

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНОВ НА ОСНОВЕ σ -АДДУКТА N-(2-ГИДРОКСИ-3,5-ДИНИТРОФЕНИЛ)АЦЕТАМИДА**Л.Г. Мухторов, И.В. Блохин, Е.В. Иванова, А.Н. Шумский, И.В. Шахкельдян, Ю.М. Атрощенко**Лоик Гургович Мухторов, Игорь Васильевич Блохин, Евгения Владимировна Иванова,
Ирина Владимировна Шахкельдян, Юрий Михайлович АтрощенкоКафедра химии, Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого, пр. Ленина,
125, Тула, Российская Федерация, 300026

E-mail: reaktiv@tspu.tula.ru, mukhtorov.loik@mail.ru, blokhiniv@mail.ru, omela005@gmail.com

Алексей Николаевич Шумский

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, ул. Косыгина, 4, Москва, Российская Федерация,
119334

E-mail: shumsk@mail.ru

Синтезирован ряд новых производных N-(3-R-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)ацетамидов конденсацией Манниха гидридного σ -аддукта N-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)ацетамида с формальдегидом и первичными аминами. Синтез осуществляли в две стадии. На первой стадии при действии тетрагидридобората натрия на раствор N-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)ацетамида происходило восстановление связей C=C ароматического кольца с образованием трехзарядного гидридного диаддукта. Полученный диаддукт выделяли из раствора и, при охлаждении льдом, вводили в реакцию конденсации по Манниху с формальдегидом и раствором первичного амина или аминокислоты. При подкислении реакционной смеси разбавленной ортофосфорной кислотой до pH 4–5 выпадали осадки целевых продуктов. После перекристаллизации из этанола выход целевых продуктов, в зависимости от заместителя при атоме азота, составил от 55 до 90%. Данный способ отличается относительной простотой, доступностью реагентов и позволяет осуществить в мягких условиях переход от активированной нитрогруппами ароматической системы к производным 3-азабицикло[3.3.1]нонана, содержащим перспективные с точки зрения дальнейшей функционализации нитро-, карбонильные и аминогруппы. Структура полученных соединений доказана методами ИК, ^1H -, ^{13}C -, двумерной корреляционной ЯМР спектроскопии, а также данными элементного анализа. В ИК-спектрах полученных веществ наблюдаются характеристические полосы поглощения амид I ($1629\text{--}1633\text{ см}^{-1}$) и амид II ($1560\text{--}1570\text{ см}^{-1}$), а также полосы антисимметричных ($1549\text{--}1556\text{ см}^{-1}$) и симметричных ($1370\text{--}1377\text{ см}^{-1}$) колебаний нитрогрупп. В спектрах ЯМР в наиболее слабом поле наблюдается уширенный сигнал протона NH ($\delta\ 9,51\text{--}9,57\text{ м.д}$), далее следует синглетный сигнал протона при двойной связи ($\delta\ 8,15\text{--}8,16\text{ м.д}$). Протоны метиленовых групп бициклической системы диастереотопны, поэтому их сигналы взаимно расщепляются в уширенные дублеты, находящиеся в области $\delta\ 2,66\text{--}3,46\text{ м.д}$.

Ключевые слова: гидридные аддукты, реакция Манниха, N-(2-гидрокси-3,5-динитро-фенил)-ацетамид, N-(3-R-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)ацетамиды

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF 3-AZABICYCLO[3.3.1]NONANES BASIS ON N-(2-HYDROXY-3,5-DINITROPHENYL)ACETAMIDE σ -ADDUCT

L.G. Mukhtorov, I.V. Blokhin, E.V. Ivanova, A.N. Shumsky, I.V. Shakhkeldian, Yu.M. Atroshchenko

Loik G. Mukhtorov, Igor V. Blokhin, Yevgenia V. Ivanova, Irina V. Shakhkeldyan, Yuri M. Atroshchenko
Department of Chemistry, Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University, Lenin ave., 125, Tula, 300026, Russia
E-mail: reaktiv@tspu.tula.ru, mukhtorov.loik@mail.ru, blokhiniv@mail.ru, omela005@gmail.com

Alexey N. Shumsky

Institute named N.M. Emanuel of Biochemical Physics of RAS, Kosygina st., 4, Moscow, 119334, Russia
E-mail: shumsk@mail.ru

A number of new derivatives of N-(3-R-1,5-dinitro-8-oxo-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-7-yl)acetamides have been synthesized by Mannich condensation of hydride σ -adduct of the N-(2-hydroxy-3,5-dinitrophenyl)acetamide with formaldehyde and primary amines. The synthesis was carried out with two stages. In the first stage, under the action of sodium tetrahydride borate on a solution of N-(2-hydroxy-3,5-dinitrophenyl)acetamide, the C = C bonds of the aromatic ring were reduced to form a 3-charge hydride adduct. The resulting diaduct was isolated from the solution and, while cooling with ice, was introduced into Mannich-condensation with formaldehyde and a solution of the primary amine or amino acid. When the reaction mixture was acidified with dilute orthophosphoric acid to pH 4–5, precipitates of the target products precipitated. After recrystallization from ethanol, the yield of the target products, depending on the substituent at the nitrogen atom, ranged from 55 to 90%. This method is distinguished by relative simplicity, availability of reagents and allows under mild conditions to transfer from the aromatic system activated by nitro groups to 3-azabicyclo[3.3.1]nonane derivatives, containing promising from the point of view of further functionalization nitro, carbonyl and amino groups. The structure of the compounds obtained was proved by IR, ^1H -, ^{13}C -, two-dimensional correlation NMR spectroscopy, as well as elemental analysis data. In the IR spectra of the obtained substances, the characteristic absorption bands of amide I ($1629\text{--}1633\text{ cm}^{-1}$) and amide II ($1560\text{--}1570\text{ cm}^{-1}$), as well as antisymmetric ($1549\text{--}1556\text{ cm}^{-1}$) and symmetric ($1370\text{--}1377\text{ cm}^{-1}$) oscillations of nitro groups were observed. In the NMR spectra in the weakest field, the broadened signal of the proton NH is observed ($\delta\ 9.51\text{--}9.57\text{ ppm}$), followed by the singlet signal of the proton at the double bond ($\delta\ 8.15\text{--}8.16\text{ ppm}$). The protons of the methylene groups of the bicyclic system are diastereotopic. Therefore, their signals are mutually split into broadened doublets located in the region of $2.66\text{--}3.46\text{ ppm}$.

