

*На правах рукописи*

**Овчинников Кирилл Александрович**

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЗОМЕТИНОВ  
АДАМАНТАНОВОГО РЯДА**

02.00.03 – Органическая химия

**Автореферат**

диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Самара – 2011**

Работа выполнена на кафедре органической химии Самарского государственного технического университета – СамГТУ

**Научный руководитель:**

д. х. н., профессор  
Моисеев Игорь Константинович

**Официальные оппоненты:**

д.х.н., профессор Зык Н. В., Московского  
государственного университета,  
д.х.н., профессор Бахарев В.В., Самарского  
государственного технического  
университета

**Ведущая организация:**

ГОУ ВПО Волгоградский государственный  
технический университет

Защита состоится «28» июня 2011 года в 16 часов на заседании диссертационного совета Д 212.217.05 в ГОУ ВПО «Самарский государственный технический университет» по адресу: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус, ауд. 200.

Отзывы по данной работе в двух экземплярах, заверенные печатью, просим направлять на имя ученого секретаря диссертационного совета Д 212.217.05 по адресу: Россия, 443100, Самара, ул. Молодогвардейская 244, Главный корпус; тел./факс: (846) 3335255, e-mail: [kinterm@samgtu.ru](mailto:kinterm@samgtu.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО Самарского государственного технического университета.

Автореферат разослан «27» мая 2011 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета Д 212.217.05,  
к.х.н., доцент

Саркисова В.С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Многие амины с каркасными фрагментами являются высокоэффективными лекарственными препаратами. Производные адамантана применяются в качестве основных действующих веществ лекарственных препаратов, обладающих противовирусной активностью, антидиабетических препаратов, а также средств против нейродегенеративных заболеваний (Паркинсона, Альцгеймера, деменций различной этиологии). Большое практическое значение имеют исследования взаимосвязи строения производных адамантана с их противовирусным действием. Данные по противовирусной активности замещенных бензилиденадамантиламинов говорят о высоком потенциале таких стерически затрудненных производных каркасных аминов, как азометины адамантанового ряда.

На основе адамантана разрабатываются добавки к полимерам и композиции с улучшенными эксплуатационными свойствами, термостабильные смазочные материалы и т.п. Последние данные по присадкам к полимерным композициям на основе азометинов, в том числе адамантанового ряда, говорят о необходимости развития этого направления и поиска эффективных способов синтеза иминов с каркасным фрагментом.

Влияние адамантанового фрагмента на химические свойства иминов не ограничивается лишь стерическими затруднениями, связанными с большим объемом адамантанового каркаса. Разностороннее изучение данного вопроса позволит прояснить некоторые особенности химических свойств иминов в приложении к структурам с двойной связью азот – углерод, непосредственно связанной с адамантановым фрагментом.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России», грант НК-489П/2).

**Цель работы** – разработка эффективных методов синтеза и исследование особенностей химических свойств азометинов адамантанового ряда, а также изучение противовирусной активности полученных соединений.

Для достижения цели необходимо решить следующие задачи: исследовать реакции восстановления полученных азометинов, реакции нитрозирования и ацилирования замещенных бензиладамантиламинов, реакции восстановления замещенных *N*-нитрозобензиладамантиламинов; рассмотреть возможность образования комплексов переходных металлов с азометинами адамантанового ряда, а также изучить зависимость биологической активности от строения изучаемых соединений.

**Научная новизна.** Предложены новые способы синтеза азометинов адамантанового ряда методом переиминирования первичных адамантиламинов с

арилметаниминами, (арилметилен)-*N*-нитрометаниминами и *N*-((арил)метилен)метанаминами, а также методом конденсации первичных адамантиламинов с ароматическими и гетероароматическими альдегидами в присутствии безводного сульфата натрия. Впервые применен ультразвуковой метод активации реакции конденсации первичных адамантиламинов с альдегидами, арилметаниминами, (арилметилен)-*N*-нитрометаниминами и *N*-((арил)метилен)метанаминами. Показана применимость озонирования для синтеза оксазиридинов с адамантановым фрагментом из соответствующих азометиннов, а также возможности получения нитроадамантанов озонированием иминов.

Методом B3LYP/6-31G\*\* рассчитаны термодинамические параметры реакции конденсации аминов адамантанового ряда с ароматическими и гетероароматическими альдегидами, а также с анилом бензальдегида. Рассчитана оптимизированная геометрия молекулярных комплексов и переходных состояний на различных стадиях реакции.

**Практическая значимость.** Проведены испытания *in vitro* некоторых из синтезированных соединений в отношении вируса осповакцины. Разработаны методы синтеза комплексов платины и палладия с аминами и азометинами адамантанового ряда – веществ с потенциальной противоопухолевой активностью.

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались на XXII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2009); Всероссийской научно-практической конференции “Коршуновские чтения” (Тольятти, 2008); Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, 2009); Всероссийской конференции «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем» (Москва, 2009); Симпозиуме «Результаты фундаментальных и прикладных исследований для создания новых лекарственных средств» (Москва, 2008) Международной конференции «Наука и современность - 2010» (Москва, 2010).

**Публикация результатов.** По теме диссертации опубликованы 3 статьи и тезисы 5 научных докладов.

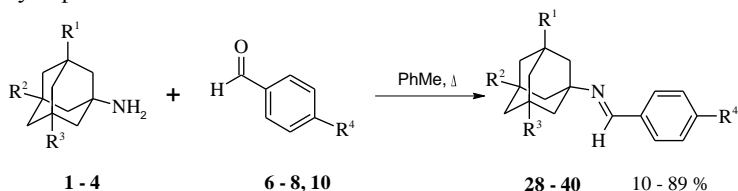
**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на \_\_\_ страницах и включает в себя введение, литературный обзор, посвященный общим методам получения азометиннов, в том числе адамантанового ряда и их химическим свойствам, обсуждение результатов, экспериментальную часть и выводы. Список литературы содержит ссылки на 163 литературных источника.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез азометинов адамантанового ряда

#### 1.1. Конденсация адамантиламинов с альдегидами

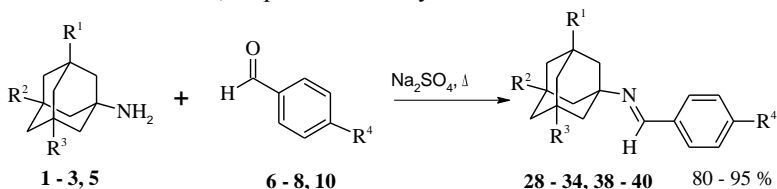
Часто упоминаемый в литературе метод получения азометинов прямой конденсацией первичного амина с альдегидом был опробован на рассматриваемых адамантиламинах, а значения выходов иминов, конверсии исходного амина и времени синтеза приняты как исходные данные для сравнения с новыми методами получения замещенных бензилиденадамантиламинов. Конденсацию первичных аминов **1-5** с эквимольным количеством ароматических альдегидов **6-8,10** вели в толуоле или *o*-ксилоле с азеотропной отгонкой воды в присутствии *para*-толуолсульфокислоты.



