

На правах рукописи

Д ЖАССИМ АДНАН А.

**КОНДЕНСАЦИЯ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С
ГИДРАЗИНОМ И ДИАМИНАМИ И ИХ СМЕСЯМИ**

02.00.03. - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук



Москва – 2006

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

Степанов Александр Евгеньевич

кандидат химических наук

Полянский Кирилл Борисович

Ведущая организация : Российский университет дружбы народов


Защита диссертации состоится “ 22 ” Мая 2006 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.

Автореферат разослан ‘20’ апреля 2006 г.

Учёный секретарь диссертационного Совета:

с.н.с., к.х.н.



Лютик А. И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Исследования в области азотсодержащих каркасных соединений со структурой адамантана являются перспективным направлением синтетической органической химии. Первым соединением этого класса был синтезированный в 1856 г. А. М. Бутлеровым гексаметилентетрамин – уротропин или 1,3,5,7-тетраазаадамантан.

Аналоги уротропина с уменьшающимся количеством атомов азота составляют специфический ряд азаадамантанов с атомами азота в узловых положениях. Наряду с 1,3,5,7-тетраазаадамантаном он включает 1,3,5-триазаадамантан, 1,3-диазаадамантан и 1-азаадамантан.

Уротропин в этом ряду занимает особое положение. На его основе разработаны методы получения остальных азаадамантанов и их производных с заместителями в узловых и мостиковых положениях заданного строения.

В кислой среде уротропин способен распадаться на исходные формальдегид и аммиак, что обуславливает его дезинфицирующие свойства.

Дезинфицирующим действием обладает и структурный аналог уротропина – продукт конденсации формальдегида с этилендиамином тетраметилендиэтилентетрамин. На его основе был создан препарат «теотропин», применяемый в ветеринарии в качестве дезинфектанта и дезактиватора вирусов при изготовлении вакцин.

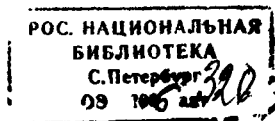
В связи с увеличением в последнее время интереса к дезинфицирующим средствам, в нашей лаборатории разрабатывается общий метод получения структурных аналогов уротропина, основанный на конденсации формальдегида с диаминами.

Характерным свойством структурных аналогов уротропина является наличие у них антибактериальной, противовирусной и противогрибковой активности.

Целью исследования структурных аналогов уротропина является разработка и внедрение на их основе дезинфектантов нового поколения, эффективных против споровой формы сибирской язвы.

Настоящая 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.

Основной целью нашей работы является изучение возможности использования при получении структурных аналогов уротропина гидразина в качестве диамина и других альдегидов и дикарбонильных соединений вместо формальдегида. На основе наиболее перспективных соединений предполагается разработка новых дезинфицирующих и лекарственных препаратов.



Научная новизна 1. Показано, что конденсация формальдегида со смесями гидразина с 1,2-диаминами приводит к образованию структурных аналогов уротропина - нортетраазаадамантанов. 2. При взаимодействии гидразина с глутаровым альдегидом образуется продукт конденсации двух молекул диальдегида с тремя молекулами гидразина. 3. Рентгеноструктурным анализом установлено строение продуктов конденсации гидразина с формальдегидом и глутаровым альдегидом. 4. Показано, что при синтезе структурных аналогов уротропина кроме формальдегида могут использоваться другие альдегиды. 5. Показано, что конденсация этилендиамина с кротоновым альдегидом сопровождается ретроальдольным расщеплением. 6. Методом рентгеноструктурного анализа установлено строение продукта конденсации гексаметилендиамина с ацетилацетоном.

Практическая значимость работы. Разработанные методики конденсации формальдегида, уксусного альдегида, глутарового альдегида с гидразином и диаминами и их смесями могут служить основой для создания новых дезинфицирующих препаратов.

Положения, выносимые на защиту. Конденсация гидразина с глутаровым альдегидом. Конденсация формальдегида со смесями гидразина с 1,2-диаминами. Ретроальдольное расщепление при конденсации этилендиамина с кротоновым альдегидом. Конденсация диаминов с ацетилацетоном. Конденсация аминаадамантанов с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром.

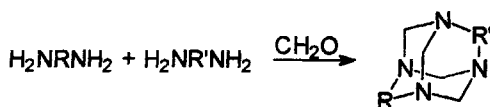
Публикации. По результатам исследований опубликовано 2 статьи и 1 тезис докладов на международной научной конференции.

Объем и структура работы: Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста, содержит 5 рисунков, 21 таблицу и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 80 ссылок.

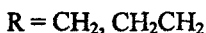
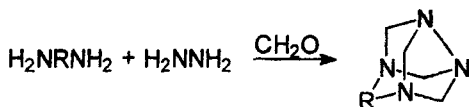
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Конденсация формальдегида с гидразином и его смесями с диаминами

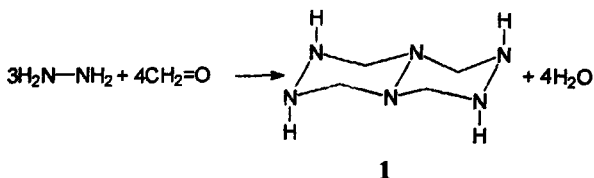
Структурные аналоги уротропина образуются в результате конденсации формальдегида с двумя молекулами диаминов:



Молекула уротропина $\text{R}=\text{R}'=\text{CH}_2$ состоит из шестичленных циклов, его структурного аналога теотропина с $\text{R}=\text{R}'=\text{CH}_2\text{CH}_2$ – из семичленных циклов. Для того чтобы получать структурные аналоги уротропина, молекулы которых состоят из пятичленных циклов, в качестве исходного продукта или одного из исходных продуктов следует использовать гидразин:



Известно, что при конденсации формальдегида с гидразином могут образовываться разные продукты. Один из таких продуктов 1,3,5,6,8,10-гексаазабицикло[4.4.0]декан (тетраформальтрисазин) **1** образуется с выходом 56% при смешивании гидразингидрата с параформальдегидом при обычной температуре. Он представляет собой продукт циклизации двух молекул гидразона формальдегида с одной молекулой азина формальдегида. Его строение установлено нами впервые методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1 и 2).