Key words: hydride adducts, Mannich reaction, N-(2-hydroxy-3,5-dinitrophenyl)acetamide, N-(3-R-1,5-dinitro-8-oxo-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-7-yl)acetamides

Для цитирования:

Мухторов Л.Г., Блохин И.В., Иванова Е.В., Шумский А.Н., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Синтез новых производных 3-азабицикло[3.3.1]нонанов на основе σ -аддукта N-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)ацетамида. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2018. Т. 61. Вып. 12. С. 49–55

For citation:

Mukhtorov L.G., Blokhin I.V., Ivanova E.V., Shumsky A.N., Shakhkeldian I.V., Atroshchenko Yu.M. Synthesis of new derivatives of 3-azabicyclo[3.3.1]nonanes basis on N-(2-hydroxy-3,5-dinitrophenyl)acetamide σ -adduct. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2018. V. 61. N 12. P. 49–55

ВВЕДЕНИЕ

Одним из перспективных классов органических соединений являются 3-азабицикло[3.3.1]нонаны, что обусловлено их высокой физиологической активностью широкого спектра действия [1–4]. Азабициклононановый каркас является

структурным фрагментом многих алкалоидов, таких как аконитин, хинидин, тропан, гранатан и др. [5–8], обладающих разносторонней биологической активностью.

Ранее нами был осуществлен синтез 3-азабицикло[3.3.1]нонанов реакцией Манниха с участием анионных аддуктов различных динитроаре-

нов [9-14]. В настоящей работе предложено использовать в качестве субстрата для синтеза гетероциклических систем N-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)ацетамид.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометрах Bruker Avance III (300,13 и 75,47 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ГМДС. Регистрацию инфракрасных спектров поглощения производили на Фурье-спектрометре Nicolet iS10 в таблетках KBr (1,5:300) с разрешением 4 см^{-1} . Температуры плавления синтезированных соединений определяли на нагревательном столике Voetius. Чистоту и индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254, элюент хлороформ, детектирование УФ светом или парами йода. Элементный анализ выполняли на СНН-анализаторе (модель 1100, CarloErba, Италия).

Общая методика синтеза 3-замещенных N-(1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)ацетамидов (За-г): К охлажденному раствору 0,36 г (1,5 ммоль) N-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)ацетамида в 15 мл ДМАА добавляли по каплям суспензию 0,14 г (3,5 ммоль) тетрагидробората натрия в 10 мл 5 %-ного раствора карбоната натрия в воде так, чтобы температура реакционной смеси составляла $-5 - 0\text{ }^\circ\text{C}$. После прибавления реагента смесь выдерживали при указанной температуре в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре 20 мин. Предварительно охлажденную аминотетилирующую смесь (8 мл 32 %-ного раствора формальдегида и 1,5 ммоль гидрохлорида соответствующего амина) порциями добавляли к образовавшемуся σ -аддукту. Далее реакционный раствор подкисляли 20 % раствором ортофосфорной кислоты. Через 20-30 мин выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этилового спирта.

N-(3-метил-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)ацетамид (За): Выход 90%. Т.пл. = $112-115\text{ }^\circ\text{C}$. R_f 0,77. ИК спектр, см^{-1} : $\nu(\text{C-H}_{\text{алиф}})$ 2989, 2951, 2889, 2860, 2802; $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ 1471, 1450, 1431; $\nu(\text{C=O})$ 1707, 1695; $\nu(\text{N-H})$ 3371; $\nu(\text{C=O})$ (амид I) 1633; $\delta(\text{N-H, C-N})$ (амид II) 1560; $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1550; $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1370. ЯМР ^1H спектр (500,18 МГц, ДМСО – d_6 , δ , м.д.): 9,55 ш.с (1H, NH), 3,44 д (1H, H^{2e}, 2J 10,8 Гц), 2,80 д (1H, H^{2a}, 2J 10,8 Гц), 3,12 д (1H, H^{4e}, 2J 10,5 Гц), 2,66 д (1H, H^{4a}, 2J 10,5 Гц), 8,16 с (1H, H⁶), 3,46 д (1H, H^{9e}, 2J 9,3 Гц), 3,05 д.д (1H, H^{9a}, 2J 9,3, 4J 2,2 Гц), 2,35 с (3H, NCH₃), 2,09 с (3H, COCH₃). ЯМР ^{13}C спектр (75,47

МГц, CDCl₃, δ , м.д.): C¹ (89,04), C² (57,09), C⁴ (56,36), C⁵ (85,49), C⁶ (126,21), C⁷ (134,19), C⁸ (185,27), C⁹ (39,21), NCH₃ (43,88), COCH₃(24,09), COCH₃(170,50). Найдено, %: С 44,30, Н 4,73; N 18,79. C₁₁H₁₄N₄O₆. Вычислено, %: С 43,90; Н 4,59; N 17,56.

