

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
2-ЗАМЕЩЕННЫХ 5,7-ДИФЕНИЛ-
И 5-МЕТИЛ-7-ФЕНИЛ-1,3-ДИАЗААДАМАНТАНОВ**

**К. А. ГЕВОРКЯН, А. Д. АРУТЮНЯН, Г. С. СААКЯН, М. В. ГАЛСТЯН,
Р. В. ПАРОНИКЯН, А. Г. АРАКЕЛЯН 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: galstyan.mariam91@mail.ru

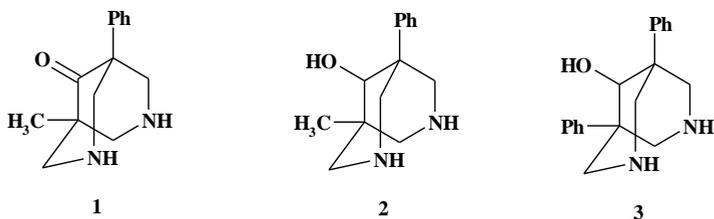
Поступило 6 VI 2016

Впервые получены 9-оксо-, 9-гидрокси-1-метил-5-фенил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонаны. Конденсацией 9-гидрокси-1,5-дифенил-, 9-гидрокси-1-метил-5-фенил- и 1-метил-5-фенил-9-оксо-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонанов с альдегидами и кетонами синтезирован ряд новых 2-замещенных диазаадамантанов. Согласно результатам проведенных биологических испытаний, некоторые соединения этого ряда обладают умеренной антибактериальной активностью.

Библ. ссылок 6

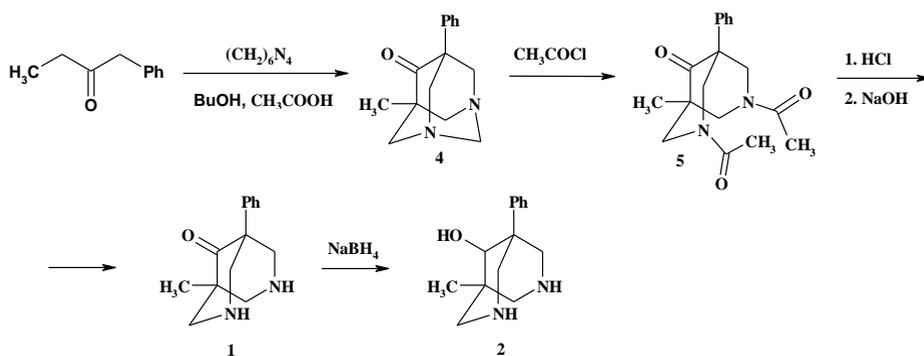
В поисках новых биологически активных соединений среди производных 2,5,7-замещенных-1,3-диазаадамантанов нами синтезирован ряд новых соединений. Как уже сообщалось ранее, некоторые 2-замещенные диазаадамантаны проявляют высокую или умеренную антибактериальную активность [1-3]. Представленные в этих работах соединения содержали диазаадамантановое кольцо с алифатическими заместителями в 5-ом и 7-ом положениях. На наш взгляд, определенный интерес представляло изучение биологических свойств соединений указанного ряда, содержащих вместо алифатических ароматические заместители 5-ом и 7-ом положениях.

С этой целью нами синтезированы 1-метил-5-фенил-9-оксо-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан (1), 9-гидрокси-1-метил-5-фенил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан (2), а также известный ранее 9-гидрокси-1,5-дифенил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан (3) [4].



Реакцией Манниха из этилбензилкетона и уротропина в среде бутанола в присутствии уксусной кислоты нами получен диазаадамтан **4**, который далее действием хлористого ацетила превращен в диацетильное производное **5**. Кислотным гидролизом, затем обработкой щелочью последнего синтезирован 1-метил-5-фенил-9-оксо-3,7-дизабацикло/3.3.1/нонан (**1**). Восстановлением кетогруппы соединения **1** боргидридом натрия в изопропиловом спирте синтезирован бициклононан **2** (схема 1).

Схема 1



Кипячением синтезированных бициклононанов **1-3** в этаноле с различными альдегидами и кетонами (ароматическими, гетероциклическими) получены конденсированные производные 1,3-дизаадамтанов (схемы 2 и 3).