Тетраформальтрисазин **1** в кристаллах образует густую, насыщенную сеть водородных связей – 10 связей на молекулу (рис. 2, табл. 1). Возможно, именно это понижает растворимость вещества и ускоряет кристаллизацию, поэтому вырастить монокристаллы оказалось невозможно, всегда выпадал порошок.

Все четыре атома водорода тетраформальтрисазина **1**, связанные с атомами азота, находятся в аксиальных положениях. Очевидно, это

необходимо для образования водородных связей, поскольку повышает доступность атомов азота и как акцепторов, и как доноров.

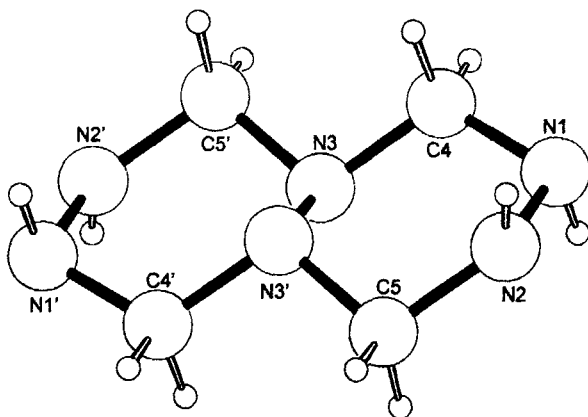


Рис. 1. Молекулярная структура 1,3,5,6,8,10-гексаазабигло [4.4.0]декана (тетраформальтрисазина) 1 по данным рентгеноструктурного анализа.

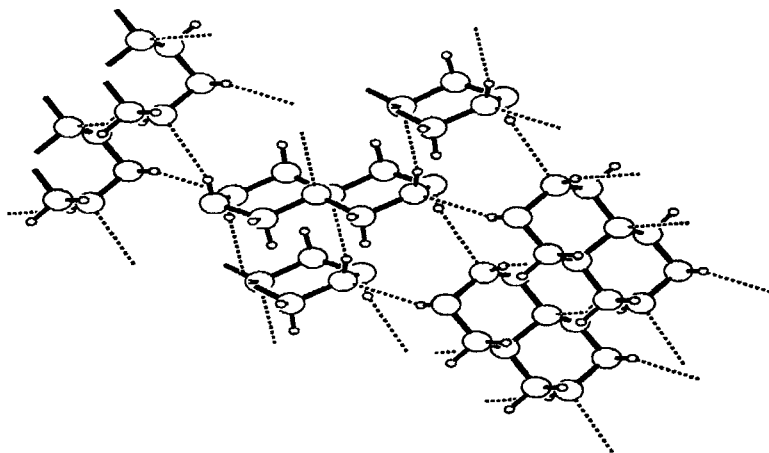


Рис. 2. Образование водородных связей в кристаллах тетраформальтрисазина 1.

Таблица 1. Параметры водородной связи в структуре 1.

D-H	d(D-H)	d(D...A)	d(H...A)	ω DHA	A	i
N1-H1	0.85(4)	3.209(9)	2.40(4)	159(3)	N2 ¹	(0.5-x, 0.5+y, 0.5-z)
N2-H2	0.85(2)	3.271(8)	2.44(3)	165(3)	N3 ¹	(x, y-1, z)

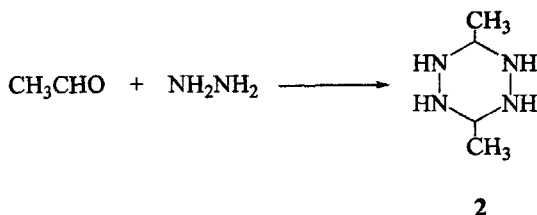
Примечание. D – атом-донор; A – атом-акцептор; H – атом водорода; d – расстояние, Å; ω – угол, град.; i – операция симметрии.

Наличие большого количества прочных водородных связей объясняет и его высокую температуру плавления 215-217°C и хорошую растворимость в воде.

В масс-спектре тетраформальтрисазина 1 наблюдается пик молекулярного иона M⁺ с m/z 144 высокой (50%) интенсивности, соответствующий его молекулярной массе.

В его спектре ЯМР ¹H наблюдается два синглета в области δ 3.6 м. д. и 3.8 м. д. от 8 протонов метиленовых мостиков NCH₂N и синглет от 4 протонов при δ 4.2 м. д. N-H групп.

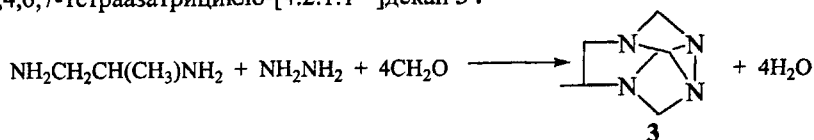
При взаимодействии гидразингидрата с уксусным альдегидом в условиях получения 1 образуется с выходом 46% димер гидразона уксусного альдегида 2.



В его масс-спектре регистрируется пик молекулярного иона M⁺ с m/z 116 (18) средней интенсивности, соответствующий его молекулярной массе.

В спектре ЯМР ¹H 3,6-диметил-1,2,4,5-тетразина 2 наблюдается дублет от 6 протонов метильных групп в области δ 0.95 м. д., квадруплет от двух протонов NCH(CH₃)N при 3.65 м. д. и синглет от четырех протонов N-H при 3.05 м. д.

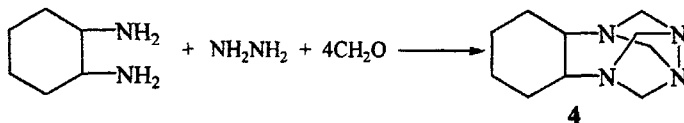
Склонность азинов формальдегида к циклизации позволяет использовать его в смеси с диаминами для получения нортетраазадамантанов. Трёхкомпонентной конденсацией формальдегида со смесью гидразина и 1,2-диаминопропана с выходом 28% получен 2-метил-1,4,6,7-тетраазатрицикло-[4.2.1.1^{3,8}]декан 3.



