

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 75, №2, 2022 Chemical Journal of Armenia

DOI: 10.54503/0515-9628-2022.75.2-193

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ
СЕРОСОДЕРЖАЩИХ 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛОНОНАНОВ**

**А. Д. АРУТЮНЯН, К. А. ГЕВОРКЯН, М. В. ГАЛСТЯН*, Ж. М. БУНИАТЯН,
Р. Е. МУРАДЯН и С. П. ГАСПАРЯН**

Научно-технологический центр
органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения
Армения, 0014 Ереван, пр. Азатутян, 26
*E-mail: galstyan.mariam91@mail.ru

Поступило 20.05.2022

Взаимодействием 1,5-диалкил-9-оксо-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонана с фенилизотиоцианатом синтезированы соответствующие 3,7-дизамещенные фенилизотиоцианаты. Взаимодействием с метиловым эфиром циануксусной кислоты вышеуказанный бициклононан превращен в моноцианпроизводное, которое реакцией с замещенными фенилизотиоцианатами образует 3,7-дизамещенный 1,5-диалкил-9-оксо-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонаны. Из 5,7-диалкил-6-оксо-1,3-диазаадамантина синтезирован 1,5-диалкил-3-метил-9-гидрокси-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан, который взаимодействием с замещенными бензоилизотиоцианатами превращен в 3,7-дизамещенные бициклононаны. Реакцией 5,7-диметил- и 5-метил-7-фенил-6-оксо-1,3-диазаадамантина с бензолсульфохлоридом и *п*-метилбензолсульфохлоридом синтезированы соответствующие 3,7 дисульфопроизводные диазабицикло/3.3.1/нонана. Согласно результатам проведенных биологических испытаний некоторые синтезированные соединения проявили умеренную антиоксидантную активность.

Схемы 2, библ. ссылок 6.

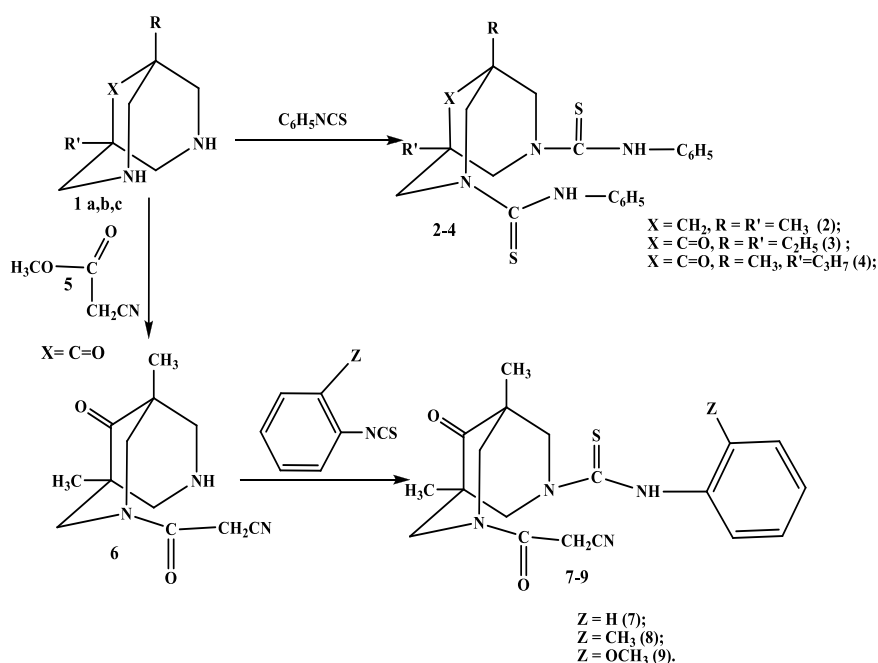
На основе 5,7-диалкил-, дифенил-1,3-диазаадамантин-6-она нами ранее были синтезированы моно- и дизамещенные диазабициклононаны, содержащие различные ароматические и гетероциклические фрагменты. Согласно биологическим исследованиям некоторые соединения проявили слабую антиоксидантную активность [1,2].

С учетом того, что серосодержащие соединения широко представлены в природе, являясь составной частью молекул незаменимых аминокислот, гормонов, витаминов, других биологически активных соеди-

нений и выполняют важные биохимические функции [3], в настоящем сообщении нами описаны синтезы диазабициклононанов, функционализированных фрагментами тиомочевины, арилсульфонамидов и их производных.