где

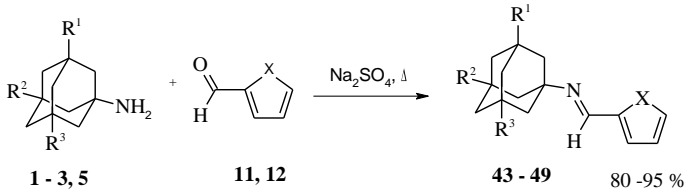
$R^1 = \text{H}$  (**1, 28-30, 37**),  $\text{CH}_3$  (**3, 31, 32, 35, 36, 42**),  $\text{OH}$  (**2, 33, 34, 41**),  $\text{COOEt}$  (**5, 38-40**);  $R^2 = \text{H}$  (**1, 28-30, 33, 34, 37-41**),  $\text{CH}_3$  (**3, 31, 32, 35, 36, 42**);  $R^3 = \text{H}$  (**1, 28-34, 38-42**),  $\text{OH}$  (**4, 35-37**);  $R^4 = \text{H}$  (**6, 28, 40-42**), *n*- $\text{NO}_2$  (**29, 31, 33, 35, 39**), *n*- $\text{OCH}_3$  (**30, 32, 34, 36**), *o*- $\text{Cl}$  (**37, 38**).

В качестве альтернативы азеотропной отгонке для удаления воды было предложено использование безводного сульфата натрия как осушителя. Конденсацией первичных аминов **1-3, 5** с ароматическими альдегидами **6,7,8,10** в присутствии безводного сульфата натрия в изопропиловом спирте или хлороформе получены азометины **28-34, 38-40**, при этом конверсия исходных аминов по данным ГЖХ составила 95-99%, а время синтеза уменьшилось до 3-5 ч.



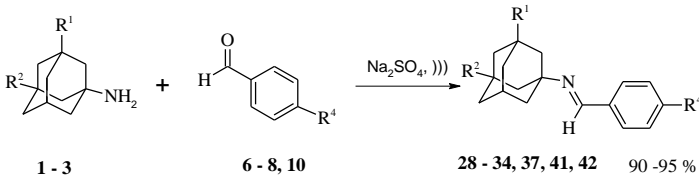
где  $R^1 = \text{H}$  (**1, 28-30**),  $\text{CH}_3$  (**3, 31, 32, 35**),  $\text{OH}$  (**2, 33, 34**),  $\text{COOEt}$  (**5, 38-40**);  $R^2 = \text{H}$  (**1, 28-30, 33, 34, 38-40**),  $\text{CH}_3$  (**3, 31, 32, 35**);  $R^3 = \text{H}$  (**1, 28-34, 38-40**);  $R^4 = \text{H}$  (**6, 28, 40**), *n*- $\text{NO}_2$  (**29, 31, 33, 39**), *n*- $\text{OCH}_3$  (**30, 32, 34**), *o*- $\text{Cl}$  (**38**).

По аналогичной методике получены азометины **43-49** взаимодействием первичных аминов **1-3, 5** с гетероароматическими альдегидами **11,12** в присутствии безводного сульфата натрия.



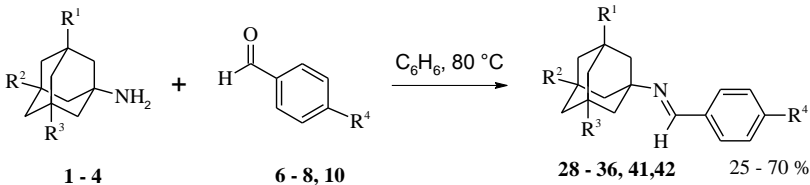
где  $R^1 = \text{H}$  (**1, 43, 47**),  $\text{CH}_3$  (**3, 45, 49**),  $\text{OH}$  (**2, 44, 48**),  $\text{COOEt}$  (**5, 46**);  $R^2 = \text{H}$  (**1, 43, 44, 46-48**),  $\text{CH}_3$  (**3, 45, 49**);  $R^3 = \text{H}$  (**1-3, 5, 43-49**);  $X = \text{S}$  (**11, 43-46**),  $\text{O}$  (**12, 47-48**).

Поскольку образование декагидрата сульфата натрия возможно при температуре не выше  $40^\circ\text{C}$ , в качестве метода активации было предложено использовать ультразвук. При использовании сонохимической активации и в присутствии безводного сульфата натрия время синтеза сократилось до 3 ч, а выходы иминов составили 90-95%, при этом температура реакционной массы составила  $20-25^\circ\text{C}$ , что позволило избежать осмоления исходного альдегида, наблюдаемого при ведении реакции в кипящем толуоле или *o*-ксилоле.



где  $R^1 = \text{H}$  (**1, 28-30**),  $\text{CH}_3$  (**3, 31, 32, 42**),  $\text{OH}$  (**2, 33-41**);  $R^2 = \text{H}$  (**1, 28-30, 33, 34, 41**),  $\text{CH}_3$  (**3, 31, 32, 42**);  $R^4 = \text{H}$  (**6, 28, 40-42**), *n*- $\text{NO}_2$  (**29, 31, 33, 39**), *n*- $\text{OCH}_3$  (**30, 32, 34**), *o*- $\text{Cl}$  (**37**).

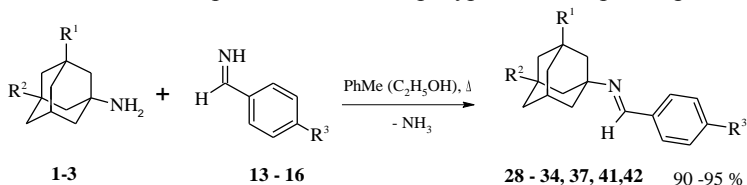
При ведении реакции конденсации адамантиламинов с ароматическими альдегидами в бензоле при кипении и времени реакции 15 ч выход азометинов **28-36, 41** составил 25 – 70%.



где  $R^1 = \text{H}$  (**1, 28-30**),  $\text{CH}_3$  (**3, 31, 32, 35, 36, 42**),  $\text{OH}$  (**2, 33, 34, 41**);  $R^2 = \text{H}$  (**1, 28-30, 33, 34, 41**),  $\text{CH}_3$  (**3, 31, 32, 35, 36, 42**);  $R^3 = \text{H}$  (**1, 28-34, 41, 42**),  $\text{OH}$  (**35, 36**);  $R^4 = \text{H}$  (**6, 28, 41, 42**), *n*- $\text{NO}_2$  (**29, 31, 33, 39**), *n*- $\text{OCH}_3$  (**30, 32, 34**).

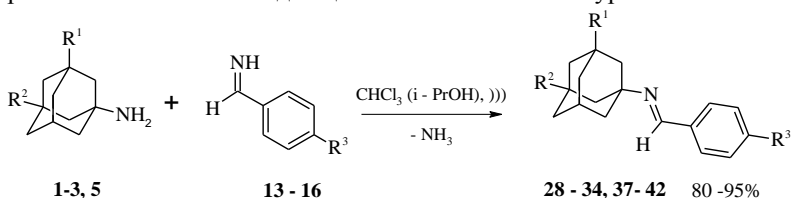
## 1.2. Реакция иминного обмена адамантиламинов с производными альдегидов

Первичные амины адамантанового ряда **1-3** вступают в реакцию переиминирования с ((R-фенил)метилен)метанаминами **13-16** с образованием соответствующих азометинов. Реакцию вели 1.5 ч в толуоле или 1 ч в этаноле при эквимольном соотношении реагентов и температуре кипения растворителя.



