

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ
МОНО- И ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ДИАЗАБИЦИКЛОНОНАНОВ**

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

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: g_sahak@yahoo.com

Поступило 25 XI 2015

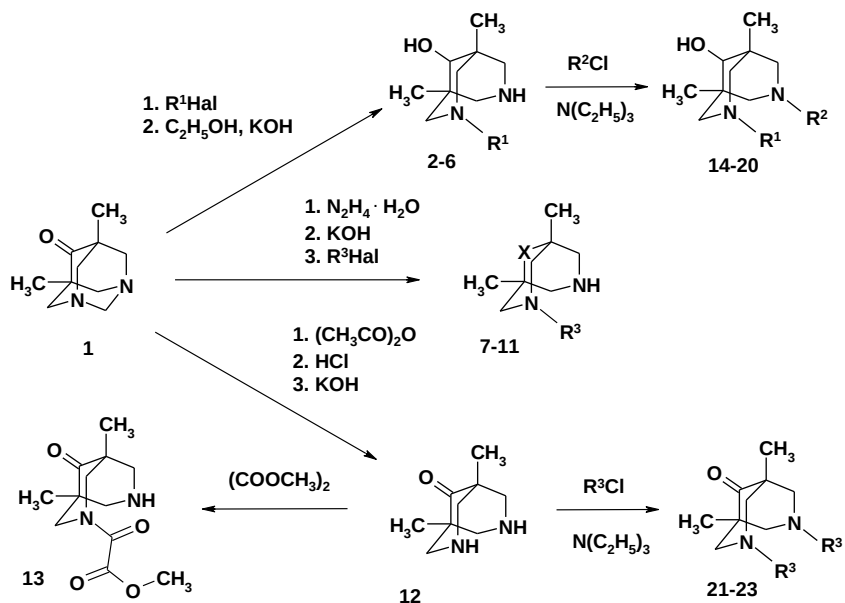
На основе 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она синтезированы соответствующие моно- и дизамещенные диазабициклононаны. Согласно данным биологических испытаний, из синтезированных соединений лишь монометил- и моноизопропилдиазабициклононаны обладают слабой антиоксидантной активностью, а дизамещенные производные – прооксидантными свойствами.

Библ. ссылок 7.

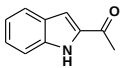
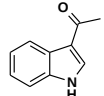
Ранее нами был разработан легкодоступный метод синтеза монозамещенных 5,7-диметил-1,3-диазабициклононанов/3.3.1/ (биспидинов) с гидроксильной группой в положении 9 бициклононанового кольца [1]. Имеются многочисленные сообщения о строении симметричных бициклононанов [2-5], однако данные относительно биологических свойств как моно-, так и дизамещенных бициклононанов очень скудны. Известны лишь некоторые соединения, которые ингибируют тромбин *in vitro* в водно-буферном растворе и генерацию тромбина в плазме крови при миллимолярных концентрациях ингибитора, что может стать отправной точкой для синтеза новых антикоагулянтных препаратов на основе биспидиновых соединений [5].

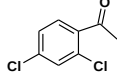
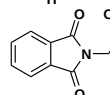
С целью расширения спектра биологического действия подобных соединений нами синтезирован ряд моно- и дизамещенных диазабициклононанов[3.3.1] (биспидинов). В качестве исходного соединения ис-

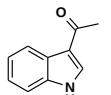
пользован 5,7-диметил-1,3-диазаадамantanон-6 (**1**), на базе которого получены соответствующие четвертичные аммониевые соли с этильным, изопропильным, изобутильным, бензильным и фенилпропильным радикалами. При кипячении этих солей в спиртово-щелочной среде образуются биспидинолы **2-6** [1], которые и являлись исходными веществами для получения дизамещенных производных бициклононанов **14-20**.