Индивидуальность соединения **3** подтверждена методом ТСХ, а его строение данными ПМР и масс-спектров. В масс-спектре соединения **3** регистрируется пик молекулярного иона M^+ с m/z 154 (17) средней интенсивности, соответствующий его молекулярной массе. Максимальными по интенсивности являются пики фрагментов с m/z 56 (100) и 99 (93), соответствующие распаду молекулярного иона на два характерных для спектров структурных аналогов уротропина фрагмента.

В спектре ЯМР 1H 2-метил-1,4,6,7-тетраазатрицикло[4.2.1.1^{3,8}]декана **3** три протона метильной группы регистрируются в виде дублета в области δ 1.4 м. д. Метинный протон дает мультиплет при δ 3.25 м. д. Протоны NCH_2C проявляются в виде дублета при 2.9 м. д. Аминальные протоны проявляются в виде дублета дублетов АВ - системы от 8 протонов с центром при δ 3.7 м. д.

Аналогичная конденсация формальдегида со смесью гидразина с 1,2-диаминоциклогексаном приводит к образованию с выходом 28% 1,3,4,6-тетраазатетрацикло[8.2.1.1^{3,12}]тетрадекана **4**.



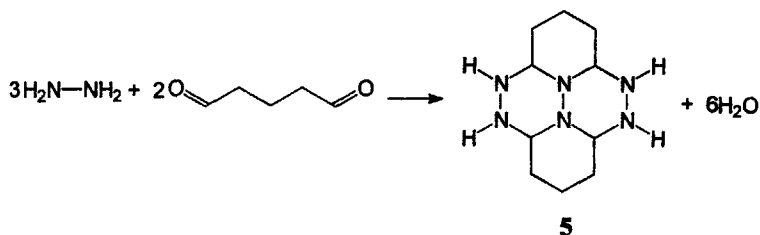
В масс-спектре соединения **4** наблюдается пик молекулярного иона M^+ с m/z 194 (5) малой интенсивности, что подтверждает его молекулярной массе, и пики ионов с m/z 139 (52), 138 (13), 137 (20) соответствующие $\frac{1}{2} M^+$, характерные для структурных аналогов уротропина.

Таким образом, установлено, что конденсация формальдегида со смесями гидразина с диаминами приводит к образованию структурных аналогов уротропина – норгомтетраазаадамантанов.

2. Конденсация глутарового альдегида с гидразином

Антисептическое действие структурных аналогов уротропина обусловлено тем, что в кислой среде они генерируют формальдегид. Хорошо известным антисептиком является глутаровый альдегид. В связи с этим представлялось интересным изучить конденсацию глутарового альдегида с диаминами и гидразином.

При смешивании водных растворов гидразина и глутарового альдегида с выходом 44% образуется тетрадекагидро-4,5,9,10,10b,10c-гексаазапирен **5** - продукт взаимодействия двух молекул глутарового альдегида с тремя молекулами гидразина.



Его строение установлено рентгеноструктурным анализом (рис. 3).

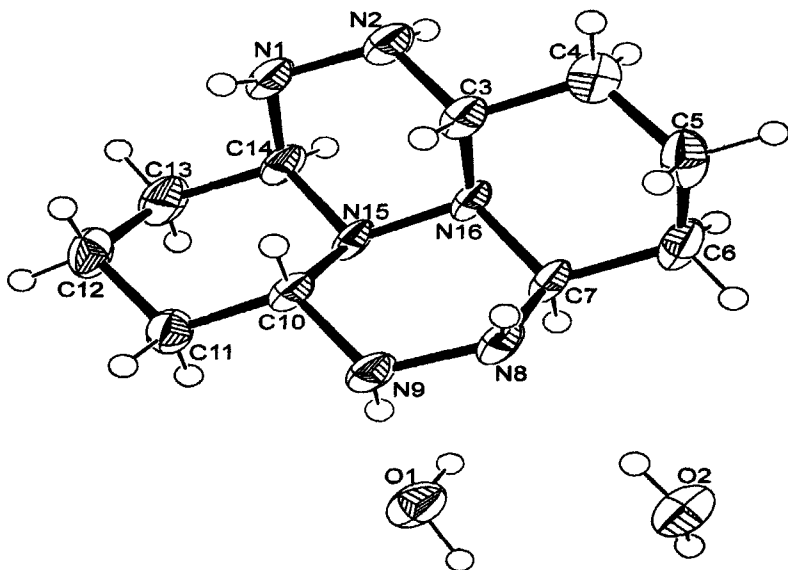


Рис. 3. Молекулярная структура тетрадекагидро-4,5,9,10,10b,10c-гексаазапирена **5** по данным рентгеноструктурного анализа.

В масс-спектре соединения **5** наблюдается молекулярного иона M^+ с m/z 224 (35) высокой интенсивности, соответствующий его молекулярной массе.

В его спектре ЯМР ^1H наблюдается два синглета от 12 протонов CH_2 групп при δ 1.4 м. д. и 1.85 м. д., синглет от 4 протонов метиновых групп при δ 1.95 м. д. и синглет от 4 протонов N-H групп в области δ 4.4 м. д.

В его спектре ЯМР ^{13}C аминальные углероды дают два сигнала в области 70.24 и 58.22 м. д. Атомы углерода этиленового мостика дают три сигнала в области 25.83, 24.91 и 14.9 м. д.

Таблица 2. Аналитические данные для соединений 1 – 5.

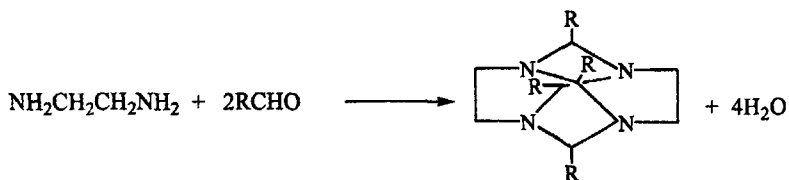
№	Вых. %	Т.пл. °С	Формула	Найдено, %			Вычислено, %		
				С	Н	Н	С	Н	Н
1	56	215–217	C ₄ H ₁₂ N ₆	32.8	8.27	57.3	33.31	8.40	58.28
2	42	55 – 56	C ₄ H ₁₂ N ₄	40.7	9.76	49.1	41.43	10.4	48.22
4	27	144–145	C ₁₀ H ₁₈ N ₄	60.9	10.1	27.8	61.77	9.35	28.83
5	44	204–205	C ₁₀ H ₂₄ N ₆ O ₂	46.4	9.25	32.8	46.14	9.28	32.28

Показано, что при конденсации гидразина с формальдегидом и глутаровым альдегидом образуются продукты конденсации трёх молекул гидразина с четырьмя молекулами формальдегида или двумя молекулами глутарового альдегида.