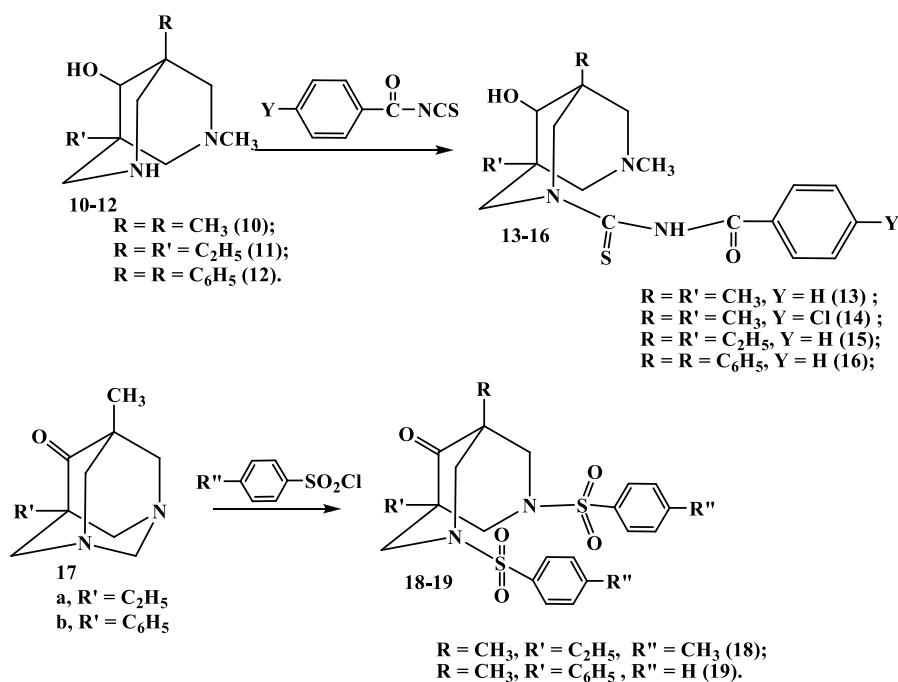
Взаимодействием 1,5-диалкил-9-оксо-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонана с фенилизотиоцианатом в сухом бензоле были получены 1,5-диалкил-9-оксо-3,7-дифенилизотиоцианил-3,7-дизабицикло/3.3.1/нонаны (**2-4**). Из 1,5-диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонана (**1**) и метилового эфира циануксусной кислоты (**5**) получен монозамещенный бициклононан **6**, который с фенил-, 2-метилфенил-, 2-метоксифенилизотиоцианатом превращен в дизамещенные продукты **7-9** (схема 1).

Схема 1



Ранее нами были получены 1,3,5-триметил-, 1-метил-3,5-диэтил-, 1-метил-3,5-дифенил-9-гидрокси-3,7-диазабициклононаны (**10-12**) [4]. Их взаимодействием с бензоилизотиоцианатом и 4-хлорбензоилизотиоцианатом получены соединения **13-16**. Взаимодействием 1-метил-5-этил- и 1-метил-5-фенил-6-оксо-1,3-диазаадамтанов (**17**) с бензолсульфохлоридом и 4-метилбензоилсульфохлоридом получены 3,7-дизамещенные бициклононаны **18, 19** (схема 2).

Схема 2



Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК, ЯМР¹H и ¹³C спектров.

Известно, что сероорганические соединения могут проявлять антиоксидантные действия, взаимодействуя с гидроперекисями. Антиоксидантные свойства синтезированных соединений изучали на белых беспородных крысах массой 170-200 г. В опытах *in vitro* по методу [5,6] проводили определение активности по величине ингибирования скорости аскорбатзависимого перекисного окисления липидов в гомогенатах мозговой ткани крыс. Перекисное окисление липидов оценивали по выходу одного из конечных продуктов окисления – малонового диальдегида (МДА), что определялось отношением показателя плотности исследуемых веществ к контролю, выраженным в процентах. В качестве контроля была применена проба с индуцированным перекисным окислением липидов (ПОЛ), где вместо соединений вносили растворитель. Изучаемые соединения растворяли и вносили в инкубационную среду непосредственно перед инкубацией.