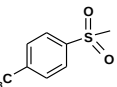


$R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**2**); $R^1 = \text{iso-C}_3\text{H}_7$ (**3**); $R^1 = \text{iso-C}_4\text{H}_9$ (**4**); $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**5**); $R^1 = (\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_5$ (**6**);
 $R^3 = \text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, $\text{X} = \text{C}=\text{O}$ (**7**); $R^3 = \text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{X} = \text{C}=\text{O}$ (**8**); $R^3 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{CH}_2$ (**9**);
 $R^3 = \text{C}(\text{O})(\text{CH}_2\text{CN})$, $\text{X} = \text{CH}_2$ (**10**); $R^3 = \text{iso-C}_3\text{H}_7$, $\text{X} = \text{CH}_2$ (**11**);

$R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 =$  (**14**); $R^1 = \text{iso-C}_3\text{H}_7$, $R^2 =$  (**15**);

$R^1 = (\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 =$  (**16**); $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 =$  (**17**);

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 =$  (**18**); $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{C}(\text{O})\text{COOC}_2\text{H}_5$ (**19**);

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 =$  (**20**); $R^3 = \text{C}(\text{O})\text{H}$ (**21**); $R^3 = \text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ (**22**); $R^3 =$  (**23**).

Синтезированы также монопродукты **7-11**, содержащие $\text{C}=\text{O}$ или CH_2 группу в положении 9 бициклононана. В отличие от соединений **7,8**, полученных из 5,7-диметил-1,3-диазаадамantanон-6-она (**1**), монозамещенные производные **9-11** с CH_2 группой синтезированы из гидразона

диазаадамантана **1** сплавлением с КОН и дальнейшим взаимодействием с $R^3\text{Hal}$.

На основе диазаадамантанона **1** синтезирован диазабициклононан **12**, который стал исходным соединением для получения монозамещенного бициклононана **13** и дизамещенных производных **21-23**. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H спектров.

Антиоксидантную активность синтезированных соединений изучали в гомогенатах мозговой ткани крыс в опытах *in vitro*. Уровень липидных перекисей определяли в неферментативной системе окисления липидов по выходу конечного продукта малонового диальдегида, образующего с тиобарбитуровой кислотой комплексное соединение в виде розового хромогена. Интенсивность окраски регистрировали с учетом плотности оптического поглощения при длине волны 535 нм, что соответствовало количеству образовавшейся перекиси [6]. В качестве препарата сравнения был выбран известный антиоксидант — аскорбиновая кислота [7].

Исследования показали, что большинство соединений лишено антиоксидантного действия, и лишь единичные соединения подавляют процесс перекисного окисления липидов. Среди монозамещенных производных активными оказались 1,5-диметил-3-изопропил-9-гидрокси-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (**3**), 1,3,5-триметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (**9**) и 1,5-диметил-3-изопропил-1,3-диазабицикло[3.3.1]нонан (**11**), которые подавляли процесс перекисного окисления на 21, 19 и 25%, соответственно ($p < 0.05$) в концентрации 10^{-3} моль. Уменьшение концентрации указанных веществ приводит к уменьшению ингибирования процесса окисления липидов. Действие остальных соединений незначительно (в пределах 10%). При исследовании дизамещенных бициклононанов **14-21** обнаружено, что соединения в той же концентрации несколько увеличивают уровень малонового диальдегида, что свидетельствует о способности этих соединений повышать интенсивность перекисных реакций, проявляя прооксидантное действие.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR", спектры ЯМР ^1H — на приборе "Varian Mercury-300" (300 МГц) в DMSO-d_6 / CCl_4 1/3, внутренний стандарт — ТМС. Ход реакции и чистоту веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках "Silufol UV-254" в системах бутанол — насыщ. NH_3 (А), пропанол — вода, 7:3 (В), хлороформ — ацетон, 2:1 (С).

Монозамещенные бициклононаны **2-6,9,11,12** получены по методике [1].

5,7-Диметил-3-этил-9-гидроксидиазобисцикло[3.3.1]нонан (2). Выход 72%, R_f 0.25 (А), т.пл.125-126°C (этилацетат). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1569 (-NH деформ.); 3350 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.69 с (6H, 5- CH_3 и 7- CH_3); 1.04 т (3H, $J = 7.2$, CH_3 этил); 2.18 к (2H, $J = 7.2$, CH_2 этил); 2.28 дд. (2H, $J = 10.6$, $J = 2.9$, NCH_2); 2.33 ш.с (2H, NCH_2); 2.36 уш.д (2H, $J = 10.6$, NCH_2); 2.70 уш.д (2H, $J = 13.6$, NCH_2); 2.98 д (1H, $J = 4.8$, ОСН); 3.13 ш.с (1H, NH); 4.22 д (1H, $J = 4.8$, ОН). Найдено, %: С 66.82; Н 11.30; N 14.29. $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 66.67; Н 11.11; N 14.15.

