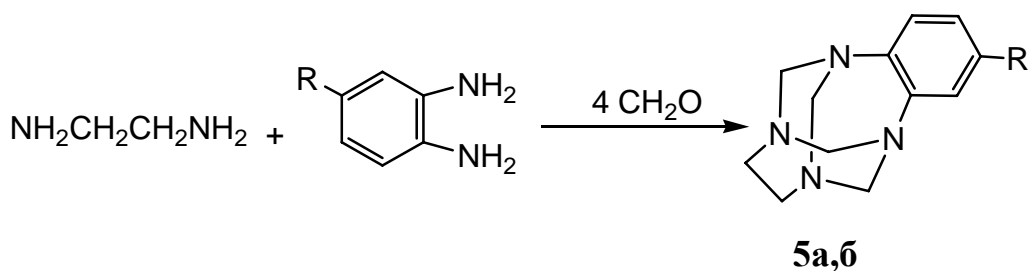
Строение вновь полученных соединений подтверждено спектральными данными (¹H-ЯМР, ИК- и масс-спектры) и данными элементного анализа.



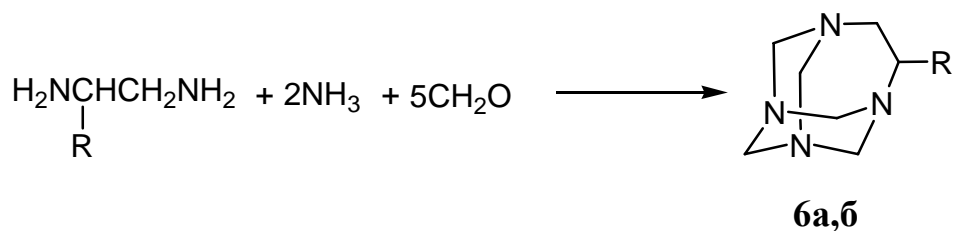
Здесь и далее везде R = H (а), R = CH₃ (б)



В спектре ¹H-ЯМР (**4б**) протоны метильной группы проявляются в виде синглета с δ 2.3 м.д., а три ароматических протона - в виде мультиплета с δ 7.1...6.9 м. д. Два протона метиленового мостика NCH₂N, удаленного от бензольного кольца, резонируют в виде синглета с δ 4.7 м. д. Сигналы протонов остальных четырех аминальных метиленовых групп NCH₂N проявляются в виде АВ-системы двух дублетов с центрами при δ 4.85 и 4.3 м.д. КССВ ²J = 13 Гц.



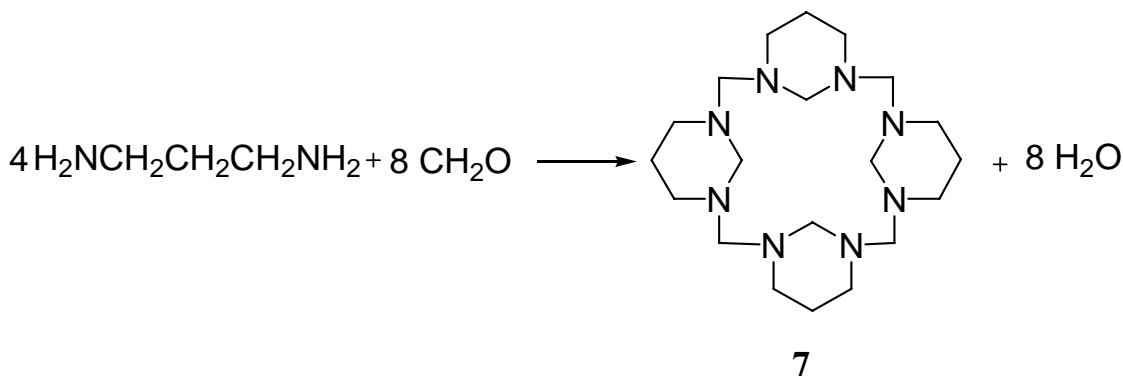
Для дальнейшего использования в качестве исходных продуктов по усовершенствованным методикам были синтезированы 1,3,6,8-тетраазатрицикло[4.4.1.1]^{3,8}додекан (**2**), 1,3,6,8-тетраазатрицикло[4.3.1.1]^{3,8}ундекан (гомоуротропин) (**6а**) и 4-метил-1,3,6,8-тетраазатрицикло[4.3.1.1]^{3,8}ундекан (метилгомоуротропин) (**6б**).



Кроме того, нейтральное основание (**4a**) превращено в соли. Прибавлением соляной кислоты к раствору соединения (**4a**) в изопропиловом спирте получен устойчивый гидрохлорид 1,5:3,7-диметано-1,3,5,7-бензотетразонина (**4a · HCl**). Действие метилиодида на соединение (**4a**) в гептане привело к иодиду 3-метил-1,5:3,7-диметано-1,3,5,7-бензотетразонин-3-ия (**4a · MeI**).

1.2. Конденсация пропан-1,3-диамина с формальдегидом

При конденсации формальдегида с диаминами кроме структурных аналогов уротропина образуются и другие продукты, строение которых зависит от взаимного расположениях аминогрупп в диаминах и условий проведения реакции. Так, реакция формальдегида с пропан-1,3-диамином приводит к образованию продуктов конденсации с формальдегидом двух, трех и более молекул диамина. Строение продукта конденсации четырех молекул пропан-1,3-диамина с формальдегидом, 1,3,7,9,13,15,19,21-октаазапентацикло-[17.5.1.1^{3,21}.1^{7,13}1^{9,15}]октакозана (**7**) определено методом РСА (рис. 1). Его выход составляет 92%. Этот продукт, вероятно, можно назвать каликс[4]гексагидропиримидином.



