

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА ИМ. И.Я. ПОСТОВСКОГО
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИОС УРО РАН)

На правах рукописи

МАРТЬЯНОВ Георгий Сергеевич

**СИНТЕЗ ЛИНЕЙНЫХ ДИ-, ТРИ-, ТЕТРАМИНОВ И ИХ
ПРОИЗВОДНЫХ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2026

Работа выполнена в лаборатории органических материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель:

кандидат химических наук,
БАРАБАНОВ Михаил Александрович

Рецензенты:

доктор химических наук, Институт
органического синтеза им. И.Я. Постовского
УрО РАН,
ГРУЗДЕВ Дмитрий Андреевич

доктор химических наук, Институт
естественных наук и математики УрФУ
имени первого Президента России Б.Н.
Ельцина, профессор
КОРОТАЕВ Владислав Юрьевич

кандидат химических наук, Научный центр
трансляционной медицины Университета
Сириус
ХАЛЫМБАДЖА Игорь Алексеевич

Итоговая аттестация состоится «___» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании ученого совета ИОС УРО РАН по адресу: 620066, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22/20, ауд. 423 (конференц-зал ИОС).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Линейные полиамины представляют собой органические соединения, содержащие в своей структуре не менее двух аминогрупп, связанных линкерами из двух и более метиленовых фрагментов. Физико-химические свойства этих соединений обуславливают их широкое применение в различных областях науки и техники. Так, одним из наиболее распространенных отвердителей эпоксидных смол является полиэтиленполиамин (ПЭПА). Повсеместно используемые полиамидные материалы нейлон 66 и нейлон 46 производят из таких полиаминов как 1,6-диаминогексан и 1,4-диаминобутан. Наконец, для лечения такого тяжелого генетического заболевания как болезнь Вильсона-Коновалова используется лекарственный препарат «Триентин» – гидрохлорид триэтилететрамина.

Достижения конца XX века показали ключевую роль три- и тетраминов – спермидина и спермина в сохранении наследственной информации в живых системах. На этом открытии основаны новейшие технологии, связанные с выделением и безопасным хранением ДНК, терапией возрастных заболеваний, исследованиями в области продления жизни.

Ранее, усилия исследователей были направлены на совершенствование узкого круга промышленных и полупромышленных способов получения полиаминов, в основном – производных 1,2-диаминоэтана. Адаптированные к заводским условиям, эти методы отличаются невысокими конверсией сырья и чистотой продуктов, необходимостью применения сложного оборудования для синтеза и очистки целевых соединений, что делает их непригодными для лабораторного или мелкотоннажного селективного производства индивидуальных низкомолекулярных полиаминов. Публикуемые методы синтеза зачастую отличаются трудоемкостью, относительно невысокой эффективностью или узкой специализированностью – невозможностью получения широкого ряда различных полиаминов одним методом. В связи с этим, разработка новых методов синтеза линейных полиаминов является актуальной задачей.

Цель работы: разработка новых методов синтеза линейных ди-, три-, тетраминов и их производных.

Для достижения заданной цели были поставлены следующие задачи:

1. Разработать метод синтеза α,ω -диаминов;
2. Разработать метод синтеза 3,4-дигидропиримидино[2,1-*a*]изоиндол-6(2*H*)-она – новой защищенной формы 1,3-диаминопропана;
3. Разработать метод синтеза *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов;
4. Разработать метод синтеза линейных триаминов, включая спермидин и норспермидин;
5. Разработать метод синтеза линейных тетраминов, включая спермин и его гомологи;
6. Разработать метод синтеза фталильных производных ди-, три- и тетраминов;
7. Разработать метод синтеза производного 1,3-диаминопропана – лекарственного препарата цитопротекторного действия амифостина.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования

Оптимизирован метод синтеза α,ω -диаминов на основе реакции Габриэля. Разработан новый способ защиты 1,3-диаминопропана, с помощью фталевого ангидрида, позволяющий региоспецифично алкилировать этот диамин по одному атому азота. На основе указанного способа защиты 1,3-диаминопропана разработан универсальный подход к получению линейных три- и тетраминов с терминальным 3-аминопропильным фрагментом, в частности – природных полиаминов – спермидина, спермина и их гомологов. Исследованы пределы лабильности 3,4-дигидропиримидино[2,1-*a*]изоиндол-6(2*H*)-она – новой защищенной формы 1,3-диаминопропана по отношению к гидролизу: установлены оптимальные условия образования продуктов его частичного гидролиза –

фталильных производных линейных полиаминов. Исследована активность 3,4-дигидропиримидино[2,1-*a*]изоиндол-6(2*H*)-она в реакции алкилирования моно- и дигалогенпроизводными в различных условиях. Показано, что разработанный метод синтеза линейных полиаминов может быть применен для получения более широкого ряда соединений, например – лекарственного препарата амифостина.

Практическая значимость

Разработан препаративный метод синтеза α,ω -диаминов, позволяющий получать целевые диамины с общим выходом 90-96%. Разработан универсальный метод получения линейных полиаминов с терминальным 3-аминопропильным фрагментом, позволяющий получать линейные ди-, три- и тетрамины с общим выходом до 78%. Разработанные методы синтеза могут быть осуществлены на простейшем лабораторном оборудовании, не требуют использования хроматографических методов очистки и позволяют получать целевые соединения без примесей других полиаминов. Синтезирован ряд производных полиаминов, в том числе полиамины с терминальными фталильными фрагментами – ценные синтоны, которые могут подвергаться региоспецифичной модификации по центральным атомам азота. Разработан новый метод синтеза лекарственного препарата цитопротекторного действия амифостина.

Методология и методы исследования основаны на анализе литературных источников и направленном органическом синтезе. Строение полученных соединений доказано с использованием комплексных методов физико-химического анализа (элементный анализ, ИК и ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопия, ГХ-МС, РСА). Для анализа полученных соединений использовали оборудование Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений».

Степень достоверности результатов обеспечена применением современного высокоточного оборудования и методик обработки результатов, а также воспроизводимостью экспериментов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах ЦКП САОС. Полученные результаты согласуются с литературными данными.

Положения, выносимые на защиту:

- Метод синтеза α,ω -диаминов оптимизированным методом Габриэля;
- Способ введения защитной группы в 1,3-диаминопропан путем его конденсации с фталевым ангидридом с образованием гетероциклической системы - 3,4-дигидропиримидино[2,1-*a*]изоиндол-6(2*H*)-она;
- Новый универсальный подход к получению линейных ди-, три- и тетраминов с терминальным 3-аминопропильным фрагментом;
- Новый метод синтеза производных линейных ди-, три- и тетраминов, содержащих терминальные фталильные группы;
- Новый метод синтеза производного 1,3-диаминопропана – лекарственного препарата цитопротекторного действия амифостина;

Апробация результатов

Основные результаты диссертации представлены на конференции «XXI Менделеевский съезд» (Санкт-Петербург, 2019), конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020), молодежной конференции «Ломоносов-2021» (Москва, 2021), VI Международной конференции «MOSM 2022» (Екатеринбург, 2022), XXXIII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2023), XIII Международной конференции «MENDELEEV 2024» (Санкт-Петербург, 2024), XXXV Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2025), XXXVI Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2026).

Работа выполнена в рамках государственного задания Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН (темы № гос. рег.: 124020200072-0,

125021302074-7, 124020200024-9; проект № гос. рег.: 124020100137-7) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений».

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК РФ и в международные базы цитирования WoS и Scopus, 8 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях, получено 3 патента РФ.

Личный вклад автора состоит в поиске и систематизации литературных данных по методам синтеза и применению линейных полиаминов. Проведены эксперименты по оптимизации условий для синтеза целевых соединений. Автор активно участвовал в подготовке публикаций и написании патентов, на основе материалов публикаций написана диссертационная работа.

Структура и объем диссертации

Работа объемом 105 страниц состоит из трех основных глав: литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, а также оглавления, введения, заключения, списка литературы и условных сокращений. Работа содержит 108 ссылок на литературные источники, 16 таблиц, 57 схем и 18 рисунков.

Благодарность

Автор выражает глубокую искреннюю благодарность и признательность научному руководителю работы – н.с., к.х.н., Барабанову Михаилу Александровичу; а также всему коллективу ИОС УрО РАН, в частности сотрудникам лаборатории спектральных методов исследования (рук. ЦКП САОС, зав. лаб. к.х.н. Кодесс Михаил Исаакович), группе элементного анализа (рук. н.с. Щур Ирина Викторовна), группе хроматографии и масс-спектрометрии (рук. с.н.с., к.х.н. Первова Марина Геннадьевна), группе инфракрасной спектроскопии (рук. с.н.с., к.х.н. Корякова Ольга Васильевна), м.н.с. Мехяеву Александру Владимировичу и всем коллегам из Лаборатории органических материалов за ценные советы, постоянное внимание, помощь в работе и поддержку.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении показаны актуальность, научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы ее цель и задачи исследования. **В литературном обзоре (глава 1)** представлены и систематизированы основные сведения по опубликованным методам синтеза линейных полиаминов, классифицированы известные синтетические подходы к получению полиаминов. **Результаты и обсуждение** разработанного подхода к синтезу линейных полиаминов представлены в **главе 2**. **В экспериментальной части (глава 3)** описаны объекты исследования, оборудование, реактивы и материалы, методики синтеза.

Глава 2. Результаты и обсуждение

2.1 Синтез α,ω -диаминоалканов оптимизированным методом Габриэля

При анализе синтетических подходов, описанных в литературе, установлено, что для получения α,ω -диаминоалканов **1** удобным решением является синтетическая стратегия, основанная на методе Габриэля (схема 2.1).

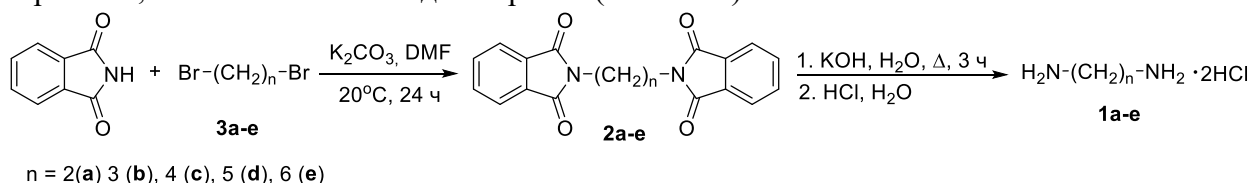


Схема 2.1

Несмотря на ряд опубликованных работ, в литературе отсутствуют систематические исследования влияния условий реакции на выход продуктов алкилирования фталимида дигалогеналканами.