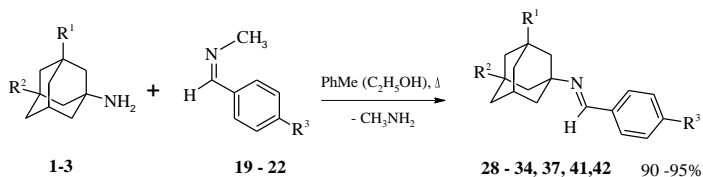
где R<sup>1</sup>= H (**1, 28-30**), OH (**2, 33, 34, 37, 41**), CH<sub>3</sub> (**3, 31, 32, 42**); R<sup>2</sup>= H (**1, 28-30, 33, 34, 37, 41**), CH<sub>3</sub> (**3, 31, 32, 42**); R<sup>3</sup>= *n*-NO<sub>2</sub> (**13, 29, 31, 33**), *n*-OCH<sub>3</sub> (**14, 30, 32, 34**), *o*-Cl (**16, 37**), H (**28, 41, 42**).

При использовании сонохимической активации реакции иминного обмена, проводимой в кипящем хлороформе время синтеза сокращается до 30 мин при сохранении значений выходов целевых азометинов на уровне 90-95%.



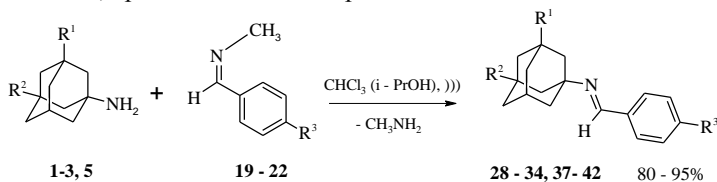
где R<sup>1</sup>= H (**1, 28-30**), OH (**2, 33, 34, 37, 41**), CH<sub>3</sub> (**3, 31, 32, 42**), COOEt (**5, 39, 40**); R<sup>2</sup>= H (**1, 28-30, 33, 34, 37, 41**), CH<sub>3</sub> (**3, 31, 32, 42**); R<sup>3</sup>= *n*-NO<sub>2</sub> (**19, 29, 31, 33**), *n*-OCH<sub>3</sub> (**20, 30, 32, 34**), *o*-Cl (**22, 37**), H (**28, 41, 42**).

Аналогично ((R-фенил)метилен)метанаминам в реакцию переиминирования с адамантиламинами могут вступать (R-фенил)метанимины **19-22**. Реакцию вели 1.5 ч в толуоле либо 1 ч в этаноле при эквимольном соотношении реагентов. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывали из абсолютного этанола.



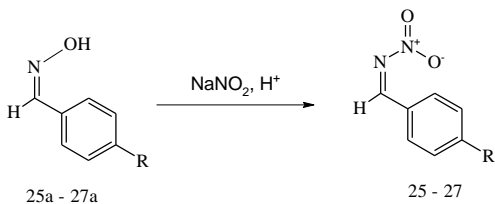
где R<sup>1</sup>= H (1, 28-30), OH (2, 33, 34, 37, 41), CH<sub>3</sub> (3, 31, 32, 42); R<sup>2</sup>= H (1, 28-30, 33, 34, 37, 41), CH<sub>3</sub> (3, 31, 32, 42); R<sup>3</sup>= *n*-NO<sub>2</sub> (19, 29, 31, 33), *n*-OCH<sub>3</sub> (20, 30, 32, 34), *o*-Cl (22, 37), H (28, 41, 42).

При использовании комбинированного воздействия ультразвука и нагрева на реакционную массу, содержащую первичный амин адамантанового ряда и (R-фенил)метанимин, времени синтеза сокращается до 0.5-1.0 ч.



где R<sup>1</sup>= H (1, 28-30), OH (2, 33, 34, 37, 41), CH<sub>3</sub> (3, 31, 32, 42), COOEt (5, 39, 40); R<sup>2</sup>= H (1, 28-30, 33, 34, 37, 41), CH<sub>3</sub> (3, 31, 32, 42); R<sup>3</sup>= *n*-NO<sub>2</sub> (19, 29, 31, 33), *n*-OCH<sub>3</sub> (20, 30, 32, 34), *o*-Cl (22, 37), H (28, 41, 42).

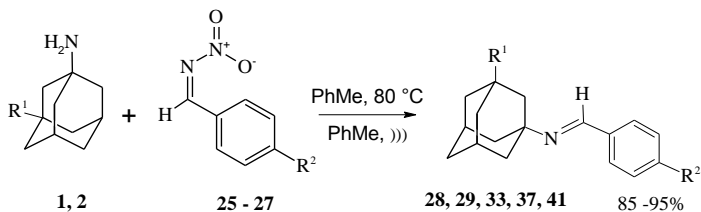
В качестве исходных соединений в реакцию с адамантиламинами могут вовлекаться также ((R-фенил)метилен)-*N*-нитрометанимины **25-27**, получаемые при обработке на холоду *N*-гидрокси-(4-R-фенил)метаниминов **25a-27a** азотистой кислотой.



где R = H (25), *n*-NO<sub>2</sub> (26), *o*-Cl (27)

Реакцию адамантиламинов **1**, **2** с ((R-фенил)метилен)-*N*-нитрометаниминами **25-27** проводили в толуоле при 80°C в течение 1 ч, либо при облучении ультразвуком в течении 30 мин.





где  $R^1 = \text{H}$  (**1, 28, 29**),  $\text{OH}$  (**2, 33, 37, 41**),  
 $R^2 = \text{H}$  (**25, 28, 41**),  $n\text{-NO}_2$  (**26, 29, 33**),  $o\text{-Cl}$  (**27, 37**)

В ИК-спектрах\* азометинов адамантанового ряда наблюдается полоса поглощения, отвечающая колебаниям связей С-Н в адамантановом фрагменте 2915-2850  $\text{см}^{-1}$ . Полоса поглощения 1620-1650  $\text{см}^{-1}$ , отвечающая валентным колебаниям связи С=N может служить характеричной, так как в исходном амине частота колебаний связи азот-углерод находится вблизи 1369  $\text{см}^{-1}$ , а для альдегидов наблюдается полоса, отвечающая колебаниям С=О при 1674-1715  $\text{см}^{-1}$ , по отсутствию которых можно судить о структуре продукта. Кроме того, о структуре, отвечающей азометину, можно говорить по отсутствию полос поглощения в области 3500-3300  $\text{см}^{-1}$ , отвечающим асимметричным и симметричным колебаниям N-H, отсутствующей в азометине. При конденсации аминов адамантанового ряда с ароматическими альдегидами, имеющими заместители в ароматическом ядре в ИК-спектрах наблюдаются полосы поглощения, соответствующие этим заместителям: 1550 и 1350  $\text{см}^{-1}$  для *para*-нитробензальдегида, 1512  $\text{см}^{-1}$  для анисового альдегида. Для азометинов, полученных из 2-тиофенового альдегида, колебаниям группировки С-S-C отвечает полоса поглощения 700-600  $\text{см}^{-1}$ .

