

На правах рукописи

ШУККУР АХМЕД ХАМЕД

А.Х.Х.

Синтез и изучение азагомоадамантанов и их производных

02 00 03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук



003071636

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

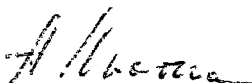
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МИТХТ им М. В. Ломоносова

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

Автореферат разослан «27» апреля 2007 г.

Ученый 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 дегидроксирования 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.

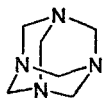
Известно, что конденсация формальдегида с аммиаком дает гексаметилен-тетрамин (1), с этилендиамином - тетраметилендиэтилеттетрамин (2), с *o*-фенилендиамином - 5,12,7,14-диметанодинбензо[*d,i*][1,3,6,8]тетразецин (3а) и с 1,2-диамино-4-метилбензолом - 2,9-диметил-5,12,7,14-диметанодинбензо[*d,i*][1,3,6,8]тетразецин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

1.1. Конденсация формальдегида со смесями

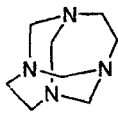
4-метилбензол-1,2-диамина с аммиаком и этилендиамином

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-диметанодинбензо[*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%.

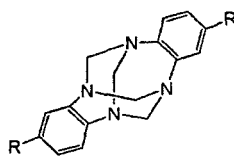
Строение вновь полученных соединений подтверждено спектральными данными (¹H-ЯМР, ИК- и масс-спектры) и данными элементного анализа.



1

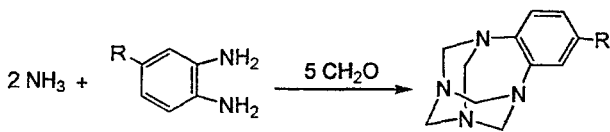


2



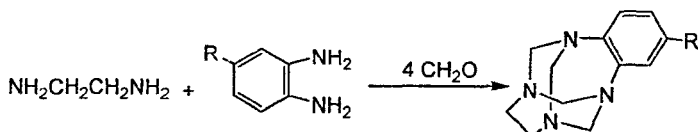
3a,b

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



4a,b

В спектре ¹H-ЯМР (46) 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. KCCB ²J = 13 Гц



5a,b

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)

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

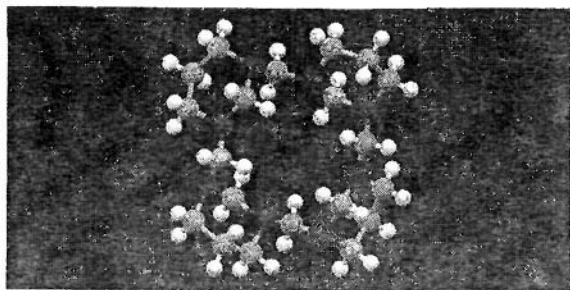


Рис. 1. Строение молекулы 7.

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.

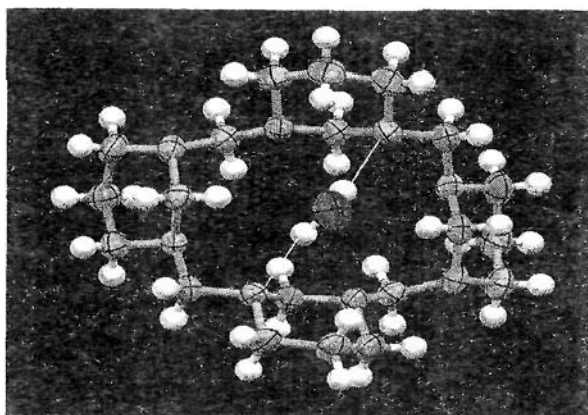
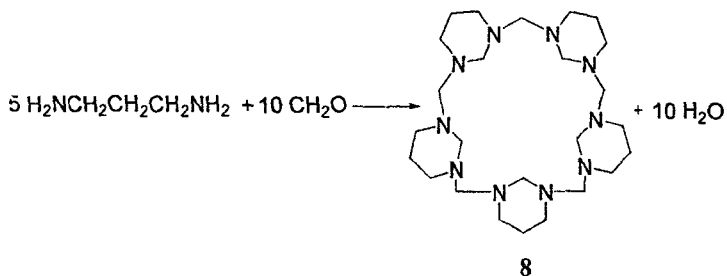


Рис. 2. Строение комплекса 7 с водой.