На рис. 1 видно, что внутри молекулы образуется макроцикл из повторяющихся аминальных звеньев CH_2N . Стабильность макроцикла обеспечивается наличием гексагидропиримидиновых циклов.

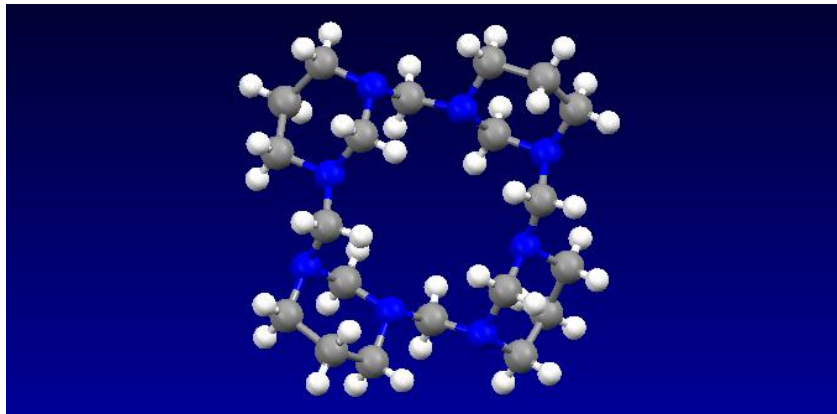


Рис. 1. Строение молекулы 7.

На рис. 2 показано, что во внутреннем кольце «хозяина» каликса находится «гость» - молекула воды, образующая водородные связи с двумя противоположно расположенными атомами азота макроцикла. Комплексы макроцикла (7) с солями переходных элементов изучаются с целью определения возможности его использования в качестве группового осадителя и для экстракционного выделения металлов. Получены комплексы серебра (I), меди (II) и железа (III) состава 1:1.

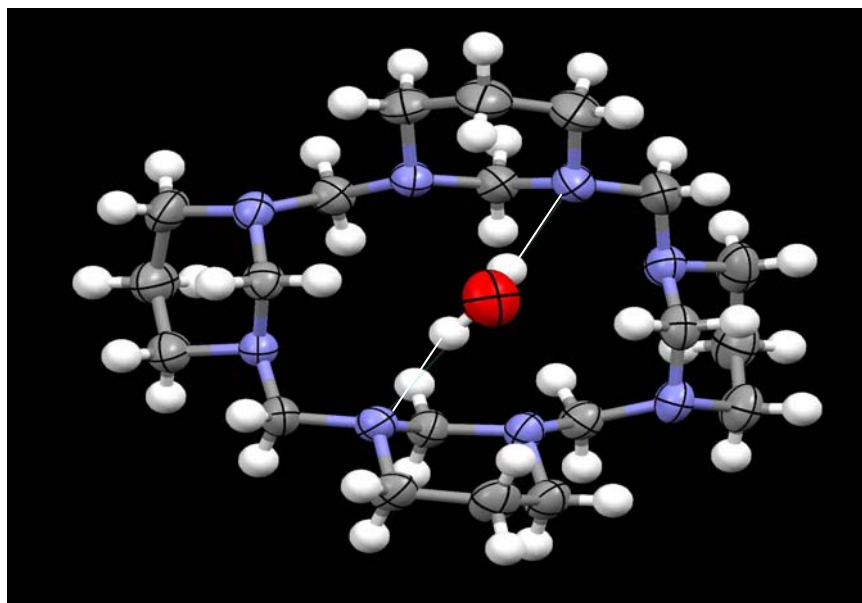
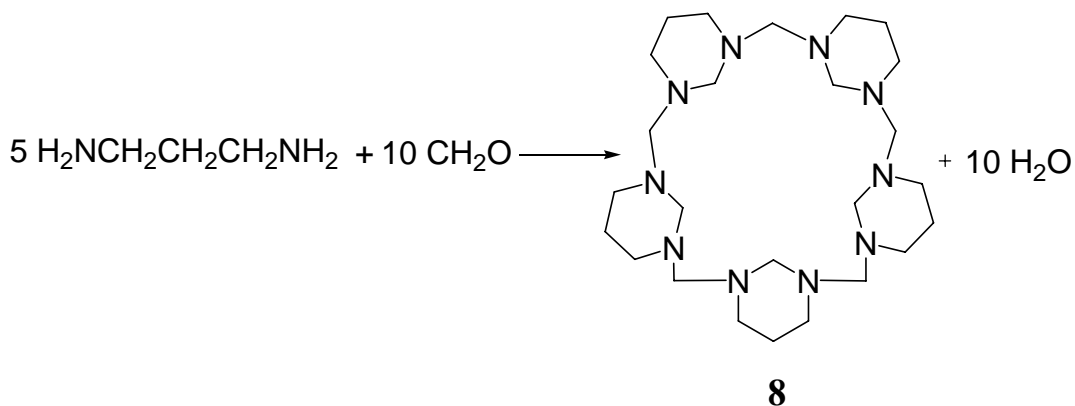


Рис. 2. Строение комплекса 7 с водой.

Размер макроцикла можно регулировать. Например, путем проведения реакции в гексане при обычной температуре впервые получен 1,3,7,9,13,15,19,21,25,27-декаазагексацикло[25.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}.1^{21,25}]пентатриаконтан (**8**). Его строение также определено методом РСА (рис.3).



В масс-спектре каликса[5] (**8**) наблюдается пик молекулярного иона $\text{M}^+ + 1$ с m/z 490 (20) средней интенсивности, соответствующий его брутто-формуле.