По полученным данным в изученном ряду наиболее выраженное действие выявлено у 1,5-диметил-3-цианметилкарбонил-7-фенилизо-тиоцианил-9-оксо-3,7-дизабцикло/3.3.1/нонана (7) с концентрацией 10⁻³М. Степень воздействия последнего приводит к ингибированию процесса окисления липидов в виде снижения количества МДА на 40% (p < 0,05) по сравнению с контролем. Аналогичное, но менее выра-

женное действие в той же концентрации обнаружено у соединений 1,5-диметил-3,7-дифенилизотиоцианил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонана (**2**) и 1,5-дифенил-3-метил-7-бензоилизотиоцианаил-9-гидрокси-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонана (**17**) и составляет 27 и 14 % соответственно. Уменьшение концентрации приводит к ослаблению антиоксидантного действия. Некоторое увеличение количества МДА оказывают соединения 1,5-диэтил-3-метил-7-бензоилизотиоцианил-9-гидрокси-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан (**16**) и 1-метил-5-пропил-9-оксо-3,7-дифенилизотиоцианил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан (**4**), т.е. они проявляют прооксидантное действие.

Таким образом, выявлено соединение, обладающее умеренной антиоксидантной активностью, что, возможно, обусловлено его структурными особенностями. Полученные данные могут быть использованы для дальнейшего целенаправленного поиска активных соединений с использованием современных более эффективных методов [6].

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре “NicoletAvatar 330 FT-IR”, спектры ЯМР¹H и ¹³C регистрировали на приборе “Varian Mercury-300” (300 МГц) в ДМСО-d₆/CCl₄, 1/3, внутренний стандарт-ТМС. Ход реакции и чистоту веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системах пропанол-вода, 7:3. Температуры плавления определены на приборе “Voetius”.

Общая методика получения соединений 2-4.

При нагревании и перемешивании к 10 ммольм 1,5-диалкил-9-оксо-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонана **1** (а-с) в 50 мл абс. бензола по каплям добавляют 20 ммольей фенилизотиоцианата в 60 мл абс. бензола. Нагревают 5 ч, бензол отгоняют и остаток перекристаллизовывают из ДМФА. Повторно перекристаллизовывают из смеси диоксан: вода (10:3).

1,5-Диметил-3,7-дифенилизотиоцианил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан(2). Получают из 1.68 г (0.01 ммольей) 1,5-диметил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонана (**1a**) и 2.7 г (0.02 ммольей) фенилизотиоцианата. Выход 2.40 г (57%), R_f 0.73, т.пл. 252-253 °С (диоксан : вода, 10:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1377 (C=S), 1629 (аром.), 3101 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.1 ш. с (6H, 2 ×CH₃); 1.52 с (2H, CH₂); 2.84 ш. д (4H, J = 13.5, 2 ×NCH₂); 4.96 ш. Д (4H, J = 13.5, 2 ×NCH₂); 7.08-7.36 м (10H, 2×C₆H₅); 8.90 с (2H, 2×NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 23.8 (2 ×CH₃); 31.8 (2×CH₃); 46.5 (CH₂), 56.7 (2 ×NCH₂); 123.9 (2CH), 126.0 (5H); 127.1 (5CH); 140.9 (5C); 181.9 (2CS). Найдено, %: С 65.15; Н 6.11; N 13.26. С₂₃H₂₈N₄S₂. Вычислено, %: С 65.10; Н 6.06; N 13.20.

1,5-Диэтил-9-оксо-3,7-дифенилизотиоцианил-3,7-диазабикло-3.3.1/нонан (3). Получают из 1.96 г (0.01 ммоль) 1,5-диэтил-6-оксо-3,7-диазабикло-3.3.1/нонана (**16**) и 2.7 г (0.02 ммоль) фенилизотиоцианата. Выход 2.6 г (56%), R_f 0.27, т. пл. 220-221°C (диоксан:вода, 10:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1377 (C=S), 1611, 1629(аром), 1719 (C=O); 3081, 3103 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $G\zeta$: 1.03 ш. с (6H, 2 \times CH₃); 1.45-1.68 м (4H, 2 \times CH₂); 3.24 уш. д (4H, $J = 13.9$, 2 \times NCH₂); 5.45 уш. д (4H, $J = 13.9$, 2 \times NCH₂); 7.12-7.40 м (10H, 2 \times C₆H₅); 9.28 уш. с (2H, 2 \times NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 7.35 (2 \times CH₃); 23.3 (2 \times CH₂); 48.3 (2C); 56.6 (2 \times NCH₂); 124.5 (2CH), 126.6 (5CH); 127.2 (5CH); 140 (2C); 182.3 (2CS); 210.2 (CO). Найдено, %: C 64.43; H 6.48; N 12.07. C₂₅H₃₀N₄OS₂. Вычислено, %: C 64.37; H 6.43; N 12.01.

