

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИАЗААДАМАНТАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФЕНИЛИМИДНУЮ ГРУППИРОВКУ В ПОЛОЖЕНИИ 2

© 2023 г. С. Л. Кочаров*, К. А. Геворкян, А. Д. Арутюнян, М. В. Галстян,
Г. А. Паносян, Д. А. Авакимян, Г. М. Степанян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

*e-mail: serlevko@mail.ru

Поступила в редакцию 30.05.2022 г.

После доработки 13.06.2022 г.

Принята к публикации 14.06.2022 г.

Взаимодействием ряда 2,5,7-тризамещенных 6-кето(гидроксид)-1,3-диазаадамантанов, содержащих *n*-аминофенильный заместитель в положении 2, с ангидридами различных дикарбоновых кислот получено 15 новых производных диазаадамантанов с фталимидным и сукцинимидными фрагментами.

Ключевые слова: 2,5,7- тризамещенные 6-кето(гидроксид)-1,3-диазаадамантаны, фталевая и янтарные кислоты, противомикробная активность

DOI: 10.31857/S0514749223050099, **EDN:** DRIRBV

ВВЕДЕНИЕ

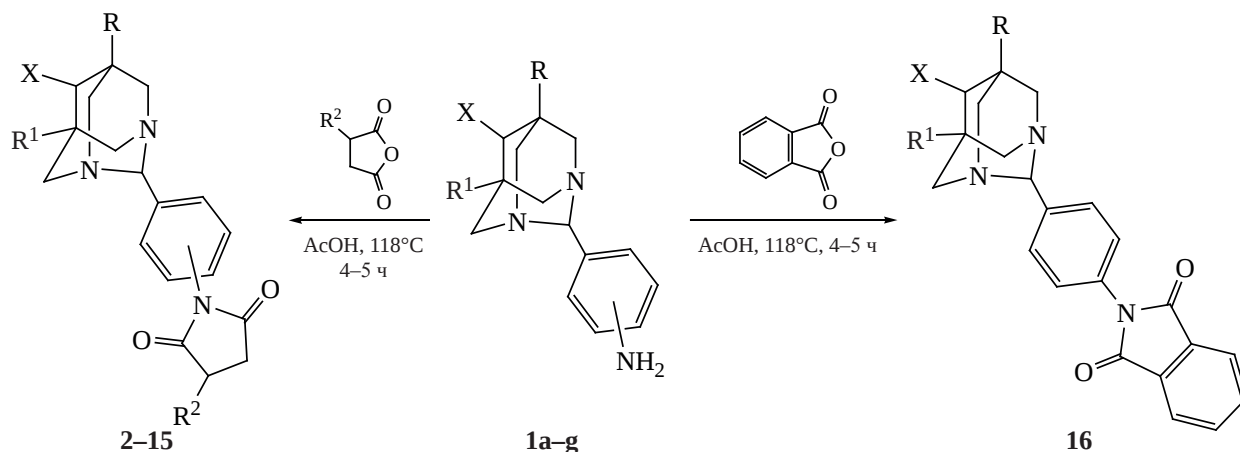
Лекарственные препараты на основе адамантана широко известны в медицинской практике (ремантадин, амантадин, мемантин, глудантан) [1]. Ди- и триазаадамантаны отличаются от адамантана наличием атомов азота в каркасе молекулы и, следовательно, могут проявлять как аналогичные, так и иные биологические свойства. Так, ранее нами синтезированы 6-аминодиаза-, 7-аминотриаза- и 8-аминогетотриазаадамантаны [2], которые взаимодействием с ароматическими и гетероциклическими альдегидами и кетонами были переведены в азометины (основания Шиффа), проявляющие противосудорожную [3] и противомикробную [4] активность. Кроме того, установлено значительное влияние некоторых производных 1,3-диазаадамантана на реакцию обмена между короткими олигонуклеотидами [5–7], в частности, отмечена способность амфифильных производных 1,3-диазаадамантана, содержащих гидрофобные боковые цепи, индуцировать межмолекулярную ассоциацию ДНК [8]. В дальнейшем нами синтезиро-

ваны новые аминопроизводные диазаадамантанов: 5,7-дизамещенные 2-аминофенил-1,3-диазаадамантаны [9], послужившие исходными соединениями для синтеза целевых продуктов в настоящей работе. Поскольку известно, что сукцинимидное кольцо является фармакоформной группой, давно зарекомендовавшей себя в противосудорожной практике (заронтин, фенсуксимид, месуксимид, пуфемид) и продолжающей служить структурным блоком при синтезе новых соединений с противосудорожными свойствами [10–13], соединение 2 фармакофоров идентичного действия в единой структуре было целью настоящего исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из ранее полученных нами аминифенильных аналогов замещенных диазаадамантанов [9] синтезированы их фталимидные и сукцинимидные производные. Для синтеза были использованы дикарбоновые кислоты, предварительно переведенные в ангидриды. Индивидуальность полученных соединений подтверждена хроматографически, а

Схема 1



$R = R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**1a**, **2**), C_3H_7 (**1b**, **3–5**), C_2H_5 (**1c**, **6–9**), CH_3 (**1d**, **g**, **10–13**, **16**); $R, R^1 = \text{CH}_3, \text{C}_3\text{H}_7$ (**1e**, **14**); $\text{CH}_3, \text{C}_4\text{H}_9$ (**1f**, **15**); $R^2 = \text{H}$ (**2**, **3**), C_5H_{10} (**4**, **6**, **13**), C_6H_5 (**7**, **10**, **14**), $n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**8**), $n\text{-i-C}_3\text{H}_7\text{OC}_6\text{H}_4$ (**5**, **11**, **15**), $n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{OC}_6\text{H}_4$ (**9**), $3,4\text{-CH}_2\text{O}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**12**); $X = \text{OH}$ (**2**), $\text{O} =$ (**3–16**).