1,5-Диметил-3-изопропил-9-гидроксидиазобисцикло[3.3.1]нонан (3). Выход 81%, R_f 0.31 (основание, А), т.пл.140-141°C (изопропанол:бензол 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1596 (NH); 3350 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.68 с (6H, 1- CH_3 и 5- CH_3); 1.00 д (6H, $J = 12.0$, $J = 6.5$, CH_3 изопропил); 2.27 д (2H, $J = 10.5$, NCH_2); 2.34 уш.д (2H, $J = 13.5$, NCH_2); 2.49-2.58 м (3H, NCH_2 и CH изопропил); 2.70 д (2H, $J = 13.5$, NCH_2); 2.98 д (1H, $J = 4.2$, ОН); 3.25 ш.с (1H, NH); 4.21 д (1H, $J = 4.2$, ОСН). Найдено, %: С 68.90; Н 11.32; N 13.20. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 68.53; Н 11.58; N 13.20.

1,5-Диметил-3-изобутил-9-гидроксидиазобисцикло[3.3.1]нонан (4). Выход 75%, R_f 0.33 (А), т.пл.153-54°C (изопропанол:бензол 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1596 (NH); 3300 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.68 с (6H, 1- CH_3 и 5- CH_3); 0.87 д (6H, $J = 6.3$, CH_3 изобутил); 1.74-1.92 м (3H, NCH_2 и CH изобутил); 2.24-2.38 м (6H, NCH_2); 2.70 уш.д (2H, $J = 13.7$, NCH_2); 2.99 с (1H, ОСН); 3.01 ш.с (1H, NH); 4.23 ш.с (1H, ОН). Найдено, %: С 69.39; Н 11.21; N 12.61. $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 69.02; Н 11.50; N 12.38.

1,5-Диметил-3-бензил-9-гидроксидиазобисцикло[3.3.1]нонан (5). Выход 61%, R_f 0.7(В), т.пл.211-12°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1620 (аром); 3300 (NH); 3310 (NH); 3350 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.68 с (6H, 2 CH_3); 2.29-2.42 м (6H, NCH_2); 2.72 уш.д (2H, $J = 13.7$, NCH_2); 3.01 д (1H, $J = 4.8$, ОСН); 3.30 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.43 ш.с (1H, NH); 4.33 д (1H, $J = 4.8$, ОН); 7.15-7.30 м (5H, C_6H_5). Найдено, %: С 73.52; Н 9.51; N 10.43. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 73.84; Н 9.23; N 10.76.

1,5-Диметил-3-фенилпропил-9-гидроксидиазобисцикло[3.3.1]нонан (6). Выход 62%, R_f 0.65 (В), т.пл.140-141°C (гексан). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1625 (аром); 3310 (NH); 3400 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.68 с (6H, 2 CH_3); 1.72-1.82 м (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 2.15 т (2H, $J = 7.0$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 2.26-2.41 м (6H, NCH_2); 2.58 т (2H, $J = 7.6$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 2.72 уш.д (2H, $J = 13.6$, NCH_2); 2.99 д (1H, $J = 4.8$, ОСН); 3.18 ш.с (1H, NH); 4.27 д (1H, $J = 4.8$, ОН); 7.07-7.24 м (5H, C_6H_5). Найдено, %: С 75.34; Н 9.90; N 9.68. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 75.05; Н 9.72; N 9.72.