3. Конденсация диаминов с уксусным и другими альдегидами

Второй целью нашей работы является изучение возможности использования при получении структурных аналогов уротропина вместо формальдегида других альдегидов. До сих пор структурные аналоги уротропина тетраазаадамантаны получали лишь конденсацией формальдегида с диаминами.

С целью изучения возможности синтеза производных тетраазабисгомаадамантана с заместителями у аминальных атомов углерода нами изучена конденсация этилендиамина с уксусным, масляным и изомасляным альдегидами. Этим способом с выходами 59-65% были получены продукты, которым на основании спектральных данных могут быть приписаны структуры 6 – 8 (табл. 3).



6 R = CH₃; 7 R = CH₂CH₂CH₃; 8 R = CH(CH₃)₂

Продукты, полученные конденсацией диаминов с уксусным альдегидом, в организме в кислой среде будут высвобождать не муравьиный, а менее токсичный для человека уксусный альдегид. На основании таких структурных аналогов уротропина могут быть созданы лекарственные средства нового поколения. Наиболее перспективным для разработки нового

препарата является продукт конденсации уксусного альдегида с этилендиамином 6.

В масс-спектре соединения 6 наблюдается пик молекулярного иона M^+ с m/z 224 (33) высокой интенсивности, соответствующий его молекулярной массе, и триада пиков ионов с m/z 113 (39), 112 (30), 111 (55), соответствующая продуктам распада молекулярного иона на две равные части, характерная для структурных аналогов уротропина. Брутто-формулы полученных соединений 7 и 8 были установлены по их масс-спектрам, в которых наблюдаются пики молекулярных ионов M^+ с m/z 336 (12) и (55) соответственно.

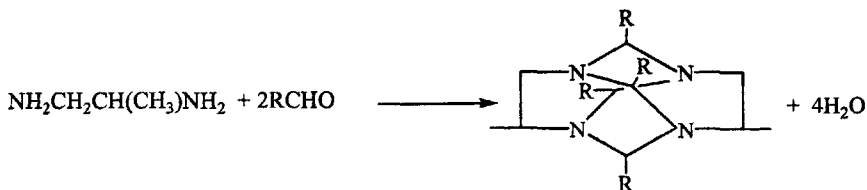
Таблица 3. Данные 1H - ЯМР спектроскопии соединений 6 – 8.

№ соединения	NCH_2CH_2N	$NCHN$ (4H)	R и прочие
6	3.15 д	3.75 кв	1.2 д, 1.3 д (12H, CH_3)
7	3.3 с	3.8 д	0.9 т, 1.15 т (12H, CH_3); 1.65 м ^а (8H, CH_2); 2.5 м ^а (8H, CH_2)
8	3.05 с	3.65 д	1.0 д, 1.15 д (24H, CH_3); 2.3 м ^а (4H, CH)

^а-центр мультиплета

В спектре ЯМР ^{13}C соединения 6 аминальные углероды дают один сигнал в области 68.35 м. д. Атомы углерода этиленового мостика также дают один сигнал в области 46.56 м. д., а метильные атомы углерода дают два сигнала в области 27.88 и 23.69 м. д.

Аналогичным образом конденсацией 1,2-диаминопропана с уксусным, масляным и изомаляным альдегидами получены продукты 9 – 11 с выходами 55%, 69% и 48% соответственно.



9 R = CH_3 ; 10 R = $CH_2CH_2CH_3$; 11 R = $CH(CH_3)_2$

В масс-спектре соединения 9 наблюдается пик молекулярного иона M^+ с m/z 252 (10), соответствующий его молекулярной массе, и триада пиков ионов с m/z 127 (68), 126 (72), 125 (29), соответствующих продуктам распада молекулярного иона на две равные части, характерная для структурных аналогов уротропина. В масс-спектрах полученных продуктов 10 – 11

наблюдаются пики молекулярных ионов M^+ с m/z 364 (14) и (15) соответственно.

Таблица 4. Данные 1H -ЯМР спектроскопии соединений 9 – 11.

№ соединения	$NCH_2C(C)N$ (4H)	$NCH(C)CN$ (2H)	$NCHN$ (4H)	R и прочие
9	3.25 д	2.8 м ^а	3.8 кв	0.95 д, 1.1 д, 1.25 д (18H, CH_3)
10	3.4 д	2.75 м ^а	3.85 м ^а	0.9 т, 1.05 т (12H, CH_3); 1.25 д (6H, CH_3); 1.65 м ^а , 2.15 м ^а (16H, CH_2)
11	3.3 д	2.85 м ^а	3.75 д	0.95 д, 1.1 д, 1.2 д (30H, CH_3); 2.4 м ^а (4H, CH)

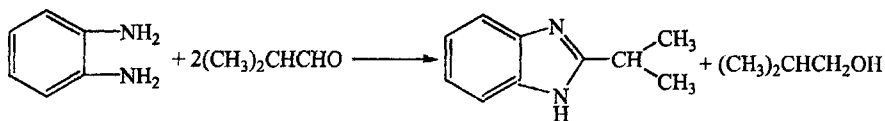
^а-центр мультиплета

Таким образом, показано, что при синтезе структурных аналогов уротропина вместо формальдегида можно использовать другие альдегиды. На основе продукта конденсации уксусного альдегида с этилендиамином может быть разработан новый дезинфектант.

4. Конденсация изомаляного альдегида с *o*-фенилендиамином

С целью получения твёрдых структурных аналогов уротропина была изучена конденсация *o*-фенилендиамина с различными альдегидами. Оказалось, что эти реакции осложняются процессами окисления.

Конденсация изомаляного альдегида с *o*-фенилендиамином приводит к образованию с выходом 27% 2-изопропилбензимидазола 12. Это подтверждается данными 1H -ЯМР и масс-спектров.