В масс-спектрах полученных соединений пик молекулярного иона имеет интенсивность от 5 до 80%, однако присутствует для всех полученных азометинов. Для 3-((2-хлорфенил)метилен)аминоадамантан-1-ола (**37**), имеющего в молекуле один атом хлора, молекулярному иону отвечают пики  $[\text{M}]^+ = 289$  и  $[\text{M}+2]^+ = 291$  в соотношении 3:1, что соответствует изотопному составу для хлора.

Для производных *n*-нитробензальдегида (**29, 31, 33, 35, 39**) в массспектрах присутствует пик  $[\text{M}-46]^+$  с интенсивностью 5-10%. Разрыв связи С-N при электронном ударе приводит к образованию стабильного адамантанового фрагмента, при этом заместители в адамантановом ядре не затрагиваются, значения массового числа образовавшихся катионов равны 135, 151, 163 соответственно для производных 1-аминоадамантана, 3-аминоадамантанола и 3,5-диметиладамантил-1-

---

• -Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов»

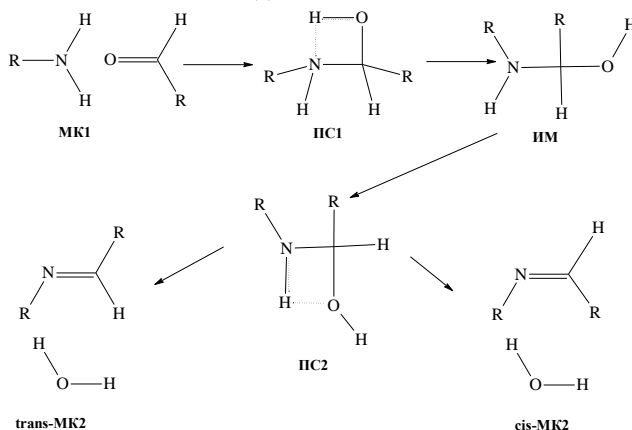
амина, интенсивность пиков данных фрагментов в большинстве случаев составляет 100%.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  характеристичным пиком для синтезированных азометинов является сигнал протона группы  $\text{N}=\text{CH}$  с хим. сдвигом 8.00 – 8.70 м.д. Остальные сигналы описывают адамантановый фрагмент – мультиплет 1.5-2.0 и 2.1-2.3 м.д., а также сдвиги протонов бензольного кольца в области 6.5 – 8.2 м.д.

### 1.3. Квантово-химическое моделирование реакции образования азометинов

Нами впервые проведена оптимизация геометрии молекулярных комплексов, интермедиатов и переходных состояний в ряду реакций аминов и альдегидов, отличающихся объемом заместителя как в аминной ( $\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ , *трет*- $\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 1-адамантил), так и в карбонильной ( $\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 2-тиенил, 2-фурил) компоненте.

Найдено, что в реакции аминов и альдегидов образование *транс*-изомера имина термодинамически более выгодно.



Поиск и локализация переходных состояний (PC1, PC2) проводили методом квадратичного синхронного транзита QST3. Проводился анализ частот колебаний в седловой точке, и доказывалось соответствие критических точек градиентной линии, их соединяющей методом внутренней координаты реакции.

По результатам расчетов можно отметить, что с увеличением объема заместителя у атома азота в исходном амине молекулярный комплекс МК1 становится более симметричным, что выражается в величине торсионного угла  $\text{H}^2\text{NH}^1\text{O}$  (см. рис. 1). Различия в строении молекулярного комплекса у простых и амминов с каркасным фрагментом говорят о снижении статистической вероятности

нуклеофильной атаки в 2 раза, так как электростатическое взаимодействие неподеленных пар на атоме кислорода карбонильной группы для простых аминов может происходить с одним из атомов водорода аминогруппы, а для 1-аминоадамантина одновременно с двумя. При этом неподеленная электронная пара атома азота взаимодействует с атомом водорода карбонильной группы, что обеспечивает минимальную энергию молекулярного комплекса МК1.

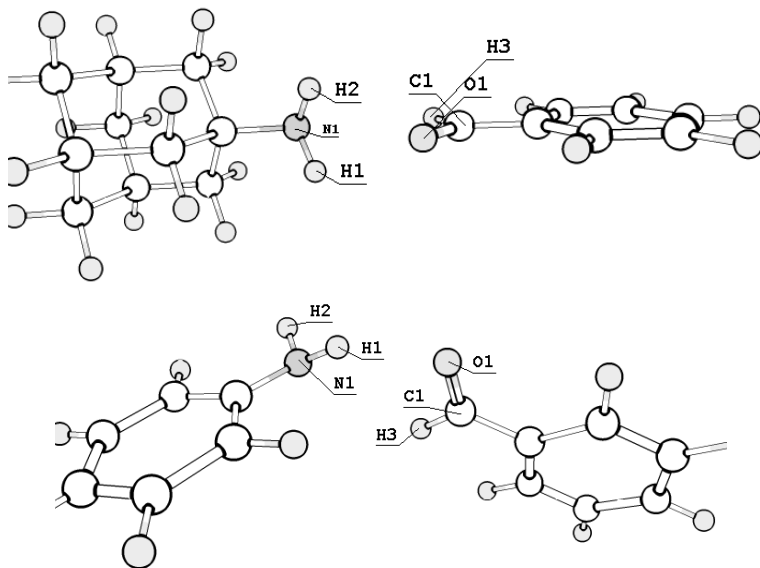


Рис. 1 строение молекулярного комплекса МК1 на примере реакций 1-аминоадамантина-бензальдегид и анилин-бензальдегид.

Подобное строение молекулярного комплекса МК1 обуславливает различия в расстояниях между атомом кислорода карбонильной группы и атомами водорода аминогруппы. Для реакции 1-аминоадамантина с бензальдегидом эти расстояния равны и составляют 2.48 Å, а для реакции аммиака и формальдегида эти значения разнятся и составляют 2.25 и 3.71 Å. Расстояния  $\text{OH}^1$  и  $\text{OH}^2$  для молекулярных комплексов МК1 других реагентов сохраняют тенденцию, характерную для простых аминов.

По результатам расчетов можно сделать вывод, что образование термодинамически более устойчивого молекулярного комплекса *trans*-имина и воды МК2 наблюдается для реакций 1-аминоадамантина и бензальдегида, 3-аминоадамантина-1-ола, анилина и бензальдегида. По литературным данным бензилиденадамантиламин на более чем 99% при нормальных условиях существует

в виде *транс*-изомера, что при сопоставлении с расчетными данными позволяет говорить о большей вероятности пути реакции, приводящем к молекулярному комплексу *транс*-МК2.

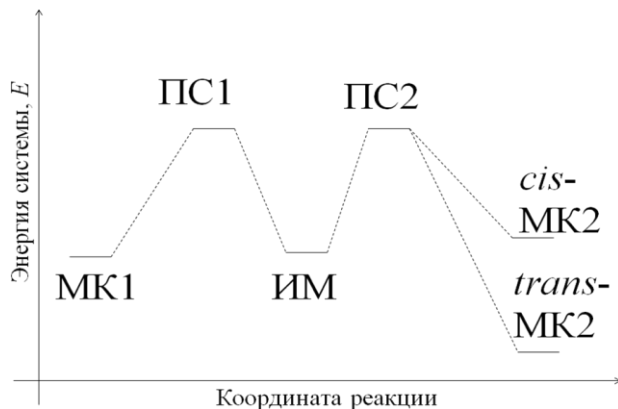


Рис. 2 Полная энергия системы в зависимости от координаты реакции первичного амина и альдегида

Значения энергии активации первой  $E_{акт}^1$ , и второй  $E_{акт}^2$  стадии, разница между энергиями молекулярных комплексов продуктов реакции в *trans/cis* форме  $\Delta E_{транс/цис}$ , а также разница энергий начального и конечного состояния системы приведены в таблице 1.