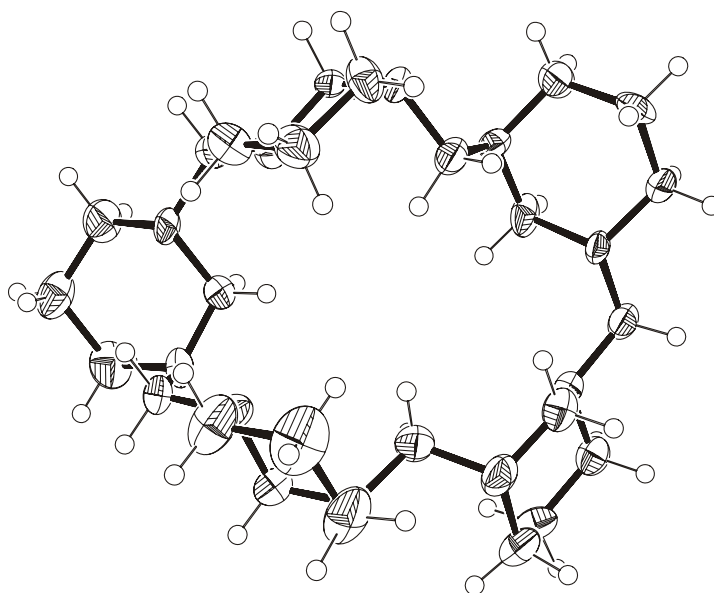


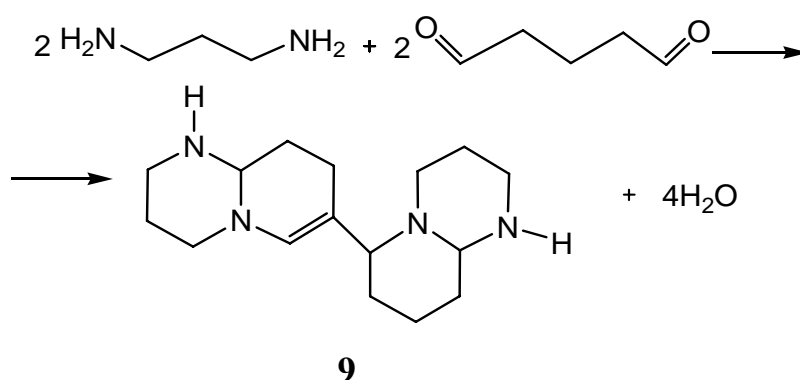
Рис. 3. Строение молекулы **8**.

Макроцикл молекулы (**8**) «скручен», но в случае образования комплексов он может принимать иную форму в зависимости от размера иона.

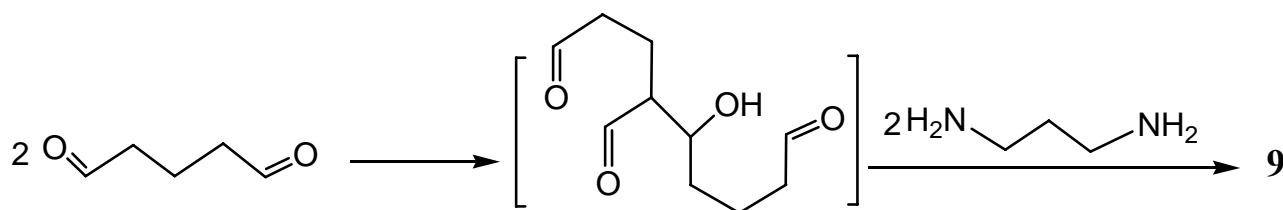
1.3. Конденсация глутарового альдегида с пропан-1,3-диамином

В уротропине и его структурных аналогах формальдегид переводится в аминальную форму, из которой он в определенных условиях высвобождается и денатурирует белковые структуры микроорганизмов. Использование этого простого приема в случае других применяемых в клинической практике альдегидов может устранить такие их недостатки как токсичность, выраженное раздражающее действие и резкий запах. Широко известным дезинфектантом является глутаровый альдегид.

Нами было установлено, что при его реакции с пропан-1,3-диамином с выходом 51% образуется продукт конденсации двух молекул диамина с двумя молекулами альдегида. Это подтверждается его масс-спектром, в котором наблюдается пик молекулярного иона M^+ с m/z 276 (21) средней интенсивности. С помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 4) установлено, что этот продукт представляет собой 1,1',3,3',4,4',6,7,8,8',9,9',9a,9a'-тетрадекагидро-2H,2'H-6,7'-бипиридо[1,2-a]пиримидин (**9**).



Формально его образование можно объяснить двухстадийной схемой, по которой конденсации предшествует альдольное присоединение.



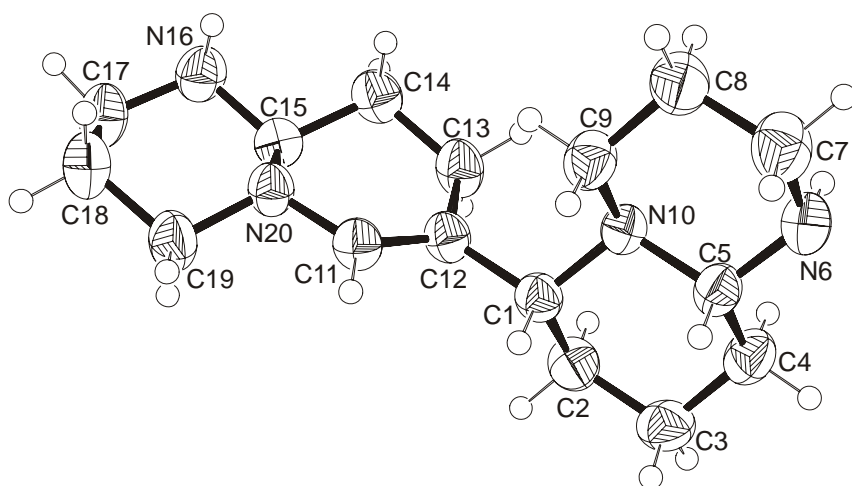


Рис. 4. Строение молекулы **9**.