1,5-Диметил-3-цианацетил-9-оксо-1,3-дiazобисцикло[3.3.1]нонан (7). Смесь 5 ммоль 1,5-диметил-3,7-дiazобисцикло-9-она (12) и 5 ммоль метилового эфира циануксусной кислоты в метаноле кипятили 3 ч. Осадок фильтровали, промывали холодным метанолом и перекристаллизовывали из

гексана. Выход 83%, R_f 0.43(A), т.пл.149-150°C (гексан). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1710 (CO); 2263 (C N); 3341 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.86 с (3H) и 0.88 с (3H, 1-CH₃ и 5-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, $J = 18.5$ CH₂CN); 3.92 дд (1H, $J = 13.2$, $J = 2.1$, NCH₂); 4.13 д (1H, $J = 18.5$, NCH₂); 4.60 дд (1H, $J = 13.4$, $J = 2.1$, NCH₂). Найдено, %: С 61.42; Н 8.81; N 19.23. C₁₂H₁₇N₃O. Вычислено, %: С 65.15; Н 8.59; N 19.00.

1,5-Диметил-3-формил-9-оксо-1,3-диазабицикло[3.3.1]нонан (8). Смесь 5 ммоль 1,5-диметил-3,7-диазабицикло-9-она (12) и 5 ммоль хлораля в бензоле перемешивали при комнатной температуре 3 ч. Осадок фильтровали, промывали бензолом и перекристаллизовывали из гексана. Выход 85%, R_f 0.42 (B), т.пл.110-111°C (гексан). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1440 (HC=O); 1710 (CO); 3300 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.89 с (3H, CH₃); 0.90 с (3H, CH₃); 2.65 ш.с (1H, NH); 2.68-2.79 м (2H, NCH₂); 2.65 ш.с (1H, NH); 3.24 дд (2H, $J = 13.3$, $J = 2.6$, NCH₂); 3.37 дд (1H, $J = 13.3$, $J = 2.1$, NCH₂); 4.00 дд (1H, $J = 13.0$, $J = 2.1$, NCH₂); 4.52 дд (1H, $J = 13.0$, $J = 2.1$, NCH₂); 8.02 с (1H, CHO). Найдено, %: С 58.60; Н 7.76; N 13.35. C₁₂H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: С 58.25; Н 12.62; N 13.59.

1,3,5-Триметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (9). Выход 78%, R_f 0.31 (A), т.пл.34-35°C (гексан). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1571, 3309 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.70 с (6H, CH₃); 1.08 дт (1H, $J = 12.0$, $J = 2.6$, CH₂-9); 1.21 дт (1H, $J = 12.0$, $J = 2.6$, CH₂-9); 1.73 дд (2H, $J = 11.1$, $J = 3.0$, NCH₂); 2.06 с (3H, NCH₃); 2.26 дд (2H, $J = 13.5$, $J = 3.0$, NCH₂); 2.65 дд (2H, $J = 11.1$, $J = 2.1$, NCH₂); 2.77 ш.с (2H, NCH₂); 3.13 ш.с (1H, NH). Найдено, %: С 71.65; Н 12.21; N 16.84. C₁₀H₂₀N₂. Вычислено, %: С 71.42; Н 11.9; N 16.67.

1,5-Диметил-3-цианацетил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (10). Смесь 5 ммоль 1,5-диметил-3,7-диазабициклононана (12) и 5 ммоль метилового эфира циануксусной кислоты в метаноле кипятили 5 ч. Метанол отгоняли, осадок перекристаллизовывали из гексана. Выход 66%, R_f 0.34 (A), т.пл.160-161°C (гексан). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1592 (NH); 2255 (C N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.95 с (3H) и 0.96 с (3H, 1-CH₃ и 5-CH₃); 1.40 дд (1H, $J = 12.9$, $J = 2.0$, CH₂); 1.50 дд (1H, $J = 12.9$, $J = 2.0$, CH₂); 2.43 уш.д (1H, $J = 13.3$, NCH₂); 2.65 уш.д (2H, $J = 13.0$, NCH₂); 2.82 уш.д (1H, $J = 12.4$, NCH₂); 3.01 уш.д (1H, $J = 12.9$, NCH₂); 3.19 уш.д (1H, $J = 12.4$, NCH₂); 3.60 уш.д (1H, $J = 12.9$, NCH₂); 3.66 д (1H, $J = 18.5$, CH₂CN); 4.03 д (1H, $J = 18.5$, CH₂CN); 4.18 уш.д (1H, $J = 13.3$, NCH₂); 5.10 ш.с (1H, NH). Найдено, %: С 61.55; Н 7.44; N 18.08. C₁₂H₁₉N₃O. Вычислено, %: С 61.27; Н 7.23; N 17.87.