их строение доказано спектроскопическими методами анализа.

Следует отметить, что в случаях, когда адамантовый фрагмент содержит два разных алкильных заместителя, продукты взаимодействия представляют собой смеси стереоизомеров **14**, **15**, что было показано с помощью ЯМР спектроскопии.

Биологические исследования показали, что большинство исследуемых веществ обладают слабым антибактериальным действием, но в отношении отдельных штаммов микроорганизмов они разнятся. Так, соединения **1–3** активны в отношении всех использованных штаммов, в то время как остальные соединения не проявили активности в опытах со штаммами *Staphylococcus aureus* 209 P и *Escherichiacoli* 0-55, хотя показали слабую активность в опытах со штаммами *Bacillus subtilis* 6633 и *Shigella flexneri* 6858, за исключением соединений **4** и **5**.

Синтез осуществляли по схеме 1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на нагревательном столике РНМК 76/0904 (ГДР) и не подвергали коррекции. ИК спектры записаны на спектрометре FT-IRNEXUS (США) в тонком слое (вазелиновое масло). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Varian Mercury-300 VX (США) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – ТМС.

ТСХ проведена на пластинках с закрепленным тонким слоем силикагеля Silasorb 600 (зернение 5 мкм, Словакия), элюенты гексан–ацетон, 2:1 и 1:1; проявление парами йода и реактивом Эрлиха. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Синтезированные соединения были протестированы на наличие антибактериальной активности методом «диффузии в агаре» [14] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В экспериментах использовали грамположительные (*St. aureus* 209 P, *Bac. subtilis* 6633) и грамотрицательные (*Sh. flexneri* 6858, *E. coli* 0-55) бактерии. Контролем служил лекарственный препарат фуразолидон [15]. Растворы соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в концентрации 5%.

Соединения **1a–g** получены нами ранее [9]. Ангидриды дикарбоновых кислот получали выдерживанием 2.2–3.7 ммоль соответствующих кислот в двойном мольном количестве уксусного ангидрида (0.45–0.75 мл): замещенные янтарные кислоты при 100°C в течение 6 ч; фталевую и незамещенную янтарную кислоты – кипячением 1 ч. Растворы выпаривали в ротаторном испарителе при пониженном давлении. Полученные ангидриды кислот вводили во взаимодействие с аминодиазаадамантанами **1a–g** в мольном соотношении 1.5:1 кипячением в 5–6 мл ледяной уксусной кислоты в течение 4–5 ч. За ходом реакций следили с по-

мощью ТСХ: исчезновение в реакционной среде исходного аминодиазаадамантина (отсутствие окрашивания реактивом Эрлиха) служило признаком завершения реакции. Реакционную смесь выпаривали в вакууме водоструйного насоса. Остаток в виде густого масла растирали в абсолютном эфире и оставляли на ночь в холодильнике. Отделившийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

1-{4-(5,7-Дифенил-6-гидрокси-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-тетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (2) получен из 1.19 г (3 ммоль) аминодиазаадамантина **1a** и 0.53 г янтарной кислоты. Выход 1.2 г (83%), т.пл. 305–306°C (бутанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3487 (ОН), 1774, 1703 (C=O), 1601, 1579, 1508 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.79 с (4H, 2CH₂CO), 3.14 уш.д (1H, NCH₂, *J* 13.4 Гц), 3.24 уш.д (2H, NCH₂, *J* 13.4 Гц), 3.42 уш.д (1H, NCH₂, *J* 13.0 Гц), 3.54 уш.д (1H, NCH₂, *J* 12.8 Гц), 3.59–3.69 м (2H, NCH₂), 4.08 д.д (1H, NCH₂, *J* 12.8, 2.7 Гц), 4.14 д (1H, ОСН, *J* 5.6 Гц), 4.44 уш.д (1H, ОН, *J* 5.6 Гц), 5.04 с (1H, NCH), 7.06–7.12 м (1H), 7.15–7.35 м (9H), 7.39–7.44 м (2H) и 7.69–7.74 м (2H, 14H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 28.0 (CH₂), 36.3 (CH₂), 36.5 (CH₂), 47.1 (C_{четв}), 55.9 (CH₂), 56.2 (CH₂), 64.7 (CH₂), 76.1 (CH), 77.8 (CH), 125.2 (2CH), 125.3 (CH), 125.4 (CH), 125.5 (2CH), 126.1 (2CH), 126.8 (2CH), 127.5 (2CH), 127.6 (2CH), 130.9 (CH), 138.5 (C_{четв}), 143.2 (C_{четв}), 143.4 (C_{четв}), 175.4 (2C=O). Найдено, %: С 75.02; Н 5.93; N 8.54. C₃₀H₂₉N₃O₃. Вычислено, %: С 75.13; Н 6.10; N 8.76. *M* 479.55.