Обнаружено, что при длительном нагревании реакционной массы происходит снижение выхода продукта алкилирования (таблица 2.1). Вероятно, причиной является

Схема 2.2

Таблица 2.4. Выходы полученных соединений

В-во (n)	Выход, %		
	Стадия 1	Стадия 2	Общий
1a (2)	91	99	90
1b (3)	99	97	96
1c (4)	97	93	90
1d (5)	98	98	96
1e (6)	93	99	92

Таким образом, разработан эффективный способ получения α,ω -диаминоалканов **1** в виде дигидрохлоридов с общим выходом 90-96%. Для синтеза использованы коммерчески доступные, дешевые и малоопасные вещества в минимально необходимых количествах, а препаративные методики могут быть осуществлены на простейшем лабораторном оборудовании.

2.2 Синтез и взаимодействие с кислотами 3,4-дигидропиримидино[2,1-*a*]изоиндол-6(2*H*)-она – защищенной формы 1,3-диаминопропана

Большинство природных полиаминов, в том числе и наиболее известные их представители, такие как спермин и спермидин, содержат терминальный 1,3-диаминопропановый фрагмент. Следовательно, согласно принципам ретросинтетического анализа, такие полиамины можно синтезировать с помощью алкилирования 1,3-диаминопропана соответствующим алкилирующим агентом. Однако, данный подход требует использования защитных групп для обеспечения селективности реакции алкилирования. В данной работе предлагается использование фталильной защитной группы, что ранее не было изучено. Например, 3,4-дигидропиримидино[2,1-*a*]изоиндол-6(2*H*)-он **4** может рассматриваться как 1,3-диаминопропан, защищенный фталильным фрагментом по обоим атомам азота.

Для введения защитной группы использовали фталевый ангидрид и 1,3-диаминопропан в условиях, при которых промежуточно образующаяся фталаминовая кислота **5** будет самопроизвольно циклизироваться в целевой 3,4-дигидропиримидино[2,1-*a*]изоиндол-6(2*H*)-он **4** (схема 2.3). В ходе конденсации исходных соединений выделяется вода, поэтому для смещения равновесия в сторону целевого изоиндолона **4** необходимо удалять ее из реакционной массы. Для этой цели проводили азеотропную отгонку воды с высококипящим растворителем, таким как толуол или орто-ксилол. Обнаружено, что в орто-ксилоле реакция протекает в 1.6 раза быстрее, чем в толуоле, о чем свидетельствует более быстрое накопление воды в насадке Дина–Старка.

Установлено, что при использовании низкокипящих растворителей, таких как бензол или хлороформ, реакция останавливается на стадии образования фталаминовой кислоты **5**, которая в этих условиях не подвергается дальнейшей циклизации. При кипячении фталаминовой кислоты в орто-ксилоле, как и ожидалось, образуется изоиндолон **4**, что подтверждает двухстадийность процесса конденсации 1,3-диаминопропана с фталевым ангидридом.

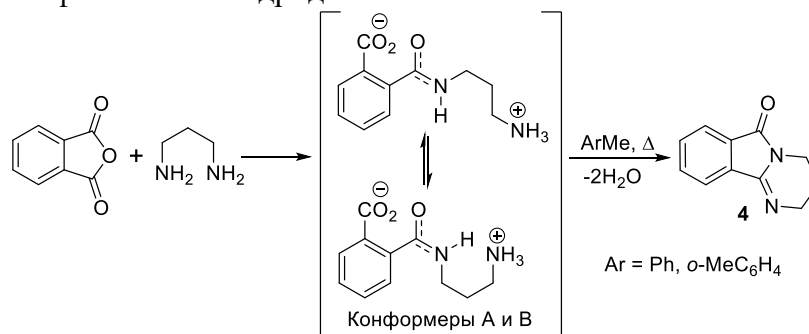


Схема 2.3

ЯМР ^1H спектр фталаминовой кислоты **5** в D_2O при 25°C содержит два набора сигналов (рисунок 2.1), что свидетельствует о существовании данной кислоты в водных растворах в виде двух конформеров соотношении 58 : 42 из-за затрудненного вращения вокруг амидной связи C-N. Соотношение интенсивностей наборов сигналов изменяется при повышении температуры, и сливается в один набор сигналов в 70°C .

Экспериментально обнаружено, что изоиндолон **4** может быть выделен из смеси продуктов с помощью многократной экстракции кипящим гексаном. Целевое соединение кристаллизуется в виде бесцветных игл при охлаждении гексанового экстракта.

Таблица 2.5. Влияние условий реакции на выход изоиндолона **4**

Растворитель	Порядок прибавления	Время нагревания, ч	Выход, %	Температура плавления, $^\circ\text{C}$
Толуол	Амин к суспензии ангидрида	16	76	83.3–84
	Ангидрид к раствору амина		60	
Орто-ксилол	Амин к суспензии ангидрида	10	75	82
	Ангидрид к раствору амина		69	80

При масштабировании синтеза изоиндолона **4** значительного снижения выхода целевого соединения не происходит: при использовании фталевого ангидрида в количестве 4–10 г (выход 76%), 80 г (выход 71%), 160 г (выход 67%).

С целью установления устойчивости фталильной защитной группы к гидролизу, была осуществлена серия экспериментов по взаимодействию изоиндолона **4** с кислотами (схема 2.4).

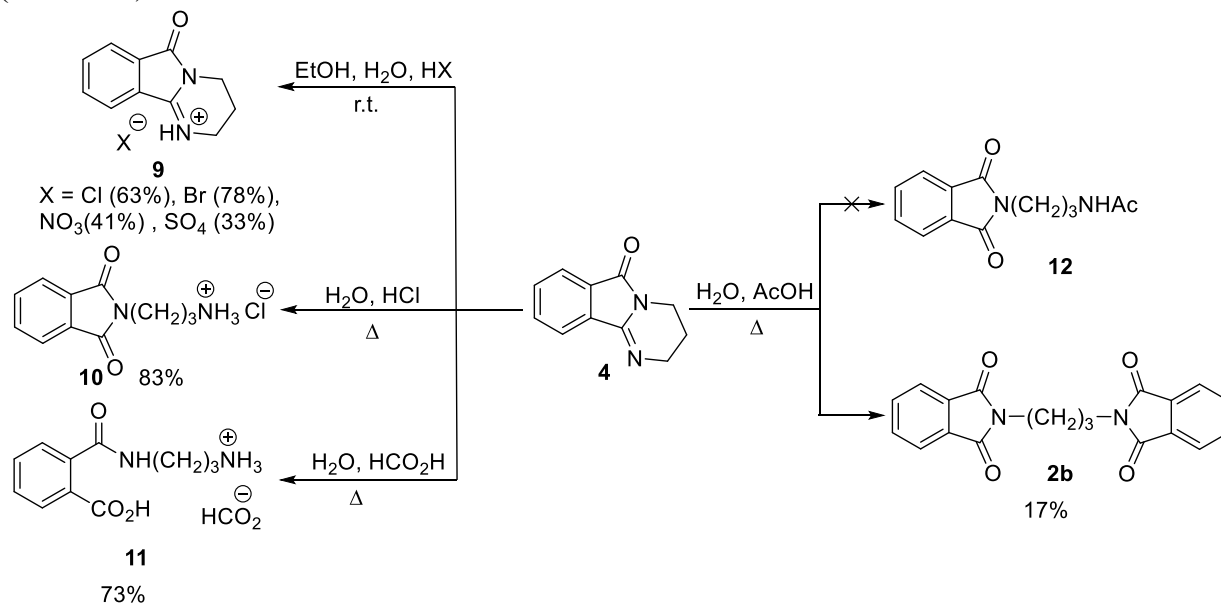


Схема 2.4

Установлено, что в спиртовом растворе при комнатной температуре с неорганическими кислотами изоиндолон **4** образует соответствующие соли **9**, выпадающие в осадок, при этом продуктов гидролитического раскрытия тетрагидропиримидинового кольца не обнаружено. При нагревании такой суспензии в течение 4 ч образуется продукт присоединения одной молекулы воды к изоиндолону – *N*-аминопропилфталимид **10**. Интересно, что в качестве примеси образуется лишь гидрохлорид 1,3-диаминопропана **1b** – продукт полного гидролиза изоиндолона. *N*-Аминопропилфталаминовой кислоты – продукта присоединения двух молекул воды к изоиндолону, не обнаружено. Предположительно, гидролиз *N*-аминопропилфталаминовой кислоты идет намного быстрее, чем *N*-аминопропилфталимида **10**, что, в свою очередь, можно объяснить внутримолекулярным анхимерным содействием: протонируя амидную карбонильную группу фталаминовой кислоты, карбоксильная группа облегчает

нуклеофильное присоединение воды и дальнейший гидролиз. Однако, *N*-аминопропилфталаминовая кислота **11** была получена из изоиндолона при нагревании его в концентрированной муравьиной кислоте в течение 15 минут.

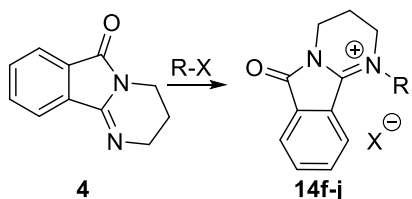
Известно, что при нагревании аминов в ледяной уксусной кислоте образуются ацетамиды. Поэтому ожидалось, что при кипячении изоиндолона **4** в уксусной кислоте с добавкой каталитического количества воды, образуется *N*-ацетидапропилфталимид **12**. Однако, в качестве продукта в данной реакции образуется лишь 1,3-дифталимидопропан **2b** (схема 2.7). При нагревании изоиндолона **4** с бензойной кислотой, даже с добавкой бензоата натрия в качестве основания, до 196 °С наблюдали лишь возгонку исходных соединений.

Таким образом, в результате осуществленной работы предложен эффективный метод введения фталильной защитной группы в 1,3-диаминопропан с образованием гетероциклической системы – 3,4-дигидропиримидино[2,1-*a*]изоиндол-6(2*H*)-она. Исследование лабильности данного соединения по отношению к кислотному гидролизу позволяет подобрать подходящие способы постадийного удаления защитной группы.