12

В его масс-спектре наблюдается пик молекулярного иона M^+ с m/z 160 (75), соответствующий его молекулярной массе. В спектре ЯМР 1H наблюдается дублет от 6 протонов метильных групп в области δ 1.35 м. д., мультиплет от одного протона при δ 3.15 м. д., 2 дублета от 4 протонов

ароматического кольца при δ 7.1 и 7.48 м. д. и синглет от N-H в области 12.1 м. д.

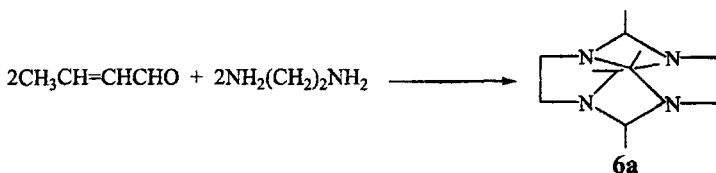
Таким образом, показано, что конденсация *o*-фенилендиамина с изомасляным альдегидом приводит к образованию 2-изопропилбензимидазола. Можно предположить, что окислителем в этой реакции является изомасляный альдегид превращающийся в изобутанол.

5. Конденсация кротонового альдегида с диаминами

Особого внимания заслуживает конденсация кротонового альдегида с диаминами. Эта реакция изучалась с целью синтеза структурных аналогов уротропина с неопределёнными заместителями.

Оказалось, что конденсация кротонового альдегида с диаминами происходит с одновременным ретроальдольным расщеплением. Так, из кротонового альдегида и этилендиамина образуется продукт конденсации этилендиамина с уксусным альдегидом с выходом 36%, а не кротоновым альдегидом **6a**.

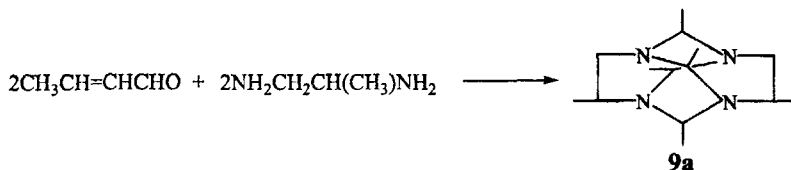
Образование такого продукта может быть объяснено прохождением реакции типа ретроальдольного расщепления одного из промежуточных продуктов реакции кротонового альдегида с этилендиамином.



В масс-спектре соединения **6a** наблюдаются те же пики, что и в спектре продукта конденсации уксусного альдегида с этилендиамином **6**.

В спектре ЯМР ^1H тетраметилтетрааза-1,5-бисгомаадамантиана **6a** наблюдается два дублета от 12 протонов метильных групп в области δ 1.2 и 1.3 м. д., квардушет при δ 3.75 м. д. от 4 протонов каркаса и дублет от 8 протонов этиленовых мостиков с δ 3.15 м. д.

Такое же расщепление наблюдается и в реакции кротонового альдегида с 1,2-диаминопропаном. В результате этой реакции образуется с выходом 30% продукт конденсации 1,2-диаминопропана с уксусным альдегидом **9a**.

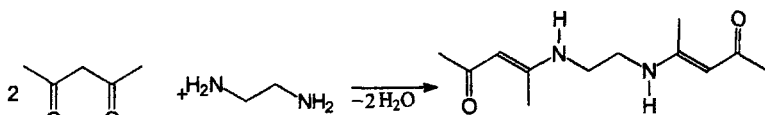


В его масс-спектре наблюдается пик молекулярного иона M^+ с m/z 252 (13), что подтверждает его молекулярной массе, и триада пиков ионов 127 (21), 126 (18), 125 (22), соответствующих продуктам распада молекулярного иона на две равные части, характерная для структурных аналогов уротропина. В спектре ЯМР 1H продукта **9a** наблюдается три дублета от 18 протонов метильных групп в области δ 0.95, 1.1 и 1.25 м. д., четыре протона двух метиленовых групп этиленового мостика $NCH_2C(C)N$ дают дублет в области 3.25 м. д., два метиновых протона у атомов углерода, к которым присоединены метильные группы с δ 2.8 м. д. и кватер от 4 протонов каркаса при δ 3.8 м. д.

Таким образом, обнаружено новое расщепление. В этом расщеплении осуществляется ретроальдольная конденсация с превращением продукта конденсации этилендиаминна с кротоновым альдегидом, в продукт конденсации этилендиаминна с уксусным альдегидом.

6. Конденсация диаминов с ацетилацетоном

Изучая конденсацию этилендиаминна с ацетилацетоном с целью получения продуктов конденсации двух молекул диамина с двумя молекулами ацетилацетона, мы обнаружили, что при любом соотношении реагентов и при различных условиях проведения реакции образуется один и тот же продукт конденсации двух молекул ацетилацетона с одной молекулой этилендиаминна с выходом 89% - 5,8-диаза-4,9-диметилдодека-3,9-диен-2,11-дион **13**.

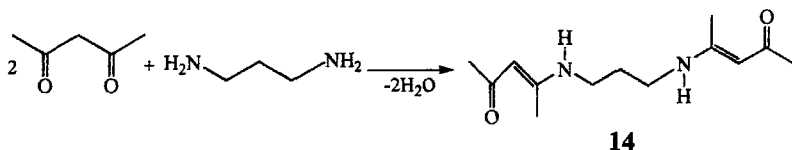


13

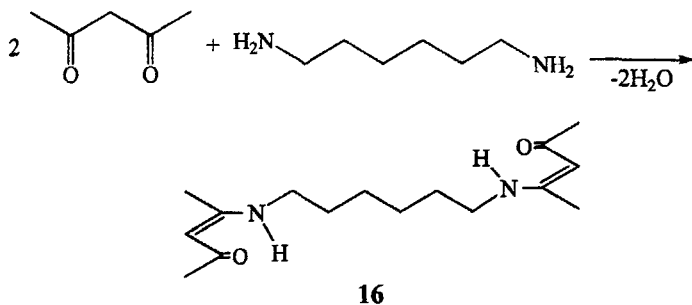
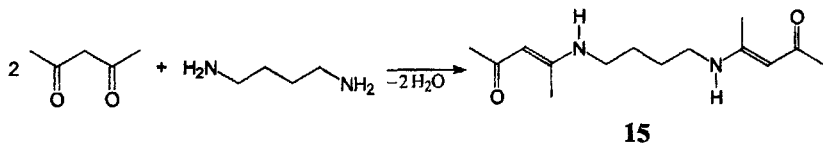
Этот продукт привлек внимание исследователей тем, что его комплексные соединения с солями различных металлов могут использоваться для селективного выделения металлов и как модели органометаллических соединений типа витамина B₁₂ и при изучении механизма ряда биологически важных процессов.