1,5-Диметил-3-изопропил-1,3-диазабицикло[3.3.1]нонан (11). Выход 68%, R_f 0.38 (A), 3мм, 87,5 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1698 (NH); 3345 (NH); 3400 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.69 с (6H, 1-CH₃ и 5-CH₃); 0.97 д (6H, $J = 6.6$, CH₃ изопропил); 1.12 дт (1H, $J = 12.0$, $J = 2.5$, CH₂); 1.25 дт (1H, J

= 12.0, $J = 2.0$, 9-CH₂); 2.02 дд (2H, $J = 11.0$, $J = 3.0$, NCH₂); 2.37 дд (2H, $J = 13.5$, $J = 3.1$, NCH₂); 2.53 с (1H, NCH изопропил); 2.65 дд (2H, $J = 11.0$, $J = 2.0$, NCH₂); 2.76 дд (2H, $J = 13.5$, $J = 2.5$, NCH₂); 3.39 ш.с (1H, NH). Найдено, %: С 73.80; Н 12.50; N 14.58. C₁₂H₂₄N₂. Вычислено, %: С 73.46; Н 12.24; N 14.28.

1,5-Диметил-3-монометоксиоксалил-9-оксо-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан (13). К метанольному раствору 5 ммоль 1,5-диметил-9-оксо-3,7-дизабициклононана при комнатной температуре прибавляют 5 ммоль метанольного раствора диметилового эфира щавелевой кислоты. Через 30 мин образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают холодным метанолом, сушат. Выход 60%, R_f 0.65(В). Т.пл. 140-141°C (гексан). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1730-1710 (O=C-C=O); 1759 (C=O); 3392 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.88 с (3H, CH₃); 0.93с (3H, CH₃); 2.22 ш.с (1H, NH); 2.75 дд (1H, $J = 13.5$, $J = 2.7$, CH₂); 2.77 дд (1H, $J = 13.5$, $J = 2.6$, CH₂); 2.97 дд (1H, $J = 13.4$, $J = 2.6$, CH₂); 3.27-3.41 м (3H, CH₂); 3.82 дд (1H, $J = 13.4$, $J = 2.5$, CH₂); 3.91 с (3H, OCH₃); 4.60 дд (1H, $J = 13.4$, $J = 2.6$, CH₂). Найдено, %: С 56.91; Н 7.34; N 11.35. C₁₂H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 56.91; Н 7.08; N 11.02.

Общая методика получения соединений 14-20. Метод А. К сухому бензольному раствору, содержащему 5 ммоль монозамещенного бициклононана **2-6**, одновременно прикапывают по 5 ммоль соответствующего хлорангидрида и триэтиламина. Реакционную смесь нагревают 3-5 ч. Контроль проводили по ТСХ. Выпавший осадок фильтруют, промывают сухим бензолом. После удаления бензола остаток обрабатывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

Общая методика получения соединений 22,23. Метод Б. К сухому бензольному раствору, содержащему 5 ммоль диазациклононана, одновременно прикапывают 10 ммоль соответствующего хлоринангидрида и 10 ммоль триэтиламина. Реакционную смесь нагревают 3-5 ч. Контроль проводили по ТСХ. Обработка по методике А.

1,3,5-Триметил-7(2'-индолил)-карбонил-9-гидроксо-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан (14). Выход 65%, R_f 0.80 (В), т.пл.144-145°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1547 (NH индол); 1620 (C=C); 3300 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.85 с (6H, CH₃); 2.05 уш.с (3H, CH₃); 2.19-2.37 м (4H, CH₂); 2.68-3.06 ш.с (2H, CH₂); 3.13 д (1H, $J = 5.1$, OCH); 4.44-4.58 ш.с (3H, CH₂ и ОН); 6.50 д (1H, $J = 1.5$, =CH); 6.96 ддд (1H, $J = 7.8$, $J = 7.0$, $J = 1.1$, C₆H₄); 7.08 ддд (1H, $J = 8.2$, $J = 7.0$, $J = 1.1$, C₆H₄); 7.41 уш.д (1H, $J = 8.2$, C₆H₄); 7.50 уш.д (1H, $J = 7.8$, C₆H₄); 11.16 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 70.00; Н 7.50; N 12.61. C₁₉H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: С 69.72; Н 7.64; N 12.84.