2.3 Синтез *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов

Получение *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов с помощью алкилирования зачастую осложнено полиалкилированием исходного 1,3-диаминопропана. Чтобы избежать побочных реакций при алкилировании, необходимо использование защитных групп. Изоиндолон **4** является удобной защищенной формой 1,3-диаминопропана.

Для алкилирования защищенной формы диаминопропана **4** (схема 2.5), использовали доступные алкилгалогениды.



R = Me (**f**), Et (**g**), Allyl (**h**), C₇H₁₅ (**i**), C₈H₁₇ (**j**), C₁₂H₂₅ (**k**)
X = Br (**h,j,k**), I (**f,g,i**)

Схема 2.5

Таблица 2.6. Получение кватернатов **14**:
алкилирующие реагенты и условия
алкилирования изоиндолона **4**

В-во	Условия проведения реакции	Выход, %
14f	CH ₃ CN, 25 °С, 24 ч	72
14g	CH ₃ CN, 25 °С, 7 сут	82
14h	CH ₃ CN, 25 °С, 24 ч	47
	ДМФА, 25 °С, 24 ч	31
	CH ₃ CN, 70 °С, 14 ч	70
	ДМФА, 70 °С, 14 ч	10
	70 °С, 14 ч	67
14i	150 °С, 3 ч	87
14j	150 °С, 3 ч	69
	150 °С, 6 ч	67
14k	150 °С, 3 ч	62
	150 °С, 6 ч	61

Реакцию с низкокипящими алкилгалогенидами проводили в ацетонитриле (таблица 2.6). Установлено, что иодалканы с небольшим заместителем, таким как метил (**f**) и этил (**g**), кватернизируют изоиндолон **4** при комнатной температуре. Однако скорость реакции заметно отличается: реакция с метилиодидом проходит за 1 сут, в то время как выпадение осадка в реакции с этилиодидом прекращается только через 7 сут. Причина такого отличия кроется в пространственной структуре алкилирующего реагента: метилиодид обладает минимально возможными стерическими препятствиями для нуклеофила среди галогеналканов.

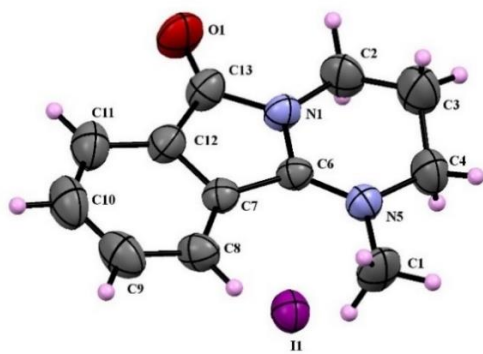


Рисунок 2.1. Кватернат **14f** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности по данным РСА

Бромалканы ожидаемо оказались менее активными актилирующими агентами по сравнению с иодалканами (таблица 2.6). Обнаружено, что этилбромид не алкилирует изоиндолон **4**. Реакция не протекает ни при комнатной температуре в ацетонитриле, ни при кипячении изоиндолона **4** в многократном избытке этилбромида. Бутилбромид также не реагирует с изоиндолоном **4** в ацетонитриле или диметилформамиде, ни при комнатной температуре, ни при нагревании без растворителя. Аллилбромид показал промежуточную активность по сравнению с исследованными бром- и иодалканами. Кватернат изоиндолона **4** с аллилбромидом при комнатной температуре образуется, но выделен с выходом 31% в ДМФА и 47% в ацетонитриле. Увеличение температуры до 71 °С повышает выход продукта до 70% при проведении реакции в ацетонитриле или без растворителя. В то же время, увеличение температуры при проведении реакции в ДМФА заметно снижает выход продукта. Обнаружено, что использование избытка аллилбромида не влияет на выход продукта кватернизации.

Установлено, что алкилгалогениды с заместителем, содержащим от 7 до 12 атомов углерода, не реагируют с изоиндолоном **4** в ацетонитриле, ни при комнатной температуре, ни при нагревании (таблица 2.6). Однако, ввиду их высокой температуры кипения, представлялось возможным осуществить алкилирование без растворителя при высокой температуре. Обнаружено, что алкилгалогениды с длинным заместителем (**i**, **j**, **k**) начинают реагировать с исходным изоиндолоном **4** при температуре реакционной смеси ~ 140 °С. Стоит отметить, что температура начала реакции приблизительно одинакова для всех исследованных высших алкилгалогенидов. Обнаружено, что максимальный выход кватернатов **14** достигается за 3 часа, и дальнейшее нагревание не приводит к его увеличению. Выход кватернатов **14** незначительно зависит от длины заместителя алкилирующего агента и медленно уменьшается с ее увеличением. Данные наблюдения можно связать с уменьшением вклада каждого следующего добавляемого метиленового звена в общие стерические затруднения, испытываемые молекулой алкилгалогенида в реакции алкилирования.

Обнаружено, что все полученные иодиды **14** имеют интенсивно-желтую или даже оранжевую окраску, в отличие от бромидов **14**, являющихся бесцветными.

У солей с четвертичным атомом азота и галогенид-анионами окраска может возникать как вследствие возбуждения самого катиона, так и за счет переноса заряда с аниона на катион, поскольку галогенид-ионы способны выступать донорами электронной плотности. Переход электрона с орбитали галогена на вакантную орбиталь органического катиона может обуславливать интенсивную окраску, что было подтверждено квантово-химическими расчётами для соединения **14f**, содержащего иодид-анион.

Согласно расчетам кватернат **14f** поглощает электромагнитное излучение в видимом диапазоне. В расчетном спектре (рисунок 2.2) присутствуют две полосы поглощения с максимумами при 411 нм и 491 нм.

Кватернат изоиндолона с метилиодидом **14f** кристаллизуется из ацетонитрила в centrosymmetric пространственной группе моноклинной системы. Общий вид солевой структуры показан на рисунке 2.1. Молекулы в кристалле располагаются послойно, слои ориентируются параллельно плоскости (010). Иодид ионы занимают полости между молекулами, формируя укороченные π -контакты с атомом С(6) азольного цикла молекул ближайших слоёв.

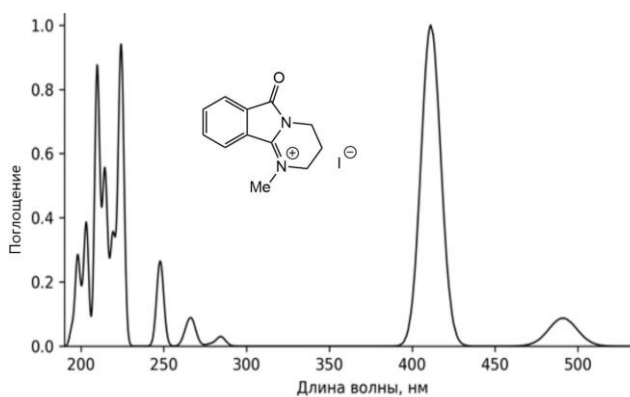


Рисунок 2.2. Рассчитанный УФ-Вид спектр соединения **14f**

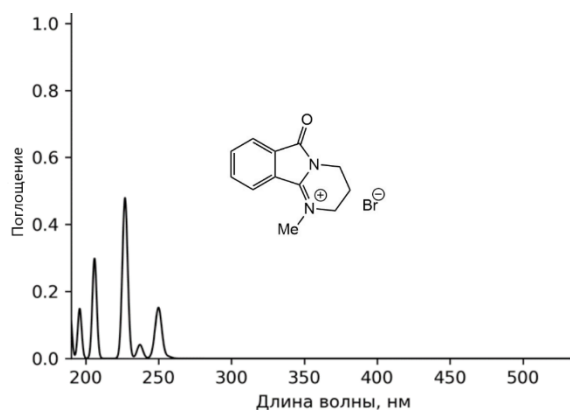


Рисунок 2.3. Рассчитанный УФ-Вид спектр соединения **14f'**

Наибольшую интенсивность имеет полоса при 411 нм, расположенная на границе фиолетовой и синей областей. Дополнительным к ней является желтый цвет, что предопределяет желтую окраску соединения **14f**.

Замена иодид-аниона на бромид-анион ведет к существенному изменению спектра (рисунок 2.3). Согласно расчетам, такой кватернат (**14f'**) не имеет полос поглощения в видимой области, и, следовательно, является бесцветным, что согласуется с экспериментальными данными.

В ходе работы обнаружено, что кватернаты **14** весьма склонны к гидролитическому раскрытию тетрагидропиримидинового кольца. Некоторые из них способны частично подвергаться гидролизу влагой воздуха при хранении. Так, кватернаты с аллильным заместителем **14h** и додецильным заместителем **14k** не удалось выделить в индивидуальном виде, а только лишь в виде их смесей с соответствующими продуктами гидролиза - гидробромидами алкиламинопропилфталимидов **15h,k**. Очевидно, такая легкость гидролиза является следствием ослабления связи C=N по сравнению с аналогичными кватернатами. У кватерната **14k** с додецильным заместителем связь C=N может быть ослаблена из-за стерического эффекта объемного алкильного заместителя. Косвенным подтверждением данного предположения является легкость гидролиза в тех же условиях кватерната **14g** с октильным заместителем, хоть и в гораздо меньшей степени, что позволяет выделить его в индивидуальном виде. У аллильного производного **14h**, ослабление связи C=N может быть обусловлено электронными эффектами заместителя. Общеизвестно, что аллил обладает более слабым положительным индуктивным эффектом, чем алкил. Это так же следует из данных ЯМР ¹H спектроскопии: в спектре кватерната **14h** аллильная метиленовая группа проявляется в более слабом поле (4.93 м. д.), чем аналогичная метиленовая группа в кватернатах с простым алкилом, например **14g** (4.28 м. д.) и **14i** (4.19 м. д.).