Таблица 1

Расчитанные энергетические параметры реакции образования азометинов

Реагенты	$E_{отн}^1$ , кДж/ моль	$E_{отн}^2$ , кДж/ моль	$\Delta E_{транс/цис}$ кДж/ моль	$E_{транс-}$ $E_{МК1}$ , кДж/ моль
$NH_3 + H_2CO$	137.46	241.93	0	9.43
$CH_3NH_2 + H_2CO$	121.06	238.5	0	-14.65
$CH_3NH_2 + CH_3CHO$	128.92	53.6	-18.15	-47.72
$i-C_3H_7NH(CH_2)_2NH_2 + C_5H_4O_2$	223.84	250.62	н/д	н/д
$(CH_3)_3CNH_2 + CH_3CHO$	146.52	227.41	н/д	32.30
$PhNH_2 + PhCHO$	177.31	211.83	-33.36	44.25
$1-AdNH_2 + PhCHO$	184.83	247.64	-48.45	13.76
$HO-Ad-NH_2 + PhCHO$	209.32	248.16	-48.45	22.34
$1-AdNH_2 + C_5H_4OS$	73.44	165.36	н/д	9.76
$HO-Ad-NH_2 + C_5H_4OS$	83.20	135.06	н/д	12.33
$(CH_3)_2Ad-NH_2 + C_5H_4OS$	181.86	301.19	н/д	5.90
$1-AdNH_2 + NH=CH-Ph$	-	289.64	н/д	-322.51

Следует отметить, что в реакции с фенилметилендиенамином молекулярный комплекс бензилиденадамантил амина с аммиаком (МК2) термодинамически более

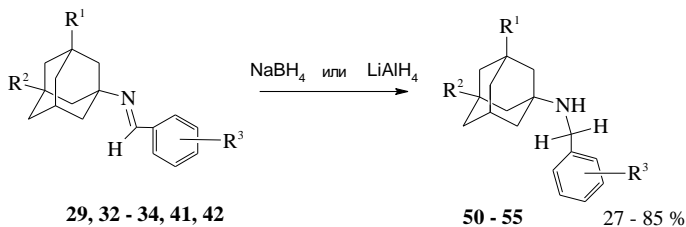
стабилен, чем молекулярный комплекс исходных реагентов, в отличие от реакции с бензальдегидом (-322.51 против +13.76 кДж/моль). Отдельно стоит отметить, что полная энергия интермедиата – диамина – в реакции 1-аминоадамантиана с фенилметилиденамином ниже, чем исходный молекулярный комплекс, что в свою очередь позволяет говорить о наличии лишь одного энергетического барьера в рассматриваемой реакции.

Найденные закономерности позволяют объяснить легкость протекания реакции переиминирования по сравнению с конденсацией, приводящим к бензилиденадамантил-1-амину.

## 2. Химические свойства азометинов адамантанового ряда

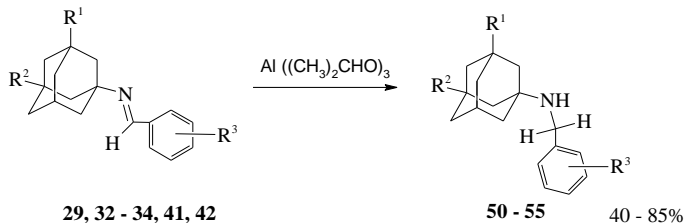
### 2.1. Восстановление азометинов адамантанового ряда

Азометины адамантанового ряда **29, 32-34, 41, 42** гладко реагируют с  $\text{NaBH}_4$  и  $\text{LiAlH}_4$  с образованием вторичных аминов **50-61**. Экспериментальные данные показывают, что стерические затруднения не оказывают влияния на восстановление связи  $\text{C}=\text{N}$ .



где  $\text{R}^1 = \text{H}$  (**29, 50**),  $\text{OH}$  (**33, 34, 53-55**),  $\text{CH}_3$  (**32, 42, 51, 52**);  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**29, 33, 34, 50, 53-55**),  $\text{CH}_3$  (**32, 42, 51, 55**);  $\text{R}^3 = n\text{-NO}_2$  (**29, 33, 50, 53**),  $n\text{-OCH}_3$  (**34, 32, 51, 54**)

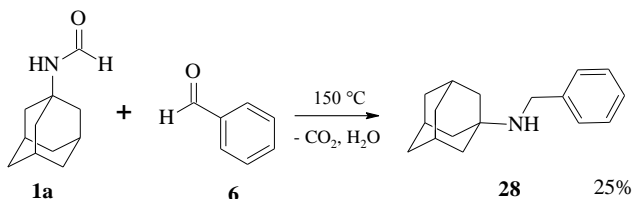
Азометины адамантанового ряда **29, 32-34, 41, 42** гладко восстанавливаются изопропилатом алюминия в абсолютном изопропиловом спирте при температуре кипения в течение 3 ч до вторичных аминов **50-55**.



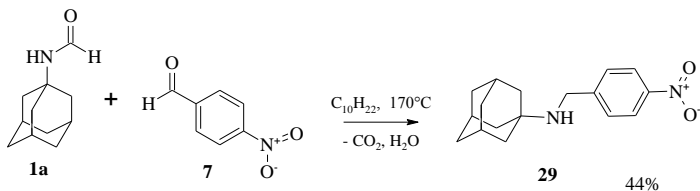
где  $\text{R}^1 = \text{H}$  (**29, 50**),  $\text{OH}$  (**33, 34, 53-55**),  $\text{CH}_3$  (**32, 42, 51, 52**);  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**29, 33, 34, 50, 53-55**),  $\text{CH}_3$  (**32, 42, 51, 5**);  $\text{R}^3 = n\text{-NO}_2$  (**29, 33, 50, 53**),  $n\text{-OCH}_3$  (**34, 32, 51, 54**).

Вторичные амины адамантанового ряда могут быть также получены по реакции Лейкарта, которая позволяет объединить стадии получения азометина и его восстановления.

*N*-(Адамантил-1)формамид реагирует с бензальдегидом без растворителя в инертной атмосфере с образованием (адамантил-1)бензиламина при температуре 150°C в течение 1 ч. После гидролиза в кипящей концентрированной соляной кислоте в течение 1 ч продукт, переосаждения из толуола и перекристаллизации из этанола выход составил 25%.



Поскольку по литературным данным реакцию Лейкарта обычно проводят при температуре 150-190°C нами предложено проводить реакцию в кипящем декане с последующим солянокислым гидролизом и переосаждением из смеси декан:толуол - 1:1. В подобных условиях *N*-(Адамантил-1)формамид реагирует по реакции Лейкарта с 4-нитробензальдегидом (**7**) в течение 20 ч с образованием 4-нитробензилаадамантил-1-амина (**50**). Выход соединения **50** после солянокислого гидролиза составил 44%.