1-{4-(5,7-Дипропил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-тетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (3) получен из 0.98 г (3 ммоль) соединения **1b** и 0.53 г янтарной кислоты. Выход 1.03 г (82%), т.пл. 186–187°C (бутанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1780, 1709 (C=O), 1507 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.82 т (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 0.92–1.01 м (3H, CH₃), 1.05–1.22 м (4H) и 1.26–1.42 м (4H, 2CH₃CH₂CH₂), 2.78 уш.д (2H, CH₂адам, *J* 13.0 Гц), 2.81 с (4H, 2CH₂C=O), 3.17–3.27 м (4H, 2CH₂адам), 3.50 уш.д (2H, CH₂адам, *J* 12.9 Гц), 5.14 с (1H, CH_{адам}), 7.27–7.32 м (2H) и 7.66–7.71 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.4 (CH₃), 14.7 (CH₃), 15.4 и 15.7 (2CH₂), 28.0 (2CH₂C=O), 32.8 и 33.1 (2CH₃CH₂CH₂), 47.2 и 47.8 (2C_{адам}),

57.4 (2CH₂адам), 64.9 (2CH₂адам), 78.1 (CH), 126.2 (2CH), 126.6 (2CH), 131.3 (C_{четв}), 137.4 (C_{четв}), 175.3 (2C=O), 209.7 (C=O). Найдено, %: С 70.15; Н 7.47; N 10.00. C₂₄H₃₁N₃O₃. Вычислено, %: С 70.39; Н 7.63; N 10.26. *M* 409.51.

1-{4-(5,7-Дипропил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-спироциклогексилтетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (4) получен из 0.98 г (3 ммоль) соединения **1b** и 0.84 г спироциклогексильантарной кислоты. Выход 0.8 г (55%), т.пл. 209–210°C (бутанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1778, 1709 (C=O), 1605, 1508 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.82 т (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 0.94–0.99 м (3H, CH₃), 1.04–1.19 м (4H, 2CH₂), 1.29–1.50 м (7H) и 1.64–1.87 м (7H, C₆H₁₀ и 2CH₂), 2.70 с (2H, CH₂), 2.77 уш.д (2H, *J* 13.0 Гц), 3.17–3.26 м (4H), и 3.50 уш.д (2H, 4CH₂адам, *J* 13.1 Гц), 5.14 с (1H, CH), 7.28–7.32 м (2H) и 7.65–7.70 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.4 (CH₃), 14.6 (CH₃), 15.3, 15.7, 21.5 (2C), 24.5, 32.8 (2C), 33.1, 39.4, 43.9, 47.2, 47.7, 57.3, 64.9, 78.0, 126.1 (2C), 126.6 (2C), 131.0, 137.4, 173.6, 180.4, 209.7 (C=O). Найдено, %: С 72.80; Н 7.95; N 8.54. C₂₉H₃₉N₃O₃. Вычислено, %: С 72.92; Н 8.23; N 8.80. *M* 477.62.

1-{4-(5,7-Дипропил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-(4-изопропоксифенил)тетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (5) получен из 0.98 г (3 ммоль) соединения **1b** и 1.14 г *n*-изопропоксифенилйантарной кислоты. Выход 0.83 г (50%), т.пл. 230°C (бутанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1778, 1708 (C=O), 1613, 1580, 1512 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.82 т (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 0.93–1.00 м (3H, CH₃), 1.04–1.19 м (4H, 2CH₂), 1.29–1.38 м (4H, 2CH₂), 1.32 д (6H, 2CH₃CH₂CH₃, *J* 6.0 Гц), 2.78 уш.д (2H, CH₂, *J* 12.9 Гц), 2.84 д.д (1H, CH₂CH, *J* 18.0, 5.1 Гц), 3.17–3.27 м (4H, 2CH₂), 3.33 д.д (1H, CH₂CH, *J* 18.0, 9.6 Гц), 3.50 уш.д (2H, CH₂, *J* 13.1 Гц), 4.18 д.д (1H, CHCH₂, *J* 9.6, 5.1 Гц), 4.56 сеп (1H, CH₃CHCH₃, *J* 6.0 Гц), 5.15 с (1H, NCHN), 6.81–6.86 м (2H) и 7.20–7.25 м (2H, C₆H₄O), 7.33–7.38 м (2H) и 7.67–7.72 м (2H, C₆H₄N). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.4 (CH₃), 14.7 (CH₃), 15.3 (CH₂), 15.7 (CH₂), 21.6 (2CH₃), 32.8, 33.1, 36.8, 44.6, 47.2, 47.8, 57.3, 64.9, 68.8, 78.0, 115.4 (2CH), 126.2 (2CH), 126.7 (2CH), 128.3 (2CH), 129.1, 131.2, 137.6, 156.6, 174.1 (NCO), 176.1 (NCO), 209.7 (C=O). Найдено, %: С

72.85; Н 7.43; N 7.58. $C_{33}H_{41}N_3O_4$. Вычислено, %: С 72.90; Н 7.60; N 7.73. *M* 543.68.