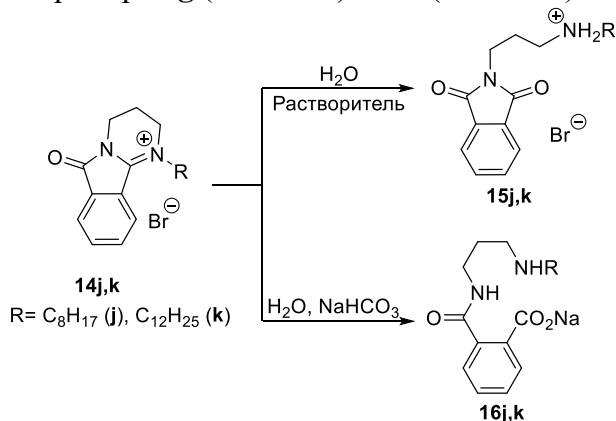


Схема 2.6

Таблица 2.7. Подбор условий гидролиза кватернатов **14**

В-во	Условия	Выход, %
15i	EtOH, 78 °C, 2 ч	88
	Me ₂ CO, H ₂ O, 56 °C, 1 ч	43
	AcOH, H ₂ O, 118 °C, 0.25 ч	72
15j	EtOH, 78 °C, 2 ч	74
	Me ₂ CO, H ₂ O, 56 °C, 1 ч	53
	AcOH, H ₂ O, 118 °C, 0.25 ч	84
16j	NaHCO ₃ , H ₂ O, 90°C, 5ч	83
16k		91

Поскольку для получения целевых *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов выделение индивидуальных кватернатов **14** не является обязательным, был осуществлен их частичный гидролиз с целью получить более удобные в работе вещества (схема 2.6, таблица 2.7).

Гидролиз с присоединением к кватернатам **14** одной молекулы воды гладко протекает при действии на кватернаты **14** воды в полярном органическом растворителе. Обнаружено, что при проведении реакции в уксусной кислоте, ацетоне, изопропанол и этаноле образуются только гидробромиды алкиламинопропилфталимидов **15**, не подвергающиеся дальнейшему гидролизу в данных условиях. В свою очередь, присоединение двух молекул воды протекает существенно труднее. Для осуществления этого превращения были выбраны более мягкие условия, чем вышеописанное нагревание в концентрированной муравьиной кислоте: нагревание в воде с двумя эквивалентами гидрокарбоната натрия. Обнаружено, что в данном случае продуктами гидролиза являются *N*-(*N'*-алкиламинопропил)-фталаматы натрия **16**. Данные соединения проявляют свойства ПАВ, что затрудняет их выделение при отгонке растворителя. По той же причине они трудно поддаются очистке с помощью перекристаллизации из воды.

Таким образом, оптимальным способом превращения кватернатов X в стабильные и удобные в работе вещества является их гидролиз до алкиламинопропилфталимидов **15**. В свою очередь, наиболее удобным вариантом осуществления гидролиза является кипячение в 96% этаноле, поскольку он уже содержит достаточное для гидролиза количество воды, а спиртовой раствор гидробромидов алкиламинопропилфталимидов **15** легко упарить при невысокой температуре, что затруднительно при использовании более высококипящей уксусной кислоты (схема 2.7, таблица 2.8).

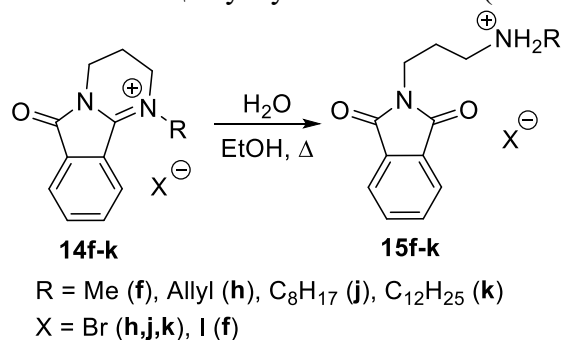


Схема 2.7

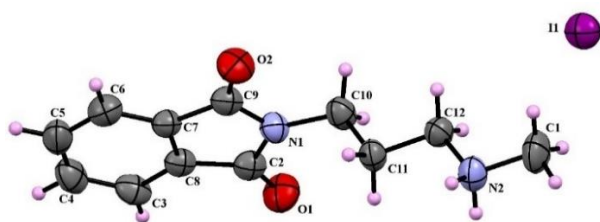


Рисунок 2.4. Соединение **15f** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности по данным PCA

Для получения целевых *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов из промежуточных алкиламинопропилфталимидов **15** необходимо удалить защитную фталильную группу. Однако, если проводить гидролиз этих соединений в кислой среде, то получится водный раствор, содержащий дикатионы целевого амина и смесь анионов, в которой помимо аниона кислоты, использовавшейся для гидролиза, будет присутствовать анион, оставшийся от алкилирующего реагента. При использовании для удаления защитной группы растворов бромистоводородной (для гидролиза бромидов) и иодистоводородной (для гидролиза иодидов) кислот это приемлемо, однако для получения других солей *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов, в частности наиболее востребованных в науке, и технике гидрохлоридов, необходим иной подход к удалению

Таблица 2.8. Выходы алкиламинопропилфталимидов **15**

В-во	R	X	Выход, %
15f	Me	I	73
15h	Allyl	Br	58
15j	C ₈ H ₁₇	Br	88
15k	C ₁₂ H ₂₅	Br	74

Обнаружено, что гидроидид метиламинопропилфталимида **15f** из этанола выделяется в виде хорошо сформированных крупных призматических кристаллов. Согласно данным PCA, 3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-*N*-метилпропан-1-аминия иодид **15f** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе триклинной системы. Общий вид молекулярной структуры показан на рисунке 2.4.

защитной группы алкиламинопропилфталимидов **15**. Щелочной гидролиз, в свою очередь, позволяет получать целевые диамины в виде оснований, которые можно преобразовать в любую требуемую соль. Однако, выделение этих оснований из реакционной массы так же осложнено. Применение экстракции для получения низших N-монозамещенных 1,3-диаминопропанов неэффективно ввиду их высокой гидрофильности. Для высших же N-монозамещенных 1,3-диаминопропанов, из-за их высоких температур кипения, будет затруднительна отгонка из реакционной смеси с паром. Для решения проблемы выделения целевых соединений в настоящей работе предлагается два подхода.

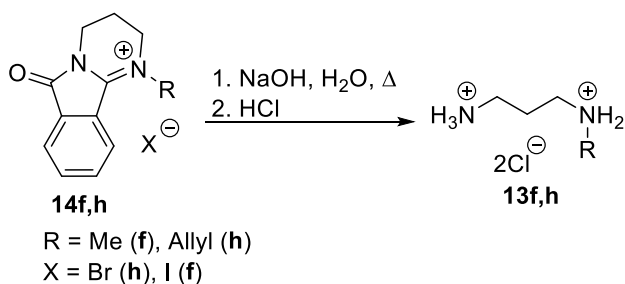


Схема 2.8

Диамины с небольшим заместителем, таким как метил (**13f**) или аллил (**13h**), способны перегоняться с водяным паром, что является удобным для их выделения. Это позволяет провести полный щелочной гидролиз защищенной формы диамина, после чего отогнать его с паром из реакционной смеси. Дистиллят достаточно обработать требуемой кислотой и упарить для получения соли N-алкил-1,3-диаминопропана с требуемым противоионом в твердом виде. Таким образом были получены дигидрохлориды **13f,h** (схема 2.8).

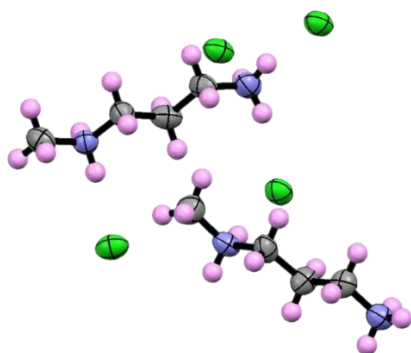


Рисунок 2.5 Соединение **13f** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности по данным PCA

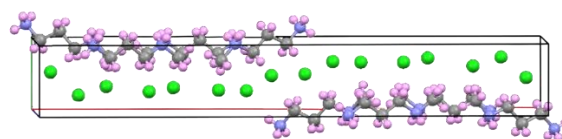


Рисунок 2.6 Кристаллическая решетка дигидрохлорида **13f**

Согласно данным PCA, N¹-метилпропан-1,3-диамина дигидрохлорид **13f** кристаллизуется в ацентрической пространственной группе ромбической системы. Общий вид молекулярной структуры показан на рисунке 2.5. Хлорид-ионы образуют единый слой анионов, расположенный между слоями органических катионов (рисунок 2.6). Кристаллическая структура позволяет предположить, что данное соединение является потенциальным сегнетоэлектриком.

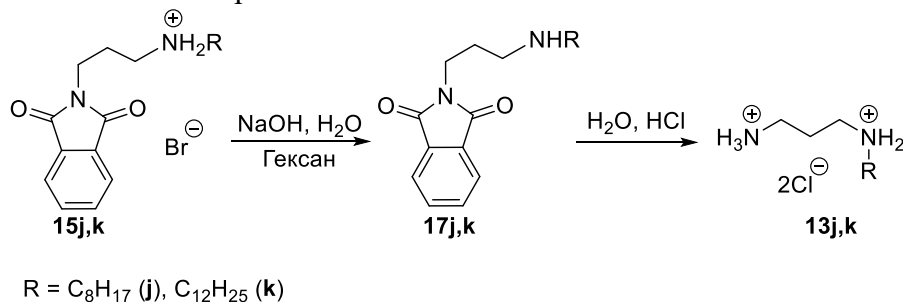


Схема 2.9

Описанный метод малоэффективен для *N*-алкил-1,3-диаминопропанов с высшим алкильным заместителем, таким как октильный **13j** или додецильный **13k**. Для удаления защитной группы у этих соединений был разработан другой подход. Предлагается сначала получать соответствующие основания алкил-1,3-диаминопропилфталимидов **17**. Для этого на гидробромиды **15** действовали разбавленным водным раствором щелочи, с последующей экстракцией продукта гексаном. Образующиеся основания **17** можно подвергнуть гидролизу в любой требуемой кислоте. Полученную реакционную массу достаточно упарить досуха и извлечь фталевую кислоту органическим растворителем, в котором не растворяются соли аминов, например, ацетоном, что приводит к целевым дигидрохлоридам (схема 2.9). Регенерированную при экстракции фталевую кислоту можно повторно использовать для получения исходного изоиндолона **4**.