Схема 2

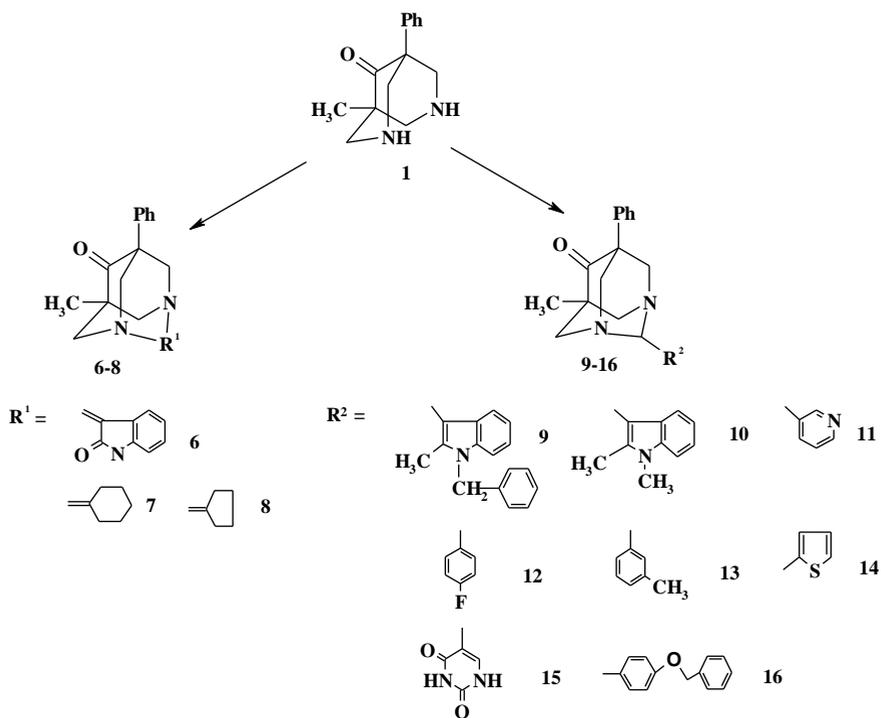
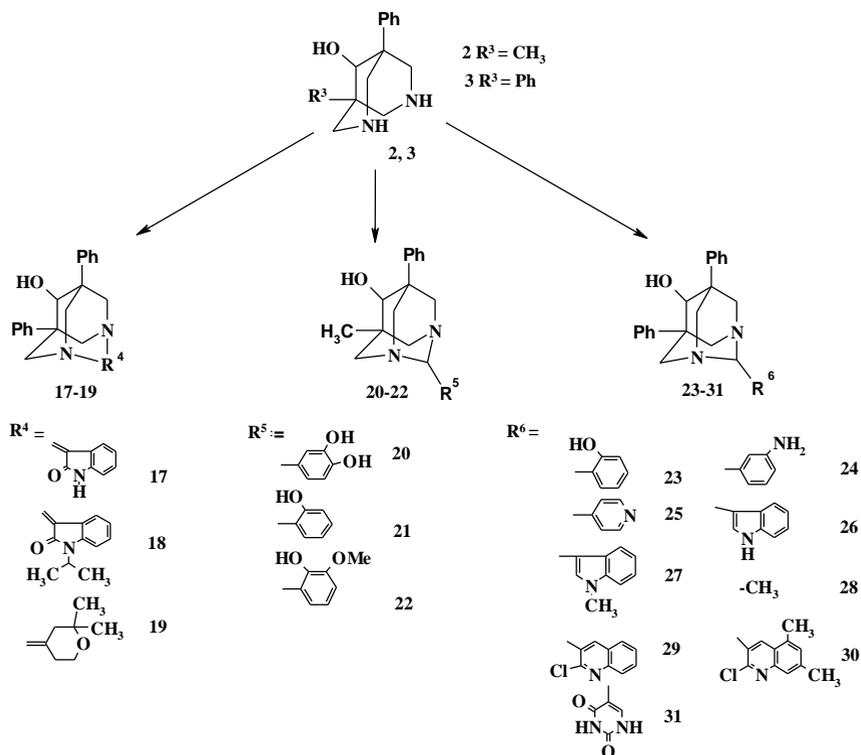


Схема 3



Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H спектров.

Антибактериальную активность синтезированных соединений изучали по методу "диффузии в агаре" [5] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В экспериментах использовали грамположительные стафилакокки (*Staphilacoccus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858 *E. Coli* 0.55). В качестве положительного контроля использован лекарственный препарат фуразолидон ($d = 24\text{-}25$ мм) [6].

Исследование антибактериальной активности синтезированных соединений показало, что только соединения **26,28** с дифенильными заместителями в 5-ом и 7-ом положениях диазаадамантаного кольца проявляют слабую активность в отношении грамотрицательных палочек ($d = 13\text{-}14$ мм). В отличие от соединений с дифенильными заместителями, соединения **12,14,15** с метильным и фенильным заместителями оказывают слабую активность в отношении всех использованных микроорганизмов ($d = 14\text{-}15$ мм).

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 DMCO-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). Температуры плавления определены на приборе "Voetius".

5-Метил-7-фенил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (4). Смесь 1.48 г (10 ммоль) этилбензилкетона, 1.06 г (7.6 ммоль) уротропина, 25 мл бутанола и 10 мл уксусной кислоты кипятят 2 ч. Затем отгоняют бутанол, остаток экстрагируют бензолом. После отгонки бензола образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывают из смеси этанол-гексан, 2:1. Выход 60%, R_f 0.48 (А), т.пл. 158-160°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (аром.), 1710 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.84 с (3H, CH_3); 2.69 с (2H), 2.90 уш.д. (4H, $J = 12.9$), 3.17 м (4H, $2\times\text{CH}_2$); 7.10-7.25 м (5H, H-аром.). Найдено, %: С 74.70; Н 7.60; N 11.35. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 74.38; Н 7.44; N 11.57.

1-Метил-5-фенил-9-оксо-3,7-диазаацетилдиазабицикло[3.3.1]нонан (5). К раствору 2.42 г (10 ммоль) 5-метил-7-фенил-6-оксо-1,3-диазаадамантана **4** в смеси 30 мл бензола и 10 мл воды при перемешивании, при комнатной температуре по каплям добавляют 1.92 г (25 ммоль) ацетилхлорида. Бензольный слой отделяют, промывают водой, сушат над MgSO_4 и отгоняют. Остаток перекристаллизовывают из ацетона. Выход 96%, R_f 0.61 (А) т.пл. 204-205°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (аром.), 1680 ($\text{N}-\text{C}=\text{O}$), 1710 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.06 с (3H, CH_3); 2.08 с (3H, COCH_3);

2.10 с (3H, COCH₃); 2.92 дд (1H, $J = 13.5, J = 2.4$), 3.30 дд (1H, $J = 13.3, J = 2.6$), 3.42 дд (1H, $J = 13.3, J = 2.6$), 3.86 дд (1H, $J = 13.3, J = 2.8$), 4.21 дд (1H, $J = 13.3, J = 2.8$), 4.33 дд (1H, $J = 13.3, J = 2.8$), 5.02 дд (1H, $J = 13.5, J = 2.8$), 5.35 дд (1H, $J = 13.3, J = 2.8, \text{CH}_2$); 7.26-7.39 м (5H, H-аром.). Найдено, %: С 69.11; Н 7.22; N 8.70. C₁₈H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: С 68.78; Н 7.00; N 8.91.