1-{4-(5,7-Диэтил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-спироциклогексилтетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (6) получен из 0.9 г (3 ммоль) соединения **1с** и 0.84 г спироциклогексильантарной кислоты. Выход 0.95 г (68%), т.пл. 229–231°C (бутанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1780, 1710 (C=O), 1507 (C=C). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.74 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 0.93 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 1.19 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.5 Гц), 1.44 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.5 Гц), 1.37–1.49 м (3H) и 1.64–1.87 м (7H, C_6H_{10}), 2.70 с (2H, $CH_2C=O$), 2.80 уш.д (2H, J 13.0 Гц), 3.18–3.25 м (4H) и 3.50 уш.д (2H, $4CH_{2\text{адам}}$, J 13.1 Гц), 5.15 с (1H, $CH_{\text{адам}}$), 7.28–7.33 м (2H) и 7.66–7.71 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9 (CH_3), 7.2 (CH_3), 21.5 ($2CH_2$), 23.0 (CH_2), 23.3 (CH_2), 24.5 (CH_2), 32.8 ($2CH_2$), 39.4 (CH_2), 43.9, 47.0, 47.6, 57.0 (CH_2), 64.5 (CH_2), 78.0 (CH), 126.1 ($2CH$), 126.6 ($2CH$), 131.0, 137.4, 173.6 (NCO), 180.4 (NCO), 209.7 (C=O). Найдено, %: С 69.43; Н 7.39; N 8.80. $C_{27}H_{35}N_3O_3$. Вычислено, %: С 69.65; Н 7.58; N 9.03. *M* 465.57.

1-{4-(5,7-Диэтил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-фенилтетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (7) получен из 0.85 г (2.8 ммоль) соединения **1с** и 0.82 г фенилянтранной кислоты. Выход 0.81 г (62%), т.пл. 265–267°C (бутанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1779, 1708, 1680 (C=O), 1510 (C=C). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.74 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 0.94 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 1.19 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.5 Гц), 1.44 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.5 Гц), 2.81 уш.д (2H, $CH_{2\text{адам}}$, J 13.1 Гц), 2.89 д.д (1H, CH_2CH , J 18.0, 5.1 Гц), 3.18–3.26 м (4H, $2CH_{2\text{адам}}$), 3.36 д.д (1H, CH_2CH , J 18.0, 9.6 Гц), 3.51 уш.д (2H, $CH_{2\text{адам}}$, J 13.0 Гц), 4.28 д.д (1H, $CHCH_2$, J 9.6, 5.1 Гц), 5.17 с (1H, NCHN), 7.26–7.41 м (7H_{аром}), 7.69–7.44 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9 (CH_3), 7.2 (CH_3), 23.0 (CH_2), 23.4 (CH_2), 36.8 (CH_2), 45.4 (CH), 47.0 (C), 47.6 (C), 57.0 (CH_2), 64.5 (CH_2), 78.0 (CH), 126.3 ($2CH$), 126.7 ($2CH$), 126.8 (CH), 127.4 ($2CH$), 128.3 ($2CH$), 131.2 ($C_{\text{четв}}$), 137.6 (2C), 174.1 (NCO), 175.9 (NCO), 209.7 (CO). Найдено, %: С 73.35; Н 6.67; N 8.99. $C_{28}H_{31}N_3O_3$. Вычислено, %: С 73.50; Н 6.83; N 9.18. *M* 457.55.

1-{4-(5,7-Диэтил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-(4-метоксифенил)-тетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (8)

получен из 0.9 г (3 ммоль) соединения **1с** и 1.01 г *n*-метоксифенилянтранной кислоты. Выход 1.25 г (85%), т.пл. 174–175°C (бутанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1783, 1714 (C=O), 1610, 1683, 1583, 1515 (C=C). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.74 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 0.93 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 1.19 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.5 Гц), 1.44 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.5 Гц), 2.80 уш.д (2H, CH_2 , J 13.2 Гц), 2.85 д.д (1H, CH_2CH , J 18.0, 5.2 Гц), 3.18–3.26 м (4H, $2CH_2$), 3.33 д.д (1H, CH_2CH , J 18.0, 9.5 Гц), 3.51 уш.д (2H, CH_2 , J 13.0 Гц), 3.79 с (3H, OCH₃), 4.20 д.д (1H, $CHCH_2$, J 9.5, 5.2 Гц), 5.16 с (1H, NCHN), 6.85–6.91 м и 7.24–7.29 м (4H, C_6H_4-O), 7.34–7.38 м и 7.68–7.73 м (4H, C_6H_4-N). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9 (CH_3), 7.2 (CH_3), 23.0 (CH_2), 23.3 (CH_2), 36.8 (CH_2), 44.6 (CH), 47.0 (CC_2H_5), 47.6 (CC_2H_5), 54.5 (OCH₃), 57.0 ($2CH_2$), 64.5 ($2CH_2$), 78.0 (NCH), 113.7 ($2CH$), 126.3 ($2CH$), 126.7 ($2CH$), 128.4 ($2CH$), 129.4, 131.2, 137.6, 158.4, 174.2, 176.2, 209.8 (C=O). Найдено, %: С 71.33; Н 6.55; N 8.43. $C_{29}H_{33}N_3O_4$. Вычислено, %: С 71.43; Н 6.82; N 8.62. *M* 487.57.