В последнее время биологами было показано, что внутрикомплексное соединение **13** с кобальтом является одним из самых перспективных на сегодня противораковых препаратов. Это побудило нас синтезировать и изучить еще не описанные продукты конденсации ацетилацетона с другими диаминами.

Проведенные нами исследования показали, что и при конденсации ацетилацетона с 1,3-диаминопропаном при любых соотношениях реагентов с выходом 88% также образуется продукт конденсации одной молекулы диамина с двумя молекулами ацетилацетона 5,9-диаза-4,10-диметилтридека-3,10-диен-2,12-дион **14**:



Аналогичным образом конденсацией ацетилацетона с 1,4-диаминобутаном и 1,6-диаминогексаном нами с выходами 85% и 92% соответственно впервые были получены 5,10-диаза-4,11-диметилтетрадека-3,11-диен-2,13-дион **15** и 5,12-диаза-4,12-диметилгексадека-3,12-диен-2,14-дион **16**.



Молекулярные массы полученных соединений **13** – **16** были установлены по их масс-спектрам, в которых наблюдаются пики молекулярных ионов M^+ с m/z 224 (**5**) **13**, 238 (**44**) **14**, 252 (**10**) **15** и 280 (**14**) **16** малой и средней интенсивности. Характерным направлением распада всех четырех молекулярных ионов является отщепление частицы с массой 100. Особенно информативны их спектры ЯМР 1H . Четыре протона этиленового мостика NCH_2CH_2N в соединении **13** резонируют в виде слегка уширенного синглета при 3.45 м. д. Протоны пропиленового $NCH_2CH_2CH_2N$ мостика соединения

14 дают квадруплет от четырех протонов NCH_2C при 3.35 м. д. и мультиплет от двух протонов CCH_2C при 2.88 м. д.

Строение продукта конденсации гексаметилентетрамина с ацетилацетоном **16** было определено рентгеноструктурным анализом (рис. 4).

В элементарной ячейке соединения **16** находятся две молекулы, причем кристаллографическим независимы только половины каждой молекулы. Молекулы в упаковке представляют собой правильные зигзагообразные цепи, причем все неводородные атомы лежат в одной плоскости, а плоскости всех молекул параллельны (рис. 4,5). В молекулах присутствуют внутримолекулярные водородные связи (рис. 4, табл. 5),

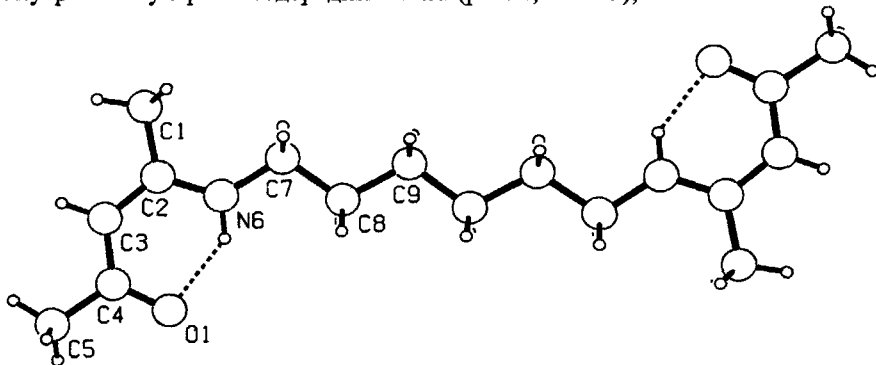


Рис. 4. Образование внутримолекулярных водородных связей в 5,12-диаза-4,12-диметилгексадека-3,12-диен-2,14-дионе **16**.

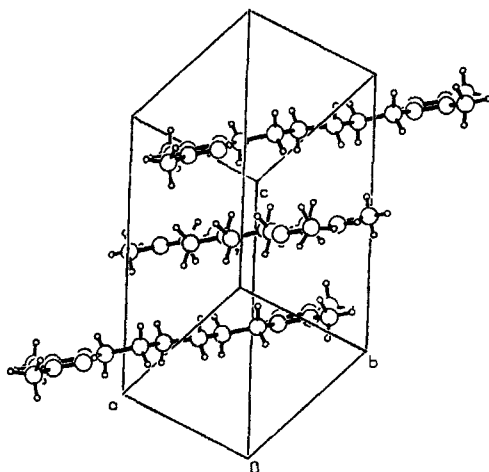


Рис. 5. Упаковка молекул 5,12-диаза-4,12-диметилгексадека-3,12-диен-2,14-диона **16** в кристаллах.

Таблица 5. Параметры водородной связи в структуре 16.

D-H	A	$d(D-H)$	$d(D...A)$	$d(H...A)$	ωDHA	A	i
N6-H6	O1	0.92(2)	2.641(2)	1.87(2)	141(2)	O1	(x, y, z)
N16-H16	O2	0.90(2)	2.647(2)	1.90(2)	139.2(16)	O2	(x, y, z)

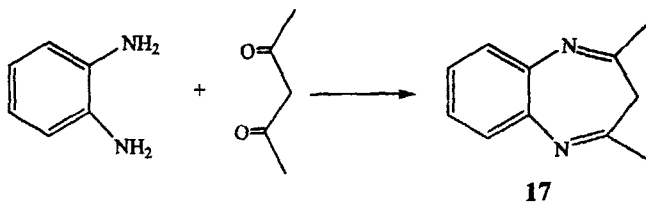
Примечание. D – атом-донор; A – атом-акцептор; H – атом водорода; d – расстояние, Å; ω – угол, град.; i – операция симметрии.

