

## СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3,7- ДИАЗАБИЦИКЛО [3.3.1] НОНАНА

**Абдулнаби Н.М.**

Московский государственный университет тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова;

Аль-Мустансирия университета (Ирак, Багдад).

nabihalbidany@yahoo.com

**Сенан И.М.,**

к.х.н., Московский государственный университет тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова.

abramko77@yahoo.com

**Аннотация.** Конденсацией 1-аминоадамантана с параформальдегидом и симметричными дизамещенными кетонами типа  $(RCH_2)_2CO$  получены 1,5-дизамещенные-3,7-ди(1'-адамантил)-3,7-дiazабцикло [3.3.1] нонаны и превращены в гидрохлоридов.

**Ключевые слова:** 1-аминоадамантан, диэтилкетон, дибензилкетон, циклододеканона, параформальдегид, биспидин, 3,7-ди(1'-адамантил)-3,7-дiazабцикло[3.3.1] нонан.

## SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF 3,7- DIAZABICYCLO [3.3.1] NONANE

**Abdulnabi N.M.**

Moscow State University of Fine Chemical Technologies named after M.V. Lomonosov.

Al-Mustansiriya University (Iraq, Baghdad).

**Senan I.M.**

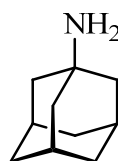
Moscow State University of Fine Chemical Technologies named after M.V. Lomonosov.

**Abstract.** The condensation of 1-adamantylamine with paraformaldehyde and symmetrical disubstituted ketones type  $(RCH_2)_2CO$  obtained 1,5-disubstituted-3,7-di(1'-adamantyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes which was converted into the hydrochlorides.

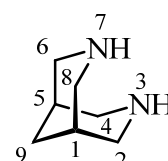
**Keywords:** 1-adamantylamine, diethylketone, dibenzylketone, cyclododecanone paraformaldehyde bispidine, 3,7-di(1'-adamantyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

Известно, что производные адамантана являются веществами широкого спектра биологической активности [1,2], в том числе противовирусной [3,4]. Также производные биспидина обладают разной биологической активностью [5]: анальгетической [6], нейротрофической [7,8], кардиоваскулярной и могут использоваться в качестве сердечно-сосудистых лекарств [9,10].

Синтез веществ, содержащих в своих молекулах два и более фармакофорных фрагмента, может не только расширить их терапевтический эффект, но и привести к появлению у них нового вида активности. Выбор 1-аминоадамантан в качестве исходного амина для этой реакции позволяет сочетать полезные свойства биспидина и адамантана.



1-аминоадамантан



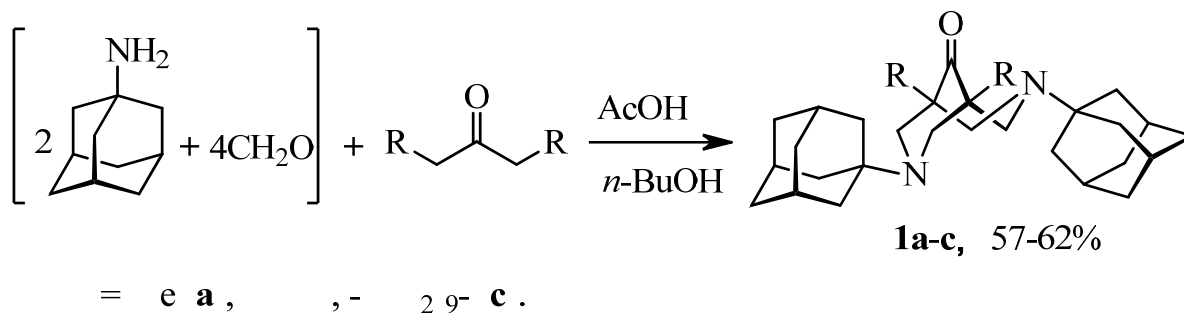
биспидин

Конденсацией 1-аминоадамантана с диэтилкетонем и формальдегидом в кипящем бутаноле в присутствии уксусной кислоты с выходом 60% впервые синтезирован *N,N'*-ди(1'-адамантил)-1,5-диметилбиспидин-9-он **1a**. Аналогичным образом из циклододеканона и дибензилкетон с выходом 62% и 57% получены *N,N'*-ди(1'-адамантил)-1,5-дифенилбиспидин-9-он **1b** и *N,N'*-ди(1'-адамантил)-

*N,N'*-ди(1'-адамантил)-1,5-нонаметиленбиспидин-9-он **1c**.