1,5-Диметил-3-изопропил-7(3'-индолкарбонил)-9-гидрокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан (15). Выход 63%, R_f 0.76 (В), т.пл.191-192°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1587 (NH индол); 1620 (C=C); 1735 (C=O); 3062 (ОН).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.79 уш.с (6H, CH_3); 0.95 д (6H, $J = 6.5$, CH_3 изопропил); 2.2-4.4 очень ш.м.д. (9H, $4(\text{CH}_2)\text{CH}$ изопропил); 3.11 д (1H, $J = 5.1$, OCH); 4.37 д (1H, $J = 5.1$, OH); 6.96-7.09 м (2H, C_6H_4); 7.29 д (1H, $J = 2.6$, $\underline{\text{CHNH}}$); 7.36 уш.д (1H, $J = 7.8$, C_6H_4); 7.58 уш.д (1H, $J = 7.8$, C_6H_4); 11.10 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 60.50; H 7.30; N 12.73. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60.15; H 7.60; N 12.85.

1,5-Диметил-3-(2',4'-дихлор)бензоил-7-фенпропил-9-гидроксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (16). Выход 67%, R_f 0.77 (В), т.пл. 134-135°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1584 ($\text{C}=\text{C}$); 1633 ($\text{C}=\text{O}$); 3398 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.83 с (3H) и 0.87с (3H, $2\times\text{CH}_3$); 1.65-1.81 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 2.07-2.64 м (9H, CH_2); 3.11 д (1H, $J = 5.0$, OCH); 3.11 уш.д (1H, $J = 13.3$, CH_2); 3.84 уш.д (1H, $J = 13.0$, CH_2); 3.86 д (1H, $J = 15.9$) и 3.89 д (1H, $J = 15.9$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 4.37 уш.д (1H, $J = 13.3$, CH_2); 4.54 д (1H, $J = 5.0$, OH); 7.06-7.12 м (3H), 7.16-7.22 м (3H) и 7.28-7.32 м (2H, Ar-H). Найдено, %: C 65.89; H 6.90; N 5.69. $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 65.68; H 6.73; N 5.89.

1,5-Диметил-3-бензил-7(3'-фталилацетил)-9-гидроксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (17). Выход 66%, R_f 0.78 (В), т.пл. 198-199°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1649 ($\text{C}=\text{C}$); 1732 ($\text{C}=\text{O}$); 3429 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.81 с (3H) и 0.86 с (3H, $2\times\text{CH}_3$); 2.23-2.43 м (4H, CH_2); 2.55 уш. д (1H, $J = 13.6$, CH_2); 3.13 дд (1H, $J = 12.8$, $J = 1.7$, CH_2); 3.13 д (1H, $J = 5.1$, OCH); 3.33 д (1H, $J = 12.9$) и 3.35 д (1H, $J = 12.9$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$); 3.68 уш.д (1H, $J = 13.0$, CH_2); 4.26 уш.д (1H, $J = 13.6$, CH_2); 4.32 д (1H, $J = 16.7$) и 4.50 д (1H, $J = 16.2$, NCH_2CO); 4.61 д (1H, $J = 5.1$, OH); 7.12-7.19 м (1H) и 7.24-7.31 м (4H, C_6H_5); 7.79-7.85 м (2H) и 7.86-7.92 м (2H, C_6H_4). Найдено, %: C 70.05; H 6.70; N 9.11. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 69.79; H 6.48; N 9.39.

1,5-Диметил-3-бензил-7(3'-индолилкарбонил)-9-гидроксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (18). Выход 90%, R_f 0.6 (С), т.пл. 115-116°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1450 (NH индол); 1620 ($\text{C}=\text{C}$); 1710 ($\text{C}=\text{O}$); 3062 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.85 с (6H, $2\times\text{CH}_3$); 2.2 дд (2H, $J = 13.0$, $J = 2.1$, CH_2N); 3.4 ш.с (6H, CH_2N); 4.85 ш.с (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.20 м (5H, C_6H_5); 7.25 дд (1H, $J = 8.2$, $J = 7.0$, C_6H_4); 7.4 м (2H, C_6H_4); 7.8 д (1H, $J = 5.3$, $=\text{CH}$); 11.4 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 75.01; H 6.90; N 10.63. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.81; H 6.73; N 10.47.