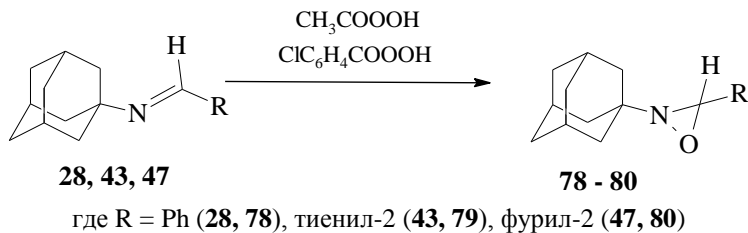


В инфракрасных спектрах гидрохлоридов вторичных аминов (**50-61**) присутствуют полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям NH (3350-3200  $cm^{-1}$ ). Для вторичных аминов, содержащих гидроксильную группу в адамантановом фрагменте (**53-55**, **57,60**), характерно наличие полос в области 3500-3200  $cm^{-1}$ , отвечающих колебаниям OH. Для соединений, содержащих нитрогруппу **50,53** в ароматическом кольце, характерно наличие двух пиков в областях 1550-1500 и 1360-1330  $cm^{-1}$ . Для вторичных аминов с тиофеновым фрагментом **56-58** наблюдается полоса поглощения средней интенсивности в области 800-700  $cm^{-1}$ ,

отвечающая колебаниям связи C-S. Данные масс-спектров, полученные с помощью прибора с электронной ионизацией однозначно свидетельствуют о наличии в структурах адамантанового фрагмента [131]. Интенсивность пика катиона  $\text{Ad}^+ = 135$  m/z, как правило, близка к 100% для соединений без заместителей в адамантановом фрагменте. Для производных 3-аминоадамантан-1-ола характерным является пик катиона  $\text{HOAd}^+ = 151$  m/z, а для производных 3,5-диметиладамантан-1-амина  $\text{Me}_2\text{Ad} = 163$  m/z. Для всех соединений характерно наличие пика молекулярного иона, интенсивность которого варьируется от 3 до 30%. Как и для азометинов, для вторичных аминов характерным является разрыв связи узловой атом углерода адамантанового фрагмента – атом азота. Для соединений, содержащих нитрогруппу наблюдается присутствие пика катиона  $[\text{M}-46]^+$ . Соединения, содержащие хлор в бензольном фрагменте, характеризуются наличием пиков молекулярных ионов  $[\text{M}]^+$  и  $[\text{M}+2]^+$  соответствующих изотопному распределению атомов хлора - 3:1. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается уширенный синглет протона аминогруппы 9.0-9.5 м.д. Кроме того, в спектрах присутствует сигнал протонов группы  $\text{CH}_2$  в области 3.5-4.2 м.д. Прочие сигналы протонов аналогичны сигналам в спектрах исходных азометинов, как для атомов водорода адамантана с заместителями, так и для ароматического, или гетероароматического фрагментов.

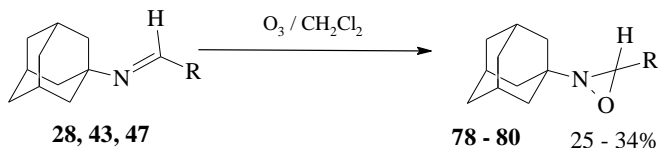
## 2.2. Получение оксазиридинов адамантанового ряда

Получение оксазиридинов из иминов под воздействием пероксициклот сопровождается низкими выходами и большим количеством побочных продуктов. Так азометины **28**, **43**, **47** образуют оксазиридины **78-80** при обработке пероксициклотами в хлороформе при температуре 5-10°C. В качестве пероксициклот применялись 3-хлорпероксибензойная и пероксиуксусная кислоты. Нами предложен метод озонирования азометинов, позволивший увеличить выход целевого оксазиридина с 12 до 34% (для 3-фенил(адамантил-1)оксазиридина).



При обработке озono-воздушной смесью (35 мг/л, 30 л/ч, 1 атм) раствора азометина в хлористом метиле при температуре 0-5°C образуется смесь

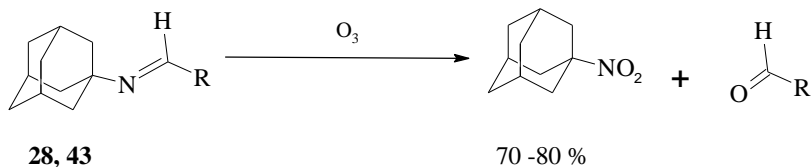
продуктов, аналогичная по составу продуктов вышеописанным опытам с пероксикиклотами.



где R = Ph (**28, 78**), тиенил-2 (**43, 79**), фурил-2 (**47, 80**)

Поскольку при получении оксазиридинов из азометинов адамантанового ряда в заметном количестве образовывался 1-нитроадамантан, нами исследовано окисление аминогруппы в 1-аминоадамантане (**1**), бензилиденадамантил-1-амине (**28**) и *N*-(фурил-2)метилен)адамантил-1-амине (**47**) под воздействием озона.

При озонолизе в течение 5 ч азометинов **28, 43** в хлороформе происходит ступенчатое окисление азометина через промежуточный оксазиридин до 1-нитроадамантана и альдегида с выходом 70-80%.



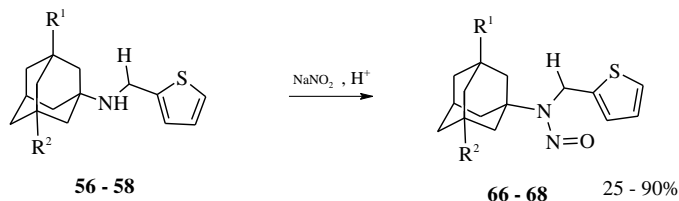
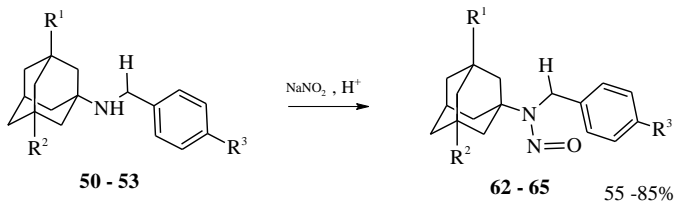
где R = Ph (**28**), фурил-2 (**47**)

Окисление 1-аминоадамантана в хлороформе в течение 20 часов позволило получить 1-нитроадамантан с выходом 10%, что говорит о возможности применения озонолиза азометинов для синтеза нитросоединений адамантанового ряда.

### 2.3. Нитрозирование и ацилирование вторичных аминов адамантанового ряда

Нами проведены опыты по получению новых *N*-нитрозоаминов адамантанового ряда **62-68** с помощью нитрозирования вторичных аминов **50, 51, 56-58** азотистой кислотой.