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 1 1³⁷ 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 $M^+ + 1$ с m/z 490 (20) средней интенсивности, соответствующий его брутто-формуле

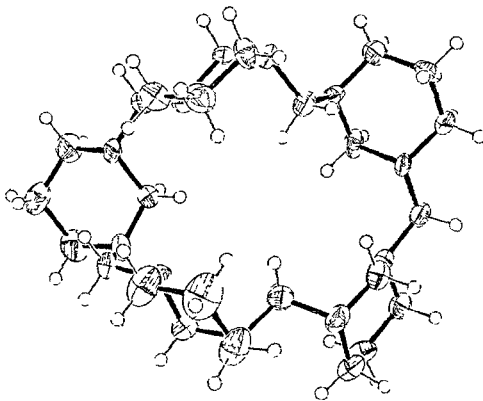


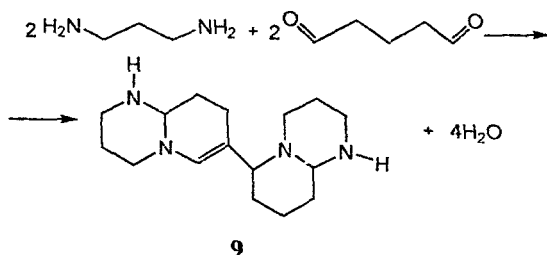
Рис 3 Строение молекулы 8.

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

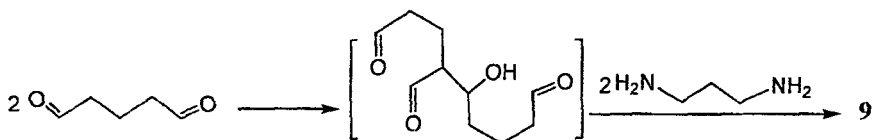
1.3. Конденсация глутарового альдегида с пропан-1,3-диамином

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.



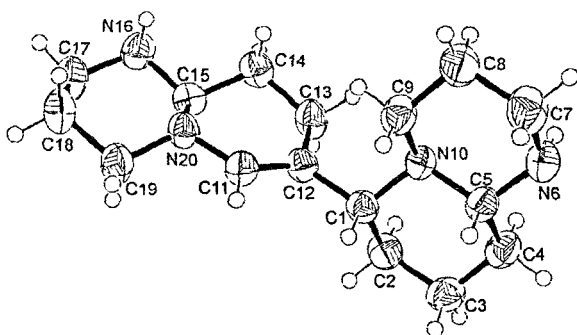


Рис 4. Строение молекулы 9.

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

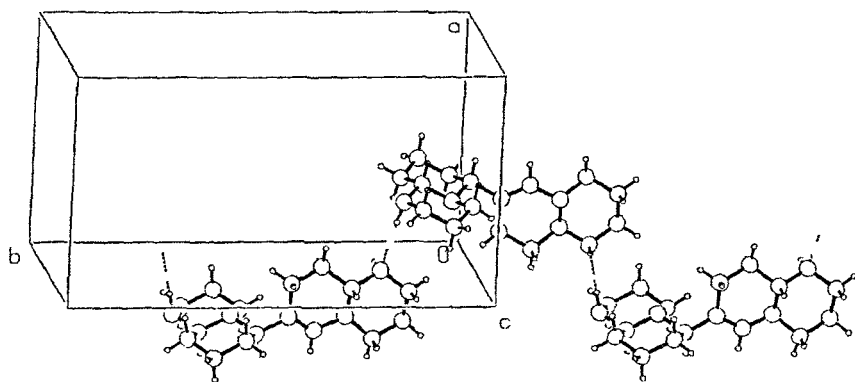


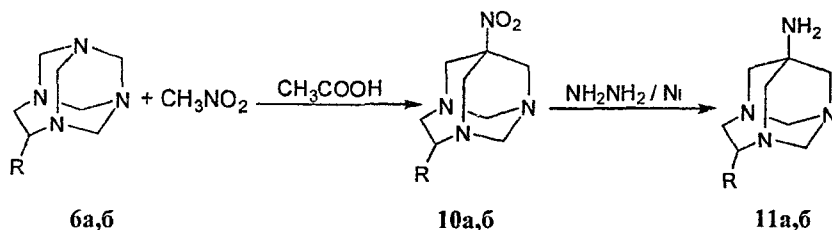
Рис 5 Водородные связи между молекулами тетрадекагидробипиридопиримидина 9