в спектрах в виде сигналов соответствующей мультиплетности.

### Схема 1

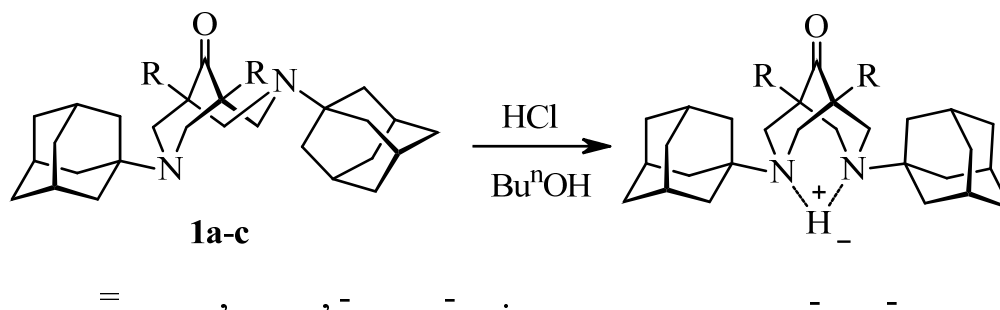


Полученные 3,7-ди(1'-адамантил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны не растворимые в воде, с целью их растворимости в воде превращены в гидрохлоридов.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  биспидин-9-онов наиболее типичны сигналы атома углерода карбонильной группы, наблюдающиеся при 212.2-219.1.

Успешному синтезу 3,7-ди(1'-адамантил)-3,7-

### Схема 2



Строение соединений **1** и **2** подтверждено данными элементного анализа, спектроскопии ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$  и масс-спектрометрии.

В их ИК спектрах в области 1705-1710  $\text{cm}^{-1}$  присутствует интенсивная полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  характеризуются наличием АВ-системы в области 3.50-2.50 м.д., являющейся результатом взаимодействия геминальных протонов при атомах С(2), С(4), С(6) и С(8). Заместители при атомах С(1), С(5), N-3 и N-7 проявляются

диазабицикло[3.3.1]нонанов **1a-c** способствовала модификация реакции Манниха, заключающаяся в том, что синтез проводится в одном реакторе в два этапа. Сначала получают продукт конденсации 1-аминоадаматана с формальдегидом. На втором этапе этот продукт без выделения в том же растворителе конденсируют с кетоном в присутствии уксусной кислоты.

#### Экспериментальная часть

В работе использовали перегнанные растворители и реагенты отечественного производства «х.ч.» и

зарубежного производства диэтилкетон, дипропилкетон, дибутилкетон, дибензилкетон и циклододеканон (Sigma-Aldrich). 1-Аминоадамантан получали подщелачиванием коммерчески доступного гидрохлорида аминоадамантана.

ИК-спектры исследуемых соединений регистрировали на спектрофотометре «Bruker IFSv» в таблетках с KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  растворов веществ в  $\text{CDCl}_3$  записывали на спектрометре «Bruker AM-300» с рабочей частотой 300.13 МГц для  $^1\text{H}$  и 75.47 МГц для  $^{13}\text{C}$ , внутренний стандарт —  $\text{SiMe}_4$ . Масс-спектры электронного удара регистрировали на приборе «MS-30 Kratos» с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизирующих электронов 70 эВ, температуре ионного источника 200 °С. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Пятна проявляли парами йода во влажной камере. Температуры плавления определяли на приборе ПТП-М.