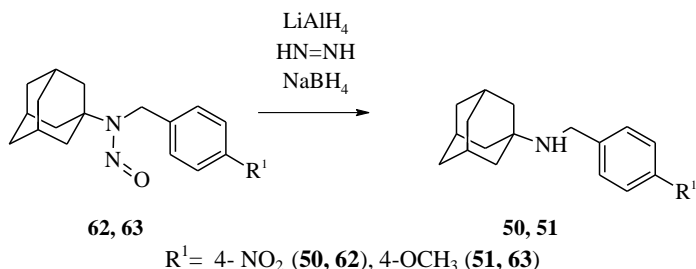
$R^1 = \text{H}$  (**50, 56, 59, 62-66**),  $\text{OH}$  (**53-55, 67**),  $\text{CH}_3$  (**51, 52, 65, 68**);  $R^2 = \text{H}$  (**50, 56, 59, 62-66**),  $\text{CH}_3$  (**51, 52, 65, 68**);  $R^3 = 4\text{-NO}_2$  (**50, 62**),  $\text{H}$  (**51, 64**),  $4\text{-OCH}_3$  (**63, 65**)

В ИК-спектрах *N*-нитрозоаминов **62-68** присутствует полоса поглощения, соответствующая частоте валентных колебаний C-N  $1635\text{-}1542\text{ см}^{-1}$ . В области  $3400\text{-}3200\text{ см}^{-1}$  присутствует интенсивная полоса, отвечающая валентным колебаниям группы O-H **67**. Присутствие полос поглощения, соответствующих колебаниям группы NNO  $1400\text{-}1380\text{ см}^{-1}$ , характеризуют наличие *N*-нитрозоаминов. Наличие адамантанового фрагмента подтверждается наличием полос поглощения  $2908, 2856, 1450\text{ см}^{-1}$ . В масс-спектрах *N*-нитрозоаминов присутствует пик, отвечающий молекулярному иону, а также  $[\text{Ad}]^+$ ,  $[\text{Me}_2\text{Ad}]^+$ ,  $[\text{HOAd}]^+$ .

#### 2.4. Восстановление *N*-нитрозоаминов адамантанового ряда

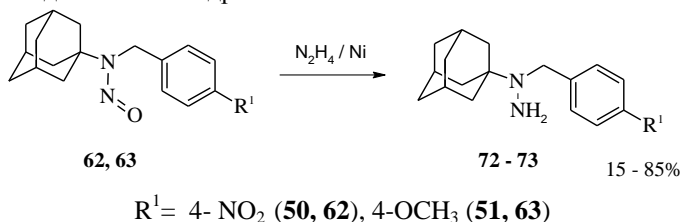
С целью отработки методик синтеза несимметричных гидразинов с адамантановым фрагментом, являющихся потенциально активными веществами в отношении диабета, нами проведено взаимодействие *N*-нитрозоаминов **62, 63, 67** с различными восстановителями.

Восстановление *N*-нитрозоаминов адамантанового ряда комплексными гидридами металлов и диимином, образующимся *in situ* из гидразина и пероксида водорода в присутствии солей  $\text{Cu}^{2+}$ , приводит к вторичным аминам **50, 51, 57**. Несмотря на литературные данные, получить подобными способами несимметричные гидразины не удалось, что можно объяснить большей скоростью гидронолиза связи N-N по сравнению со скоростью восстановления группы N=O в исходных *N*-нитрозоаминах.



Поскольку для восстановления нитрозогруппы применяются в том числе и методы основанные на взаимодействии с гидразином на никеле Ренея, нами осуществлено восстановление *N*-нитрозоаминов **62, 63, 67** гидразином.

*N*-(4-*R*-Бензил)-*N*-нитрозоадамантил-1-амины **62, 63** восстанавливаются гидразином в этиловом спирте на никеле Ренея с образованием соответствующих 1-(4-*R*-бензил)-1-адамантил-1-гидразинов **72-73**.



В инфракрасных спектрах гидрохлоридов полученных несимметричных гидразинов **71-73** присутствуют полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям NH ( $3350\text{-}3200\text{ см}^{-1}$ ). Для 3-1-(тиенил-2-метил)гидразино)адамантан-1-ола (**71**) характерно наличие полосы поглощения гидроксильной группы  $3402\text{ см}^{-1}$ . Для гидразина **72**, содержащего нитрогруппу в ароматическом кольце, характерно наличие двух полос поглощения, характерных для ассиметричных и симметричных валентных колебаний нитрогруппы в областях  $1523$  и  $1338\text{ см}^{-1}$ .

Данные масс-спектров, полученные с помощью прибора с электронной ионизацией, однозначно свидетельствуют о наличии в структурах адамантанового фрагмента. В спектре соединения **71** характерным является пик катиона  $[\text{HOAd}^+] = 151\text{ m/z}$ . Для гидразина **72** наблюдается присутствие пика катиона  $[\text{M-46}]^+$ , что объясняется характерным разрывом связи C-NO<sub>2</sub>.

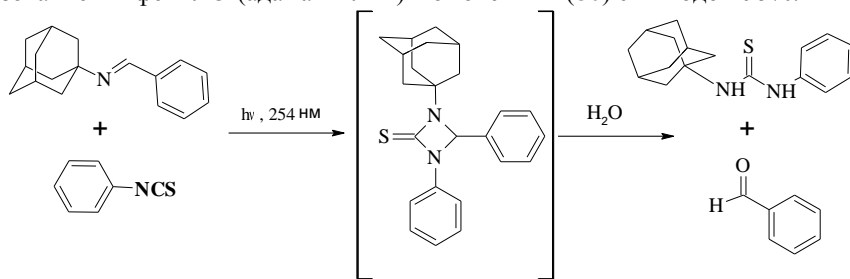
В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наблюдается уширенный сигнал протонов аминогруппы, связанной с атомом азота 2.9 – 3.01 м.д. В спектрах присутствует сигнал протонов группы CH<sub>2</sub> в области 3.5-4.2 м.д. Прочие сигналы протонов аналогичны сигналам в спектрах вторичных аминов, как для атомов водорода адамантана с заместителями,

так и для ароматического, или гетероароматического фрагментов

## 2.5. Влияние адамантанового фрагмента на реакции присоединения по двойной связи азот-углерод

Для изучения возможности получения трех- и четырехчленных азотсодержащих циклов и исследования ограничений, накладываемых каркасным фрагментом у атома азота в азометинах, было осуществлено взаимодействие полученных азометинов с дихлоркарбеном, а также с азидобензолом и азотистоводородной кислотой при облучении УФ. Изучаемые азометины были выделены в неизменном виде.

Бензилиденадамантил-1-амин (**28**) реагирует с фенилизотиоцианатом при облучении светом с длиной волны 254 нм в абсолютном толуоле в течение 10 мин с образованием 1-фенил-3-(адамантил-1)-тиомочевины (**80**) с выходом 95%.

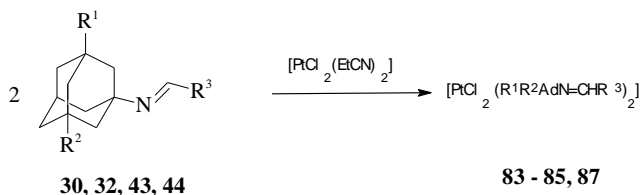


Стоит отметить, что образование замещенной тиомочевины из 1-аминоадамантана и фенилизотиоцианата происходит при кипячении в толуоле или ацетонитриле в течение 5 ч. Такое различие в виде, продолжительности воздействия и результате реакции позволяет говорить о том, что образование смеси 1-фенил-3-(адамантил-1)-тиомочевины и бензальдегида объясняется нестабильностью и легкостью гидролиза продукта циклоприсоединения фенилизотиоцианата к азометину – 1-(адамантил-1)-3,4-дифенил-1,3-дiazетидин-2-тиона. Гидролиз diaзетидинтионового цикла становится возможным за счет влаги воздуха.