1-Метил-5-фенил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (1). 1.57 г (5 ммоль) диацетила **5** и 25 мл 4N HCl кипятят 7 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают малым количеством ледяной воды, сушат и перекристаллизовывают гексаном. Выход 69%, R_f 0.38 (Б), т.пл. 81-82°C. ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1620 (аром.), 1730 (C=O), 3310 (NH). Спектр ЯМР ¹H, $\delta, \text{м.д.}, \Gamma\text{ц}$: 0.82 с (3H, CH₃); 2.99 уш.д (2H, $J = 12.8, \text{CH}_2$); 3.3 уш.с (2H, NH); 3.40 с (4H, 2×CH₂); 3.65 с (2H, CH₂); 7.15-7.35 м (5H, H-аром.). Найдено, %: С 73.30; Н 7.64; N 12.35. C₁₄H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 73.04; Н 7.82; N 12.17.

9-Гидрокси-1-метил-5-фенил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (2). К раствору 2.42 г (10 ммоль) бициклононана **1** в 50 мл изопропанола, порциями добавляют 1.9 г (50 ммоль) NaBH₄. Реакционную смесь кипятят 10 ч. После разложения комплекса водой и отгонки изопропанола остаток перекристаллизовывают из смеси бензол-изопропанол, 2:1. Выход 75%, R_f 0.30 (Б), т.пл. 183-84°C. ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1618 (аром.), 3310 (NH), 3650 (OH). Спектр ЯМР ¹H, $\delta, \text{м.д.}, \Gamma\text{ц}$: 0.78 с (3H, CH₃); 2.72 уш.д (2H, $J = 13.7, \text{NCH}_2$); 3.01-3.12 м (6H, 3×CH₂); 3.25 д (1H, $J = 4.8, \text{CHON}$); 3.38 д (1H, $J = 4.7, \text{OH}$); 3.82 уш.с (2H, NH); 7.08-7.39 м (5H, H-аром.). Найдено, %: С 72.65; Н 8.40; N 12.30. C₁₄H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 72.41; Н 8.61; N 12.06.

Общая методика получения 5,7-дифенил- и 5-метил-7-фенил-2-замещенных 1,3-диазаадамантанов (6-31). К спиртовому раствору 5 ммоль соответствующего 1,5-дифенил- или (метилфенил-)-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонана прибавляют 5 ммоль соответствующего альдегида или кетона. Реакционную смесь кипятят до окончания реакции 5-10 ч, затем охлаждают, осадок фильтруют, промывают холодным этанолом, водой, сушат и перекристаллизовывают.

5-Метил-7-фенил-6-оксо-2-спиро-(2'-оксо-3'-индолил)-1,3-диазаадамантан (6). Выход 75%, R_f 0.77 (Б), т.пл. 192-193°C. (гексан). ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1620 (аром.), 1675 (C=O), 1710 (C=O), 3307 (NH). Спектр ЯМР ¹H, $\delta, \text{м.д.}, \Gamma\text{ц}$: 1.07 с (3H, CH₃); 3.01 д (2H, $J = 14.1, \text{CH}_2$); 3.25 д (2H, $J = 13.0, \text{CH}_2$); 4.24 дд (2H, $J = 14.1, J = 3.0, \text{CH}_2$); 5.08 дд (2H, $J = 13.0, J = 3.0, \text{CH}_2$); 6.94 уш.д (1H, $J = 7.7, \text{C}_6\text{H}_4$); 7.00 уш.т (1H, $J = 7.7, \text{C}_6\text{H}_4$); 7.20-7.38 м (6H, C₆H₅ и C₆H₄); 7.81 уш.д (1H, $J = 7.7, \text{C}_6\text{H}_4$); 10.80 с (1H, NH). Найдено, %: С 73.67; Н 6.02; N 7.71. C₂₂H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: С 73.53; Н 5.84; N 7.99.

5-Метил-7-фенил-6-оксо-2-спироциклогексил-1,3-диазаадамантан (7). Выход 83%, R_f 0.41 (Б), т.пл. 121-123°C (гексан). ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1620

(аром.), 1685 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.86 с (3H, CH_3); 1.41-1.62 м (6H, CH_2 цикл); 1.95-2.18 м (4H, CH_2 цикл); 2.85 уш.д (2H, $J = 12.9$, CH_2); 3.25 дд (2H, $J = 14.1$, $J = 3.0$, CH_2); 3.7 дд (2H, $J = 13.0$, $J = 3.0$, CH_2); 3.98 дд (2H, $J = 12.8$, $J = 2.8$, CH_2); 7.10-7.28 м (5H, H-аром.). Найдено, %: C 77.25; H 8.60; N 9.28. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 77.41; H 8.38; N 9.03.

5-Метил-7-фенил-6-оксо-2-спироциклопентил-1,3-диазаадамтан (8).