На рис.5 показано относительное расположение молекул в кристалле и водородные связи между ними. Видно также, что две части молекулы тетрадекагидробипиридопиримидина (**9**) перпендикулярны друг к другу.

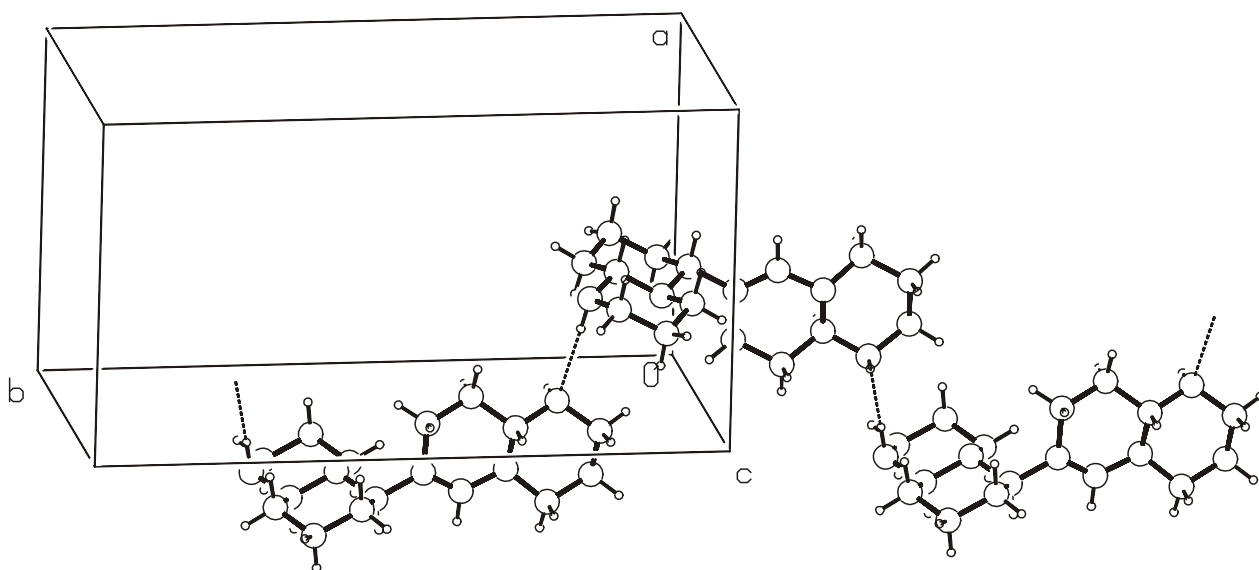


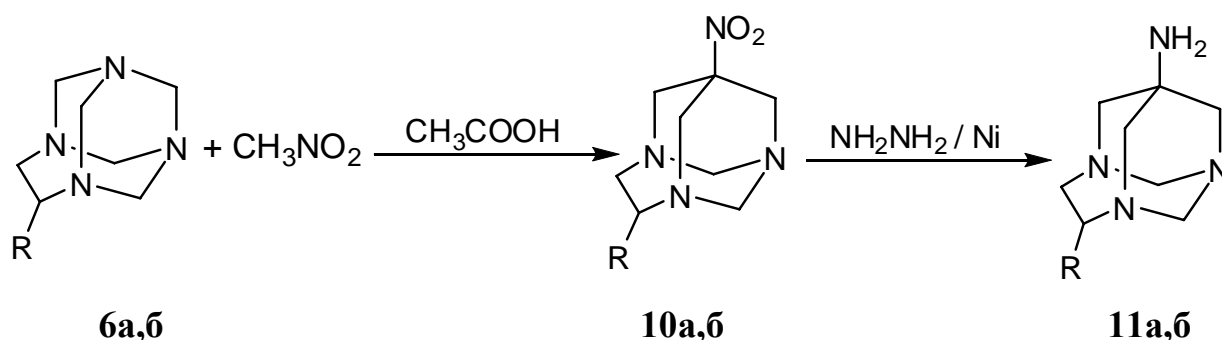
Рис. 5. Водородные связи между молекулами тетрадекагидробипиридопиримидина **9**.

2. Синтез 1,3,6-триазагомоадамантана и его производных с функциональными группами в узловом положении

Доступность гомоуротропинов (**6a,b**) позволяет использовать их в качестве новых промежуточных продуктов в синтезе азагомоадамантанов. Изучение их конденсации с нитрометаном показало, что она приводит к образованию с выходом 60-70% 8-нитро-1,3,6- и 4-метил-8-нитро-1,3,6-триазагомоадамантанов (**10a**) и (**10b**).

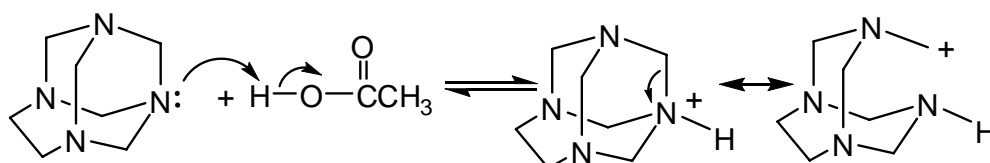
В их ИК-спектрах наблюдаются характерные полосы поглощения валентных колебаний нитрогруппы в области 1516, 1298 и 1520, 1331 cm^{-1} .