2-(7-Ацетамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)уксусной кислоты (Зб). Выход 60%. Т.пл. = $175-177\text{ }^\circ\text{C}$. R_f 0,75. ИК спектр, см^{-1} : $\nu(\text{C-H}_{\text{алиф}})$ 2972, 2931, 2895, 2829; $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ 1471, 1460, 1448; $\nu(\text{C=O})$ 1702, 1687; $\nu(\text{N-H})$ 3367; $\nu(\text{C=O})$ (амид I) 1630; $\delta(\text{N-H, C-N})$ (амид II) 1570; $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1556; $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1377; COOH: $\nu(\text{C=O})$ 1736, $\nu(\text{O-H})$ 3102. ЯМР ^1H спектр (500,18 МГц, ДМСО – d_6 , δ , м.д.): 9,55 ш.с (1H, NH), 3,61 ш.д (1H, H^{2e}, 2J 10,68 Гц), 3,32 д (1H, H^{2a}, 2J 10,68 Гц), 3,24 д (1H, H^{4e}, 2J 10,68 Гц), 3,19 д (1H, H^{4a}, 2J 10,38 Гц), 8,15 д (1H, H⁶, 2J 1,53 Гц), 3,47 ш.д (1H, H^{9e}, 2J 10,99 Гц), 3,11 д.д (1H, H^{9a}, 2J 11,29, 4J 2,14 Гц), 2,10 с (3H, COCH₃), 3,53 д, 3,42 д (2H, 2J 17,7, NCH₂COOH), 12,5 ш.с. (1H NCH₂COOH). ЯМР ^{13}C спектр (75,47 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): C¹ (88,79), C² (54,36), C⁴ (53,72), C⁵ (84,97), C⁶ (125,45), C⁷ (134,16), C⁸ (185,09), C⁹ (39,21), COCH₃(23,79), COCH₃(170,15), NCH₂COOH (55,76), NCH₂COOH (171,36). Найдено, %: С 52,17; Н 6,57; N 15,21. C₁₆H₂₄N₄O₆. Вычислено, %: С 53,10; Н 7,00; N 14,56.

N-(3-(фуран-2-илметил)-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)ацетамид (Зв). Выход 55%. Т. пл. = $70-72\text{ }^\circ\text{C}$. R_f = 0,79. ИК спектр, см^{-1} : $\nu(\text{C-H}_{\text{алиф}})$ 2964, 2929, 2833; $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ 1469, 1452; $\nu(\text{C=O})$ 1695, 1685; $\nu(\text{N-H})$ 3377; $\nu(\text{C=O})$ (амид I) 1631; $\delta(\text{N-H, C-N})$ (амид II) 1560; $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1554; $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1371; $\nu(\text{C-H}_{\text{аром}}(\text{фуран}))$ 3149. ЯМР ^1H спектр (500,18 МГц, ДМСО – d_6 , δ , м.д.): 9,57 ш.с (1H, NH), 3,51 д (1H, H^{2e}, 2J 10,5 Гц), 2,89 д (1H, H^{2a}, 2J 10,6 Гц), 3,22 д (1H, H^{4e}, 2J 10,5 Гц), 2,81 д (1H, H^{4a}, 2J 10,5 Гц), 8,15 с (1H, H⁶), 3,44 д (1H, H^{9e}, 2J 11,0 Гц), 3,08 д (1H, H^{9a}, 2J 11,0 Гц), 2,11 с (3H, COCH₃), 3,88 д, 3,79 д (2H, CH₂N, 2J 15,0 Гц), 6,32 с (1H, H^{3Fr}), 6,42 с (1H, H^{4Fr}), 7,63 с (1H, H^{5Fr}). ЯМР ^{13}C спектр (75,47 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): C¹ (89,00), C² (54,47), C⁴ (54,10), C⁵ (84,99), C⁶ (125,70), C⁷ (134,22), C⁸ (184,99), C⁹ (38,99), COCH₃(23,79), COCH₃(170,16), CH₂N (51,55), C^{2Fr} (149,95), C^{3Fr} (109,45), C^{4Fr} (110,33), C^{5Fr} (143,04). Найдено, %: С 49,45; Н 4,43; N 15,38. C₁₅H₁₆N₄O₇. Вычислено, %: С 50,11; Н 4,28; N 14,77.