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 (**10б**)

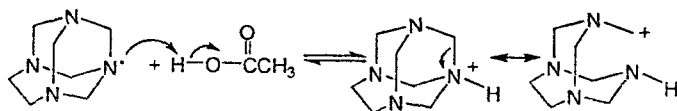
В их ИК-спектрах наблюдаются характерные полосы поглощения валентных колебаний нитрогруппы в области 1516, 1298 и 1520, 1331 cm^{-1}

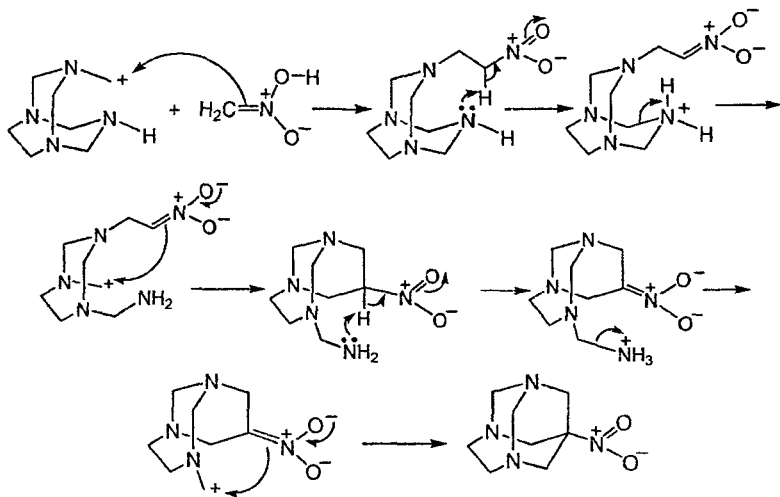
Восстановлением их нитрогруппы получены 8-амино-1,3,6-триазагомоадамантан (**11a**) и 4-метил-8-амино-1,3,6-триазагомоадамантан (**11б**) с потенциальной противовирусной активностью



Нейтральное основание (**10a**) превращено в соли. Прибавлением соляной кислоты к раствору соединения (**10a**) в изопропиловом спирте, получен дигидрохлорид 8-нитро-6-аза-1,3-дизониа 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-диза-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 нитротриазагоадамантана определено методом РСА (рис 6)

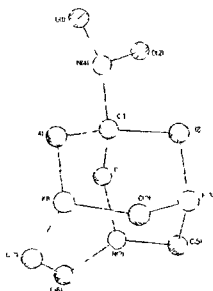
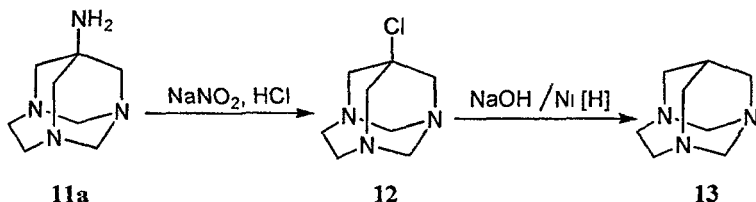
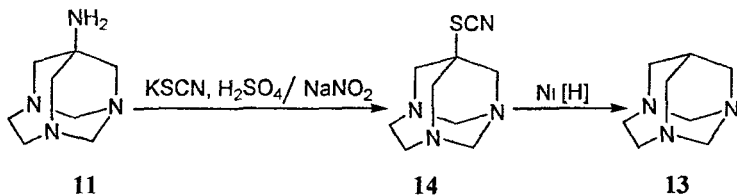


Рис 6 Строение молекулы 10а.

