

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 7-ГИДРОКСИБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН- 3-КАРБОГИДРАЗИДА

© 2020 г. Н. С. Балеева^a, В. Б. Рыбаков^b, Е. А. Ивлева^{a, *},
В. А. Ширяев^a, Ю. Н. Климочкин^a

^a ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская 244
*e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru

^b ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы 1, стр. 3

Поступила в редакцию 6 августа 2020 г.
После доработки 26 августа 2020 г.
Принята к публикации 28 августа 2020 г.

При взаимодействии 4-оксагомоадамантан-5-она с гидразином получен (3-экзо,7-эндо)-7-гидроксибицикло[3.3.1]нонан-3-карбогидразид, на основе реакций которого с бензонитрилом, формамидом и п-трифторметилбензальдегидом синтезирован ряд новых производных бицикло[3.3.1]нонановой структуры и изучены особенности их строения с использованием 2D ЯМР спектроскопии и РСА. Полученные соединения могут быть использованы в направленном конструировании веществ высокой степени молекулярной сложности с целью изучения биологической активности.

Ключевые слова: бицикло[3.3.1]нонан, конформация.

DOI: 10.31857/S0514749220110087

Основными требованиями, предъявляемыми к соединениям, рассматриваемым в качестве перспективных лекарственных препаратов, являются степень насыщенности Fsp^3 (соотношение числа sp^3 -гибридизованных атомов углерода к общему их количеству), степень липофильности, относительно небольшой молекулярный вес, конформационная жесткость и количество стереогенных центров [1]. Соответствие соединений этим требованиям существенно увеличивает шансы желаемого связывания с биологическими мишенями. Алициклические и каркасные соединения вполне удовлетворяют этим условиям и зачастую обладают более выраженной биологической активностью по сравнению с ароматическими системами [2–4]. Жесткость каркаса позволяет зафиксировать нужную конформацию соединения, что важно для встраивания соединений в сайты связывания белка [5–7]. В этой связи производные бицикло[3.3.1]-

нонана представляют интерес в качестве использования их в качестве структурных блоков в направленном конструировании веществ высокой степени молекулярной сложности с целью дальнейшего изучения биологической активности.

Структура бицикло[3.3.1]нонана встречается в составе природных алкалоидов и биологически активных веществ или их метаболитов [8–10]. Спектр биологической активности этих соединений весьма обширен. Они обладают антибактериальной, противовоспалительной, антиоксидантной, спазмолитической и другими видами биологической активности [11–22]. Благодаря конформационной жесткости, производные бицикло[3.3.1]нонана нашли применение как хиральные лиганды в асимметрическом синтезе и используются в качестве молекул хозяина для хирального молекулярного распознавания и связывания

[23–25]. Наличие в структуре молекулы наряду с жестким липофильным каркасом ароматического фрагмента, в особенности *n*-трифторметилфенильного, способствует проявлению активности в отношении ортопоксиров [26, 27].

С другой стороны, изучение производных бицикло[3.3.1]нонана интересно с позиции конформационного анализа. Бицикло[3.3.1]нонан и его производные в зависимости от размера заместителя могут существовать в конформациях *кресло–кресло*, *кресло–ванна*, *ванна–ванна*. В незамещенном бицикло[3.3.1]нонана, существующем в конформации *двойного кресла*, расстояние между атомами водорода в *эндо-3-* и *эндо-7-*положениях составляет 0.75 Å. Введение заместителей в эти положения вызывает увеличение стерических затруднений и, как следствие, изменение конформации на *кресло–ванну* [28]. Учитывая, что бицикло[3.3.1]нонан и его производные являются основой для получения более сложных полициклических каркасных и гетерокаркасных молекул [29–33], конформационные исследования в дан-