1-Метил-5-пропил-9-оксо-3,7-дифенилизотиоцианил-3,7-диазабикло-3.3.1/нонан (4). Получают из 1.96 г (0.01 ммоль) 1-метил-5-пропил-6-оксо-3,7-диазабикло-3.3.1/нонана (**1с**) и 2.7 г (0.02 ммоль) фенилизотиоцианата. Выход 2.7 г (56%), R_f 0.62, т. пл. 215-216°C (диоксан:вода 10:3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1457 (C=S), 1611, 1629 (аром), 1720 (C=O); 3081, 3106 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $G\zeta$: 0.96 с (3H) и 0.98 с (3H, 2 \times CH₃); 1.38-1.48 м (4H, 2 \times CH₂); 3.22 уш. д (4H, $J = 13.8$, 2 \times NCH₂); 5.34 уш. д (2H, $J = 13.9$) и 5.42 уш. д (2H, $J = 13.8$, 2 \times NCH₂); 7.08-7.38 м (10H, 2 \times C₆H₅); 9.21 уш. с (2H, 2 \times NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.5 (CH₃); 15.8 (CH₃); 15.9 (CH₂); 32.8 (2C); 45.9 (NCH₂); 48.4 (NCH₂); 56.91 (NCH₂); 58.3 (NCH₂); 124 (2CH), 126.5 (5CH); 127.2 (5CH); 140.7 (2C); 182.2 (2CS); 210.2 (CO). Найдено, %: C 65.05; H 5.71; N 12.06. C₂₅H₃₀N₄OS₂. Вычислено, %: C 64.98; H 5.67; N 12.12.

Получение 1,5-диметил-3-цианметилкарбонил-9-оксо-3,7-диазабикло-3.3.1/нонана (6). К раствору 1.68 г (10 ммоль) 1,5-диметил-9-оксо-3,7-диазабикло-3.3.1/нонана **1** в 50 мл абс. этанола добавляют по каплям 0.99 г (10 ммоль) метилового эфира циануксусной кислоты в 10 мл абс. этанола и нагревают 5 ч (контроль-ТСХ). Этанол отгоняют, остаток перекристаллизовывают из гексана. Выход 1.8 г (76%), R_f 0.65, т. пл. 110-111°C (гексан). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1655, 1710 (C=O); 2255 (C \equiv N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $G\zeta$: 0.86 с (3H, CH₃); 0.88 с (3H, CH₃); 2.63-2.74 м (2H, NCH₂); 2.65 ш. с (1H, NH); 2.84 уш. д (1H, $J = 13.7$, NCH₂); 3.20-3.30 м (2H, NCH₂); 3.43 уш. д (1H, $J = 12.9$, NCH₂); 3.78 д (1H, $J = 18.5$, NCH₂); 3.92 д, д (1H, $J = 13.2$, 2.1, NCH₂); 4.13 д (1H, $J = 18.5$, CH₂N); 4.60 д, д (1H, $J = 13.4$, 2.1, NCH₂). Найдено, %: C 61.33; H 7.28; N 11.85. C₁₂H₁₇N₃O₂. Вычислено, %: C 61.27; H 7.23; N 11.91.

Общая методика получения соединений 7-9. Смесь 2,35 г (10 ммоль) 1,5-диметил-3-цианметилкарбонил-9-оксо-3,7-диазабикло-3.3.1/нонана (**6**) и 10 ммоль фенол-, 2-метил-фенил-, 2-меток-

сифенилизотиоцианата в абс. бензоле кипятят 5 ч (контроль-ТСХ). После окончания реакции, бензол отгоняют, остаток перекристаллизовывают из ДМФА.