1,5-Диметил-3-бензил-7-моноэтоксикалил-9-гидроксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (19). Выход 71%, R_f 0.80 (В), т.пл. 192-193°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1636 ($\text{C}=\text{C}$); 1741 ($\text{C}=\text{O}$); 3450 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.81 с (3H) и 0.82 с (3H, $2\times\text{CH}_3$); 1.34 т (3H, $J = 7.1$, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$); 2.16 дд (1H, $J = 10.7$, $J = 2.0$, OCH_2); 2.24 уш. д (1H, $J = 10.7$, CH_2); 2.36 уш.с (1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 2.53 дд (1H, $J = 12.8$, $J = 2.0$, CH_2); 3.07 уш.д (1H, $J = 13.3$, CH_2); 3.09 д (1H, $J = 12.8$, CH_2); 3.12 д (1H, $J = 5.2$, OCH); 3.34 дд (1H, $J = 13.3$, $J = 1.8$, CH_2); 3.46 д (1H, $J = 12.8$, CH_2); 4.19 дд (1H, J

= 13.3, $J = 1.8$, CH_2); 4.21-4.38 м (2H, OCH_2); 4.69 д (1H, $J = 5.2$, OH); 7.11-7.28 м (5H, C_6H_5). Найдено, %: С 66.93; Н 7.95; N 7.52. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.66; Н 7.77; N 7.77.

1,5-Диметил-3-бензил-7(п-толуолсульфонил)-9-гидроксо-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан (20). Выход 78%, R_f 0.75 (В), т.пл. 130-131°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1330-1310 (SO_2); 1600 ($\text{C}=\text{C}$); 1710 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.85 с (6H, $2\times\text{CH}_3$); 2.28 уш.д (2H, $J = 13.7$, NCH_2); 2.45 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 2.65 уш.д (2H, $J = 13.7$, NCH_2); 3.25 уш. д (2H, $J = 13.6$, NCH_2), 3.45 ш.с (2H, NCH_2); 3.82 уш.д (2H, $J = 13.5$, NCH_2); 7.2-7.34 м (5H, Ar-H); 7.35-7.4 м (2H, Ar-H); 7.58-7.61 м (2H, Ar-H). Найдено, %: С 73.25; Н 7.61; N 7.22. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 73.01; Н 7.40; N 7.40.

1,5-Диметил-3,7-диформил-9-оксо-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан (21). К бензольному раствору 5 ммоль 1,5-диметил-3,7-диазацикло[3.3.1]нонана прибавляют горячий раствор 10 ммоль сухового хлораля в бензоле. Смесь перемешивают 10 мин и оставляют на 2 ч, осадок фильтруют, перекристаллизовывают бензолом. Выход 73%, R_f 0.55 (В), т.пл. 120-121°C (бензол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1440 ($\text{HC}=\text{O}$); 1710 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 1.0 с (6H, $2\times\text{CH}_3$); 2.68-2.80 м (2H, NCH_2); 3.24 м (2H, NCH_2); 4.00 дд (1H, $J = 13.0$, $J = 2.1$, NCH_2); 4.51 м (2H, NCH_2); 7.8 с (2H, CHO). Найдено, %: С 59.11; Н 7.30; N 12.73. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 58.92; Н 7.14; N 12.5.

1,5-Диметил-3,7-дицианацетил-9-оксо-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан (22). Выход 65%, R_f 0.65 (В), т.пл. 177-178°C (этилацетат). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 2260 (C N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.85 с (6H, $2\times\text{CH}_3$); 2.61-2.72 м (2H, NCH_2); 2.84 уш.д (1H, $J = 13.5$, NCH_2); 3.20-3.30 м (2H, NCH_2); 3.42 уш.д (1H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.78 уш.д (1H, $J = 18.5$, CH_2CN); 3.9 дд (1H, $J = 13.2$, $J = 2.1$, NCH_2); 4.13 уш. д (1H, $J = 18.5$, CH_2CN); 4.60 дд (1H, $J = 13.4$, $J = 2.1$, NCH_2). Найдено, %: С 56.35; Н 6.80; N 20.40. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 56.12; Н 6.47; N 20.17.