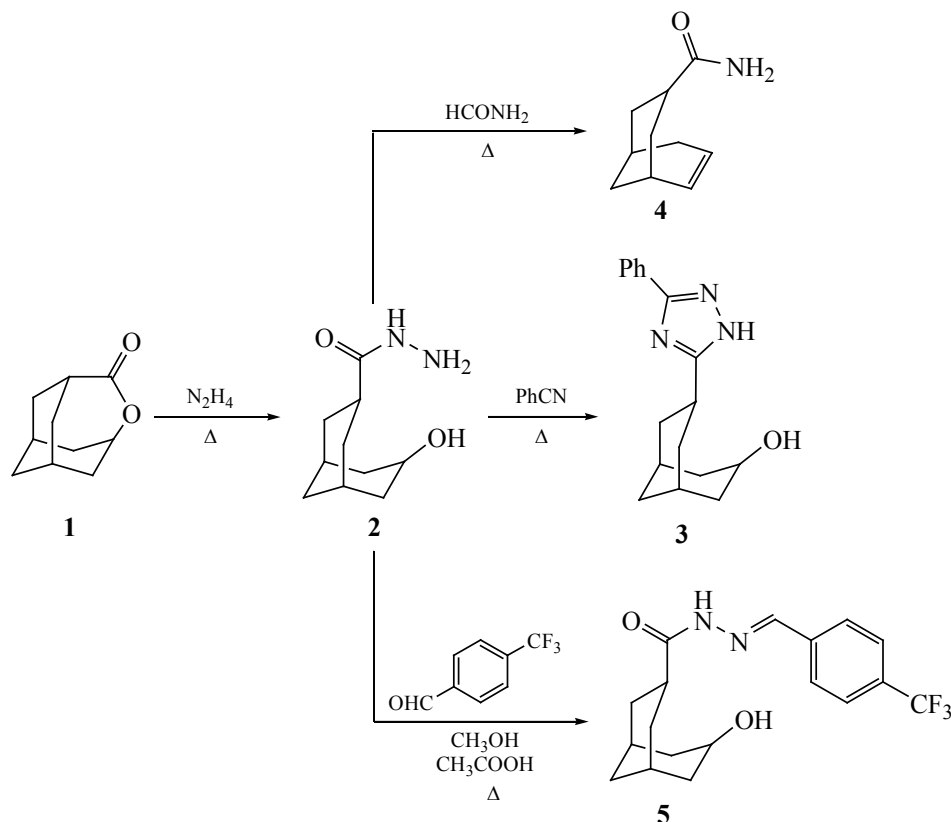
ной области приобретают еще большую актуальность.

В настоящей работе рассмотрен синтез и химические превращения 7-гидроксибицикло[3.3.1]нонан-3-карбогидразида и изучено строение синтезированных веществ.

Методы получения 3,7-дизамещенных бицикло[3.3.1]нонанов можно разделить на две группы: аннелирование производных циклогексана [34–40] и раскрытие цикла производных адамантана и гомоадамантана [41–52]. В своей работе в качестве исходного соединения для синтеза производных бицикло[3.3.1]нонана мы использовали лактон **1**, легко доступный по реакции Байера–Виллигера из 2-адамантанона.

При кипячении лактона **1** в абсолютном гидразине был получен (3-*экзо*,7-*эндо*)-7-гидроксибицикло[3.3.1]нонан-3-карбогидразид (**2**) (схема 1). В спектре ЯМР ¹H имеются сигналы протонов бициклононанового остова, проявляющиеся в диапазоне 0.95–3.74 м.д. в виде сложных мультиплетов.

Схема 1.



Сигнал протона NH проявляется в виде синглета при 8.91 м.д. Сигналы протонов NH₂ и OH-групп в спектре проявились в области в области 3.80–4.60 м.д. В спектре ЯМР ¹³C четвертичный атом углерода гидразидной группы проявляется при 175.7 м.д. Сигнал третичного атома углерода, связанного с гидроксильной группой, проявляется при 63.0 м.д. Масс-спектр соединения характеризуется наличием слабоинтенсивного пика молекулярного иона (*m/z* 198).

Конформацию бициклической структуры **2** и ориентацию заместителей определяли на основании совокупности данных 2D ЯМР спектроскопии. С помощью спектра ¹H–¹H COSY определили структуру продукта **2**. Согласно спектру ¹H–¹³C HMQC протон при атоме C⁷ смещен в слабопольную область и проявляется в виде мультиплета при 3.66–3.74 м.д. Протон при атоме C³ также проявляется в виде мультиплета в области 2.80–2.84 м.д. Протоны метиленовой группы C⁹ проявляются в виде двух мультиплетов в области 0.93–1.00 и 2.75–2.87 м.д. По данным спектра ¹H–¹³C HMBC для протона при атоме C⁷ отсутствуют корреляции с другими атомами углерода. Для протона при атоме C³ наблюдаются корреляции с соседними атомами C² и C⁴, а также с карбонильным атомом углерода гидразидной группы (36.1 и 175.7 м.д., соответственно). Протон NH-группы взаимодействует с атомом карбонильным углерода (рис. 1).