Выход 85%, R_f 0.37 (Б), т.пл.115-116°C (гексан). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1620 (аром), 1690 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.85 с (3H, CH_3); 2.65 уш.с (4H, 2 CH_2 цикл); 2.02-2.15 м (4H, 2 CH_2 цикл); 3.00 уш.д (2H, $J = 5.6$, CH_2); 3.39 уш.д (2H, $J = 12.8$), 3.60 уш.д (2H, $J = 12.8$) и 3.85 уш.д (2H, $J = 12.6$, 3 $\times\text{CH}_2$); 7.15-7.38 м (5H, H-аром.). Найдено, %: C 77.28; H 8.30; N 12.50. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 77.02; H 8.10; N 12.28.

5-Метил-7-фенил-6-оксо-2-(2'-метил-1'-бензил-3'-индолил)-1,3-диазаадамтан (9). Выход 75%, R_f 0.82 (С), т.пл.234-235°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1610 (аром.), 1675 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.74 с (3H, CH_3); 2.57 с (3H, CH_3); 3.00 уш.д (2H, $J = 12.8$), 3.53 уш.д (2H, $J = 12.8$) и 3.83-3.98 м (4H, 4 $\times\text{CH}_2$); 5.39 с (2H, CH_2Ph); 5.52 с (1H, NCH); 6.90-7.04 м (4H), 7.16-7.29 м (7H), 7.33-7.40 м (2H) и 8.07 уш.д (1H, $J = 7.9$, H-аром.). Найдено, %: C 80.38; H 7.15; N 9.60. $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 80.17; H 6.90; N 9.35.

5-Метил-7-фенил-6-оксо-2-(1'2'-диметил-3'-индолил)-1,3-диазаадамтан (10). Выход 78%, R_f 0.81 (С), т.пл.180-181°C (из ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (аром.), 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.74 с (1.5H) и 0.98 с (1.5H, CH_3); 2.61 с (3H, CH_3); 3.39-3.55 м (3H, CH_3); 3.58-3.99 м (8H, 4 $\times\text{CH}_2$); 5.42 с (1H, NCHN); 6.82-7.40 м (8H, H-аром.); 8.07 уш.д (1H, $J = 7.9$ CH, H-аром.). Найдено, %: C 77.42; H 7.51; N 10.98. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 77.21; H 7.23; N 11.2.

5-Метил-7-фенил-6-оксо-2-(3'-пиридил)-1,3-диазаадамтан (11). Выход 73%, R_f 0.75 (В), т.пл.173-174°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1592 (аром.), 1710 (C=O), 1480 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.98 с (3H, CH_3); 3.43 уш.д (2H, $J = 12.6$), 3.48 уш.с (4H) и 3.63 уш.д (2H, $J = 12.6$, 4 $\times\text{CH}_2$); 5.32 уш.д (1H, $J = 7.9$, H-пиридин); 6.99-7.04 м (2H) и 7.12-7.26 м (3H, H-аром.); 7.30 ддд (1H, $J = 7.9$, $J = 4.7$, $J = 1.0$, H-пиридин); 7.91 уш.д (1H, $J = 7.9$ H-пиридин); 8.44 уш.д (1H, $J = 7.9$, H-пиридин); 8.77 уш.с (1H, H-пиридин). Найдено, %: C 75.00; H 7.35; N 13.31. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 74.76; H 7.16; N 13.08.

5-Метил-7-фенил-6-оксо-2-(4'-фторфенил)-1,3-диазаадамтан (12). Выход 82%, R_f 0.76 (В), т.пл.120-121°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1590 (аром.), 1696 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., 0.48 с (1.4H) и 0.52 с (1.6H, CH_3); 2.81-3.02 м (2H, CH_2); 3.2-3.6 м (4H, 2 $\times\text{CH}_2$); 3.82 с (2H, CH_2); 5.2 с (1H, NCHN); 6.99-7.4 м (7H, H-аром.) и 7.61-7.77 м (2H, H-аром.). Найдено, %: C 74.65; H 6.40; N 8.18. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 74.78; H 6.52; N 8.53.

5-Метил-7-фенил-6-оксо-2-(3'-метилфенил)-1,3-диазаадамтан (13). Выход 75%, R_f 0.60 (A), т.пл.138-139°C (гексан). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1630 (аром.), 1686 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.98 с (3H, CH₃); 2.38 с (3H, CH₃); 3.38-3.48 м (4H, 2CH₂); 3.55-3.62 м (4H, 2×CH₂); 5.18 с (1H, CH); 6.98-7.46 м (9H, H-аром.). Найдено, %: C 79.43; H 7.62; N 8.57. C₂₂H₂₄N₂O. Вычислено, %: C 79.22; H 7.51; N 8.40.

5-Метил-7-фенил-6-оксо-2-(тиофен-2-ил)-1,3-диазаадамтан (14). Выход 65%, R_f 0.58 (B), т.пл.181-182°C (гексан). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (аром.), 1710 (C=O), 3125 (тиофен). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\zeta$: 0.77 с (1.2H) и 0.95 с (1.8H, CH₃); 2.99 уш.д (1H, $J = 13.0$), 3.34 уш.д (1H, $J = 12.7$), 3.45 уш.д (1H, $J = 12.9$), 3.52-3.64 м (2H) и 3.74-3.90 м (3H, 4×CH₂); 5.36 с (0.4H) и 5.37 с (0.6H, NCHN); 6.96 дд (1H, $J = 5.1$, $J = 3.6$, H-тиофен); 7.00-7.38 м (7H, H-аром.). Найдено, %: C 70.60; H 6.30; N 8.45. C₁₉H₂₀N₂OS. Вычислено, %: C 70.39; H 6.17; N 8.64.