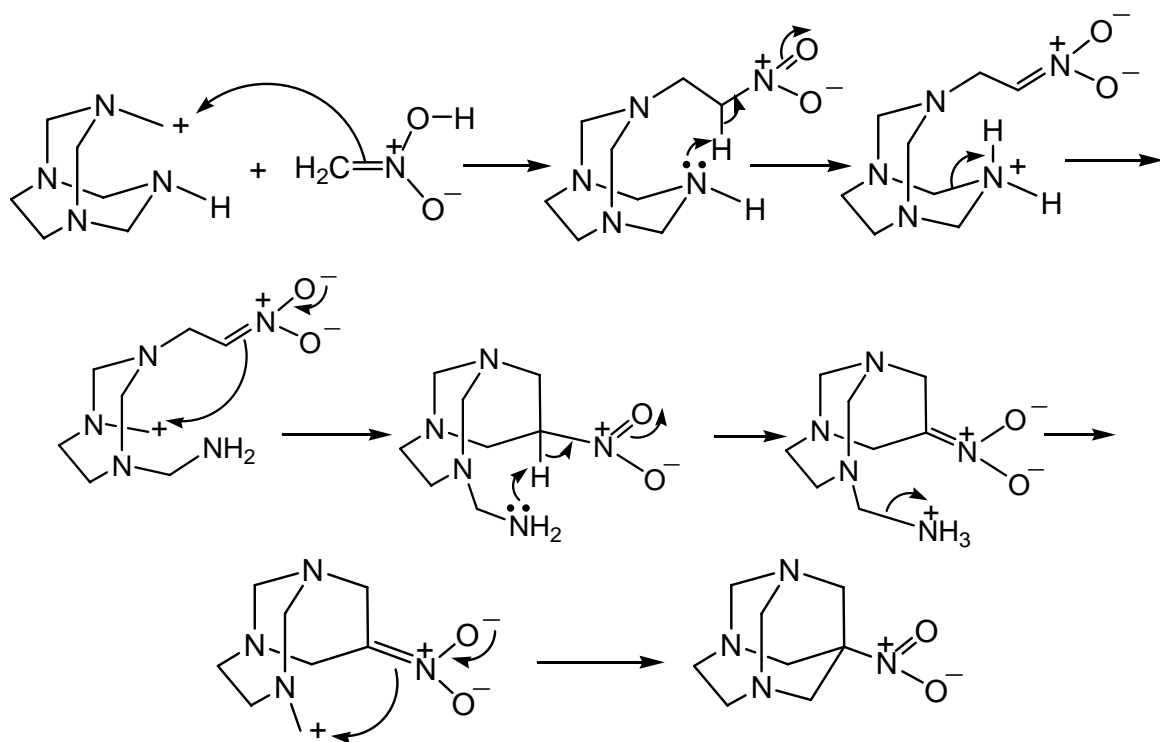
Восстановлением их нитрогруппы получены 8-амино-1,3,6-триазагомоадамантан (**11a**) и 4-метил-8-амино-1,3,6-триазагомоадамантан (**11b**) с потенциальной противовирусной активностью.



Нейтральное основание (**10a**) превращено в соли. Прибавлением соляной кислоты к раствору соединения (**10a**) в изопропиловом спирте, получен дигидрохлорид 8-нитро-6-аза-1,3-дiazониа трицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекан (**10a** · 2HCl). Действие метилиодида на соединение (**10a**) в гептане привело к иодиду 1-метил-8-нитро-3,6-дiazа-1-азониа трицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекана (**10a** · MeI).

Можно предположить следующую схему образования нитротриазагомоадамантана (**10a**) из гомоуротропина (**6a**) и нитрометана.





Показанный на схеме предполагаемый путь далеко не единственный и может реализоваться лишь в оптимальных условиях, отклонение от которых будет приводить к разрушению промежуточных структур и образованию побочных продуктов реакции.

Строение нитротриазагомаадамантана определено методом РСА (рис.6).

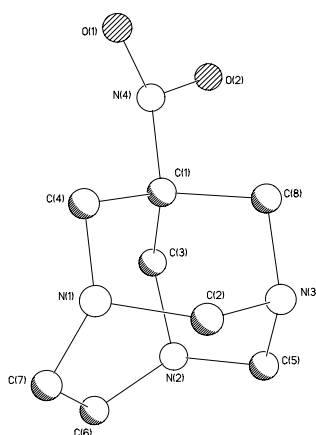
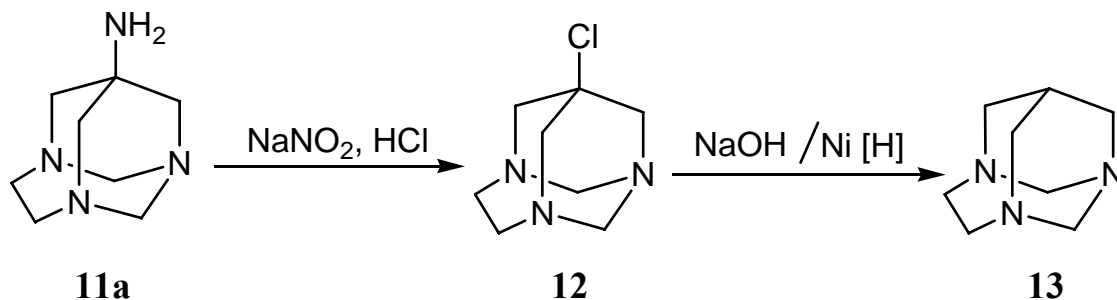
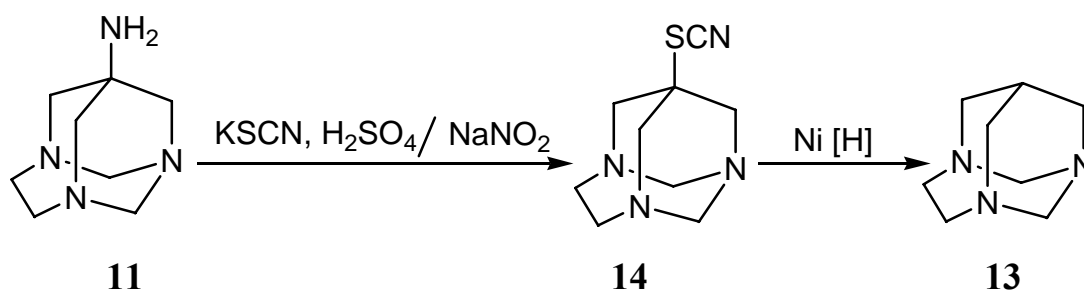