1,5-Диметил-3-цианметилкарбонил-7-фенилизотиоцианил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (7). Получают из 1.35 г (10 ммоль) фенилизотиоцианата. Выход 2.2 г (56%), R_f 0.66, т. пл. 205-206°C (ДМФА). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1460 (C=S), 1601 (аром), 1730 (C=O); 2263 (C≡N); 3060, 3273 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 0.94 с (0.9H) и 0.97 с (2.1H, CH₃); 1.09 с (3H, CH₃); 2.81-2.92 м (1H) и 3.20-3.47 м (3H, 2 × CH₂); 3.94-4.23 м (2H, CH₂); 4.02 д (1H, $J = 18.6$, CH₂CN); 4.37 д (0.7H, $J = 18.6$) и 4.41 уш. д (0.3H, $J = 18.6$, CH₂CN); 4.68 уш. д (0.7H, $J = 13.6$) и 4.81 уш. д (0.3H, $J = 13.6$, CH₂); 5.73 уш. д (0.3H, $J = 13.8$) и 5.79 уш. д (0.7H, $J = 13.8$, CH₂); 7.40-7.57 м (3H) и 7.98-8.11 м (2H, C₆H₅); 10.85 уш. с (0.3H) и 11.03 уш. с (0.7H, NH). Найдено, %: C 60.10; H 5.58; N 14.12. C₁₉H₂₂N₄O₂S. Вычислено, %: C 60.04; H 5.52; N 14.07.

1,5-Диметил-3-цианметилкарбонил-7-(2'-метилфенилизотиоцианил)-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (8). Получают из 1.49 г (10 ммоль) 2-метилфенилизотиоцианата. Выход 2.2 г (60%), R_f 0.71, т. пл. 177-178 °C (ДМФА). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1455 (C=S), 1605 (аром), 1711 (C=O); 2280 (C≡N); 3156 (NH), 3329 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 0.94 с (6H, 2 × CH₃); 2.2 с (3H, CH₃); 2.56 с (2H, NCH₂); 2.76 уш. д (2H, $J = 13.5$, NCH₂); 3.21 уш. д (2H, $J = 12.5$, NCH₂); 3.42 д (2H, $J = 8.1$, NCH₂); 5.18 уш. д (2H, $J = 13.7$, NCH₂); 7.18-7.22 м (4H, C₆H₄); 9.21 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 16.1 (3 × CH₃); 17.6 (CH₂); 47.8 (3 × CH₂); 58.6 (2 × CH₂); 61.0 (3 × CH₂); 125.5 (CH); 125.9 (CH); 128.1 (CH); 129.7 (CH), 134.1 (C-CH₃); 139.1 (C); 182.1 (CN); 211.4 (CO). Найдено, %: C 64.91; H 6.54; N 11.30. C₂₀H₂₄N₄O₂S. Вычислено, %: C 64.86; H 6.48; N 11.35.

1,5-Диметил-3-цианметилкарбонил-7-(2'-метоксифенилизотиоцианил)-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (9). Получают из 1.65 г (10 ммоль) 2-метоксифенилизотиоцианата. Выход 2.4 г (60%), R_f 0.73, т. пл. 211-212 °C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1460 (C=S); 1601 (аром); 1683 (C=O); 1730 (C=O); 2260 (C≡N); 3066, 3273 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.03 с (3H, CH₃); 1.04 с (3H, CH₃); 2.87 уш. д (1H, $J = 13.8$), 3.12 уш. д (1H, $J = 13.6$), 3.24 уш. д (1H, $J = 13.6$), 3.33 уш. д (1H, $J = 13.3$, 2 × CH₂); 3.83 с (3H, OCH₃); 4.00 д (1H, $J = 18.6$, CH₂CN); 4.16 уш. д (1H, $J = 13.3$, CH₂); 4.41 д (1H, $J = 18.6$, CH₂CN); 4.89 уш. д (2H, $J = 13.3$, CH₂); 5.90 уш. д (1H, $J = 13.6$, CH₂); 6.90-6.97 м (2H), 7.15-7.23 м (1H) и 7.29-7.34 м (1H, C₆H₄); 8.80 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.7 и 15.8 (2 × CH₃); 25.4; 45.1; 53.2; 55.09; 55.11; 55.7; 56.6; 59.5; 110.0; 114.5; 119; 126.6; 129.1; 129.5; 154.0; 161.6; 181.7; 209.9.

Найдено, %: С 66.02; Н 6.03; N 14.06. $C_{20}H_{24}N_4O_3S$. Вычислено, %: С 66.00; Н 6.00; N 14.00.

Общая методика получения соединений 13-16. К раствору 10 ммоль 1,3,5-триметил, 1,5-диэтил-3-метил-9-гидрокси-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонана (**11-13**) в 70 мл сухого бензола добавляют 10 ммоль бензоил-, *n*-хлорбензоилизотиоцианата в 30 мл сухого бензола. Реакционную смесь кипятят 7 ч, выпавший осадок фильтруют, промывают абс. бензолом и перекристаллизовывают из смеси ДМФА:вода 5:1.