5-Метил-7-фенил-6-оксо-2-(2'-метилурацил)-1,3-диазаадамтан (15). Выход 64%, R_f 0.57 (A), т.пл.168-169°C (этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (аром.), 1697 (C=O), 1715 (C=O), 3414 (NH), 3565 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.81 с (3H, CH₃); 2.08 с (3H, CH₃); 2.81-3.02 м (3H) и 3.61-3.80 м (5H, 4×CH₂); 4.98 с (1H, NCHN); 7.15-7.38 м (5H, H-аром.); 10.58 уш.с (1H, NH); 10.76 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 64.70; H 6.15; N 16.01. C₂₀H₂₂N₄O₃. Вычислено, %: C 64.38; H 5.94; N 15.86.

5-Метил-7-фенил-6-оксо-2-(4'-феноксibenзил)-1,3-диазаадамтан (16). Выход 85%, R_f 0.81 (A), т.пл.138-139°C (этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (аром.), 1710 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.72 с (1.5H) и 0.96 с (1.5H, CH₃); 2.90-2.95 м (1H), 3.30-3.43 м (3H), 3.54-3.62 м (2H) и 3.83 с (2H, 4×CH₂); 5.04 с (1H) и 5.09 с (1H, OCH₂); 5.15 с (0.5H) и 5.16 с (0.5H, NCHN); 6.90-7.03 м (3H), 7.12-7.45 м (9H) и 7.48-7.56 м (2H, H-аром.). Найдено, %: C 78.81; H 6.57; N 7.02. C₂₈H₂₈N₂O₂. Вычислено, %: C 79.02; H 6.34; N 6.82.

6-Гидрокси-5,7-дифенил-2-спиро-(2'-оксо-3'-индолил)-1,3-диазаадамтан (17). Выход 68%, R_f 0.81 (C), т.пл. 233-234°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1612 (аром), 1722 (C=O), 3652 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\zeta$: 2.98 дд (1H, $J = 13.5$, $J = 2.4$), 3.32 уш. д (1H, $J = 14.3$), 3.45 дд (1H, $J = 13.1$, $J = 2.4$), 3.79 дд (1H, $J = 13.8$, $J = 1.8$), 4.04 дд (1H, $J = 14.1$, $J = 2.3$), 4.20 уш.д (1H, $J = 14.1$), 4.64 дд (1H, $J = 13.5$, $J = 2.3$) и 4.78 уш.д (1H, $J = 13.2$, 4×CH₂); 4.25 д (1H, $J = 5.5$) и 4.46 уш.д (1H, $J = 5.5$, CHOH); 6.84-6.91 м (2H), 7.14-7.51 м (11H) и 7.56 уш.д (1H, $J = 7.7$, H-аром.); 10.61 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 76.82; H 6.05; N 9.81. C₂₇H₂₅N₃O₃. Вычислено, %: C 76.59; H 5.91; N 9.92.

6-Гидрокси-5,7-дифенил-2-спиро-(1'-изопропил-2'-оксо-3'-индолил)-1,3-диазаадамтан (18). Выход 65%, R_f 0.87 (C), т.пл. 211-212°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (аром.), 1722 (C=O), 3651 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\zeta$: 1.53 д (6H, $J = 7.0$, 2×CH₃); 2.95 дд (1H, $J = 13.8$, $J = 2.2$), 3.32 уш.д (1H, $J = 14.4$), 3.43 дд (1H, $J = 13.2$, $J = 2.2$), 3.78 уш.д (1H, $J =$

13.9), 4.05 дд (1H, $J = 14.2$, $J = 2.2$), 4.21 уш.д (1H, $J = 13.9$), 4.65 уш.д (1H, $J = 13.5$, $J = 2.1$) и 4.79 уш.д (1H, $J = 13.1$, $4 \times \text{CH}_2$); 4.30 д (1H, $J = 5.5$) и 4.47 уш.д (1H, $J = 5.5$, CHOH); 4.59 сп (1H, $J = 7.0$, NCH); 6.94 уш.т (1H, $J = 7.7$), 7.07 уш.д (1H, $J = 7.9$), 7.13-7.19 м (1H), 7.21-7.45 м (8H), 7.48-7.53 м (2H) и 7.66 д (1H, $J = 7.8$, H-аром.). Найдено, %: С 77.23; Н 6.90; N 9.21. $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 77.41; Н 6.66; N 9.03.

6-Гидрокси-5,7-дифенил-2-спиро-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)-1,3-диазаадамтан (19). Выход 75%, R_f 0.70 (А), т.пл. 208-209°C (гексан). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1095 (С-О-С), 1598 (аром.), 1710 (С=О), 3560 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 1.22 с (3H, CH_3); 1.27 с (3H, CH_3); 1.91 с (2H, CH_2); 1.96-2.02 м (2H, CH_2); 3.11-3.20 м (2H) и 3.48-3.67 м (8H, $5 \times \text{CH}_2$); 4.06 д (1H, $J = 5.4$) и 4.20 уш.д (1H, $J = 5.4$, CHOH); 7.11-7.19 м (2H) и 7.21-7.34 м (8H, H-аром.). Найдено, %: С 77.53; Н 8.12; N 6.68. $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 77.27; Н 7.92; N 6.93.