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.

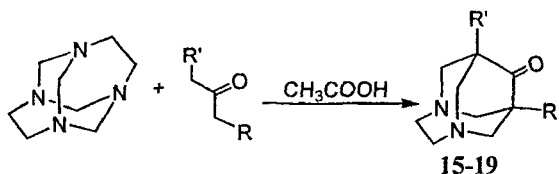


Действием на аминотризагомоадамантана (**11a**) нитрита натрия, серной кислоты и роданида натрия получен ранее неизвестный 8-циантио-1,3,6-тризагомоадамантан (**14**). Его десульфуривание с помощью никеля Ренея приводит к образованию тризагомоадамантана (**13**). Общий выход тризагомоадамантана (**13**)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



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

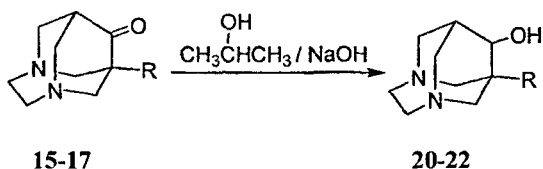
Конденсацией тетраметилendiэтилентетрамина (**2**) с бензил- и 2,4-диметилбензилацетоном впервые получены 1-бензил- и 1-(2,4-диметил)бензил-3,6-диазагомоадамантан-9-оны (**15**) и (**16**) с выходом 25 и 36% соответственно. По улучшенной методике с выходом 61% получен 1-фенилтио-3,6-диазагомоадамантан-9-он (**17**) и наработаны 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**

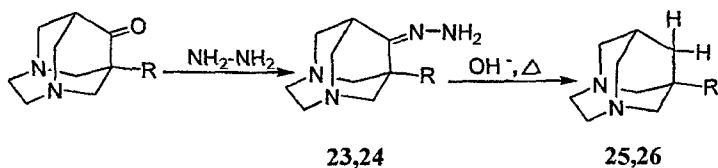
В ИК-спектрах диазагоадамантанов (**15**) и (**16**) наблюдаются характеристические полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы при 1707 и 1708 см^{-1} и ароматического кольца при 1605 ; 1616 см^{-1} . В их 1H -ЯМР спектрах присутствует синглет в области δ 3 05 м д, обусловленный резонансным 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-диазагоадамantan-9-олы (**20-22**)



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

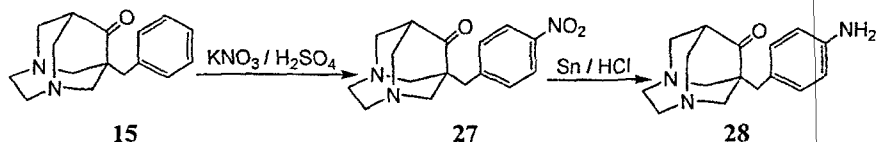
Диазагоадамантаноны (**15**) и (**16**) через гидразоны (**23**) и (**24**) по Кижнеру – Вольфу были восстановлены в 3,6-диазагоадамантаны (**25**) и (**26**) с выходом 62 и 74% соответственно



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ 23,25, 2,4-(CH_3) $_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$ 24,26

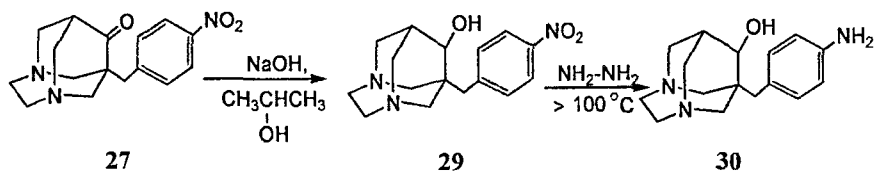
4. Синтез производных 1-бензил-3,6-диазагомоадамнтанона с аминогруппами у бензольного кольца