***N*-(3-(2-(2-метоксифенокси)этил)-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)ацетамид (3г)**. Выход 67%. Т. пл. = 100-102 °С. R_f 0,72. ИК спектр, см^{-1} : $\nu(\text{C-H}_{\text{алиф}})$ 2997, 2981, 2954, 2919, 2888, 2862, 2833; $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ 1468, 1456; $\nu(\text{C=O})$ 1695; $\nu(\text{N-H})$ 3359; $\nu(\text{C=O})$ (амид I) 1629; $\delta(\text{N-H}, \text{C-N})$ (амид II) 1560; $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1549; $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1373; $\nu(\text{C-H}_{\text{аром}})$ 3112, 3076, 3060; $\nu(\text{C-O-C})$ 1252, 1225. ЯМР ^1H спектр (500,18 МГц, ДМСО – d_6 , δ , м.д.): 9,51 ш.с (1H, NH), 3,72 д (1H, H^2_e , 2J 10,99 Гц), 3,15 д (1H, H^2_a , 2J 10,99 Гц), 3,29 д (1H, H^4_e , 2J 10,68 Гц), 3,09 д (1H, H^4_a , 2J 10,68 Гц), 8,15 с (1H, H^6), 3,46 д (1H, H^9_e , 2J 10,99 Гц), 3,07 д (1H, H^9_a , 2J 10,99 Гц), 2,07 с (3H, COCH_3), 3,99 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,01 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,74 с (3H, OCH_3), 6,96 д (1H, $\text{H}^{3\text{Ph}}$, 2J 7,93 Гц), 6,92 т (1H, $\text{H}^{4\text{Ph}}$, 2J 7,93 Гц), 6,91 д (1H, $\text{H}^{6\text{Ph}}$, 2J 7,93 Гц), 6,87 т (1H, $\text{H}^{5\text{Ph}}$, 2J 7,93 Гц). ЯМР ^{13}C спектр (75,47 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): C^1 (89,02), C^2 (55,52), C^4 (55,04), C^5 (85,10), C^6 (125,68), C^7 (134,17), C^8 (185,10), C^9 (39,32), COCH_3 (23,74), COCH_3 (170,11), $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (66,73), $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (54,50), OCH_3 (55,52), $\text{C}^{1\text{Ph}}$ (147,68), $\text{C}^{2\text{Ph}}$ (149,30), $\text{C}^{3\text{Ph}}$ (112,39), $\text{C}^{4\text{Ph}}$ (114,05), $\text{C}^{5\text{Ph}}$ (120,65), $\text{C}^{6\text{Ph}}$ (121,41). Найдено, % С 52,53; Н 5,10; N 12,90. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: С 51,42; Н 3,96; N 12,88.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)ацетамид (1) синтезирован по методике [15] ацилированием пикраминовой кислоты. Синтез целевых 3-замещенных *N*-(1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)ацетамидов, осуществлялся в две стадии (схема 1). На первой стадии при действии водного раствора тетрагидридобората натрия на *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)ацетамид (1) в среде *N,N*-димилацетамида (ДМАА) наблюдалось образование бежевого кристаллического осадка – анионного комплекса (2), представляющего собой продукт нуклеофильного присоединения гидрид-иона к ядру субстрата. Ранее аддукты аналогичного строения были получены и исследованы на примере 2-гидрокси-3,5-динитропиридина и полинитробензолов [16-18]. К образовавшемуся на первой стадии σ -аддукту порциями добавляли предварительно охлажденную аминотетрагидридоборатную смесь. Далее реакционную смесь подкисляли 20% раствором ортофосфорной кислоты. Через 20-30 мин выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход целевых продуктов (3) после перекристаллизации составил 55-90 %.

Строение полученных соединений было доказано с помощью спектральных методов: ИК, ^1H -, ^{13}C - и двумерной корреляционной ЯМР-спектроскопии.

В ИК спектрах анализируемых веществ наблюдается полоса валентных колебаний карбонильной группы бициклононанового фрагмента в области 1685-1707 см^{-1} , тогда как полоса валентных колебаний связи C=O (амид I) лежит в области 1629-1633 см^{-1} . Полоса составных частот деформационных колебаний N-H и колебаний C-N (полоса амид II) обнаружена при 1560-1570 см^{-1} . Полоса валентных колебаний N-H связи амида находится в области 3350-3377 см^{-1} . Интенсивные полосы при 1549-1556 и 1370-1377 см^{-1} относятся к антисимметричным и симметричным колебаниям нитрогрупп. В ИК спектрах присутствуют также полосы валентных и деформационных колебаний алифатических и ароматических C-H связей и полосы функциональных групп радикала R у атома углерода C-3.

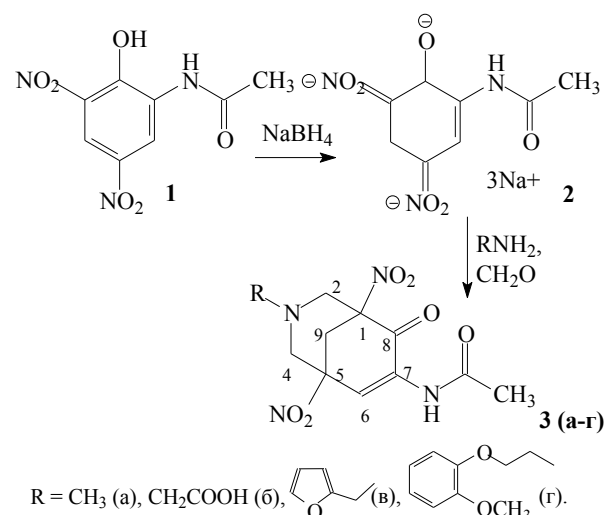


Схема 1
Scheme 1

Дальнейшее подтверждение строения синтезированных соединений было получено из данных спектроскопии ЯМР. При интерпретации спектров соединений **3а-г** мы исходили из того, что для гетеропроизводных бицикло[3.3.1]нонана в растворе характерна конформация *кресло-кресло* [19-21]. Так, в спектре ЯМР ^1H *N*-(3-метил-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)ацетамида (**3а**) в ДМСО – d_6 (рис. 1) в наиболее слабом поле при δ 8,16 м.д. наблюдается уширенный сигнал протона NH. Далее следует синглетный сигнал протона при двойной связи H^6 с химическим сдвигом δ 8,16 м.д. Протоны метилено-