6-Гидрокси-5-метил-7-фенил-2-(3',4'-дигидроксифенил)-1,3-диазаадамтан (20). Выход 65%, R_f 0.63 (А), т.пл. 289-290°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1602 (аром.), 3233 (ОН), 3368 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 0.54 с (2.4H) и 0.76 с (0.6H, CH_3); 2.54-2.90 м (2H), 2.94-3.27 м (3H), 3.33-3.52 м (2H) и 3.87 дд (1H, $J = 12.7$, $J = 2.7$, $4 \times \text{CH}_2$); 3.75 д (0.2H) и 3.77 д (0.8H, $J = 5.0$, CH); 4.26 д (0.2H) и 4.28 д (0.8H, $J = 5.0$, CHOH); 4.73 с (0.2H) и 4.76 с (0.8H, NCHN); 6.63 д (0.2H, $J = 5.8$) и 6.67 д (0.8H, $J = 8.2$, C_6H_3); 6.78 дд (0.2H) и 6.80 дд (0.8H, $J = 8.2$, $J = 2.0$, C_6H_3); 6.95 д (0.2H, $J = 5.8$) и 6.96 д (0.8H, $J = 2.0$, C_6H_3); 7.03-7.35 м (5H, H-аром.); 8.17 уш.с (1H, ОН); 8.22 уш.с (1H, ОН). Найдено, %: С 72.01; Н 6.66; N 8.15. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.79; Н 6.83; N 7.97.

6-Гидрокси-5-метил-7-фенил-2-(2'-гидроксифенил)-1,3-диазаадамтан (21). Выход 78%, R_f 0.78 (В), т.пл. 102-103°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1585 (аром.), 3150 (ОН), 3543 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 0.61 с (1.2H) и 0.8 с (1.8H, CH_3); 2.78 ддд (1H, $J = 12.8$, $J = 12.8$, $J = 12.6$, CHOH); 3.16-3.96 м (8H, $4 \times \text{CH}_2$); 4.66 д (1H, $J = 5.0$, CHOH); 5.08 д (1H, $J = 5.2$, NCHN); 6.60-7.41 м (9H, H-аром.); 11.59 с (1H, ОН). Найдено, %: С 75.52; Н 6.73; N 8.21. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 75.22; Н 6.86; N 8.35.

6-Гидрокси-5-метил-7-фенил-2-(2'-гидрокси-3'-метоксифенил)-1,3-диазаадамтан (22). Выход 78%, R_f 0.75 (А), т.пл. 130-131°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1589 (аром.), 3150 (ОН), 3543 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 0.62 с (1.8H) и 0.82 с (1.2H, CH_3); 2.65-2.81 м (1.5H) и 3.25-3.38 м (1.5H, OCH_3); 3.15-3.22 м (2H) и 3.41-3.62 м (2H, $2 \times \text{CH}_2$); 3.71 с (1H, CHOH); 3.88-4.02 м (4H, $2 \times \text{CH}_2$); 4.61 д (1H, $J = 5.6$, CHOH); 5.15 д (1H, $J = 5.4$, NCHN); 6.02-6.80 м (2H, H-аром.); 6.81-6.90 м (1H, H-аром.); 7.28-7.38 м (5H, H-аром.); 11.71 с (1H, ОН). Найдено, %: С 72.23; Н 6.84; N 7.65. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 72.52; Н 6.59; N 7.71.

6-Гидрокси-5,7-дифенил-2-(2'-гидроксифенил)-1,3-диазаадамтан (23). Выход 81%, R_f 0.76 (А), т.пл. 173-174°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1586 (аром.), 3543 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 3.21-3.41 м (3H) и 3.62-3.80

м (3H, 3×CH₂); 3.45 д (1H, *J* = 5.6, СНОН); 4.15 д (1H, *J* = 5.8, СНОН); 4.28 д (1H, *J* = 5.5) и 4.43 д (1H, *J* = 5.6, СH₂); 5.21 с (1H, NCHN); 6.61-6.79 м (2H, H-аром.); 7.08-7.24 м (7H, H-аром.); 7.25-7.42 м (5H, H-аром.); 11.42 с (1H, OH). Найдено, %: С 78.24; Н 7.27; N 7.30. С₂₆H₂₆N₂O₂. Вычислено, %: С 78.00; Н 7.00; N 7.11.

6-Гидрокси-5,7-дифенил-2-(3'-аминофенил)-1,3-диазаадамантан (24). Выход 78%, *R_f* 0.71 (А), т.пл. 238-239°С (гексан). ИК-спектр, *v*, см⁻¹: 1622 (аром.), 3377 (NH₂), 3488 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.10-3.26 м (2H), 3.27-3.41 м (2H), 3.46-3.64 м (2H) и 4.04 дд (1H, *J* = 12.4, *J* = 2.8, 4×СH₂); 4.03 д (1H, *J* = 5.6) и 4.42 уш.д (1H, *J* = 5.6, СНОН); 4.43 уш.с (2H, NH₂); 4.88 с (1H, NCHN); 6.43 уш.д (1H, *J* = 7.7), 6.82 уш.д (1H, *J* = 7.7), 6.90 уш.с (1H), 6.98 т (1H, *J* = 7.7), 7.05-7.12 м (1H), 7.14-7.25 м (5H), 7.28-7.35 м (2H) и 7.38-7.43 м (2H, H-аром.). Найдено, %: С 76.53; Н 6.33; N 10.71. С₂₆H₂₇N₃O. Вычислено, %: С 76.28; Н 6.11; N 10.51.