В сопряженной цепочке атомов N6-C2=C3-C4=O1 наблюдается делокализация электронов и выравнивание длин связей (табл. 6), этому способствует плоское расположение фрагмента и образование водородной связи. Точно такая же картина наблюдается и в другой молекуле.

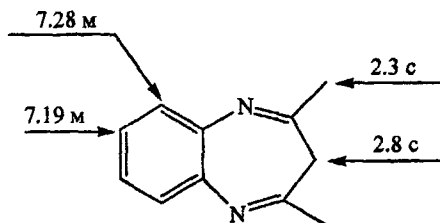
Таблица 6. Длины связей d (Å) в структуре 16.

Связь	d
C1 – C2	1.505(2)
C2 – N6	1.329(2)
C2 – C3	1.377(2)
C3 – C4	1.416(2)
C4 – O1	1.250(2)
C4 – C5	1.497(3)
N6 – C7	1.448(2)
C7 – C8	1.511(2)
C8 – C9	1.519(2)
C9 – C9	1.525(3), 2.765
C1' – C2'	1.496(3)
C2' – N6'	1.327(2)
C2' – C3'	1.383(3)
C3' – C4'	1.397(3)
C4' – O2	1.248(2)
C4' – C5'	1.504(3)
N6' – C7'	1.452(2)
C7' – C8'	1.504(2)
C8' – C9'	1.514(2)
C9' – C9'	1.503(3), 2.666

Конденсацией ацетилацетона с *o*-фенилендиамином с выходом 35% получен продукт конденсации одной молекулы ацетилацетона с одной молекулой *o*-фенилендиамина 17.

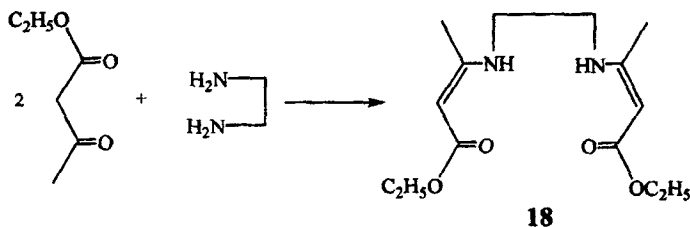


В масс-спектре 2,4-диметил-1,5-бензодиазепина **17** наблюдается пик молекулярного иона M^+ с m/z 172 (100) максимальной интенсивности.



Спектр ЯМР 1H **17**

Представлялось интересным изучить конденсацию этилендиамина с ацетоуксусным эфиром с целью установления реакционного центра кетозфира в этой реакции. Проведённое изучение этой реакции показывает, что она проходит по карбонильной группе и полученный с выходом 33% продукт имеет строение **18**, что подтверждается данными ИК спектроскопии, 1H -ЯМР спектроскопии, и данными масс-спектрометрии.



В масс-спектре соединения **18** наблюдается пик молекулярного иона M^+ с m/z 284 (23) средней интенсивности. В его ИК спектре наблюдается интенсивная полоса поглощения карбонильной группы $C=O$ в области 1652 и группы $C=C$ в области 1604 см^{-1} и группы $N-H$ в области 3296 см^{-1} . В спектре ЯМР 1H соединения **18** четыре протона этиленового мостика NCH_2CH_2N в резонируют в виде слегка уширенного синглета при $3,4$ м. д., синглет и триплет от 6 протонов метильных групп в области δ 1.9 и 1.25 м. д. и синглет от 2 протона $N-H$ при δ 8.6 м. д.

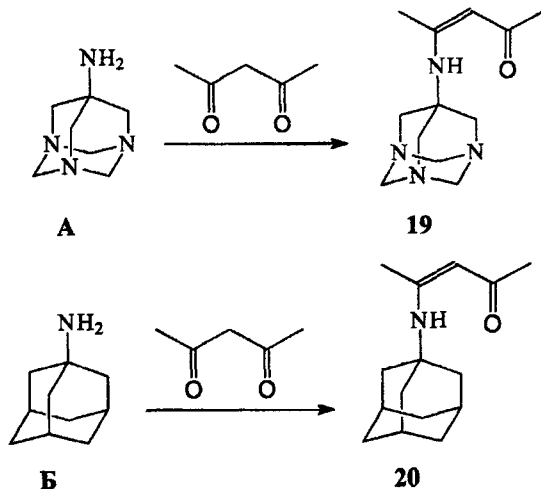
Таблица 7. Аналитические данные для соединений 13 – 18.

№	Вых. %	Т. пл., °С	Формула	Найдено, %			Вычислено, %		
				С	Н	Н	С	Н	Н
13	89	110-111	$C_{12}H_{20}N_2O_2$	63.63	09.30	12.24	64.24	9.00	12.50
14	88	50 – 51	$C_{13}H_{22}N_2O_2$	65.51	09.28	11.69	65.50	9.32	11.75
15	85	86 – 88	$C_{14}H_{24}N_2O_2$	66.90	09.73	11.87	66.61	9.60	11.10
16	92	75 – 77	$C_{16}H_{28}N_2O_2$	68.61	10.24	09.86	68.51	10.08	09.99
17	45	130-132	$C_{11}H_{12}N_2$	76.59	07.12	16.29	76.69	07.03	16.26
18	33	115-117	$C_{14}H_{24}N_2O_4$	59.11	08.52	09.85	59.17	08.82	10.02

7. Конденсация 7-амино-1,3,5-триазаадамантана и 1-аминоадамантана с карбонильными соединениями

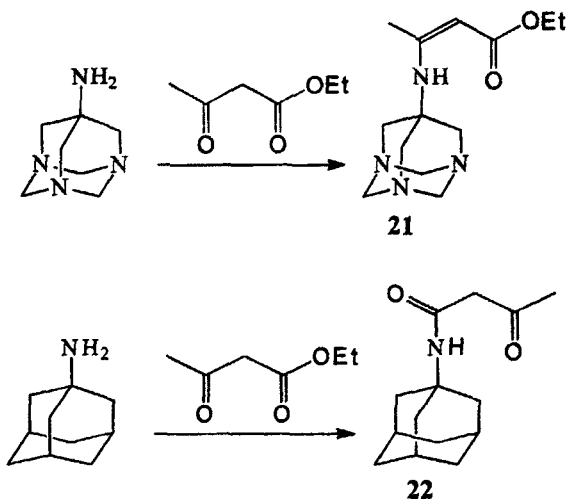
7-Амино-1,3,5-триазаадамантан обладает сходной с 1-аминоадамантаном противовирусной активностью. Его получают конденсацией нитрометана с гексаметилентетрамином с последующим восстановлением образующегося при этом 7-нитро-1,3,5-триазаадамантана. С целью синтеза новых производных этих аминоадамантанов была изучена их конденсация с различными дикарбонильными соединениями.