### 1,5-Дизамещенные 3,7-ди(1-адамантил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (1).

**Общая методика:** раствор 3.00 г (20 ммоль) 1-аминоадамантана и 1.20 г (40 ммоль) параформальдегида в 25 мл *n*-BuOH нагревали 2 ч при слабом кипении. К охлажденной реакционной массе прибавили (10 ммоль) кетона типа  $\text{RCH}_2\text{COCH}_2\text{R}$  и 1.50 г (25 ммоль)  $\text{AsOH}$  и нагревали еще 2 ч. После охлаждения реакционную смесь нейтрализовали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  до pH 10, упарили и экстрагировали кипящим толуолом (3×20 мл). Растворитель отогнали, остаток перекристаллизовали из *n*-гептана.

**3,7-ди(1-адамантил)-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (1a).** Выход 2.60 г (60%), кристаллы белого цвета, т.пл. 224—226 °С (из *n*-гептана). Найдено (%): С, 79.86; Н, 10.20; N, 6.48.  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено (%): С, 79.76; Н, 10.16; N, 6.42. ИК-спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1708 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.92 (с, 6 Н, 2  $\text{CH}_3$ ); 1.59, 1.66, 2.06 (м, 30 Н, 2 Ad); 2.60, 3.07 (оба д, 8 Н, 4  $\text{NCH}_2\text{C}$ ,  $J = 10.3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.): 216.38 CO(9), 56.16 (C(2), C(4), C(6), C(8)), 53.83 (3,7-C—N), 46.29 (C(1), C(5)), 39.10 (2

$\text{NC}(\text{CH}_2)_3$  (Ad)), 36.82 (6  $\text{CHCH}_2\text{CH}$  (Ad)), 29.71 (6  $\text{CH}$  (Ad)), 19.00 (1,5- $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  (Iотн (%)): 436  $[\text{M}]^+$  (68), 301 (26), 273 (60), 258 (100), 178 (98), 164 (7), 135 (63).

**3,7-ди(1-адамантил)-1,5-дифенил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (1b).** Выход 1.30 г (65%), кристаллы белого цвета, т.пл. 262—264 °С (из *n*-гептана). Найдено (%): С, 83.52; Н, 8.63; N, 5.00.  $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено (%): С, 83.23; Н, 8.69; N, 5.23. ИК-спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1727 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , м.д., J/Гц): ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.16, 1.68, 2.22 (м, 30 Н, 2 Ad); 2.64, 3.20 (оба д, 8 Н, 4  $\text{NCH}_2\text{C}$ ,  $J = 10.0$ ); 7.35-7.86 (м, 10 Н, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.): 212.17 CO(9), 136.21 C(Ar), 129.13, 128.02, 127.78 CH(Ar), 70.98 (C(2), C(4), C(6), C(8)), 49.09 (3,7-C-N), 46.49 (C(1), C(5)), 38.52 (2  $\text{NC}(\text{CH}_2)_3$  (Ad)), 35.29 (6  $\text{CHCH}_2\text{CH}$  (Ad)), 29.78 (6  $\text{CH}$  (Ad)). Масс-спектр,  $m/z$  (Iотн (%)): 560  $[\text{M}]^+$  (12), 425 (6), 396 (55), 382 (34), 247 (8), 178 (76), 164 (6), 135 (100), 79 (10).

**13,16-ди(1-адамантил)-13,16-дiazатрицикло[9.3.3.1<sup>11</sup>]октадекан-18-он (1c).** Выход 3.10 г (53%), кристаллы белого цвета, т.пл. 232-234 °С (из *n*-гептана). Найдено (%): С, 81.17; Н, 10.67; N, 5.10.  $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено (%): С, 81.15; Н, 10.59; N, 5.26. ИК:  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1704 (C=O). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.88-1.42 (м, 12Н, 6  $\text{CH}_2$ ); 1.62, 1.66, 1.91 (м, 30 Н, 2 Ad); 1.81 (м, 2 Н,  $\text{CH}_2$ ); 2.10(м, 4 Н, 2  $\text{CH}_2$ ); 2.51, 3.23 (оба д, 8 Н, 4  $\text{NCH}_2\text{C}$ ,  $J = 10.3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): ( $\delta$ , м.д.): 219.14 CO(9), 64.28 (C(2), C(4), C(6), C(8)), 54.84 (3,7-C-N), 53.23 (C(1), C(5)), 39.94 (2  $\text{NC}(\text{CH}_2)_3$  (Ad)), 38.32 (6  $\text{CHCH}_2\text{CH}$  (Ad)), 29.92 (6  $\text{CH}$  (Ad)), 52.37, 50.38, 27.08, 25.95, 23.59 (1,5-цикло 9  $\text{CH}_2$ ). Масс-спектр  $m/z$  (Iотн(%)): 532  $[\text{M}]^+$  (8), 397 (4), 369 (10), 354 (40), 257 (6), 219 (1), 178 (98), 164 (42), 135 (100), 108 (20), 94 (38), 57 (18), 43 (22).