1-{4-(5,7-Диэтил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-(4-октилоксифенил)тетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (9) получен из 1 г (3.3 ммоль) соединения **1с** и 1.6 г *n*-октилоксифенилянтранной кислоты. Выход 1.72 г (88%), т.пл. 159–161°C (бутанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1770, 1709 (C=O), 1613, 1585, 1516 (C=C). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.74 т (3H, $CH_{3\text{адам}}$, J 7.5 Гц), 0.90 т (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 0.93 т (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.18 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.5 Гц), 1.26–1.51 м (10H, $5CH_2$), 1.44 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.5 Гц), 1.70–1.80 м (2H, CH_2), 2.80 уш.д (2H, $CH_{2\text{адам}}$, J 13.1 Гц), 2.84 д.д (1H, CH_2CH , J 18.0, 5.2 Гц), 3.18–3.26 м (4H, $2CH_{2\text{адам}}$), 3.33 д.д (1H, CH_2CH , J 18.0, 9.7 Гц), 3.50 уш.д (2H, NCHN, J 12.8 Гц), 6.82–6.87 м и 7.21–7.26 м (4H, C_6H_4-O), 7.33–7.38 м и 7.68–7.73 м (4H, C_6H_4-N). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9 (CH_3), 7.2 (CH_3), 13.6 (CH_3), 22.0 (CH_2), 23.0 (CH_2), 23.3 (CH_2), 25.5 (CH_2), 28.57 (CH_2), 28.62 (CH_2), 28.7 (CH_2), 31.1 (CH_2), 36.8 (CH_2), 44.6 (CH), 47.0 ($C_{\text{четв}}$), 47.6 ($C_{\text{четв}}$), 57.0 (CH_2), 64.5 (CH_2), 67.1 (CH_2), 78.0 (CH), 114.2 ($2CH$), 126.2 ($2CH$), 126.7 ($2CH$), 128.3 ($2CH$), 129.2 ($C_{\text{четв}}$), 131.2 ($C_{\text{четв}}$), 131.6 ($C_{\text{четв}}$), 137.9 ($C_{\text{четв}}$), 174.1 (NCO), 176.1 (NCO), 209.7 (C=O). Найдено, %: С 73.69; Н 7.93; N 6.95. $C_{36}H_{47}N_3O_4$. Вычислено, %: С 73.81; Н 8.09; N 7.17. *M* 585.76.

1-{4-(5,7-Диметил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-фенилтетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (10) получен из 0.96 г (3.5 ммоль) соединения **1d** и 1.02 г фенилянтранной кислоты. Выход 0.96 г (57%), т.пл. 228–230°C (бутанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1779, 1709 (C=O), 1605, 1508 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.82 т (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 0.94–0.99 м (3H, CH₃), 1.04–1.19 м (4H, 2CH₂), 1.29–1.38 м (4H, 2CH₂), 2.78 уш.д (2H, CH₂адам, *J* 13.1 Гц), 2.89 д.д (1H, CH₂CH, *J* 18.0, 5.1 Гц), 3.17–3.27 м (4H, 2CH₂адам), 3.37 д.д (1H, CH₂CH, *J* 18.0, 9.7 Гц), 3.50 уш.д (2H, CH₂адам, *J* 12.9 Гц), 4.28 д.д (1H, CHCH₂, *J* 9.7, 5.1 Гц), 5.15 с (1H, NCHN), 7.26–7.40 м (7H_{аром}) и 7.68–7.73 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.4 (CH₃), 14.7 (CH₃), 15.4 (CH₂), 15.7 (CH₂), 32.8 (CH₂), 33.1 (CH₂), 36.8 (CH₂), 45.4 (CH), 47.2 (C_{четв}), 47.8 (C_{четв}), 57.3 (CH₂), 64.9 (CH₂), 78.0 (CH), 126.3 (2CH), 126.7 (2CH), 126.9 (CH), 127.4 (2CH), 128.3 (2CH), 131.2 (C_{четв}), 137.6 (2C), 174.1 (NCO), 175.8 (NCO), 209.7 (C=O). Найдено, %: C 74.01; H 7.17; N 8.38. C₃₀H₃₅N₃O₃. Вычислено, %: C 74.20; H 7.27; N 8.65. *M* 485.60.