Рис. 6. Строение молекулы **10а**.

Из аминотризагомоадамантана (**11a**) действием нитрита натрия в соляной кислоте получен ранее неизвестный 8-хлоро-1,3,6-тризагомоадамантан (**12**). Восстановлением последнего гидразингидратом в присутствии никелевого катализатора получен 1,3,6-тризагомоадамантан (**13**) - родоначальник гетероциклической системы.

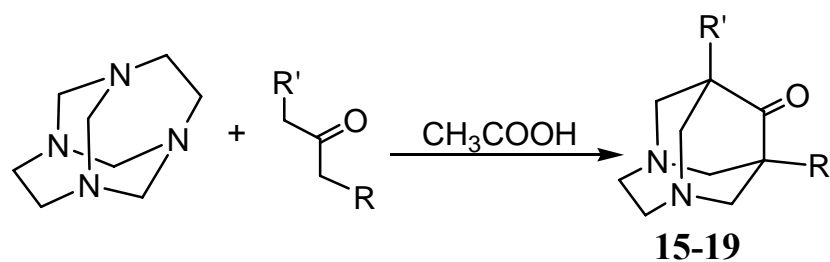


Действием на аминотризагомоадамантана (**11a**) нитрита натрия, серной кислоты и роданида натрия получен ранее неизвестный 8-циантио-1,3,6-тризагомоадамантан (**14**). Его десульфуривание с помощью никеля Ренея приводит к образованию тризагомоадамантана (**13**). Общий выход тризагомоадамантана (**13**) в пересчете на аминотризагомоадамантан (**11a**) по обеим схемам составляет около 20%.



3. Синтез производных 3,6-диазагомоадамантана с потенциальной биологической активностью

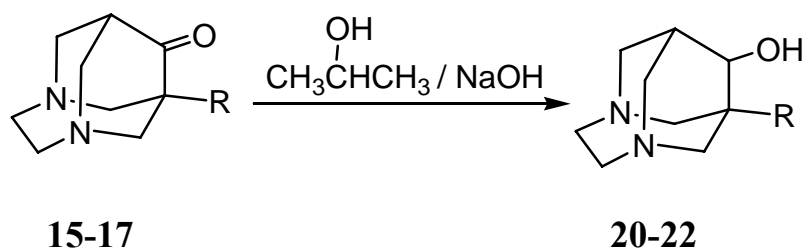
Конденсацией тетраметилэтилендиэтилентетрамина (**2**) с бензил- и 2,4-диметилбензилацетоном впервые получены 1-бензил- и 1-(2,4-диметил)бензил-3,6-диазагомоадамантан-9-оны (**15**) и (**16**) с выходом 25 и 36% соответственно. По улучшенной методике с выходом 61% получен 1-фенилтио-3,6-диазагомоадамантан-9-он (**17**) и разработаны для дальнейшего использования 1-метил- и 1,8-диметил-3,6-диазагомоадамантан-9-оны (**18**) и (**19**).



$R'=H$; $R=C_6H_5CH_2$ **15**; 2,4- $(CH_3)_2C_6H_3CH_2$ **16**; $R=C_6H_5S$ **17**;
 $R=CH_3$ **18**; $R=R'=CH_3$ **19**

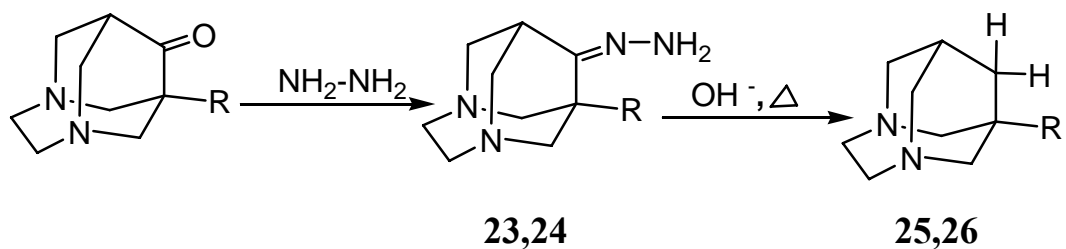
В ИК-спектрах диазагомоадамнтанонов (**15**) и (**16**) наблюдаются характеристические полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы при 1707 и 1708 cm^{-1} и ароматического кольца при 1605; 1616 cm^{-1} . В их 1H -ЯМР спектрах присутствует синглет в области δ 3.05 м. д., обусловленный резонансным поглощением протонов фрагмента NCH_2CH_2N . В области 3.30...2.95 м. д. и 3.35...3.05 находятся сигналы двух АВ-систем от протонов метиленовых групп NCH_2C . Уширенный сигнал, относящийся к протону при атоме углерода C(8), присутствует в спектре в области δ 2.65 м. д. Сигналы протонов ароматических колец наблюдаются в виде мультиплета при δ 7.35...7.10 и 7.05...6.85 м. д.