### Гидрохлориды 1,5-Дизамещенные 3,7-ди(1-адамантил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]н-онан-9-она (2)

**Общая методика:** к раствору (2 ммоль) биспидинона (1a-c) в 5 мл  $\text{Bu}^n\text{OH}$  при перемешивании прибавили 0.23 г (6 ммоль) соляной кислоты, выпавший осадок отфильтровали и высушили на фильтровальной бумаге и перекристаллизовали из EtOH.

**Гидрохлорид 3,7-ди(1-адамантил)-1,5-димтил-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-9-он (2а).**

Выход 0.78 г (80%) кристаллы белого цвета, т.пл. 238-240 °С (из EtOH). Найдено (%): С, 73.66; Н, 9.59; N, 5.92.  $C_{29}H_{45}ClN_2O$ . Вычислено (%): С, 73.83; Н, 9.22; N, 5.84.

**Гидрохлорид 13,16-ди(1-адамантил)-13,16-дизатрицикло[9.3.3.1<sup>11</sup>]октадекан-18-он (2б)**

Выход 1.20 г (83%) кристаллы белого цвета,

т.пл. 245-247 °С (из EtOH). Найдено (%): С, 75.59; Н, 10.09; N, 4.92.  $C_{29}H_{45}ClN_2O$ . Вычислено (%): С, 75.22; Н, 10.34; N, 4.77.

**Гидрохлорид 3,7-ди(1-адамантил)-1,5-дифенил-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-9-он (2с).**

Выход 0.90 г (76%) кристаллы белого цвета, т.пл. 291-293 °С (из EtOH). Найдено (%): С, 78.43; Н, 8.27; N, 4.69.  $C_{39}H_{49}ClN_2O$ . Вычислено (%): С, 78.65; Н, 7.94; N, 4.29.

**Список литературы**

1. S. M. Smith, J. G. Gums, *Pediatr Drugs*, 2010, 12 (5), 285.
2. J. Rouden, M. C. Lasne, J. Blanchet, J. Baudoux, *Chem. Rev.*, 2014, 114, 712.
3. A. Plas, F. Marchand, A. Eschaliere, Y. Troin, P. Chalard, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 30, 6070.
4. C. Eibl, L. Munoz, I. Tomassoli, C. Stokes, R. L. Papke, D. Gündisch, *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, 21, 7309.
5. C. Eibl, I. Tomassoli, L. Munoz, C. Stokes, R. L. Papke, D. Gündisch, *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, 21, 7283.
6. G. S. Smith, M. D. Thomson, K. D. Berlin, E. M. Holt, B. J. Scherlag, E. Patterson, R. Lazzara, *Eur. J. Med. Chem.* 1990, 25, 1.
7. G. L. Garrison, K. D. Berlin, B. J. Scherlag, R. Lazzara, E. Patterson, T. Fazekas, S. Sangiah, C. L. Chen, F. D. Schubot, D. van der Helm, *J. Med. Chem.* 1996, 39, 2559.
8. U. Schon, J. Antel, R. Bruckner, J. Messinger, *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 318.
9. К. А. Потехин, О. И. Левина, Ю. Т. Стручков, А. М. Светланова, Р. С. Идрисова, В. А. Палюлин, Н. С. Зефиоров, *Журн. Всесоюз. хим. о\_ва им. Д. И. Менделеева*, 1991, 1, 87 [*Mendeleev Chem. J.*, 1991, 1, 87].
10. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallographica A*, 2008, 64, 112.