## 2.6. Комплексы переходных металлов с аминами и азометинами адамантанового ряда

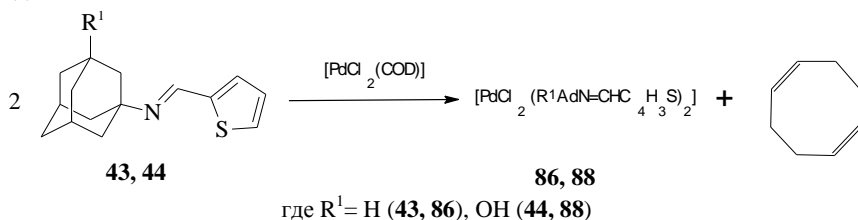
С целью изучения возможности образования комплексов азометинами и аминами с адамантановым фрагментом – потенциальных противоопухолевых препаратов - нами были осуществлены реакции обмена лигандов и комплексообразования со следующими комплексами: [PdCl<sub>2</sub>(COD)],

$[\text{PtCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ , а также с трифлатом серебра. Применялись методы прямого комплексобразования из солей металлов и органического соединения, метод обмена лигандами, и метод непосредственного синтеза лиганда в присутствии металлосодержащего соединения.

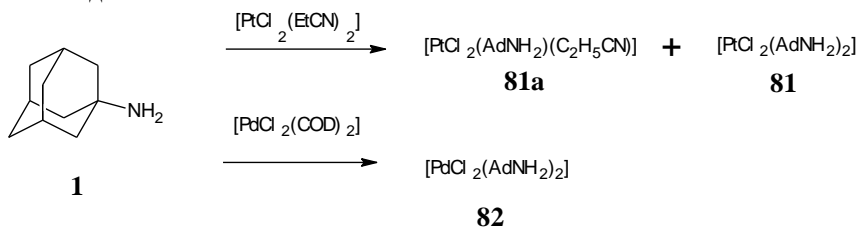


где  $\text{R}^1 = \text{H}$  (**30, 43**),  $\text{CH}_3$  (**32, 84**),  $\text{OH}$  (**44, 87**),  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**30, 43, 83, 85**),  $\text{CH}_3$  (**32, 84**),  $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$  (**30, 32, 83, 84**),  $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$  (**43, 44, 85, 87**).

Наиболее быстро обмен лигандами происходит с циклооктадиеновым комплексом палладия, обусловленный большей лабильностью диенового лиганда в палладиевых комплексах.



Адамантил-1-амин (**1**) образует комплексы с  $\text{Pd}^{2+}$  и  $\text{Pt}^{2+}$  по реакции обмена лигандов с циклооктадиеновым и дипропионитрильным комплексами соответственно. Реакция проводится в хлороформе при сонохимической активации. По данным ТСХ и масс-спектров при использовании дипропионитрильного комплекса платины образуется как продукт полного **81** так и неполного **81a** замещения лигандов.



## 2.9. Биологические испытания полученных соединений

Результаты испытаний говорят о том, что у значительного количества

исследованных производных адамантана в экспериментах на культуре клеток обнаружены вирусингибирующие свойства в отношении вируса осповакцины. В качестве исследуемых вирусов использовали следующие ортопоксвирусы: вирус осповакцины (штамм ЛИВП), применяемый для вакцинации населения, вирус оспы коров (штамм Гришак) и вирус оспы мышей (штамм К-1). Гидрохлорид (4-метоксибензил)-3-гидроксиадамантил-1-амин ингибирует размножение вируса в концентрации 4.7, 4.18 и 1.41 мкг/мл.

Испытания проведены в ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора РФ (п. Кольцово, Новосибирская обл.).

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны новые эффективные способы получения азометинов адамантанового ряда, заключающиеся в переиминировании производных альдегидов адамантиламинами, активируемом ультразвуком, а также в сонохимической активации конденсации адамантиламинов с альдегидами в присутствии безводного сульфата натрия.

2. Квантово-химическими методам (B3LYP/6-31G\*\*) найдено, что легкость протекания реакции переиминирования по сравнению с конденсацией может объясняться термодинамическими факторами. Показано, что сложность протекания реакции конденсации аминов адамантанового ряда и альдегидов по сравнению со стерически ненагруженными аминами и альдегидами обусловлена структурой молекулярного комплекса исходных реагентов, а также тем, что продукты реакции являются термодинамически менее стабильными по сравнению с исходными реагентами.

3. Изучено восстановление азометинов комплексными гидридами металлов, изопропилатом алюминия, а так же в условиях реакции Лейкарта с образованием азометина *in situ*. Проведен синтез несимметричных гидразинов с адамантановым фрагментом

4. Обнаружена устойчивость связи C=N в азометинах адамантанового ряда в реакциях с дихлоркарбеном, а также с азидобензолом и азотистоводородной кислотой при УФ облучении.

5. Разработаны методы получения комплексов переходных металлов ( $Pt^{2+}$  и  $Pd^{2+}$ ) с аминами и азометинами адамантанового ряда.

6. Изучение биологической активности некоторых из синтезированных веществ выявило соединения, обладающие умеренной активностью в отношении вируса осповакцины.

**Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах****Статьи**

1. Овчинников К.А., Моисеев И.К. Синтез некоторых иминов адамантанового ряда // Башкирский химический журнал. 2009. Т.16. №2. С. 147-149.
2. Овчинников К.А., Моисеев И.К. Синтез N-нитрозоаминов адамантанового ряда // ЖОрХ. 2010. Т. 46. Вып. 5. С. 764.
3. Овчинников К.А., Моисеев И.К., Шадрикова В.А. Пример использования ультразвуковой активации в синтезе 3-(R-имино)-адамантил-1-этилкарбоксилатов // ЖОХ. 2011. Т. 81. Вып. 4. С. 697-698.

**Тезисы**

1. Овчинников К.А., Киляева Н.М., Моисеев И.К. Синтез 3-R-аминоадамантанов по реакции Курциуса и исследование их химических свойств. Сборник научных трудов. Тольятти. 2008. С. 51-55.
2. Овчинников К.А., Моисеев И.К. Синтез азометинов адамантанового ряда. Материалы XXII Международной конференции «Реактив-2009». Уфа. 2009. С. 58-59
3. Овчинников К.А., Моисеев И.К. Синтез некоторых замещенных N-нитрозо-N-(тиофен-2-ил-метил)-1-адамантиламинов. Сборник тезисов Всероссийской конференции «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем». Москва. 2009. С. 83
4. Овчинников К.А., Моисеев И.К. Синтез некоторых замещенных N-нитрозо-1-адамантилбензиламинов. Сборник тезисов Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. Москва. 2009. С. 326
5. Овчинников К.А., Моисеев И.К., Саморукова М.Н. Сравнительная характеристика некоторых методов получения азометинов адамантанового ряда Материалы IV Международной научно-практической конференции «Наука и современность - 2010». Новосибирск. 2010. С. 223-226.

Отпечатано с разрешения диссертационного Совета Д 212.217.05  
ГОУ ВПО «Самарский государственный технический университет»  
Протокол № 4 от 24 мая 2011 г.

Заказ № 615 Объем п.л. 1.37 Тираж 120 экз.  
Формат 60x84/16. Отпечатано на ризографе.