вых групп бициклической системы H^2 , H^4 , H^9 диастереотопны, поэтому их сигналы взаимно расщепляются в уширенные дублеты (2J 9-11 Гц), находящиеся в области δ 2,66-3,46 м.д. Близкое значение химических сдвигов олефиновых прото-

нов H^2 и H^4 в спектрах соединений **3a-g** может указывать на то, что заместитель у атома азота во всех соединениях занимает экваториальное положение относительно пиперидинового цикла.

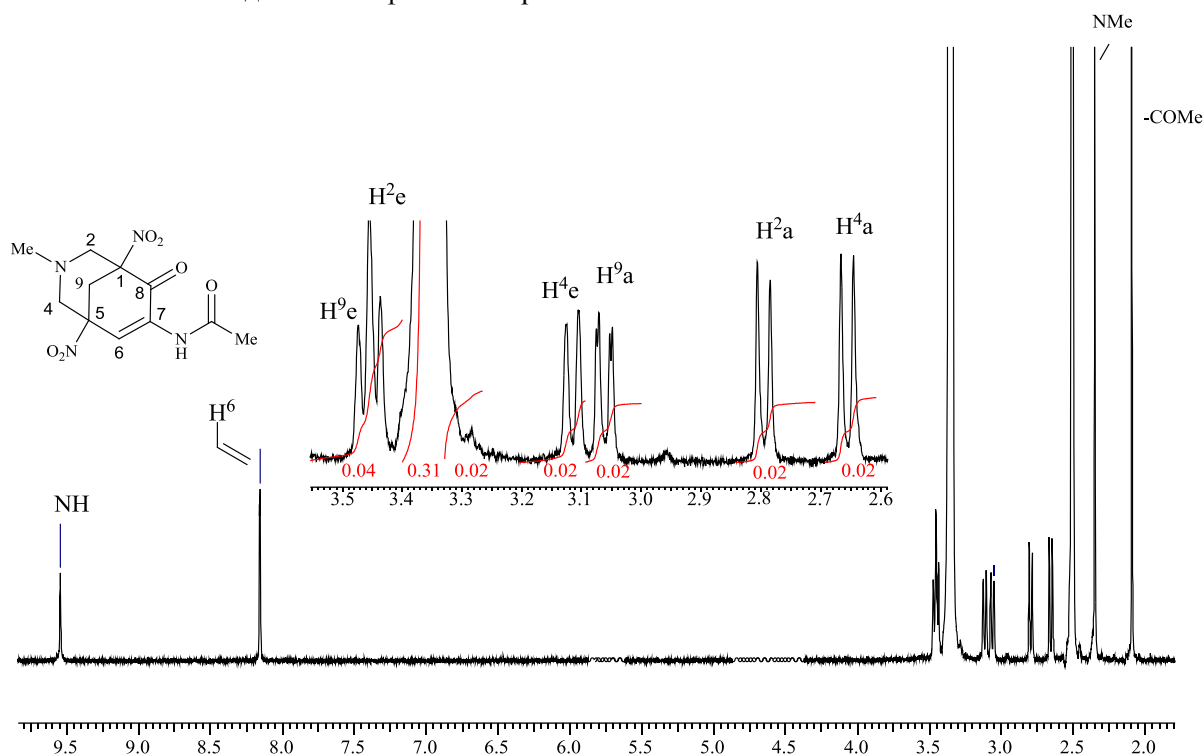


Рис. 1. Спектр ЯМР 1H (500,18 МГц, DMSO- D_6) N-(3-метил-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)ацетамид
Fig. 1. Spectrum NMR 1H (500,18 MHz, DMSO- D_6) N-(3-methyl-1,5-dinitro-8-oxo-3-azabicyclo [3.3.1] non-6-en-7-yl)acetamide

Следует отметить, что сигнал мостикового протона H^9 дополнительно расщеплен в дублет дублетов от взаимодействия с протонами H^2 , H^4 и H^6 (4J 2,2 Гц). Обе нитрогруппы расположены экваториально относительно пиперидинового цикла, но повернуты к плоскости на разные углы, поэтому экваториальные и аксиальные положения у атомов C^2 и C^4 оказываются неравноценными. Кроме того, дублеты протонов H^2 располагаются в более слабом поле, чем дублеты протонов H^4 , вследствие анизотропного влияния эндоциклической $C=O$ -связи. Два синглетных сигнала в сильном поле при δ 2,35 и δ 2,09 м.д. соответствуют протонам NMe-группы аминного заместителя и протонам $COCH_3$ -группы ацетильного остатка.

Для более надежного отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C были использованы методы двумерной гетероядерной ^{13}C - 1H -корреляции спектроскопии (HMBC, HSQC). По спектру HSQC могут быть однозначно определены связанные прямыми константами J_{CH} и имеющие по одному кросс-пику с протонами сигналы атомов C^6 (δ_C 126,21 м.д.) и $COCH_3$ (δ_C 24,09 м.д.). Сигналы C^2

(δ_C 57,09 м.д.), C^4 (δ_C 59,15 м.д.) и C^9 (δ_C 39,21 м.д.) атомов углерода пиперидинового цикла также определяются по спектру HSQC, в котором они имеют по два кросс-пика с соответствующими протонами.