Восстановлением кетонов (**15-17**) путем нагревания в изопропиловом спирте в присутствии твердой щелочи с высоким выходом получены 1-бензил-, 1-(2,4-диметил)бензил- и 1-фенилтио-3,6-диазагомоадамнтан-9-олы (**20-22**).



$R=C_6H_5CH_2$ **20**; 2,4- $(CH_3)_2C_6H_3CH_2$ **21**; C_6H_5S **22**

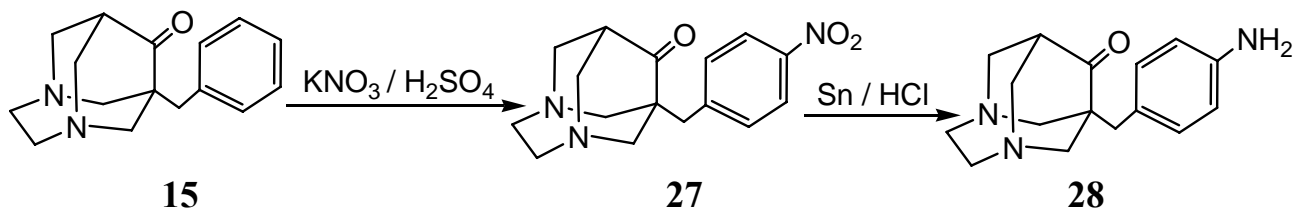
Диазагомоадамнтаноны (**15**) и (**16**) через гидразоны (**23**) и (**24**) по Кижнеру – Вольфу были восстановлены в 3,6-диазагомоадамнтаны (**25**) и (**26**) с выходом 62 и 74% соответственно.



R = C₆H₅CH₂ **23,25**; 2,4-(CH₃)₂C₆H₃CH₂ **24,26**

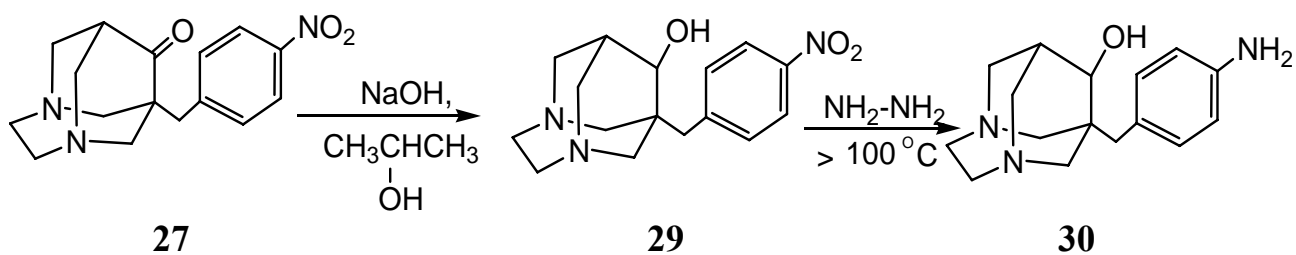
4. Синтез производных 1-бензил-3,6-дизагомоадамантана с аминогруппами у бензольного кольца

Бензилдизагомоадамантанон (**15**) использовался далее в качестве исходного продукта для получения производных бензилдизагомоадамантана с аминогруппой у бензольного кольца. Его нитрованием получен 1-(4-нитробензил)-3,6-дизагомоадамантан-9-он (**27**) с выходом 73%, восстанавливающийся оловом в соляной кислоте в 1-(4-аминобензил)-3,6-дизагомоадамантан-9-он (**28**) с выходом 69% без затрагивания карбонильной группы,

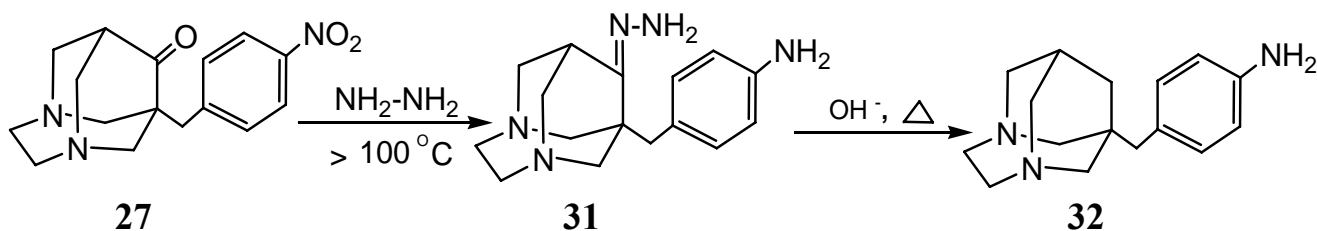


В ИК-спектре нитрокетона (**27**) наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний нитрогруппы в области 1514, 1350 см⁻¹ и карбонильной группы в области 1697 см⁻¹.