1-{3-(5,7-Диметил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-[(4-изопропоксифенил)-тетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (11) получен из 0.85 г (3.1 ммоль) соединения **1g** и 1.17 г *n*-изопропоксифенилянтранной кислоты. Выход 1.2 г (79%), т.пл. 179–181°C (бутанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1771, 1707, 1695 (C=O), 1517 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.69 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.32 д (6H, 2CH₃CH₂CH₃, *J* 6.0 Гц), 2.77 уш.д (2H, CH₂адам, *J* 13.0 Гц), 2.86 д.д (1H, CH₂CH, *J* 17.9, 5.3 Гц), 3.17–3.28 м (4H, 2CH₂адам), 3.31 д.д (1H, CH₂CH, *J* 17.9, 9.6 Гц), 3.51 уш.д (1H, CH₂адам, *J* 13.0 Гц), 4.18 д.д (1H, CHCH₂, *J* 9.6, 5.3 Гц), 4.56 септет (1H, OCH, *J* 6.0 Гц), 5.21 с (1H, CH_{адам}), 6.81–6.86 м (2H, *n*-C₆H₄), 7.21–7.26 м (2H, *n*-C₆H₄), 7.24–7.28 м (1H, *m*-C₆H₄), 7.49 т (1H, *m*-C₆H₄, *J* 7.8 Гц), 7.56 уш.с (1H, CH=C–N), 7.64 д.д.д (1H, *m*-C₆H₄, *J* 7.8, 2.6, 1.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.5 и 15.9 (2CH₃), 21.6 (2CH₃CHCH₃), 36.8 (CH₂), 44.6 (CH), 44.7 и 45.2 (2C_{адам}), 58.8 (2CH₂адам), 66.4 (2CH₂адам), 68.8 (OCH), 77.3 (CH_{адам}), 115.4 (2CH, *n*-C₆H₄), 125.2 (CH), 125.3 (CH), 126.1 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (2CH, *n*-C₆H₄), 129.0, 132.6, 138.6, 156.6, 174.2, 176.2, 210.0 (C=O). Найдено, %: C

71.25; H 6.64; N 8.58. C₂₉H₃₃N₃O₄. Вычислено, %: C 71.43; H 6.82; N 8.62. *M* 487.57.

1-{4-(5,7-Диметил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-(3,4-метилендиоксофенил)-тетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (12) получен из 1 г (3.7 ммоль) соединения **1d** и 1.32 г пиперониялянтранной кислоты. Выход 1.4 г (81%), т.пл. 236–238°C (метанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1710 (C=O), 1508, 1493 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.69с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 2.78 уш.с (2H, CH₂адам, *J* 13.0 Гц), 2.84 д.д (1H, CH₂CH, *J* 18.0, 5.4 Гц), 3.18–3.28 м (4H, 2CH₂адам), 3.30 д.д (1H, CH₂CH, *J* 18.0, 9.6 Гц), 3.51 уш.д (2H, CH₂адам, *J* 13.1 Гц), 4.19 д.д (1H, CHCH₂, *J* 9.6, 5.4 Гц), 5.17 с (1H, CH_{адам}), 5.92 с (2H, OCH₂O), 6.77–6.83 м (2H, C₆H₃), 6.91 д.д (1H, C₆H₃, *J* 1.5, 0.7 Гц), 7.34–7.38 м и 7.68–7.73 м (4H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.5, 15.9, 36.9, 44.7, 45.1, 45.2, 58.9, 66.5, 77.5, 100.5, 107.8, 120.8, 126.3 (2C), 126.7 (2C), 131.1, 131.2, 137.5, 146.4, 147.5, 174.0, 176.0, 209.9 (C=O). Найдено, %: C 68.17; H 5.59; N 8.82. C₂₇H₂₇N₃O₅. Вычислено, %: C 68.48; H 5.75; N 8.87. *M* 473.51.

1-{4-(5,7-Диметил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-спироциклогексилтетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (13) получен из 0.95 г (3.5 ммоль) соединения **1d** и 0.98 г спироциклогексильянтранной кислоты. Выход 0.79 г (54%), т.пл. 270°C (метанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1783, 1708 и 1689 (C=O), 1584, 1511 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.69 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.30–1.51 м (3H) и 1.63–1.88 м (7H, C₆H₁₀), 2.70 с (2H, CH₂C=O), 2.77 уш.д (2H, CH₂, *J* 13.0 Гц), 3.17–3.28 м (4H, 2CH₂), 3.51 уш.д (2H, CH₂, *J* 12.8, Гц), 5.17 с (1H, CH), 7.27–7.33 м и 7.66–7.72 м (4H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.5, 15.8, 21.5, 24.5, 32.8, 39.4, 44.0, 44.7, 45.2, 58.9, 66.5, 77.5, 126.1 (2C), 126.7 (2C), 131.1, 137.4, 173.7, 180.4, 209.8 (C=O). Найдено, %: C 70.98; H 7.23; N 9.76. C₂₅H₃₁N₃O₃. Вычислено, %: C 71.23; H 7.41; N 9.97. *M* 421.52.