Таблица 1

Данные спектров гетероядерной СН-корреляции HMBC и HSQC N-(3-R-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)ацетамидов (**3 a-g**)
Table 1. Data of spectra of the heteronuclear CH correlations of HMBC and HSCQ N-(3-R-1,5-dinitro-8-oxo-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-7-yl)acetamides (**3 a-g**)

№ атома водорода	3a*	3б*	3в*	3г*
	HMBC	HMBC	HMBC	HMBC
2	1,4,8,9	1,4,8,9	1,4,8,9	1,4,8,9
4	2,5,6,9	2,5,6,9	2,5,6,9	2,5,6,9
6	7,8,9	7,8	7,8,9	7,8,9
8	-	-	-	-
9	1,4,5,6,8	1,2,4,5,6,8	1,2,4,5,6,8, COMe	1,2,4,5,6,8
NH	6,8, COMe	6,7,8, COMe	6,7,8, COMe	6;8, COMe
(C=O)Me	COMe	7,8	-	COMe

Различить сигналы C^2 и C^4 можно по *HMBC* спектру, который иллюстрирует спин-спиновое взаимодействие $H^2_{a,e}/C^1$, $H^2_{a,e}/C^8$, $H^4_{a,e}/C^5$, $H^4_{a,e}/C^6$ (табл. 1). Слабополюное положение сигналов при δ_c 170,50 и 185,27 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C позволяет отнести их к атомам углерода двух карбонильных групп. К четвертичным атомам углерода C^1 и C^5 , связанным с электроноакцепторными NO_2 -группами, относятся не имеющие корреляционных пиков в спектре *HSQC* сигналы при δ_c 89,04 и 85,49 м.д., соответственно. Различить эти сигналы также помогает наличие констант $^3J H^2_{a,e}/C^1$, $H^4_{a,e}/C^5$, которые обнаруживают себя через соответствующие корреляционные пики в спектре *HMBC*.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Perumal R.V., Adiraj M., Shanmugapandiyan P.** Synthesis, analgesic and antiinflammatory evaluation of substituted 4-piperidones. *Indian Drugs*. 2001. V. 38. N 3. P. 156-159.
2. **Xaiver J.J.F., Krishnasamy K., Sankar C.** Synthesis and antibacterial, antifungal activities of some 2r,4c-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one-4-aminobenzoyl hydrazones. *Med. Chem. Res.* 2012. V. 21. N 3. P. 345-350. DOI: 10.1007/s00044-010-9528-6.
3. **Kodisundaram P., Duraikannu A., Balasankar T., Ambure P.S., Roy K.** Cytotoxic and Antioxidant Activity of a Set of Hetero Bicyclic Methylthiadiazole Hydrazones: A Structure-Activity Study. *Int. J. Mol. Cell. Med.* 2015. V. 4. N 2. P. 128-137.
4. **Premalatha B., Bhakiaraj D., Elavarasan S., Chellakili B., Gopalakrishnan M.** Synthesis, spectral analysis, in vitro microbiological evaluation and antioxidant properties of 2, 4-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonane-9-one-O-[2,4,6-tritertiarybutyl-cyclohexa-2,5-dienon-4-yl]oximes as a new class of antimicrobial and antioxidant agents. *J. Pharm. Res.* 2013. V. 6. N 7. P. 730-735. DOI: 10.1016/j.jopr.2013.07.007.
5. **Williams S.G., Bhadbhade M., Bishop R., Ung A.T.** An alkaloid-like 3-azabicyclo[3.3.1]non-3-ene library obtained from the bridged Ritter reaction. *Tetrahedron*. 2017. V. 73. N 2. P. 116-128. DOI: 10.1016/j.tet.2016.11.057.
6. **Fattorusso E., Tagliatela-Scafati O.** Modern alkaloids: structure, isolation, synthesis, and biology. John Wiley & Sons. 2008. 691 p.
7. **Lazny R, Wolosewicz K, Ratkiewicz A, Pioro D, Stocki M.** Synthesis and isomer distribution of 2-alkyltropinones and 2-alkylgranatanones. *Tetrahedron*. 2014. V. 70. N 3. P. 597-607. DOI: 10.1016/j.tet.2013.12.008.
8. **Mascavage L.M, Jasmin S, Sonnet P, Wilson M, Dalton D.** Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. KGaA, Weinheim: WileyVCH Verlag GmbH & Co. 2010. V. 2. P. 326-428. DOI: 10.1002/14356007.a01_353.pub2
9. **Мухторов Л.Г., Блохин И.В., Атрошенко Ю.М., Шахкельдян И.В., Шумский А.Н.** Синтез 3-замещенных N-(1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)-формамидов. *Изв. ТулГУ. Естеств. науки*. 2017. № 1. С. 33-43.
10. **Морозова Е.В., Якунина И.Е., Блохин И.В., Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М.** Синтез 2,6-диазатрицикло-додеканов на основе 2-гидрокси-3,5-динитропиридина. *ЖОрХ*. 2012. Т. 48. № 10. С. 1387-1388.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработан препаративный метод синтеза 3-замещенных N-(1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)ацетамидов, исходя из гидридного аддукта N-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)ацетамида, в результате последовательных реакций нуклеофильного присоединения гидрид-иона и двойной конденсации Манниха. Методами ИК, 1D и 2D ЯМР спектроскопии высокого разрешения изучено строение синтезированных соединений, установлена их структура.