Ориентацию заместителей в продукте **2** устанавливали на основании данных спектра HMQC и ¹H–¹H NOESY. Протоны при атоме C⁹ прояв-

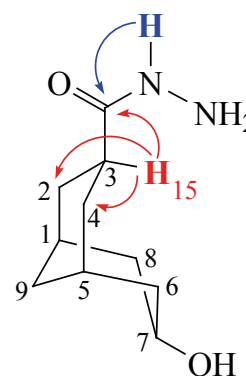


Рис. 1. Дальние взаимодействия некоторых атомов водорода и углерода в спектре ¹H–¹³C HMBC соединения **2**.

ляются в виде двух сигналов в областях 0.96 и 1.51 м.д. Протон при атоме C³ взаимодействует через пространство только с протонами при атомах C² и C⁴ и протоном NH-группы (3 кросс-пика). Это указывает на то, что он находится в *эндо*-ориентации, а гидразидная группа в *экзо*-ориентации. Протон при атоме C⁷ пространственно сближен с протонами при атомах C⁶ и C⁸, C¹ и C⁵, C⁹ (3 кросс-пика), что свидетельствует о бугшпритном расположении OH-группы конформации *ванна*. На основании спектральных характеристик мы пришли к выводу, что гидразид **2** имеет конформацию *кресло–ванна* (рис. 2, рис. 3).

Исходя из геометрических особенностей структуры исходного лактона **1**, можно было ожидать образования такого гидразида с *экзо*циклической ориентацией протона при атоме C³. Однако, в сильно основной среде весьма вероятно образова-

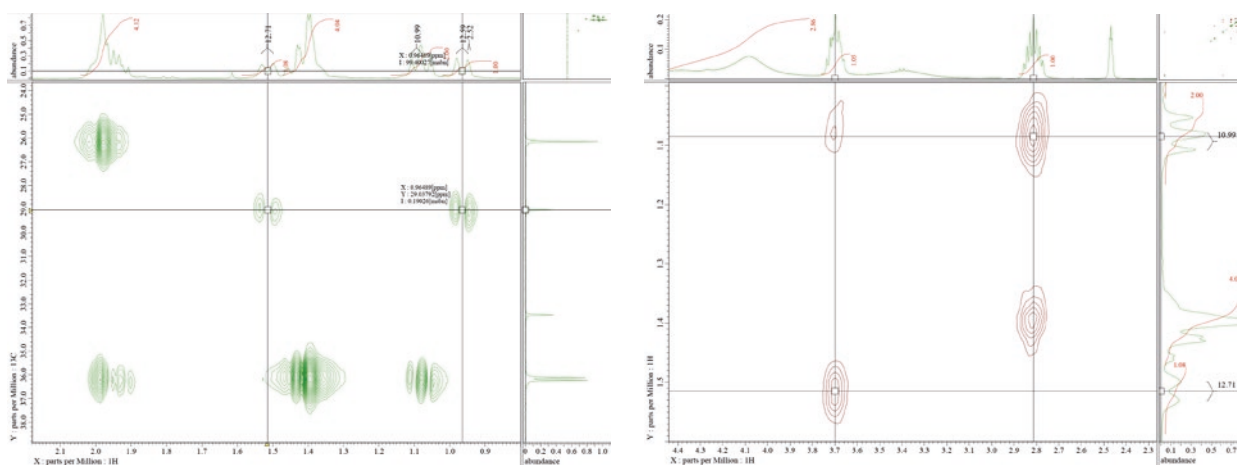


Рис. 2. Фрагменты HMQC и ¹H–¹H NOESY спектров соединения **2**.

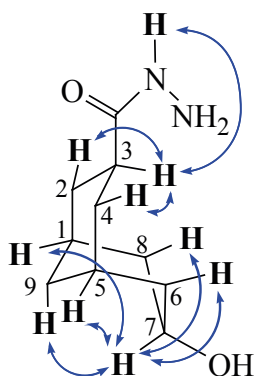


Рис. 3. Пространственные взаимодействия некоторых атомов водорода в спектре ^1H - ^1H NOESY соединения **2**.