6-Гидрокси-5,7-дифенил-2-(4'-пиридил)-1,3-диазаадамантан (25). Выход 82%, *R_f* 0.71 (А), т.пл. 261-262°С (гексан). ИК-спектр, *v*, см⁻¹: 1602 (аром.), 3177 (С=N), 3417 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.03 уш.д (1H, *J* = 13.6), 3.12 уш.д (1H, *J* = 13.1), 3.23 уш.д (1H, *J* = 13.6), 3.40 уш.д (1H, *J* = 13.2), 3.52 уш.д (1H, *J* = 12.8), 3.59-3.68 м (2H) и 4.08 дд (1H, *J* = 12.8, *J* = 2.4, 4×СH₂); 4.19 д (1H, *J* = 5.6) и 4.43 уш.д (1H, *J* = 5.6, СНОН); 4.99 с (1H, NCHN); 7.04-7.24 м (6H), 7.28-7.35 м (2H) и 7.37-7.43 м (2H, H-аром.); 7.54 уш.д (2H, *J* = 5.2) и 8.50 уш.д (2H, *J* = 5.2, H-пиридин). Найдено, %: С 76.60; Н 6.30; N 10.73. С₂₆H₂₅N₃O. Вычислено, %: С 76.28; Н 6.11; N 10.51.

6-Гидрокси-5,7-дифенил-2-(3'-индолил)-1,3-диазаадамантан (26). Выход 75%, *R_f* 0.72 (С), т.пл. 254-255°С (этанол). ИК-спектр, *v*, см⁻¹: 1602 (аром.), 3417 (OH), 3566 (NH_{инд.}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.20 дд (1H, *J* = 13.4, *J* = 2.4), 3.43-3.66 м (6H), 4.07 дд (1H, *J* = 12.8, *J* = 2.8, 4×СH₂); 3.97 д (1H, *J* = 5.4) и 4.44 уш.д (1H, *J* = 5.4, СНОН); 5.25 с (1H, NCHN); 6.88 ддд (1H, *J* = 7.9, *J* = 8.0, *J* = 1.0), 6.98 ддд (1H, *J* = 8.0, *J* = 7.0, *J* = 1.2), 7.01-7.09 м (1H), 7.14-7.22 м (6H), 7.26-7.36 м (3H), 7.40-7.45 м (2H) и 7.94 уш.д (1H, *J* = 8.0, H-аром.); 10.66 уш.д (1H, *J* = 2.3, NH). Найдено, %: С 80.00; Н 6.66; N 10.23. С₂₈H₂₇N₃O. Вычислено, %: С 79.80; Н 6.41; N 9.97.

6-Гидрокси-5,7-дифенил-2-(1'-метил-3'-индолил)-1,3-диазаадамантан (27). Выход 75%, *R_f* 0.72 (С), т.пл. 224-225°С (этанол). ИК-спектр, *v*, см⁻¹: 1602 (аром.), 3417 (NH), 3566 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.22 дд (1H, *J* = 13.4, *J* = 2.4), 3.42-3.67 м (6H) и 4.07 дд (1H, *J* = 12.8, *J* = 2.5, 4×СH₂); 3.80 с (3H, СH₃); 3.99 д (1H, *J* = 5.5) и 4.44 уш.д (1H, *J* = 5.5, СНОН); 5.24 с (1H, NCHN); 6.93 ддд (1H, *J* = 8.2, *J* = 7.0, *J* = 1.0), 7.02-7.10 м (2H), 7.12-7.24 м (7H), 7.29-7.37 м (2H), 7.39-7.45 м (2H) и 7.97 уш.д (1H, *J* = 8.0, H-аром.). Найдено, %: С 79.82; Н 6.69; N 9.90. С₂₉H₂₉N₃O. Вычислено, %: С 80.06; Н 6.75; N 9.65.

6-Гидрокси-5,7-дифенил-2-метил-1,3-диазаадамантан (28). Выход 72%, *R_f* 0.34 (В), т.пл. 175-176°С (гексан). ИК-спектр, *v*, см⁻¹: 1598 (аром.), 3177 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.38 с (3H, СH₃); 3.02-3.58 м (7H) и 3.85 д (1H, *J* = 5.6, 4×СH₂); 3.95 д (1H, *J* = 5.4) и 4.05 д (1H, *J* = 5.4, СНОН);

4.35 с (1H, NCHN); 7.15-7.40 м (10H, H-аром.). Найдено, %: С 77.80; Н 7.92; N 9.35. $C_{20}H_{24}N_2O$. Вычислено, %: С 77.92; Н 7.79; N 9.09.

6-Гидрокси-5,7-дифенил-2-(2'-хлор-3'-хинолил)-1,3-диазаадамантан (29). Выход 73%, R_f 0.76 (С), т.пл. 260-261°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1596 (аром.), 3553 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.21-3.33 м (2H), 3.39 дд (1H, $J = 13.5$, $J = 2.7$), 3.54 дд (1H, $J = 13.2$, $J = 2.0$), 3.62-3.72 м (2H), 3.76 дд (1H, $J = 13.2$, $J = 2.7$) и 4.10 дд (1H, $J = 12.8$, $J = 2.6$, $4 \times CH_2$); 4.24 д (1H, $J = 5.6$) и 4.47 уш.д (1H, $J = 5.6$, СНОН); 5.18 с (1H, NCHN); 7.06-7.12 м (1H), 7.16-7.28 м (5H), 7.30-7.36 м (2H), 7.41-7.46 м (2H), 7.54 ддд (1H, $J = 8.0$, $J = 6.9$, $J = 1.2$), 7.70 ддд (1H, $J = 8.4$, $J = 6.9$, $J = 1.4$), 7.88-7.97 м (2H) и 8.48 с (1H, H-аром.). Найдено, %: С 74.68; Н 5.84; N 9.21. $C_{29}H_{26}N_3OCl$. Вычислено, %: С 74.43; Н 5.56; N 8.98.