REFERENCES

1. **Perumal R.V., Adiraj M., Shanmugapandiyan P.** Synthesis, analgesic and antiinflammatory evaluation of substituted 4-piperidones. *Indian Drugs*. 2001. V. 38. N 3. P. 156-159.
2. **Xaiver J.J.F., Krishnasamy K., Sankar C.** Synthesis and antibacterial, antifungal activities of some 2r,4c-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one-4-aminobenzoyl hydrazones. *Med. Chem. Res.* 2012. V. 21. N 3. P. 345-350. DOI: 10.1007/s00044-010-9528-6.
3. **Kodisundaram P., Duraikannu A., Balasankar T., Ambure P.S., Roy K.** Cytotoxic and Antioxidant Activity of a Set of Hetero Bicyclic Methylthiadiazole Hydrazones: A Structure-Activity Study. *Int. J. Mol. Cell. Med.* 2015. V. 4. N 2. P. 128-137.
4. **Premalatha B., Bhakiaraj D., Elavarasan S., Chellakili B., Gopalakrishnan M.** Synthesis, spectral analysis, in vitro microbiological evaluation and antioxidant properties of 2, 4-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonane-9-one-O-[2,4,6-tritertiarybutyl-cyclohexa-2,5-dienon-4-yl]oximes as a new class of antimicrobial and antioxidant agents. *J. Pharm. Res.* 2013. V. 6. N 7. P. 730-735. DOI: 10.1016/j.jopr.2013.07.007.
5. **Williams S.G., Bhadbhade M., Bishop R., Ung A.T.** An alkaloid-like 3-azabicyclo[3.3.1]non-3-ene library obtained from the bridged Ritter reaction. *Tetrahedron*. 2017. V. 73. N 2. P. 116-128. DOI: 10.1016/j.tet.2016.11.057.
6. **Fattorusso E., Tagliatela-Scafati O.** Modern alkaloids: structure, isolation, synthesis, and biology. John Wiley & Sons. 2008. 691 p.
7. **Lazny R, Wolosewicz K, Ratkiewicz A, Pioro D, Stocki M.** Synthesis and isomer distribution of 2-alkyltropinones and 2-alkylgranatanones. *Tetrahedron*. 2014. V. 70. N 3. P. 597-607. DOI: 10.1016/j.tet.2013.12.008.
8. **Mascavage L.M, Jasmin S, Sonnet P, Wilson M, Dalton D.** Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. KGaA, Weinheim: WileyVCH Verlag GmbH & Co. 2010. V. 2. P. 326-428. DOI: 10.1002/14356007.a01_353.pub2
9. **Mukhtorov L.G., Blokhin I.V., Atroshchenko Yu.M., Shakhkeldyan I.V., Shumsky A.N.** Synthesis of 3-substituted N-(1,5-dinitro-8-oxo-3-azabicyclo [3.3.1] non-6-en-7-yl) formamides. *Izv. TulGU. Yestestv. nauki*. 2017. N 1. P. 33-43 (in Russian).
10. **Morozova E.V., Yakunina I.E., Blokhin I.V., Shakhkeldyan I.V., Atroshchenko Yu.M.** Synthesis of 2,6-diazatricyclo-dodecanes based on 2-hydroxy-3,5-dinitropyridine. *Russ. J. Org. Chem.* 2012. V. 48. N 10. P. 1384-1385.