1,3,5-Триметил-9-гидрокси-7-бензоилизотиоцианил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан (13). Получают из 1.84 г (10 ммоль) 1,3,5-триметил-9-гидрокси-3,7-диазабициклононана (**10**) и 1.35 г (10 ммоль) бензоилизотиоцианата. Выход 2.8 г (65%), R_f 0.51, т. пл. 284-285 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1458 (C=S), 1601 (аром), 1659 (C=O); 3092 (NH), 3435 (OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 0.88 ш. с (6H, 2 \times CH₃); 2.44 д (2H, $J = 5.9$, NCH₂); 2.78 с (3H, CH₃); 2.81 д (2H, $J = 13.5$, NCH₂); 3.01 ш. д (2H, $J = 13.0$, NCH₂); 3.18 д (2H, $J = 5.9$, NCH₂); 3.21 ш. д (1H, $J = 13.0$, CH); 3.86 ш. с (1H, $J = 18.6$, OHCN); 7.41 ш. с (5H, C₆H₅); 8.62 ш. с (1H, NH). Найдено, %: С 62.28; Н 7.25; N 16.36. $C_{18}H_{25}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 62.23; Н 7.21; N 16.31.

1,3,5-Триметил-9-гидрокси-7-(4'-хлорбензоилизотиоцианил)-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан (14). Получают из 1.84 г (10 ммоль) 1,3,5-триметил-9-гидрокси-3,7-диазабициклононана (**10**) и 1.70 г (10 ммоль) *p*-хлорбензоилизотиоцианата. Выход 2.5 г (62%), R_f 0.72, т. пл. 297-298 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1468(C=S), 1609(аром), 1705(C=O); 3102 (NH), 3435 (OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 0.67 с (3H, CH₃); 0.86 с (3H, CH₃); 2.02 д (1H, $J = 10.8$, NCH₂), 2.12 с (3H, NCH₃); 2.18-2.27 м (2H, NCH₂); 2.44 д (2H, $J = 10.6$, NCH₂); 2.52 уш. д (1H, $J = 13.0$, NCH₂), 2.96 уш. д (1H, $J = 13.0$, NCH₂); 3.04 д (1H, $J = 5.0$, CH); 3.43 уш. д (1H, $J = 13.4$, NCH₂); 4.55 уш. д (1H, $J = 13.0$, NCH₂); 4.57 д (1H, $J = 5.0$, OHCN); 7.18-7.23 м (2H) и 7.33-7.38 м (2H, C₆H₄); 9.15 ш. с (1H, NH). Найдено, %: С 74.50; Н 7.24; N 10.50. $C_{18}H_{24}N_3O_2SCl$. Вычислено, %: С 74.44; Н 7.20; N 10.45.

1,5-Диэтил-3-метил-7-бензоилизотиоцианил-9-гидрокси-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан (15). Получают из 2.12 г (10 ммоль) 1,5-диэтил-3-метил-9-гидрокси-3,7-диазабициклононана (**11**) и 1.35 г (10 ммоль) бензоилизотиоцианата. Выход 2.4 г (64%), R_f 0.60, т. пл. 255-256 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1460 (C=S), 1610 (аром), 1710 (C=O); 3105 (NH), 3435 (OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 0.81 ш. с (6H, 2 \times CH₃); 1.32-1.46 м (4H, 2 \times CH₂); 2.92 ш. с (3H, N-CH₃); 3.18 уш. д (2H, $J = 13.1$, NCH₂); 3.21 уш. д (2H, $J = 13.5$, NCH₂); 3.36 уш. д (2H, $J = 13.5$, NCH₂); 3.48 с (2H, NCH₂); 3.52 (1H, CH); 4.24 ш. д (2H, $J = 13.9$, OH, NH); 7.41-

7.61 м (3H) и 8.08 д (2H, $J = 7.1$, C₆H₅). Найдено, %: С 70.05; Н 8.51; N 12.18. C₂₀H₂₉N₃O₂S. Вычислено, %: С 69.98; Н 8.46; N 12.13.