ние енольной формы, в результате чего и происходит эпимеризация (схема 2). В таких условиях наиболее вероятно образование продукта **2**, в которой гидразидная группа занимает экзоциклическое положение, так как такая структура термодинамически более стабильна.

Проведение подобной реакции лактона **1** с метилгидразином и фенилгидразином не привело к образованию продуктов бицикло[3.3.1]нонановой структуры. В случае с метилгидразином образуется сложная смесь продуктов, из которой целевой гидразид выделить не удалось. С фенилгидразином реакция практически не идет.

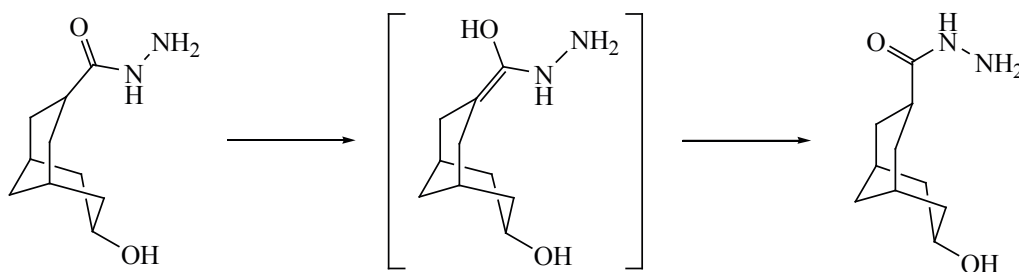
Далее гидразид **2** был введен в реакцию с бензонитрилом с образованием 7-(3-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)бицикло[3.3.1]нонан-3-ола (**3**) (схема 1). Реакцию проводили в избытке бензонитрила при температуре кипения в инертной атмосфере. Выход составил 20%. В спектре ЯМР ^1H сигналы протонов углеводородного фрагмента проявляются в виде мультиплетов в диапазоне 1.25–3.96 м.д. Сигналы протонов при атомах C^3 и

C^7 смещены в область слабого поля и проявляются при 3.84–3.88 и 3.90–3.96 м.д. соответственно. Сигналы ароматических протонов проявляются в виде мультиплетов в диапазоне 7.31–8.00 м.д. Протоны OH-группы и NH-группы триазольного фрагмента не проявились. В спектре ЯМР ^{13}C третичный атом углерода, связанный с OH-группой, проявляется при 62.6 м.д. В масс-спектре имеется пик молекулярного иона (m/z 283). Следует отметить, что реакции гидразида **2** с нитрилами алифатического строения не идут.

В реакции **2** с формамидом вместо ожидаемого 3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)бицикло[3.3.1]нонан-7-ола был получен бицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-карбоксамид (**4**) (схема 1). Реакцию проводили в избытке формамида при кипячении в инертной атмосфере. Продукт **4** получили с выходом 30%.

В спектре ЯМР ^1H протоны бициклического фрагмента проявляются в виде мультиплетов в диапазоне 1.45–5.79 м.д. Протоны NH_2 -группы проявляются в виде двух синглетов при 6.55 и 7.13 м.д. Протоны при двойной связи (атомы $\text{C}^{6,7}$) смещены в слабое поле и проявляются в виде мультиплетов при 5.66–5.70 и 5.75–5.79 м.д. Протон при атоме C^3 резонирует в виде мультиплета в области 2.37–2.45 м.д. В спектре ^1H - ^1H NOESY протоны при двойной связи пространственно взаимодействуют только друг с другом. Аналогичная картина наблюдается для протонов аминогруппы. В спектре ^1H - ^{13}C НМВС для протона при атоме C^3 наблюдается корреляция с атомами углерода C^2 и C^4 и атомом углерода амидного фрагмента (37.1, 32.3 и 178.1 м.д. соответственно). Протон NH_2 -группы при 6.55 м.д. взаимодействует с атомом C^3 (36.7 м.д.). Для протона при атоме C^6 наблюдается корреляция с атомами C^1 , C^4 и C^5 (26.8, 32.3 и 29.0 м.д. соответственно), а для протона при атоме

Схема 2.



C^7 – с атомами C^4 , C^5 , C^9 (32.3, 29.0 и 31.3 м.д.) (рис. 4). На основании спектральных характеристик установлено, что продукт **4** находится в конформации полукресло. Карбоксамидная группа имеет экзо-ориентацию.