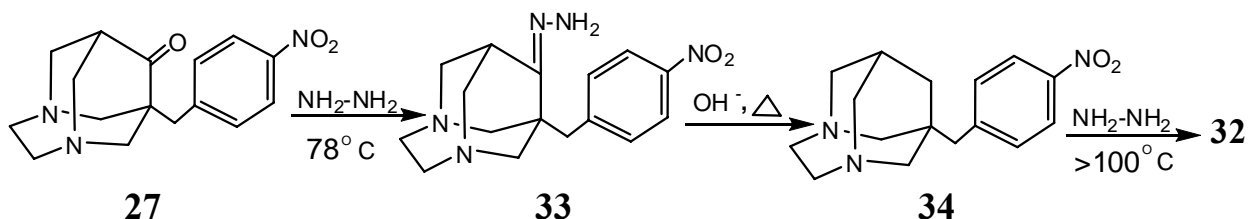
Восстановлением нитрокетона (**27**) путем нагревания в изопропиловом спирте в присутствии щелочи получен 1-(4-нитробензил)-3,6-дизагомоадамантан-9-ол (**29**), восстановленный гидразином в 1-(4-аминобензил)-3,6-дизагомоадамантан-9-ол (**30**) с выходом 71 и 74% соответственно.



При нагревании нитрокетона (**27**) с избытком гидразингидрата образуется гидразон 1-(4-аминобензил)-3,6-диазагомоадамантанон (**31**), сплавлением которого со щелочью получен 1-(4-аминобензил)-3,6-диазагомоадамантан (**32**).



Взаимодействием нитрокетона (**27**) с гидразингидратом в этаноле получен гидразон 1-(4-нитробензил)-3,6-диазагомоадамантанона (**33**), превращенный по Кижнеру-Вольфу 1-(4-нитробензил)-3,6-диазагомоадамантан (**34**).



Восстановлением последнего гидразингидратом получен аминбензил-диазагомоадамантан (**32**). Общий выход аминбензилдиазагомоадамантана (**32**) в пересчете на нитробензилдиазагомоадамантанон (**27**) через гидразон (**31**) составляет 50%, а через гидразон (**33**) - 26%.

5. Синтез и восстановительное дегидроксилирование

9-фенил-3,6-диазагомоадамантан-9-олов

В молекуле 3,6-диазагомоадамантан-9-она имеется два пиперидиновых кольца с карбонильной группой в γ -положении по отношению к обоим атом азота диазагомоадамантанового каркаса. Поэтому диазагомоадамантаноны

9-фенил-1-метил и 9-фенил-1,8-диметил-3,6-дизагомоадамантаны (39) и (40) с выходами 54 и 59% соответственно.

Биологическая активность полученных соединений

По предварительным данным ВНИИВВиМ (г. Покров) гомоуротропин (6a), макроцикл (7) и аминотризагомоадамантан (11a) проявляют активность против вируса гриппа птиц H5N1 и против листерий. Кроме того, макроцикл (7) и тетрадекагидробипиридопиримидин (9) активны против споровой формы сибирской язвы.

Выводы

1. Конденсация формальдегида с ароматическими диаминами приводит к образованию структурных аналогов уротропина лишь в случае наличия у бензольного кольца электронодонорных заместителей.
2. При конденсации формальдегида с пропан-1,3-диамином образуются устойчивые макроциклы, способные давать комплексы типа «хозяин-гость».
3. При конденсации глутарового альдегида с пропан-1,3-диамином образуется тетрадекагидробипиридопиримидин.
4. При конденсации нитрометана с гомоуротропинами образуются нитротризагомоадамантаны.
5. Нагревание 9-фенил-3,6-дизагомоадамантан-9-олов с никелем Ренея приводит к их восстановительному дегидроксилированию.
6. Гомоуротропин, макроциклы и аминотризагомоадамантаны активны против вируса гриппа птиц H5N1 и листерий.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Кузнецов А. И., Шуккур А. Х. Синтез 1,5:3,7-диметано-1,3,5,7-бензотетразонина // *Изв. Академии наук. Серия хим.* - 2007.- № 3.- С. 542-544.

2. Кузнецов А. И., Шуккур А. Х. Изучение процесса конденсации пропан-1,3-диамина с формальдегидом // *Вестник МИТХТ*.- 2006.- Т. 1, № 6.- С. 81-83.
3. Шуккур А. Х., Альбов Д. В., Кузнецов А. И., Конденсация пропан-1,3-диамина с формальдегидом // *Тез. докл. Международной Конференции. 145-летию теории строения органических соединений*. Санкт-Петербург.- 2006.- С. 372.
4. Кузнецов А. И., Шуккур А. Х. Способ получения 9-фенил-3,6-дiazатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекана // Заявка на патент РФ № 2007111378 от 29. 03. 2007.
5. Кузнецов А. И., Шуккур А. Х. Способ получения 4:5-(4-метил)бензо-1,3,6,8-тетраазатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундецена // Заявка на патент РФ № 2006120738 от 15. 06. 2006.
6. Кузнецов А. И., Шуккур А. Х. Способ получения 1,3,7,9,13,15,19,21-октаазапентацикло[17.5.1.1^{3,21}.1^{7,13}1^{9,15}]октакозана // Заявка на патент РФ № 2006123092 от 29. 06. 2006.
7. Кузнецов А. И., Шуккур А. Х. Способ получения 8-нитро-1,3,6-триазагомоадамантиана // Заявка на патент РФ № 2006142196 от 30. 11. 2006.
8. Шуккур А. Х., Альбов Д. В., Кузнецов А. И., Конденсация пропан-1,3-диамина с карбонильными соединениями // *Тез. докл. V Международной Конференции «Биохимическая физика» ИБХФ РАН-ВУЗЫ*. Москва.- 2005.- С. 151-152.

Подписано в печать .04.07 г. Заказ № . Формат 60×84 1/16. Тираж экз.
Усл. печ. л. . Печат офсетная. Бумага писчая.

Типография Издательства МИТХТ
119571, Москва, пр. Вернадского 86.