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

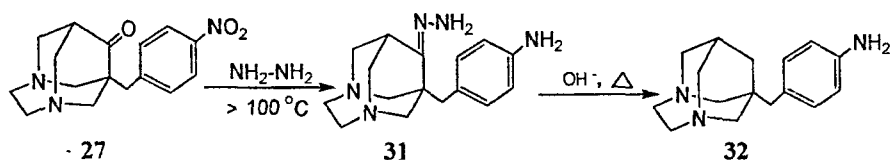


В ИК-спектре нитрокетона (27) наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний нитрогруппы в области 1514, 1350 cm^{-1} и карбонильной группы в области 1697 cm^{-1}

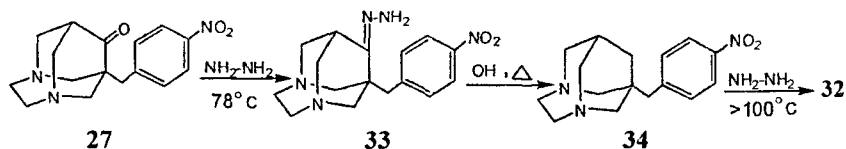
Восстановлением нитрокетона (27) путем нагревания в изопропиловом спирте в присутствии щелочи получен 1-(4-нитробензил)-3,6-диазагомоадамнтан-9-ол (29), восстановленный гидразином в 1-(4-аминобензил)-3,6-диазагомоадамнтан-9-ол (30) с выходом 71 и 74% соответственно.



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%

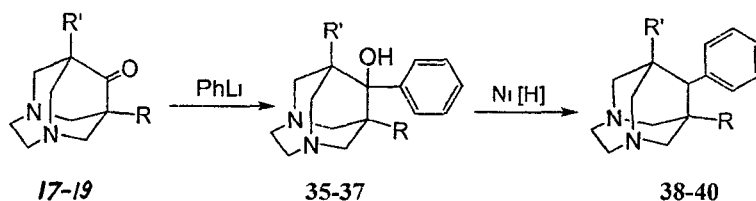
5. Синтез и восстановительное дегидроксилирование

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

могут служить промежуточными продуктами для получения производных с потенциальной анальгетической активностью

«Конструирование» потенциальных анальгетиков опиоидного типа осуществляется введением в положение 9 диазагомоадамантанового каркаса ароматического кольца, чтобы оно, таким образом, находилось на расстоянии, эквивалентном двум атомам углерода от третичных атомов азота, как это наблюдается в структуре известного природного анальгетика морфина. Это достигается действием на диазагомоадамантоны фениллитием в эфире, что приводит к образованию 9-фенил-1-фенилтио-, 9-фенил-1-метил- и 9-фенил-1,8-диметил-3,6-диазагомоадамантан-9-олов (**35-37**) с выходом 92, 68 и 60% соответственно



Фенилтиодиазагомоадамантанол (**35**) далее нагревали с никелем Ренея с целью получения из него 9-фенил-3,6-диазагомоадамантан-9-ола без заместителей в узловых положениях. Однако, вместо спирта образовался продукт его восстановительного дегидроксилирования - 9-фенил-3,6-диазагомоадамантан (**38**) с выходом 76%

В его ИК-спектре отсутствует полоса поглощения гидроксильной группы. Заменивший ее протон проявляется в ^1H -ЯМР спектре в виде синглета с δ 3.50 м.д.

Для того чтобы определить возможность использования аналогичной реакции для получения производных 9-фенил-3,6-диазагомоадамантана с заместителями в узловых положениях фенилдиазагомоадамантоны (**36**) и (**37**) нагревали с никелем Ренея. Оказалось, что в этих условиях образуются

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

Биологическая активность полученных соединений

По предварительным данным ВНИИВВиМ (г Покров) гомоуротропин (6а), макроцикл (7) и аминотриазагомоадамнтан (11а) 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 нитротриазагомоадамнтаны
5. Нагревание 9-фенил-3,6-диазагомоадамнтан-9-олов с никелем Ренея приводит к их восстановительному дегидроксилированию
6. Гомоуротропин, макроциклы и аминотриазагомоадамнтаны 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-диазатрицикло[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-триазагомоадамтана // 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 № 6a Формат 60×84 1/16 Тираж 50 экз
Усл печ л Печат офсетная Бумага писчая

Типография Издательства МИТХТ
119571, Москва, пр Вернадского 86