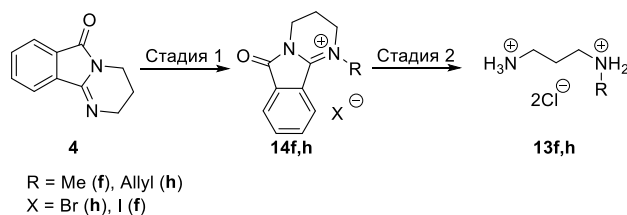


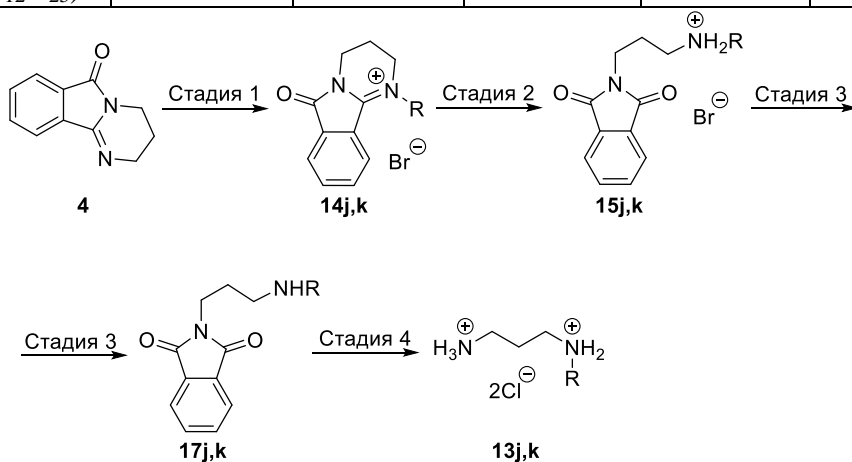
Схема 2.10

Таблица 2.9. Общий выход гидрохлоридов *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов и выходы промежуточных соединений по стадиям синтеза

В-во (R)	Выход, %		
	Стадия 1	Стадия 2	Общий
13f (Me)	72	92	66
13k (Allyl)	66	92	61

Таблица 2.10. Общий выход гидрохлоридов *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов и выходы промежуточных соединений по стадиям синтеза

В-во (R)	Выход, %				
	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3	Стадия 4	Общий
13j (C ₈ H ₁₇)	69	88	70	68	29
13k (C ₁₂ H ₂₅)	62	74	84	66	25



$\text{R} = \text{C}_8\text{H}_{17} \text{ (j)}, \text{C}_{12}\text{H}_{25} \text{ (k)}$

Схема 2.11

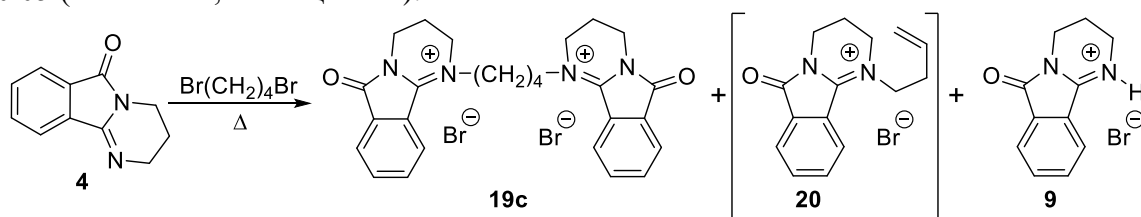
Таким образом, предложен простой в осуществлении метод синтеза *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов **13**. Основным достоинством метода является региоспецифичность при введении заместителя в защищенный 1,3-диаминопропан. Продемонстрирована возможность получения *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов с небольшим заместителем в две стадии с общим выходом 61-66% (таблица 2.9, схема 2.10) и *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов с высшим алкильным заместителем в 4 стадии с общим выходом 25-29% (таблица 2.10, схема 2.11). Целевые *N*-монозамещенные 1,3-диаминопропаны получены в виде дигидрохлоридов.

2.4 Синтез *N,N'*-бис(3-аминопропил)бутан-1,4-диамина и его гомологов

Разработанный метод может быть применен к синтезу линейных тетраминов, например – *N,N'*-бис(3-аминопропил)бутан-1,4-диамина (далее – спермина) и некоторых

его гомологов **18b-e**. Для этого необходимо объединить две молекулы изоиндолона **4** через полиметиленовый линкер. Такой результат достигается при алкилировании изоиндолона **4** алканами, дизамещенными по терминальным положениям уходящими группами. В данной работе для этих целей использовали α,ω -дибромалканы.

При поиске оптимальных условий для алкилирования изоиндолона **4** 1,4-дибромбутаном, было обнаружено, что при проведении реакции в *o*-ксилоле при 135 °С в течение 16 ч образуется смесь продуктов, преимущественно содержащая биссированный кватернат **19c**. Обнаружено, что в спектре ЯМР ^1H реакционной массы присутствуют сигналы, характерные для протонов винильной группы – при 5.21, 5.28 и 5.98 м.д. Это позволяет предположить, что параллельно с реакцией алкилирования протекает процесс дегидробромирования, в котором изоиндолон **4** выступает в роли основания. Таким образом, в качестве продукта образуется смесь соединений **19c**, **20** и **9**. На основании спектроскопических данных ЯМР ^1H установлено молярное соотношение веществ в смеси: целевой кватернат **19c** : гидробромид изоиндолона **9** : алкилированный продукт **20** \approx 1.2 : 1 : 0.05 (схема 2.12, таблица 2.11).



При использовании в качестве растворителя для кватернизации ДМФА, продуктом является только гидробромид изоиндолона **9**. Очевидно, что при увеличении полярности растворителя, в данном случае от *o*-ксилола к ДМФА, усиливаются основные свойства изоиндолона **4** и понижается его нуклеофильность. Вследствие чего увеличивается доля продуктов реакции отщепления. При использовании в качестве растворителя ацетонитрила, из реакционной массы выделены исходные вещества. По-видимому, температуры кипения ацетонитрила недостаточно для протекания реакции кватернизации.

Таблица 2.11 Результаты реакции алкилирования изоиндолона **4** в различных растворителях

Растворитель	Соотношение продуктов реакции алкилирования изоиндолона 4 , мольн. %		
	19c	20	9
<i>Орто</i> -ксилол	53.3	2.4	44.3
ДМФА	0	0	100
Ацетонитрил*	0	0	0

*Выделен исходный изоиндолон **4**

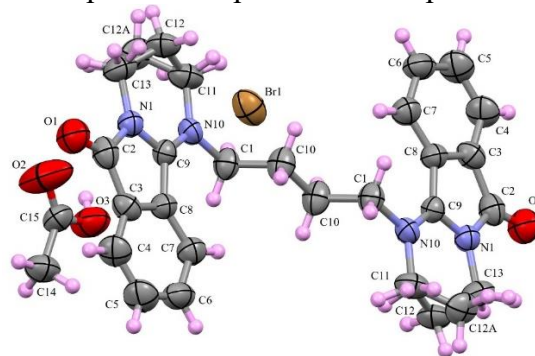


Рисунок 2.7. Соединение **19c** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности по данным РСА

В ходе дальнейших экспериментов было обнаружено, что при проведении синтеза без использования растворителя, количество побочных продуктов снижается. Так, при нагревании смеси изоиндолона **4** с эквивалентным количеством 1,4-дибромбутана при 125 °С в течение 4 ч, образуется твердая масса, которую достаточно один раз перекристаллизовать из ледяной уксусной кислоты для получения целевого кватерната с выходом 86%. Установлено, что при перекристаллизации из уксусной кислоты кватернат **19c** выделяется в виде кристаллосольвата с двумя молекулами уксусной кислоты. Стоит отметить, что при использовании 1,4-дибромбутана температура начала реакции кватернизации составляет \sim 125 °С, что на 15 °С ниже, чем при использовании монобромалканов. Возможно, это связано с меньшим эффективным радиусом молекулы

алкилирующего агента, что уменьшает стерические затруднения для нуклеофильной атаки изоиндолона.

Соединение **19c**, согласно данным РСА, кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной системы в виде сольвата $\text{Mol}_2 + \text{Br}_2 \cdot 2\text{AcOH}$. Общий вид структуры **19c** показан на рисунке 2.7.

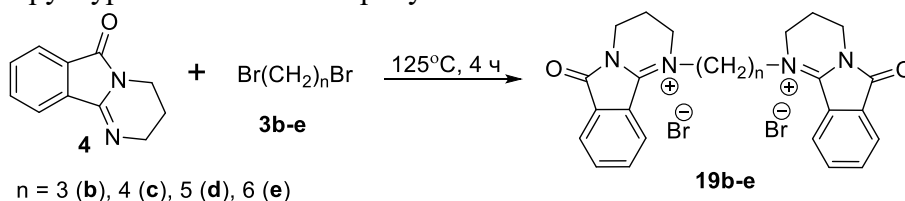


Схема 2.13

Разработанная методика кватернизации изоиндолона без растворителя была успешно применена к синтезу кватернатов с линкером, содержащим три (**19b**), пять (**19d**) и шесть (**19e**) метиленовых звеньев (схема 2.13). Кватернат **19d** кристаллизуется в виде сольвата с 1 молекулой уксусной кислоты, в то время как соединение **19e** не образует сольвата с уксусной кислотой. Кватернат **19b** не удалось выделить в индивидуальном виде, вероятно по той же причине, что и для его аналога с додецильным заместителем **14j**: близкое соседство объемистого заместителя рядом с двойной связью $\text{C}=\text{N}$ ослабляет ее и увеличивает восприимчивость к гидролизу. Выходы кватернатов, синтезированных данным способом, составили 73-88%.

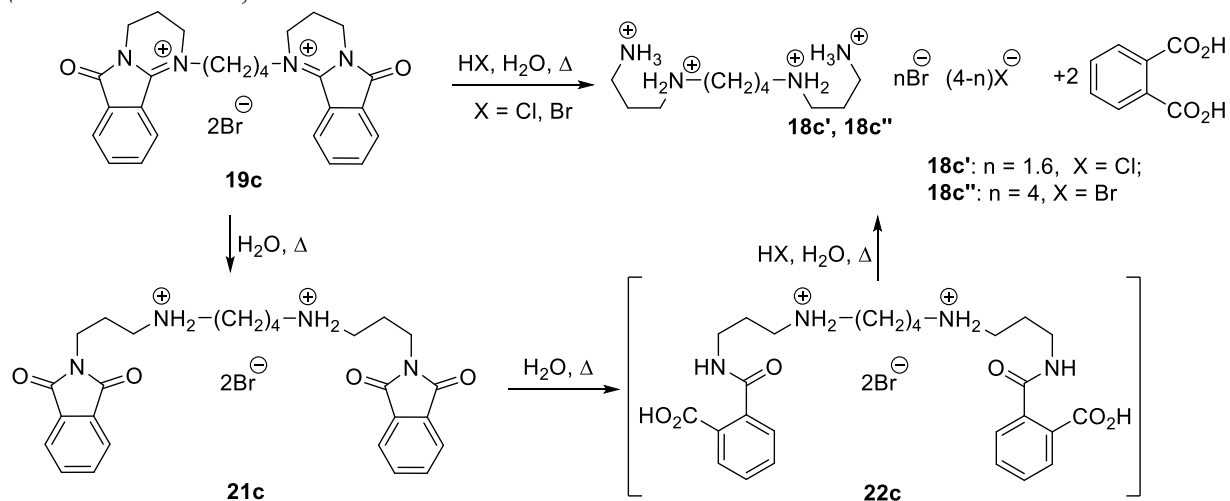


Схема 2.14

При гидролизе кватерната **19c** в 20%-ной соляной кислоте в качестве продукта была получена нестехиометричная соль спермина состава $\text{C}_{10}\text{H}_{26}\text{N}_4 \cdot 2.4\text{HCl} \cdot 1.6\text{HBr}$ **18c'** (схема 2.14). Повышенное содержание в полученной смешанной соли хлорид-анионов можно объяснить тем, что при гидролизе использовали избыток соляной кислоты, а в процессе упаривания часть бромистого водорода улетучивается.