11. **Иванова Е.В., Блохин И.В., Федянин И.В., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М.** Синтез трициклических систем на основе σ -аддукта 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с ацетоном. *ЖОрХ*. 2015. Т. 51. № 4. С. 515-520.
12. **Морозова Е.В., Якунина И.Е., Кобраков К.И., Блохин И.В., Шумский А.Н., Атрощенко Ю.М.** Анионные аддукты 2-окси-3,5-динитропиридина в конденсации Манниха. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2013. Т. 56. Вып. 10. С. 23-25.
13. **Иванова Е.В., Федянин И.В., Сулова И.И., Блохин И.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В.** Амино-и оксиметилирование гидридных аддуктов 2-гидрокси-3,5-динитропиридина. *ХГС*. 2013. Т. 49. № 7. С. 1073-1081.
14. **Сулова И.И., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М., Песцов Г.В., Кобраков К.И.** Синтез и фунгицидная активность 2-метоксиф-7-Р-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов. *Бульет. сообщ.* 2017. Т. 51. № 8. С. 65-70.
15. **Irwin A.P., William M.D.** Derivatives of picramic acid and some of their rearrangements. *J. Amer. Chem. Soc.* 1938. V. 60. N 4. P. 925-927. DOI: 10.1021/ja01271a048.
16. **Атрощенко Ю.М., Блохин И.В., Иванова Е.В., Ковтун И.В.** Экспериментальное и теоретическое исследование физико-химических свойств гидридных σ -аддуктов на основе 2-гидрокси-3,5-динитропиридина. *Изв. ТулГУ. Естеств. науки*. 2013. № 3. С. 244-252.
17. **Блохина Н.И., Атрощенко Ю.М., Гитис С.С., Блохин И.В., Грудцын Ю.Д., Андрианов В.Ф., Каминский А.А.** Реакции ароматических нитросоединений LXXXII. Анионные σ -комплексы нитроаренов в реакции азосочетания. *ЖОрХ*. 1998. Т. 34. № 4. С. 533 – 535.
18. **Атрощенко Ю.М., Насонов С.Н., Гитис С.С., Каминский А.А., Мельников А.И., Шахкельдян И.В.** О взаимодействии 1,3,5-тринитробензола с тетрагидридоборатом натрия. *ЖОрХ*. 1994. Т. 30. № 4. С. 632 – 633.
19. **Klepikova S.G., Yu V.K., Fomicheva E.E., Mukhasheva R.D., Praliev K.D., Berlin K.D.** ¹H-NMR spectroscopy in the study of the three-dimensional structure of 7-alkoxyalkyl-3-thia-7-azabicyclo-[3.3.1]nonan-9-ones and some of their derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2008. V. 44. N 11. P. 1398-1403. DOI: 10.1007/s10593-009-0188-8.
20. **Park D.H., Jeong Y.T., Parthiban P.** A complete 1D and 2D NMR studies of variously substituted 3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ones. *J. Mol. Struct.* 2011. V. 1005. N 1. P. 31-44. DOI: 10.1016/j.molstruc.2011.08.006.
21. **Parthiban P., Rathika P., Park K.S., Jeong Y.T.** Synthesis, complete NMR spectral assignments, and antifungal screening of new 2, 4-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one oxime derivatives. *Monatsh. Chem.* 2010. V. 141. N 1. P. 79-93. DOI: 10.1007/s00706-009-0221-8.
11. **Ivanova E.V., Blokhin I.V., Fedyanin I.V., Shakhkeldyan I.V., Atroshchenko Yu.M.** Synthesis of tricyclic systems based on the σ -adduct of 2-hydroxy-3,5-dinitropyridine with acetone. *Russ. J. Org. Chem.* 2015. V. 51. N 4. P. 498-503. DOI: 10.1134/S1070428015040065.
12. **Morozova E.V., Yakunina I.E., Kobrakov K.I., Blokhin I.V., Shumsky A.N., Atroshchenko Yu.M.** Anionic adducts of 2-hydroxy-3,5-dinitropyridine in Mannich condensation. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2013. V. 56. N 10. P. 23-25 (in Russian).
13. **Ivanova E.V., Fedyanin I.V., Surova I.I., Blokhin I.V., Atroshchenko Yu.M., Shakhkeldyan I.V.** Amino and hydroxymethylation of hydride adducts of 2-hydroxy-3,5-dinitropyridine. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013. V. 49. N 7. P. 1073-1081. DOI: 10.1007/s10593-013-1338-6.
14. **Surova I.I., Ivanova E.V., Atroshchenko Yu.M., Pestov G.V., Kobrakov K.I.** Synthesis and fungicidal activity of 2-methoxy-7-R-1,5-dinitro-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-2-ene. *Butlerov Soobshch.* 2017. V. 51. N 8. P. 65-70 (in Russian).
15. **Irwin A.P., William M.D.** Derivatives of picramic acid and some of their rearrangements. *J. Amer. Chem. Soc.* 1938. V. 60. N 4. P. 925-927. DOI: 10.1021/ja01271a048.
16. **Atroshchenko Yu.M., Blokhin I.V., Ivanova E.V., Kovtun I.V.** Experimental and theoretical study of the physicochemical properties of hydride σ -adducts based on 2-hydroxy-3,5-dinitropyridine. *Izv. TulGU. Yestestv. nauki.* 2013. N 3. P. 244-252 (in Russian).
17. **Blokhina N.I., Atroshchenko Yu.M., Gitis S.S., Blokhin I.V., Grudtsyn Yu.D., Andrianov V.F., Kaminskii A.A.** Reactions of aromatic nitrocompounds. LXXXII. Anionic σ -complexes of nitroarenes in the azocoupling reaction. *Russ. J. Org. Chem.* 1998. V. 34. N 4. P. 499-501.
18. **Atroshchenko Yu.M., Nasonov S.N., Gitis S.S., Kaminskii A.A., Mel'nikov A.I., Shakhkeldyan I.V.** O vzaimodeystvii 1,3,5-trinitrobenzola s tetragidridoboratom natriya. *Zhurn. Org. Khim.* 1994. V. 30. N 4. P. 632 – 633 (in Russian).
19. **Klepikova S.G., Yu V.K., Fomicheva E.E., Mukhasheva R.D., Praliev K.D., Berlin K.D.** ¹H-NMR spectroscopy in the study of the three-dimensional structure of 7-alkoxyalkyl-3-thia-7-azabicyclo-[3.3.1]nonan-9-ones and some of their derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2008. V. 44. N 11. P. 1398-1403. DOI: 10.1007/s10593-009-0188-8.
20. **Park D.H., Jeong Y.T., Parthiban P.** A complete 1D and 2D NMR studies of variously substituted 3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ones. *J. Mol. Struct.* 2011. V. 1005. N 1. P. 31-44. DOI: 10.1016/j.molstruc.2011.08.006.
21. **Parthiban P., Rathika P., Park K.S., Jeong Y.T.** Synthesis, complete NMR spectral assignments, and antifungal screening of new 2, 4-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one oxime derivatives. *Monatsh. Chem.* 2010. V. 141. N 1. P. 79-93. DOI: 10.1007/s00706-009-0221-8.

Поступила в редакцию 13.02.2018
Принята к опубликованию 25.10.2018

Received 13.02.2018
Accepted 25.10.2018