6-Гидрокси-5,7-дифенил-2-(2'-хлор-6'8'-диметил-3'-хинолил)-1,3-диазаадамантан (30). Выход 71%, R_f 0.61 (С), т.пл. 210-211°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1596 (аром.), 3535 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.47 с (3H, CH_3); 2.68 с (3H, CH_3); 3.20-3.31 м (2H), 3.37 дд (1H, $J = 13.8$, $J = 2.5$), 3.53 дд (1H, $J = 13.3$, $J = 2.2$), 3.61-3.78 м (3H), 4.10 дд (1H, $J = 12.8$, $J = 2.7$, $4 \times CH_2$); 4.23 д (1H, $J = 5.6$) и 4.46 д (1H, $J = 5.6$, СНОН); 5.16 с (1H, NCHN); 7.06-7.12 м (1H), 7.16-7.27 м (5H), 7.30-7.37 м (3H), 7.41-7.45 м (2H), 7.50 уш.с (1H) и 8.32 с (1H, H-аром.). Найдено, %: С 75.31; Н 6.40; N 8.75. $C_{31}H_{30}N_3OCl$. Вычислено, %: С 75.07; Н 6.15; N 8.48.

6-Гидрокси-5,7-дифенил-2-(5'-урацил)-1,3-диазаадамантан (31). Выход 65%, R_f 0.38 (А), т.пл. 320°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1598 (аром.), 1678 (C=O), 1712 (C=O), 3161 (NH), 3338 (NH), 3548 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.12 дд (1H, $J = 13.8$, $J = 2.1$), 3.21 уш.д (1H, $J = 13.2$), 3.28-3.37 м (2H), 3.48 уш.д (1H, $J = 12.8$), 3.59 дд (1H, $J = 13.2$, $J = 2.5$), 3.69 дд (1H, $J = 13.2$, $J = 2.5$) и 3.99 дд (1H, $J = 13.0$, $J = 2.6$, $4 \times CH_2$); 4.32 д (1H, $J = 5.7$, СH); 4.44 уш.д (1H, $J = 5.7$, ОН); 4.78 уш.с (1H, NCHN); 5.63 т (1H, $J = 1.6$, =СH); 7.11-7.40 м (10H, H-аром.); 8.93 ш.с (1H, NH); 10.82 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 67.62; Н 6.40; N 14.52. $C_{22}H_{24}N_4O_3$. Вычислено, %: С 67.34; Н 6.12; N 14.28.

ԵՐԿՐՈՐԴ ԴԻՐՔՈՒՄ ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ 5,7-ԴԻՖԵՆԻԼ-ԵՎ 5-ՄԵԹԻԼ-7-ՖԵՆԻԼ-1,3-ԴԻԱԶԱԴԱՄԱՆՏԱՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ և ՆԱԿԱՄԱՆԻԷԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՄՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ք. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ա. Դ. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Գ. Ս. ՍԱՆԱԿՅԱՆ, Մ. Վ. ԳԱՍՏՅԱՆ, Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ա. Գ. ԱՌԱՔԵԼՅԱՆ և Ս. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

1,5-Դիֆենիլ-9-Հիդրօքսի-, 1-մեթիլ-5-ֆենիլ-9-օքսո- և 1-մեթիլ-5-ֆենիլ-9-Հիդրօքսի-սի-3,7-դիազապրիմիդին/3.3.1/նոնանների և տարբեր պրիմիդինների ու կետոնների կոնդենսմամբ սինթեզվել են մի շարք 2-տեղակալված 1,3-դիազաադամանտաններ: Ստացված միացությունների հակամանրէային ակտիվության ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ սինթեզված միացությունները ցուցաբերում են միջին կամ թույլ հակամանրէային ակտիվություն:

**SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY
OF 2-SUBSTITUTED 5,7-DIPHENYL- AND 5-METHYL-7-PHENYL-1,3-
DIAZAADAMANTANES**

**K. A. GEVORKYAN, A. D. HARUTYUNYAN, G. S. SAHAKYAN, M. V. GALSTYAN,
R. V. PARONIKYAN, A. G. ARAKELYAN 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: galstyan.mariam91@mail.ru

First synthesized 1-methyl-5-phenyl-6-oxo-3,7-diazaadamantane, which was converted to the acetyl derivative. Hydrolysis by acid and alkaline treatment of the last compound give 1-methyl-5-phenyl-9-oxo-3,7-diazabicyclo/3.3.1/nonane, and by reduction of oxo group was prepared 9-hydroxy derivative of diazabicyclononane. By condensation of 1,5-diphenyl-9-hydroxy-, 1-methyl-5-phenyl-9-oxo- and 1-methyl-5-phenyl-9-hydroxy-3,7-diaza-9-oxo-3,7-diazabicyclo/3.3.1/nonanes with different aldehydes and ketones a series of new 2-substituted-1,3-diazaadamantanes were synthesized. Study of antibacterial activity of synthesized compounds showed that they exhibited a moderate antibacterial activity.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Пат. 2477А Республики Армения, 2011 // Арутюнян Г.Л., Геворгян К.А., Арутюнян А.Д., Гаспарян С.П., Пароникян Р.В., Степанян Г.М.
- [2] Арутюнян Г.Л., Геворгян К.А., Арутюнян А. Д., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Пароникян Г.А. // Хим. ж. Армении, 2014, т.67, №4, с.449.
- [3] Геворгян К.А., Арутюнян Г.Л., Арутюнян А.Д., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Паносян Г.А., Гаспарян С.П. // Хим. ж. Армении, 2015, т.68, №2, с.259.
- [4] *Stefano Chiavarelli e Guido Settims* // *Gazzetta chimica Italiana*, 1958, №88, Fasc XI, 1234.
- [5] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н.Миронова и др., М., Медицина, 2012, с. 509.
- [6] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010, с. 851.