Гидролиз кватерната **19c** в бромистоводородной кислоте, приводит к ранее неопisanному тетрагидробромиду спермина **18c''**. При использовании разбавленной бромистоводородной кислоты, может быть выделен промежуточный продукт гидролиза дибромид дифталилспермина **21c**.

При использовании вышеописанной для длинноцепочечных N-монозамещенных 1,3-диаминопропанов стратегии синтеза, было установлено, что кипячение кватерната **19c** в 96% водном этаноле аналогично приводит к гидролитическому раскрытию тетрагидропиримидинового кольца и образованию дибромид дифталилспермина **21c** с выходом 89%. Таким же образом были получены дифталимиды **21b,d,e** с линкерами в 3, 5 и 6 метиленовых звеньев из кватернатов **19b,d,e** с выходами 80-86%. Найденный способ постадийного гидролиза является универсальным для всего класса подобных соединений.

При синтезе основания дифталилспермина **22c** напрямую из кватерната **19c** действием водного раствора гидроксида натрия, целевое основание **22c** получили с выходом, не превышающим 42%. Поэтому для синтеза основания дифталилспермина **22c** был применен вышеописанный для длинноцепочечных N-монозамещенных 1,3-диаминопропанов способ получения 16-оснований алкиламинопропилфталимидов **17**. Целевое основание **22c** оказалось нерастворимо в гексане, что делает невозможным контроль полноты протекания реакции и экстракцию целевого продукта. Однако, оказалось, что дифталилспермин **22c** хорошо растворим в хлорорганических растворителях, таких как хлороформ или дихлорметан. Таким образом, замена гексана на дихлорметан позволяет использовать данный метод в синтезе дифталилспермина **22c** из его дигидробромида **21c** и получать основание с выходом 95%. Такой адаптированный метод успешно применен к синтезу гомологов дифталилспермина **22b,d,e** с линкерами, содержащими 3, 5 и 6 метиленовых звеньев (схема 2.15). Выходы полученных оснований составили 68%, 95% и 96% соответственно.

Полученные основания дифталимидов **22b-e** могут быть легко превращены в тетрагидрохлориды тетраминов **18b-e** нагреванием с соляной кислотой с последующим упариванием и горячей экстракцией ацетоном с выходом 76-97%.

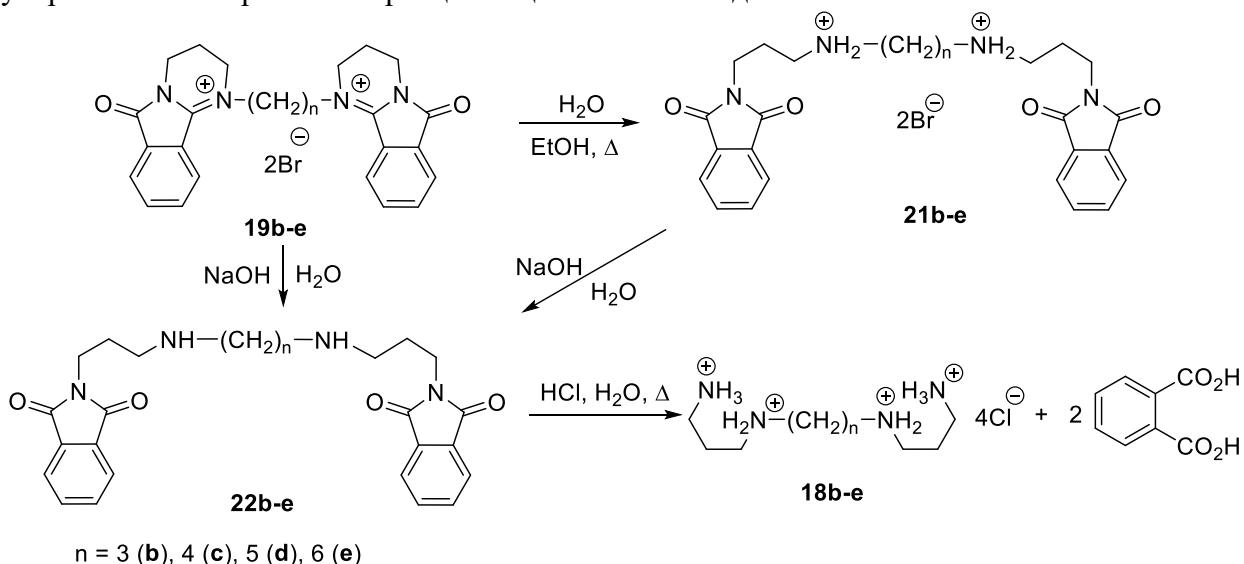


Схема 2.15

Отдельно был исследован альтернативный способ получения спермина из дигидробромида дифталимида **21c**. Поскольку основания аминов являются менее удобными в работе и хранении, чем их соли, было предложено превратить дибромид **21c** обменной реакцией в соль с органическим анионом, а затем гидролизовать ее в тетрагидрохлорид **18c**. В качестве органических противоионов были выбраны бензоат и о-фталат, поскольку свойства этих кислот позволяют не менять существенно отработанную выше методику удаления защиты и выделения конечных полиаминов.

Обнаружено, что при взаимодействии дибромида дифталилспермина **21b** с бензоатом натрия в воде, даже при избытке последнего, выделяющийся осадок представляет собой смешанную соль – нестехиометричный бромид-бензоат дифталилспермина **23b** состава $C_{26}H_{30}N_4O_4 \cdot 0.8HBr \cdot 1.2PhCO_2H$ (схема 2.16). Следовательно, в данных условиях происходит неполное замещение бромид-ионов, вероятно по причине существования в растворе термодинамического равновесия между анионами.

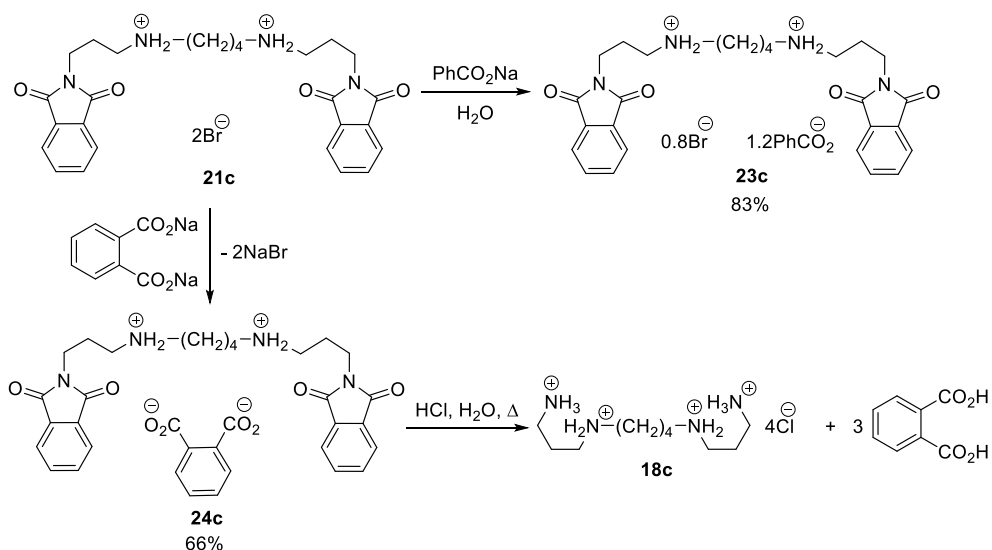


Схема 2.16

При использовании о-фталата натрия, был получен целевой фталат дифталимида **24b** с выходом 66%. При кислотном гидролизе данной соли, дальнейшем упаривании, и экстракции кипящим ацетоном образуется целевой тетрагидрохлорид спермина **18b**. Однако, синтетический путь, предполагающий получение оснований дифталимидов **22b-e** является более эффективным по причине существенно большего выхода промежуточных дифталилтетраминов **22b-e**.

Таблица 2.12. Общий выход гидрохлоридов тетраминов и выходы промежуточных соединений по стадиям синтеза

В-во, (n)	Выход, %				
	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3	Стадия 4	Общий
18b (3)	83	80	68	79	35
18c (4)	86	89	95	76	55
18d (5)	79	84	95	97	61
18e (6)	88	86	96	87	63

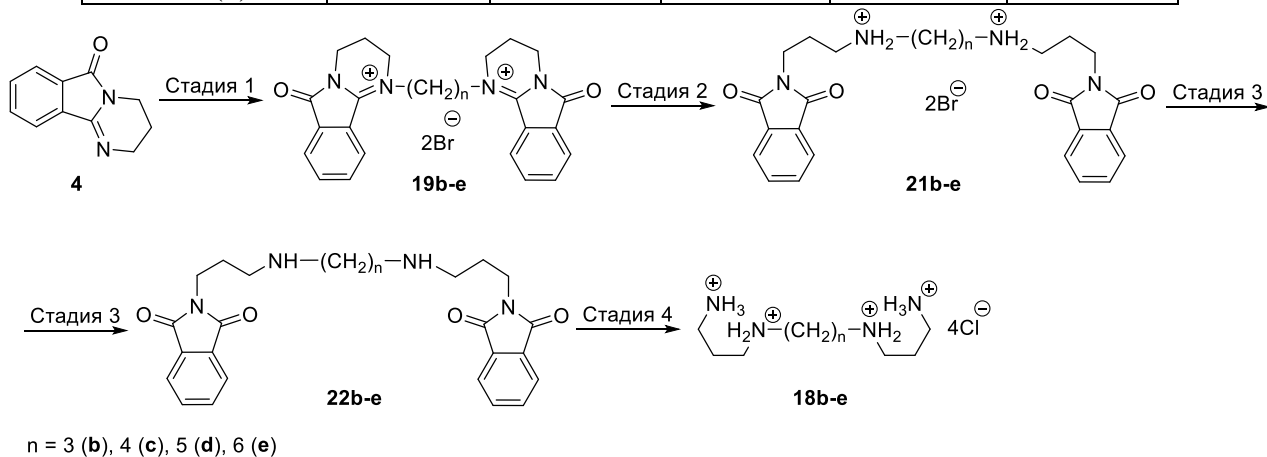


Схема 2.17

Таким образом, предложен эффективный и простой в осуществлении метод синтеза ряда симметричных тетраминов, в том числе природных полиаминов: спермина и норспермина. Важным достоинством метода является региоспецифичность при биссировании фрагментов 1,3-диаминопропана: исключается возможность образования трудноотделимых примесей, возникающих при полиалкилировании амина. Целевые тетрамины получены в четыре стадии в виде гидрохлоридов с общим выходом 35-78% (таблица 2.12, схема 2.17).