1,5-Дифенил-3-метил-7-бензоилизотиоцианил-9-гидрокси-3,7-диаза-бицикло/3.3.1/нонан (16). Получают из 3.06 г (10 ммоль) 1,5-дифенил-3-метил-9-гидрокси-3,7-диазабициклононана (**12**) и 1.76 г (10 ммоль) бензоилизотиоцианата. Выход 3.6 г (76%), R_f 0.47, т. пл. 296-296 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1468 (C=S), 1609 (аром), 1704 (C=O); 3080 (NH), 3371 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 3.13 д (1H, $J = 5.9$, OCH); 3.23 с (3H, CH₃); 3.33 ш. д (1H, $J = 12.9$) и 3.42 ш. д (1H, $J = 12.9$, NCH₂); 3.81 ш. д (1H, $J = 13.5$, NCH₂); 4.10 д (1H, $J = 7.1$, NCH₂); 4.21ш.д (1H, $J = 12.9$, NCH₂); 4.31 д (1H, $J = 5.9$, NCH₂); 4.48 с (1H, CHOH); 4.62 д (1H, $J = 8.1$) и 4.78 д (1H, $J = 8.1$, NCH₂); 6.98-7.56 м (15H, 3×C₆H₅); 7.62 д (1H, $J = 8.1$, NH). Найдено, %: С 71.69; Н 5.80; N 8.89. C₂₇H₂₉N₃O₂S. Вычислено, %: С 71.64; Н 5.75; N 8.95.

Общая методика получения соединений 18,19. К раствору 10 ммоль соединения **17** и 25 ммоль NaHCO₃ в 100 мл смеси ТГФ:вода 5:1, при перемешивании при комнатной температуре добавляют по каплям 20 ммоль раствора бензолсульфохлорида в 30 мл тетрагидрофурана. После добавления бензолсульфохлорида реакционную смесь перемешивают еще 1 ч. Отделяют слой ТГФ, промывают водой, сушат над MgSO₄ и отгоняют. Остаток перекристаллизовывают из этанола.

1-Метил-5-этил-3,7-(4',4'-метилбензолсульфонил)-9-оксо-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан (18). Получают из 1.8 г (10 ммоль) соединения **17** а и 3.53 г (20 ммоль) *n*-метилбензолсульфохлорида. Выход 2.7 г (68%), R_f 0.77, т. пл. 219-220 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1343, 3060 (SO₂), 1610 (аром), 1720 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 0.81-0.90 м (6H, 2 ×CH₃); 1.42 дд (2H, $J = 13.5$, 1.4, NCH₂); 2.42 с (6H, 2 ×CH₃); 2.61-2.78 м (4H, 2×NCH₂); 3.78 дд (3H, $J = 7.1$, 5.9,) и 4.1 д (1H, $J = 7.1$, 2×NCH₂); 7.38 д (4H, $J = 5.9$, C₆H₄); 7.62 д (4H, $J = 5.9$, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 7.08 (CH₃); 17.2 (CH₃); 20.9 (CH₂CH₃); 23.9 (CH₃); 45.1 (CH₂); 47.5 (CH₂); 54.5 (CH₂); 56.4 (CH₂); 56.5 (C); 127.0 (CH); 129.3 (CH); 132.9 (C-CH₃); 142.8 (C-CH₃); 205.6 (CO). Найдено, %: С 57.26; Н 5.67; N 6.10. C₂₄H₃₀N₂O₅S₂. Вычислено, %: С 57.20; Н 5.62; N 6.06.

1-Метил-5-фенил-9-оксо-3-добензолсульфонил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан (19). Получают из 2.42 г (10 ммоль) соединения **17b** и 3.52 г (20 ммоль). Выход 2.8 г (55%), R_f 0.74, т. пл. 184-185 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1343, 3064 (SO₂), 1608 (аром), 1723 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.02 с (3H, CH₃); 2.90 д (2H, $J = 12.5$, NCH₂); 3.40 д (2H, $J = 12.5$, NCH₂); 3.88 уш. д (2H, $J = 12.5$, NCH₂); 4.18 уш. д (2H, $J = 13.5$, NCH₂); 7.16-7.38 м (5H, H-аром); 7.56-7.76 м (5H, H-аром); 7.82 д (5H, $J = 12.5$, H-аром). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 17.7 (CH₃); 45.1; 52.1; 55.9; 56.4; 126.8; 126.9; 127.5; 128.8; 132.4; 135.9; 136.1; 205.6

(CO). Найдено, %: С 61.22; Н 5.13; N 5.56. C₂₆H₂₆N₂O₅S₂. Вычислено, %: С 61.17; Н 5.09; N 5.49.

**ԾԾՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ 3,7-ԴԻԱԶԱԲԻՑԻԿԼՈՆՈՆԱՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ԴՐԱՆՑ
ՀԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏԱՑԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Ա. Դ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ք. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Մ. Վ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ, Ժ. Մ. ԲՈՒՆԻԱԹՅԱՆ,
Ռ. Ե. ՄՐԱԴՅԱՆ, Ս. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ**

9-հիդրօքսի-, 9-օքսո-, 1,5-դիալկիլ-3,7-դիազաբիցիկլո/3.3.1/ նոնանների և ֆենիլիզոթիոցիանատների փոխազդեցությունից ստացվել են համապատասխան 3,7-երկտեղակալված ֆենիլիզոթիոցիանատներ: Վերոնշյալ բիցիկլոնոնանները ցիանքացախաթթվի մեթիլ էսթերների հետ առաջացրել են մոնոտեղակալված բիցիկլոնոնան, որը, փոխազդելով տեղակալված ֆենիլիզոթիոցիանատների հետ, առաջացրել է 3,7-երկտեղակալված 1,5-դիալկիլ-9-օքսո-3,7-դիազաբիցիկլոնոնաններ: 5,7-դիալկիլ-6-օքսո-1,3-դիազաադամանտանից սինթեզվել է 1,5-դիալկիլ-3-մեթիլ-9-հիդրօքսի-3,7-դիազաբիցիկլո/3.3.1/ նոնան, որը տեղակալված բենզոիլիզոթիոցիանատների հետ փոխազդելիս հանգեցրել է 3,7-երկտեղակալված դիազաբիցիկլոնոնանների:

5,7-դիալկիլ-6-օքսո-1,3-դիազաադամանտանի և բենզոլսուլֆոքլորիդի փոխազդեցությամբ սինթեզվել են 1,5-դիալկիլ-9-օքսո-3,7-դիազաբիցիկլո/3.3.1/ նոնանների 3,7-դիսուլֆոնիլածանցյալներ: Հակաօքսիդանտային հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ մի քանի միացություններ ցուցաբերում են միջին հակաօքսիդանտային ակտիվություն:

SYNTHESIS AND STUDY OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF SULFUR-CONTAINING 3,7-DIAZABICYCLONONANES

**A. D. HARUTYUNYAN, K. A. GEVORKYAN, M. V. GALSTYAN*, J. M. BUNIATYAN,
R. E. MURADYAN and S. P. GASPARYAN**

The Scientific and Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
26, Azatutyan str., 0014, Yerevan, Armenia
*E-mail: galstayn.mariam91@mail.ru

By reaction of 1,5-dialkyl-9-oxo-3,7-diazabicyclo/3.3.1/nonane with phenylisothiocyanate synthesized the corresponding 3,7-disubstituted phenylisothiocyanates. The above bicyclononane is converted with cyanoacetic acid methyl ester to a monocyano derivative which, with substituted phenylisothiocyanates, forms the 3,7-disubstituted 1,5-dialkyl-9-oxo-3,7-diazabicyclo/3.3.1/nonanes. From 5,7-dialkyl-6-oxo-1,3-diazadamantane, 1,5-dialkyl-3-methyl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo/3.3.1/nonane was synthesized, which was converted by reaction with substituted benzoylisothiocyanates to 3,7-disubstituted bicyclononanes.

The corresponding 3,7-disulfo derivatives of 1,5-dialkyl-9-oxo-3,7-diazabicyclo/3.3.1/nonanes were synthesized by the reaction of 5,7-dialkyl-6-oxo-1,3-diazadamantane with benzenesulfochloride. According to the results of biological tests, some derivatives of this series have moderate antioxidant activity, especially compounds, containing a hydroxyl group in 9-th position of diazabicyclononane.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Арутюнян А. Д., Геворгян К. А., Галстян М. В., Буниатян Ж. М., Мурадян Р. Е., Гаспарян С. П.* // Хим ж. Армении, 2018, т.71, №1-2, с. 215.
- [2] *Gevorkyan K. A., Harutyunyan A. D., Galstyan M. V., Gasparyan S. P., Buniatyan J. M., Miradyan R. E.* // Chem. J. Armenia, 2021, v 74, № 3-4, p.322.
- [3] *Елоева Д. В., Неёлова О. В.* // Успехи современного естествознания. 2014, № 8, с. 166.
- [4] *Minasyan G. G., Arutyunyan A. D., Adamyan G. G.* // Chem. Heterocyclic. Compd, 1994, v. 30, № 3, p 401.
- [5] *Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Даев А. И., Козлов А. В.* //Свободные радикалы в живых системах. Институт науки и техники ВИНТИ, 1991, т. 29, с. 126-130.
- [6] *Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н.* // Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб, 2000 с.91-94.