1-{4-(5,7-Метил,пропил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-фенилтетрагидро-1*H*-пиррол-2,5-дион (14) получен из 0.9 г (3 ммоль) соединения **1e** и 0.87 г фенилянтранной кислоты. Выход 1.07 г (78%), т.пл. 234–236°C (бутанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1780, 1709 и

1685 (C=O), 1600, 1510 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (2 стереоизомера 1:1): 0.68 с (1.5H) и 0.91 с (1.5H, CH_3), 0.83 т (1.5H, J 6.7 Гц) и 0.98 м (1.5H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.06–1.21 м (2H) и 1.31–1.39 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.74–2.83 м (2H), 3.16–3.29 м (4H) и 3.45–3.56 м (2H, 4 CH_2), 2.89 д.д (1H, J 18.0 и 5.1 Гц) и 3.37 д.д (1H, CH_2CH , J 18.0, 9.6 Гц), 4.28 д.д (1H, CHCH_2 , J 9.6, 5.1 Гц), 5.16 с (0.5H) и 5.17 с (0.5H, NCH), 7.26–7.41 м (7 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.68–7.74 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.41/14.67, 15.32/15.51, 15.69/15.89, 32.79/33.11, 36.76, 44.80/45.28, 45.36, 47.10/47.66, 57.32, 58.92, 64.83, 66.54, 77.73/77.81, 126.26/126.29, 126.72, 126.88, 127.37, 128.27, 131.20, 137.57/137.63, 174.06/174.08, 175.84/175.87, 209.77/209.79. Найдено, %: C 73.39; H 6.56; N 8.95. $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 73.50; H 6.83; N 9.18. M 457.55.

1-{4-(5,7-Бутил,метил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-3-(4-изопропоксифенил)тетрагидро-1H-пиррол-2,5-дион (15) получен из 0.7 г (2.2 ммоль) соединения **1f** и 0.83 г *n*-изопропоксибензойной кислоты. Выход 0.27 г (23%), т.пл. 206–208°C (бутанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1778, 1708 (C=O), 1613, 1578, 1512 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: (2 стереоизомера 7:3): 0.68 с (2.1H) и 0.91 с (0.9H, CH_3), 0.85 т (0.9H, J 7.0 Гц) и 0.96 т (2.1H, CH_3 , C_4H_9 , J 6.8 Гц), 1.09–1.13 м (1.2H) и 1.29–1.40 м (4.8H, 3 CH_2 , CH_4H_9), 1.33 д (6H, CH_3CHCH_3 , J 6.0 Гц), 2.72–2.84 м (2H, $\text{CH}_{2\text{адам}}$), 2.84 д.д (1H, CH_2CH , J 17.9, 5.1 Гц), 3.16–3.27 м (4H, 2 $\text{CH}_{2\text{адам}}$), 3.32 д.д (1H, CH_2CH , J 17.9, 9.7 Гц), 3.46–3.55 м (2H, $\text{CH}_{2\text{адам}}$), 4.18 д.д (1H, CHCH_2 , J 9.7, 5.1 Гц), 4.56 септет (1H, OCH, J 6.0 Гц), 5.16 с (0.7H) и 5.17 с (0.3H, $\text{CH}_{\text{адам}}$), 6.82–6.87 м (2H) и 7.21–7.26 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-O}$), 7.34–7.39 м (2H) и 7.68–7.73 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.5/13.4 (CH_3), 15.9/15.5 (CH_3), 21.6/21.6 (2 CH_3), 23.1/22.9 (CH_2), 24.6/24.2 (CH_2), 30.2/30.6 (CH_2), 36.8/36.8 (CH_2), 44.6/44.6 (CH), 45.3/44.8, 47.0/47.6, 58.9/57.4 (CH_2), 58.9/57.4 (CH_2), 64.9/66.6 (CH_2), 68.7/77.7 (CH), 115.4/115.4 (2CH), 126.28/126.25 (2CH), 126.71/126.68 (2CH), 128.3/128.3 (2CH), 129.1/129.1, 131.2/131.2, 137.6/137.5, 156.6/156.6, 174.24/174.11 (NCO), 176.13/176.09 (NCO), 209.78/209.75 (C=O). Найдено, %: C 72.48; H 7.30; N 7.85. $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 72.56; H 7.42; N 7.93. M 529.65.

1-{4-(5,7-Диметил-6-оксо-1,3-дiazатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)фенил-1}-фталимид (16) получен из 1 г (3.7 ммоль) соединения **1d** и 0.92 г *o*-фталевой кислоты. Выход 1.35 г (92%), т.пл. 328°C (бутанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1707 (C=O), 1512 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.70 с (3H, CH_3), 0.92 с (3H, CH_3), 2.80 уш.д (2H, J 13.0 Гц), 3.18–3.30 м (4H) и 3.54 уш.д (2H, $\text{C}^4\text{H}_{2\text{адам}}$, J 12.8 Гц), 5.21 с (1H, $\text{CH}_{\text{адам}}$), 7.44–7.49 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$) и 7.72–7.77 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.86–7.98 м (4 $\text{H}_{\text{фтал}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.5 и 15.9 (2 CH_3), 44.7 и 45.2 (2C– CH_3), 58.9 (2 $\text{CH}_{2\text{адам}}$), 66.4 (2 $\text{CH}_{2\text{адам}}$), 77.4 ($\text{CH}_{\text{адам}}$), 123.1 (2C), 126.3 (2C), 126.9 (2C), 130.6, 131.2 (2C), 134.2 (2C), 137.4, 166.2 (2C=O), 210.2 (C=O). Найдено, %: C 71.50; H 5.60; N 10.22. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 71.80; H 5.77; N 10.47. M 401.44.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Простым способом в одной структуре соединены 2 фармакофорные единицы: 1,3-дiazаадамантановый и имидный фрагменты. Проведено биотестирование синтезированных соединений с целью проверки наличия у них антибактериальной активности. В результате исследований выявлены некоторые противомикробные свойства у большинства протестированных соединений.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кочаров Сергей Леонович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8323-5619>