2.5 Синтез *N*-(3-аминопропил)бутан-1,4-диамина и его гомологов

Линейные триамины – спермидин **25c** (*N*-(3-аминопропил)бутан-1,4-диамин) норспермидин **25b**, и *N*-(3-аминопропил)кадаверин **25d** структурно схожи из-за наличия в их молекулах 1,3-диаминопропанового фрагмента. Это сходство позволяет применить к их синтезу тот же подход, что был нами разработан ранее для синтеза *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов и линейных тетраминов.

Однако, использование данного подхода требует заметной модификации алкилирующего реагента. Оптимальным вариантом являются ω -бромалкилфталимиды **27**. Данные соединения в реакции алкилирования незначительно отличаются по активности от бромалканов. В свою очередь, фталильная защита аминогруппы позволяет не менять общую синтетическую схему, поскольку на примере вышеописанных *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов доказано, что такая защитная группа не разрушается вплоть до стадии удаления.

Для получения алкилирующих реагентов **27b-d** был адаптирован вышеописанный метод синтеза дифталимидаоалканов **2**.

Обнаружено, что при применении эквивалентного количества дибромалкана образуется смесь дифталимида **2c** и бромалкилфталимида **27c** в соотношении 1:1.2, что можно объяснить близкими скоростями взаимодействия фталимида с дибромалканом **3** и с образующимся в реакции ω -бромалкилфталимидом **27**. Оптимизация количества дибромалкана показала, что оптимальным его избытком для получения чистого продукта является пятикратный. Выходы ω -бромалкилфталимидов составили 67% (**27b**), 61% (**27c**) и 48% (**27d**). Снижение выхода с ростом длины метиленовой цепи может быть связано с тем, что одинаковый мольный избыток дибромалканов приводит к использованию в синтезе различных масс данных реагентов, что увеличивает степень разбавления смеси, понижает эффективную концентрацию исходных соединений и, соответственно, снижает скорость реакции.

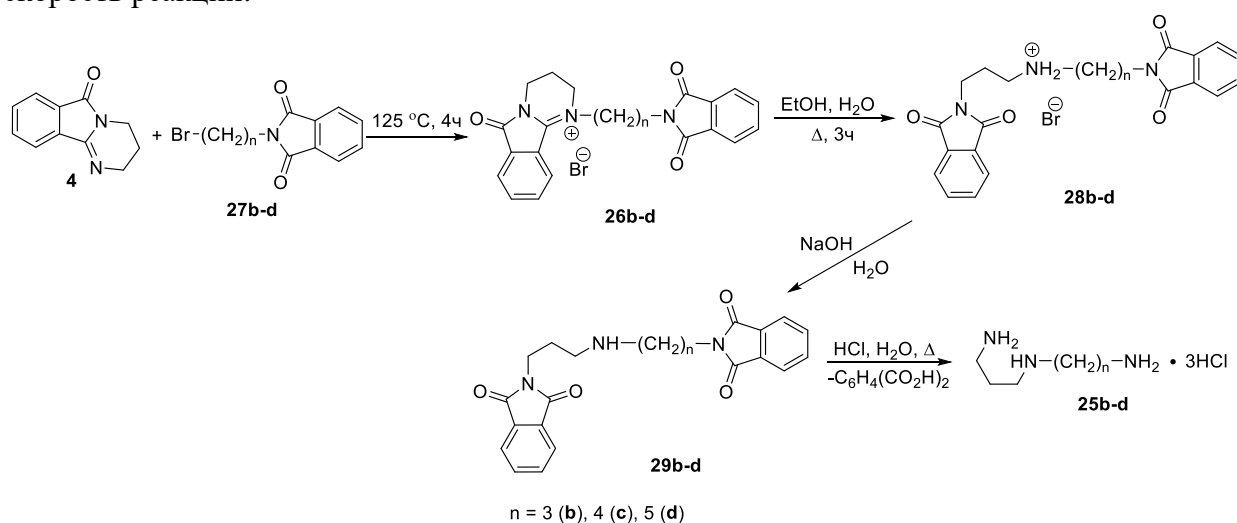


Схема 2.18

Алкилирование изоиндолона **4** проводили, как и при использовании простых алкилбромидов, сплавлением его с ω -бромалкилфталимидами **27**. Интересно отметить, что при перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты эти кватернаты кристаллизуются в виде кристаллосольватов с 1 (**26b**), 0.5 (**26c**) и 1 (**26d**) молекулами уксусной кислоты.

Нагревание кватернатов **26** в 96% этаноле приводит к гидролитическому раскрытию тетрагидропиримидинового цикла (схема 2.18). Небольшая растворимость дифталимидов **28b-d** позволяет выделить их фильтрованием вместо упаривания раствора, как при работе с алкиламинопропилфталимидами **15i,j**. Выходы дифталимидов составили 85% (**28b**), 92% и (**28c**) 82% (**28d**).

Удаление бромид-аниона из солей **28** проводили, действуя на них водным раствором гидроксида натрия, по аналогии с алкиламинопропилфталимидами **17i,j** (схема 2.18), однако, в отличие от соединений **17**, дифталимиды **29** оказались нерастворимы в гексане. Однако применение хлороформа и дихлорметана в качестве экстрагентов позволяет практически количественно выделить основания **29**.

Удаление защитных фталильных групп проводили кипячением в соляной кислоте. Реакционную массу упаривали досуха, фталевую кислоту извлекали ацетоном, в итоге получали триамины **25b-d** в виде тригидрохлоридов (схема 2.20).

Таблица 2.13. Общий выход тригидрохлоридов триаминов и выходы промежуточных соединений по стадиям синтеза

В-во (n)	Выход, %				
	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3	Стадия 4	Общий
25b (3)	81	85	79	87	47
25c (4)	84	92	96	83	62
25d (5)	80	82	95	90	56

* n – число метиленовых групп в молекулах исходного дигалогеналкана **3** и полученных из него соединений.

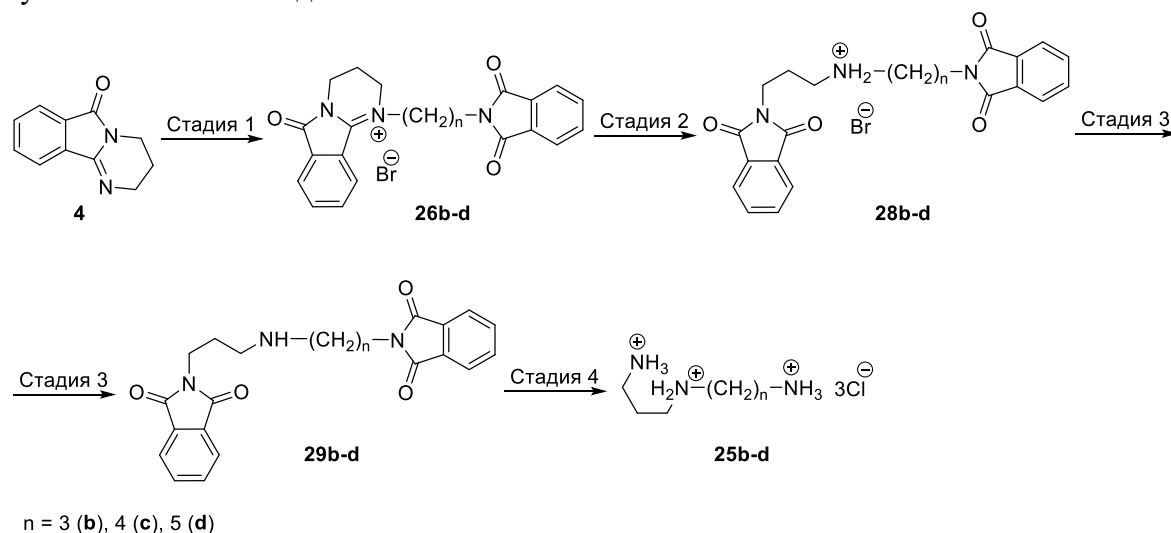


Схема 2.19

Таким образом, предложен эффективный и удобный метод синтеза ряда линейных триаминов. Основным достоинством метода является региоспецифичность при введении аминоалкильного заместителя в 1,3-диаминопропан. Целевые триамины получены в виде гидрохлоридов с общим выходом 47-62% (таблица 2.13, схема 2.19).

2.6 Синтез S-[2-(3-аминопропил)амино]этилдигидрофосфата

S-[2-(3-Аминопропил)амино]этилдигидрофосфат **30** (далее - амифостин) — это препарат, применяемый при комплексной терапии рака. Он относится к классу цитопротекторов и предназначен для уменьшения токсического действия противораковых препаратов на здоровые клетки и организм в целом. Поскольку амифостин является N-монозамещенным 1,3-диаминопропаном, для его получения может быть применен разработанный в данной работе метод синтеза полиаминов с использованием алкилирования изоиндолона **4**.

Тривиальным алкилирующим реагентом для создания этиленового линкера с уходящей группой в терминальном положении является 1,2-дибромэтан.

В ходе экспериментальной работы обнаружено, что 1,2-дибромэтан не алкилирует изоиндолон **4**. Вместо этого, в качестве продукта выделяется гидробромид изоиндолона **20**, либо возвращается исходное соединение. При варьировании температуры и растворителя целевой продукт тоже не был выделен, во всех реакциях образовывался лишь гидробромид изоиндолона **9**.