1,5-Диметил-3,7(2'-индолилкарбонил)-9-оксо-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан (23). Выход 78%, R_f 0.85 (В), т.пл. 265°C (хлор.:ацетон, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1450 (NH индол); 1620 ($\text{C}=\text{C}$); 1730 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 1.0 с (6H, $2\times\text{CH}_3$); 3.3 уш.д (4H, $J = 7.8$, CH_2); 4.7 уш.д (4H, $J = 7.0$); 6.99-7.18 м (4H, C_6H_4); 7.4 уш.д (2H, $J = 7.0$, $=\text{CH}$); 7.48 уш.д (2H, $J = 7.8$, C_6H_4); 7.53 ш.с (2H, C_6H_4); 11.5 ш.с (2H, NH). Найдено, %: С 71.76; Н 5.90; N 12.60. $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.52; Н 5.73; N 12.36.

**ՄՈՆՈ- ԵՎ ԵՐԿՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ԴԻԱԶԱԲԻՅԻԿԼՈՆՈՆԱՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ
ԵՎ ՆԵՐԱՆՅ ՆԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏԱՅԻՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅԱՆ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Ք. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ա. Դ. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Գ. Լ. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ,
Ժ. Մ. ԲՈՒՆԻԱՏՅԱՆ, Ռ. Ե. ՄՐԱԴՅԱՆ, Մ. Վ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ և Ս. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ**

Սինթեզվել են մոնո- և երկտեղակալված 1,5-դիմեթիլ-9-օքսո-, 1,5-դիմեթիլ-9-հիդրօքսի- և 1,5-դիմեթիլ-3,7-դիազաբիցիկլո/3.3.1/նոնաններ: Երկտեղակալված միացություններում տեղակալիչները կամ նմանատիպ են, կամ տարբեր: Ուսումնասիրված են ստացված միացությունների հակաօքսիդանտային հատկությունները: Մոնոտեղակալված բիցիկլոնոնանները թույլ հակաօքսիդանտներ են, իսկ երկտեղակալվածները ցուցաբերում են պրոօքսիդանտ հատկություն:

**SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF MONO-
AND DISUBSTITUTED DIAZABICYCLONONANES DERIVATIVES**

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

The Scientific and Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA

A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

26, Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia

E-mail: g_sahak@yahoo.com

Mono- and disubstituted 1,5-dimethyl-9-oxo-, 1,5-dimethyl-9-hydroxy- and 1,5-dimethyl-3,7-diazabicyclo/3.3.1/nonanes were synthesized. Study of antioxidant activity of synthesized compounds showed that the monosubstituted compounds monomethyl- and monoisopropyl-3,7-diazabicyclo/3.3.1/nonanes exhibited a low antioxidant activity. It was also established, that the disubstituted diazabicyclo/3.3.1/nonanes exhibited prooxidant activity under the same conditions.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Минасян Г.Г., Арутюнян А.Д., Адамян Г.Г., Агаджанян Ц.Е. // ХГС, 1994, №3, т.30, с. 401.
- [2] Карапетян А.А., Агаджанян Ц.Е., Арутюнян А.Д. // Журнал структурной химии, 1998, №1, т. 39, с. 175.
- [3] Вацадзе С.З., Семашко В.С., Маненкова М.Л., Зык Н.В. // Изв. РАН, сер. хим, 2007, т. 8, с. 1496.
- [4] Вацадзе С.З. Автореф. дисс. "Синтез и исследование конформационных комплексобразующих свойств производных диазаадамантиана" канд. хим. наук, МГУ, 1995.
- [5] Семашко В.С. Автореф. дисс. "Раскрытие цикла 1,3-диазаадамантиан-6-она как подходящий синтез новых функционализированных биспидинов" канд. хим. наук, МГУ, 2008.
- [6] Владимиров Ю.А., Арчеков А.И. // Перекисное окисление в биологических мембранах. М., Наука, 1972, с. 38.
- [7] Машковский Д.М. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2007, с. 627.