Геворкян Кнарик Андрониковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3604-6038>

Арутюнян Амалия Даниеловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8320-0942>

Галстян Мариам Врежевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9475-8810>

Паносян Генрих Агавардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

Степанян Грация Мовсесович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7236-5947>

Авакимян Джулетта Ашотовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8470-5176>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Спасов А.А., Хамидова Т.В., Бугаева Л.И., Морозов И.С. *Хим. фарм. ж.* **2000**, *34*, 3–9. [Spasov A.A., Khamidova T.V., Bugaeva L.I., Morozov I.S. *Pharm. Chem. J.* **2000**, *34*, 1–7.] doi 10.1007/BF02524549
2. Агаджанян Ц.Е., Арутюнян А.Д., Саакян Г.С. *ХГС.* **1992**, *28*, 1098–1100. [Agadzhanian Ts.E., Arutyunyan A.D., Saakyan G.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, *28*, 924–926.] doi 10.1007/BF00531328
3. Геворкян К.А., Арутюнян А.Д., Галстян М.В., Назарян И.М., Акопян А.Г., Пароникян Р.Г., Гаспарян С.П. *Хим. ж. Арм.* **2019**, *72*, 115–122.
4. Арутюнян Г.Л., Арутюнян А.Д., Геворкян К.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Минасян Н.С. *Хим. фарм. ж.* **2018**, *52*, 37–41. [Arutyunyan G.L., Arutyunyan A.D., Gevorgyan K.A., Gasparyan S.P., Paronikyan R.V., Stepanyan G.M., Minasyan N.S. *Pharm. Chem. J.* **2018**, *52*, 419–423.] doi 10.1007/s11094-018-1834-1
5. Gabrielian A., Bocharova T.N., Smirnova E.A., Volodin A.A., Harutyunyan A. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2011**, *27*, 1124–1125.
6. Gabrielian A., Bocharova T.N., Smirnova E.A., Volodin A.A., Harutyunyan A., Gevorgyan K., Harutyunyan G. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2013**, *28*, 82–82. doi 10.1080/07391102.2013.786370
7. Gabrielian A., Bocharova T.N., Smirnova E.A., Volodin A.A., Harutyunyan A., Gevorgyan K. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2015**, *33*, 88–89. doi 10.1080/07391102.2015.1032770
8. Мамаева О.К., Габриелян А.Г., Арутюнян Г.Л., Боcharova Т.Н., Смирнова Е.А., Володин А.А., Щёлкина А.К., Калюжный Д.Н. *Мол. Биол.* **2014**, *48*, 850–858. [Mamaeva O.K., Gabrielyan A.G., Arutyunyan G.L., Bocharova T.N., Smirnova E.A., Volodin A.A., Shchyolkina A.K., Kaluzhny D.N. *Mol. Biol.* **2014**, *48*, 741–748.] doi 10.1134/S0026893314050100
9. Арутюнян А.Д., Геворкян К.А., Галстян М.В., Кочаров С.Л. *Хим. ж. Арм.* **2021**, *74*, 101–112. [Arutyunyan A.D., Gevorgyan K.A., Galstyan M.V., Kocharov S.L. *Chem. J. Arm.* **2021**, *74*, 101–112.]
10. Kaminski K., Obniska J., Chlebek I., Liana P., Pekala E. *J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 12–21. doi 10.1016/j.ejmech.2013.05.011
11. Kaminski K., Wiklik B., Obniska J. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2014**, *347*, 1–13. doi 10.1002/ardp.201300231
12. Kocharov S.L., Panosyan H.A., Marzeda P., Wroblewska-Luczka P., Kochman E., Wlazi A., Luszczycki J.J. *Health Problems of Civilization.* **2017**, *11*, 195–201. doi 10.5114/hpc.2017.70010
13. Kocharov S.L., Panosyan H., Chmielewski J., Gwozdek B., Luszczycki J.J. *Acta Poloniae Pharm. Drug Res.* **2019**, *76*, 265–273. doi 10.32383/appdr/97323
14. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Ред. А.Н. Мироснов. М.: Медицина, **2012**, 509–525.
15. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* М.: Новая волна, **2010**.

Synthesis of New Diazamantane Derivatives, Containing the Phenylimide Grouping in 2 Position

**S. L. Kocharov*, K. A. Gevorkyan, A. D. Arutyunyan, M. V. Galstyan,
G. A. Panosyan, J. A. Avakimyan, and G. M. Stepanyan**

*The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia*

**e-mail: serlevko@mail.ru*

Received May 30, 2022; revised June 13, 2022; accepted June 14, 2022

By interaction between few recently prepared 2,5,7-substituted 6-keto(hydroxy)-1,3-diazaadamantanes and anhydrides of different dicarbonic acids 15 new diazaadamantane analogues, containing phthalimide or succinimide fragments have been prepared. Target compounds were tested for antibacterial activity.

Keywords: 2,5,7-trisubstituted 6-keto(hydroxy)-1,3-diazaadamantanes, phthalic and succinic acids, antibacterial activity