Таким образом, возникла необходимость в поиске подходящего алкилирующего реагента. На основе изученного взаимодействия изоиндолона **4** с галогеналканами, алкилирующий реагент должен иметь температуру кипения выше 140°C для эффективного протекания кватернизации. Помимо этого, в положении 2 реагент должен нести хорошую уходящую группу или ее синтетический эквивалент. Таким образом, оптимальным кандидатом являются 2-алкоксиэтилгалогениды, поскольку известно, что алкоксильные группы можно трансформировать в бромидные простым нагреванием с избытком бромистоводородной кислоты. Исходя из всего вышеперечисленного, в качестве алкилирующего агента был выбран 1-иод-2-бутоксиэтан **33**.

Алкилирующий агент **33** получали в две стадии известными методами. На первой стадии нагревали 1,2-дихлорэтан с бутилатом натрия, с образованием 1-хлор-2-бутоксиэтана. Далее по методу Финкельштейна заменяли хлор на иод нагреванием 1-хлор-2-бутоксиэтана в ацетоне с безводным иодидом натрия.

Кватернизация изоиндолона **4** 1-иод-2-бутоксиэтаном **33** проводили по методике, схожей с методикой алкилирования галогеналканами при нагревании. В результате образуется целевой кватернат **34** с выходом 75% (схема 2.20).

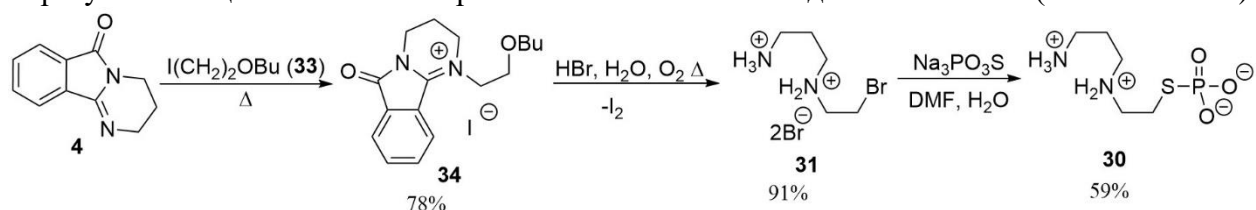


Схема 2.20

Установлено, что при нагревании кватерната **34** с бромистоводородной кислотой в присутствии кислорода воздуха образуются кристаллы иода на стенках обратного холодильника (схема 2.34). При анализе продукта **31** обнаружено, что в нем отсутствуют анионы иода, а из данных ЯМР ¹H спектроскопии можно заключить, что продукт представляет собой индивидуальное соединение. Эти наблюдения свидетельствуют о полном окислении в данных условиях иодид-аниона в кватернате **34**. Вероятно, при образовании в реакции *in situ* иодоводорода, он окисляется кислородом воздуха и возгоняется с последующей конденсацией паров в твердом виде на стенках обратного холодильника.

Полученным дигидробромидом *N*-(2-бромэтил)-1,3-диаминопропана **31** алкилировали тиофосфат натрия по известной методике (схема 2.35). Тиофосфат натрия и бромид **31** растворяли в воде, затем добавляя ДМФА. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение полутора часов, после чего метанолом осаждали амифостин из реакционной массы.

Таким образом, предложен удобный и простой в осуществлении метод синтеза действующего вещества лекарственного препарата «Амифостин» с общим выходом 42%. Важным преимуществом метода является региоспецифичность при введении бромалкильного заместителя в 1,3-диаминопропан, позволяющая исключить образование примесных продуктов полиалкилирования и биссирования, а также образования трудноотделяемых полимеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Разработан и запатентован метод синтеза α,ω -диаминоалканов оптимизированным методом Габриэля. Природные 1,3-диаминопропан, 1,4-диаминобутан и 1,5-диаминопентан получены с общим выходом 90-96%.
2. Разработан и запатентован метод синтеза, позволяющий получать защищенную форму 1,3-диаминопропана - 3,4-дигидропиримидино[2,1-*a*]изоиндол-6(2*H*)-он из 1,3-диаминопропана и фталевого ангидрида в одну стадию с выходом 76%.
3. Разработан удобный метод синтеза востребованных в технике и фармацевтике *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов с использованием алкилирования 3,4-дигидропиримидино[2,1-*a*]изоиндол-6(2*H*)-она.
4. Разработаны простые и эффективные методы синтеза линейных три- и тетраминов, включая природные полиамины – спермин, норспермин, спермидин, норспермидин. Указанные полиамины получены с общими выходами до 78%.
5. Получены новые фталильные производные линейных три- и тетраминов – ценные синтоны и потенциальные компоненты систем трансфекции ДНК.
6. Алкилированием 3,4-дигидропиримидино[2,1-*a*]изоиндол-6(2*H*)-она 2-бутоксипропилиодидом с последующим превращением в 2-бромэтил-1,3-диаминопропан и дальнейшей реакцией с тиофосфатом натрия синтезирован лекарственный препарат цитопротекторного действия амифостин (этиол) с общим выходом 42%.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Предложенный в работе новый синтетический подход позволяет существенно упростить получение востребованных в технике и фармацевтике линейных полиаминов, содержащих 3-аминопропильный фрагмент. В дальнейшем планируется расширить этот подход для получения линейных полиаминов родственного строения, например, содержащих 2-аминоэтильный и 4-аминобутильный терминальные фрагменты. Планируется дальнейшее изучение биологической активности некоторых представителей полученных ди-, три-, тетраминов, а также промежуточных продуктов – кватернатов и фталильных производных полиаминов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ

1. Новый метод синтеза *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов / **Г. С. Мартьянов**, М. А. Барабанов, А. Р. Гиндуллин, А. В. Пестов, П. А. Слепухин // Журнал органической химии. – 2025. – Т. 61, № 8. – С. 1120–1134. (1.82 п.л. / 0.36 п.л.)
2. Одностадийный синтез 3,4-дигидропиримидино[2,1-*a*]изоиндол-6(2*H*)-она / **Г. С. Мартьянов**, М. А. Барабанов, А. В. Пестов // Журнал органической химии. – 2025. – Т. 61, № 6. – С. 721–727. (0.78 п.л. / 0.26 п.л.)
3. Effective Synthesis of α,ω -Diaminoalkanes by the Optimized Gabriel Method / М. А. Barabanov, **G. S. Martyanov**, А. V. Pestov // Russian Journal of General Chemistry. – 2026. – V. 96, Issue 4, Paper 56. (0.91 п.л. / 0.3 п.л.)

Патенты

4. Способ получения α,ω -диаминов / М. А. Барабанов, **Г. С. Мартьянов**, А. В. Пестов // Патент № 2861935 (РФ). 13.05.2026. (1.3 п.л. / 0.43 п.л.)
5. Способ получения *N,N'*-бис(3-аминопропил)бутан-1,4-диамина / М. А. Барабанов, **Г. С. Мартьянов**, А. В. Пестов // Патент № 2841378 (РФ). 06.06.2025 (0.91 п.л. / 0.3 п.л.)
6. Способ получения 3,4-дигидропиримидино[2,1-*a*]изоиндол-6(2*H*)-она / М. А. Барабанов, **Г. С. Мартьянов**, А. В. Пестов // Патент № 2823235 (РФ). 22.07.2024 (1.04 п.л. / 0.35 п.л.)

Тезисы докладов конференций

7. Новый синтез линейных тетраминов / А. Р. Гиндуллин, **Г. С. Мартьянов**, М. А. Барабанов, А. В. Пестов // Проблемы теоретической и экспериментальной химии : сборник тезисов XXXVI конференции, Екатеринбург, 21–24 апреля 2026 г. – Екатеринбург : [б. и.], 2026. – С. 340. (0.06п.л./ 0.015п.л.)
8. Синтез *N*-алкил-1,3-диаминопропанов / А. Р. Гиндуллин, **Г. С. Мартьянов**, М. А. Барабанов, А. В. Пестов // Проблемы теоретической и экспериментальной химии : сборник тезисов XXXV конференции, Екатеринбург, 22–25 апреля 2025 г. – Екатеринбург : [б. и.], 2025. – С. 398. (0.06п.л./ 0.015п.л.)
9. Stepwise hydrolysis of *N*-alkylated 3,4-dihydropyrimidino[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-ones / **G. S. Martyanov**, М. А. Barabanov, А. V. Pestov // MENDELEEV 2024 : book of abstracts of XIII international conference, St Petersburg, september 2–6, 2024. – St Petersburg : [s. n.], 2024. – P. 486. (0.06п.л./ 0.02п.л.)
10. Новый метод синтеза *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов / **Г. С. Мартьянов**, М. А. Барабанов, А. В. Пестов // Проблемы теоретической и экспериментальной химии : сборник тезисов XXXIV конференции, Екатеринбург, 23–26 апреля 2024 г. – Екатеринбург : [б. и.], 2024. – С. 376. (0.06п.л./ 0.02п.л.)
11. Синтез и биологическая активность пропилендиамин-1,3 / **Г. С. Мартьянов**, М. А. Барабанов, А. В. Пестов // Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов (MOSM 2022) : сборник тезисов VI Международной конференции, Екатеринбург, 7–11 ноября 2022 г. – Екатеринбург : [б. и.], 2022. – С. 128. (0.06п.л./ 0.02п.л.)
12. Синтез и алкилирование 3,4-дигидропиримидино[2,1-*a*]изоиндол-6(2*H*)-она как новый способ получения *N*-монозамещенных 1,3-диаминопропанов / **Г. С. Мартьянов**, М. А. Барабанов, А. В. Пестов // Ломоносов-2021 : тезисы докладов международной конференции. – Москва : [б. и.], 2021. – С. 646. (0.06п.л./ 0.02п.л.)
13. Способ синтеза простейших полиаминов / **Г. С. Мартьянов**, М. А. Барабанов, А. В. Пестов // Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии : тезисы докладов международной конференции. – Екатеринбург : [б. и.], 2020. – С. 313. (0.06п.л./ 0.02п.л.)
14. Development of a preparative method for the synthesis of α,ω -diphthalimidoalkanes / **G. S. Martyanov**, М. А. Barabanov, А. V. Pestov // XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry : abstract book. – [S. l.] : [s. n.], 2019. – V. 5. – P. 192. (0.06п.л./ 0.02п.л.)