Была изучена конденсация аминоадамантанов с ацетилацетоном. Оказалось, что при любых соотношениях между исходными продуктами в реакцию вступают лишь моль-эквивалентные количества реагентов **19**, **20** с выходами 65% и 92% соответственно. Это подтверждалось данными ИК, 1H -ЯМР и масс-спектров.



В масс-спектрах полученных продуктов **19** и **20** наблюдаются интенсивные пики молекулярных ионов M^+ с m/z 236 (70) и 233 (40) соответственно. В спектре ЯМР 1H соединения **19** наблюдаются 2 синглета от 6 протонов метильных групп в области δ 2.1 м. д. и 2.3 м. д., синглет от одного протона N-H при δ 11.00 м. д., синглет от одного протона CH при δ 4.95 м. д., синглет от 6 протонов CCH_2CN при δ 3.6 м. д. и дублет дублетов АВ – системы от 6 протонов метиленовых мостиков с δ 4.01 м. д. В спектре ЯМР 1H соединения **20** наблюдаются 2 синглета от 6 протонов метильных групп в области δ 2.1 м. д. и 2.3 м. д., синглет от 12 протонов этильных групп в области δ 2.8 м. д., синглет от одного протона N-H при δ 10.5 м. д., дублет дублетов АВ – системы от 3 протонов CH при δ 1.8 м. д. и синглет от одного протона CH при δ 4.85 м. д.

Была также изучена конденсация аминоадамантанов с ацетоуксусным эфиром. Оказалось, что эти амины реагируют с ацетоуксусным эфиром по-разному: аминотриазаадамантан реагирует по карбонильной группе с образованием с выходом 23% соединения **21**, а аминоадамантан в тех же условиях – по эфирной группе с образованием с выходом 37% N-адамантиламида ацетоуксусной кислоты **22**. Строение соединений **21**, **22** подтверждено данными ИК спектроскопии, 1H -ЯМР спектроскопии, а также данными масс-спектрометрии.



В масс-спектрах полученных продуктов **21** и **22** наблюдаются интенсивные пики молекулярных ионов M^+ с m/z 266 (67) и 235 (8) соответственно.

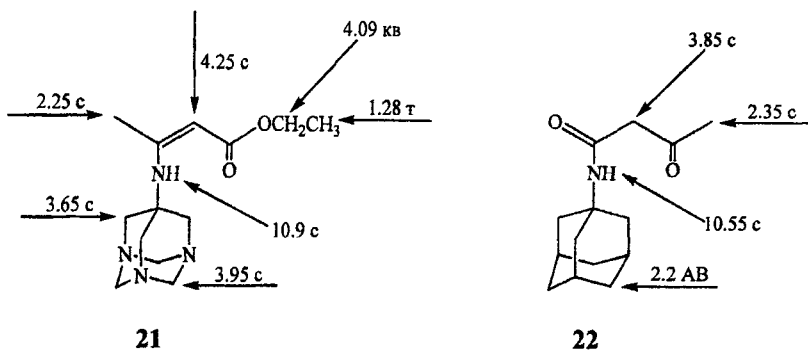
Спектры ЯМР ^1H 21 и 22

Таблица 8. Аналитические данные для соединения 19 – 22.

№	Вых %	Т.пл. °C	Формула	Найдено, %			Вычислено, %		
				С	Н	Н	С	Н	Н
19	65	87-89	$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$	58.5	8.63	22.8	60.9	8.54	23.7
20	92	185-187	$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}$	76.9	9.98	5.79	77.2	10.4	6.00
21	23	134-135	$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$	57.3	9.20	21.5	58.6	8.34	21.03
22	37	165-166	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$	72.2	8.77	5.44	71.4	9.01	5.95

Выводы

1. Конденсация формальдегида со смесями гидразина с 1,2-диаминами приводит к образованию структурных аналогов уротропина - нортетраазаадамантанов.
2. Конденсация гидразина с карбонильными соединениями проходит таким образом, что три молекулы гидразина конденсируются с четырьмя карбонильными группами.
3. В конденсации с диаминами, с образованием тетраазаадамантанов, кроме формальдегида, могут использоваться другие альдегиды.
4. Конденсация кротонового альдегида с диаминами сопровождается ретроальдольным расщеплением. В результате ретроальдольного расщепления вместо продуктов конденсации диаминов с кротоновым альдегидом образуются продукты конденсации диаминов с уксусным альдегидом.
5. Показано, что при конденсации различных диаминов с β -дикарбонильными соединениями всегда образуются продукты конденсации одной молекулы диамина с двумя молекулами β -дикарбонильных соединений.

Содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Джассим Аднан А., Кузнецов А. И., Конденсация ацетилацетона с диаминами // *Ученые записки МИТХТ*, выпуск. 1, 2006, с. 69 – 72.
2. Albov D. V., Jassim Adnan A., Kuznetsov A. I., An independent refinement of hydrogen coordinates from X-ray powder data in tetraformaltrisazine // *Acta Cryst.*, 2006, E62, p. 1449 – 1451.
3. Джассим Аднан А., Альбов Д. В., Кузнецов А. И., Конденсация гидразина с формальдегидом // Тезисы докладов V Международной Молодежной Конференции “ Биохимическая физика ” ИБХФ РАН-ВУЗы. Москва 2005, с. 149.

Принято к исполнению 18/04/2006
Исполнено 19/04/2006

Заказ № 278
Гираж. 75 экз

ООО «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900
Москва, Варшавское ш., 36
(495) 975-78-56
(495) 747-64-70
www.autoreferat.ru

2006A
7992

P-7992