Образование амида **4** из гидразида **2** можно объяснить тем, что при высокой температуре формамид разлагается на аммиак и оксид углерода (II) [53].

Введение в молекулу одного или нескольких атомов фтора часто существенно меняет химические, физико-химические свойства исходного субстрата, а также профиль его биологической активности [54]. В качестве реагента был выбран *n*-трифторметилбензальдегид для синтеза аналогов противовирусного препарата ST-246. В реакции **2** с *n*-трифторметилбензальдегидом образуется 7-гидрокси-*N*-{(*E*)-[4-(трифторметил)фенил]метилен}бицикло[3.3.1]нонан-3-карбогидразид (**5**) (схема 1). Реакцию проводили при кипении в метаноле с добавлением каталитических количеств уксусной кислоты.

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C характеризуются двойным набором сигналов. Протоны углеводородного каркаса проявляются в виде сложных мультиплетов в диапазоне 1.00–4.22 м.д. Протоны ОН групп проявляются в виде дублетов при 4.51 и 4.56 м.д. с КССВ 3.2 и 4.0 Гц соответственно. Ароматические протоны проявляются в диапазоне 7.70–7.89 м.д. Сигналы протона иминной связи резонируют в виде синглетов при 8.00 и 8.23 м.д. NH-протоны

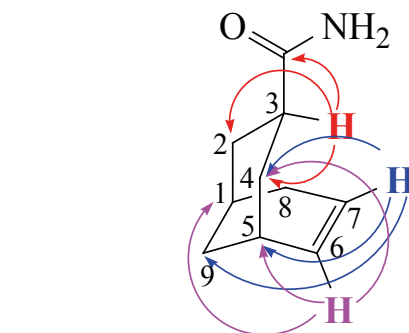
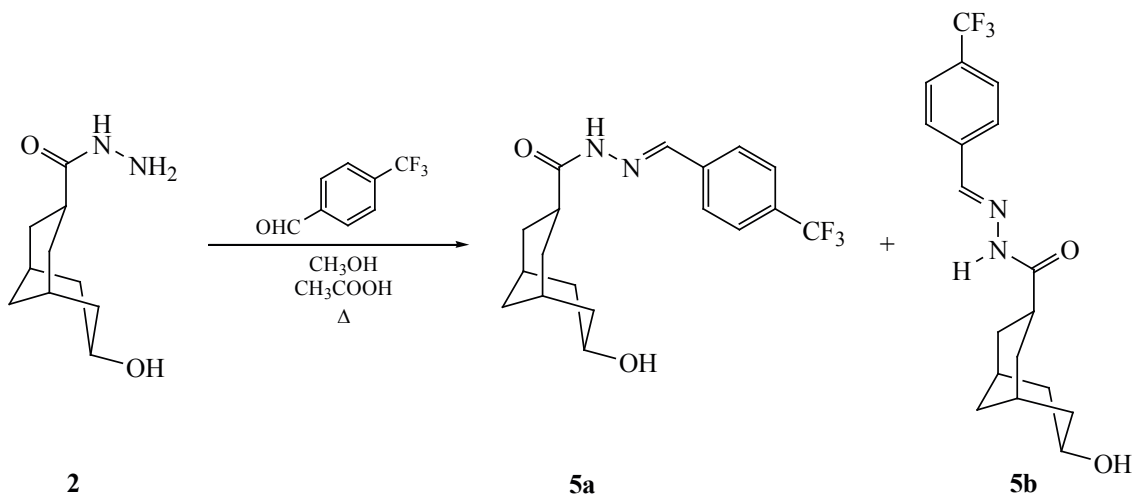


Рис. 4. Дальние взаимодействия некоторых атомов водорода и углерода в спектре 1H - ^{13}C НМВС соединения **4**.

также проявляются в виде двух синглетов при 11.22 и 11.52 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигналы третичного атома углерода, связанного с ОН-группой, проявляются при 62.7 и 62.9 м.д. Сигнал атома углерода иминной связи проявляется при 140.7 и 144.5 м.д. Четвертичный атом углерода $C=O$ связи резонирует в области слабого поля при 173.1 и 178.6 м.д.

На основании данных спектра 1H - ^{13}C НМРС установлено, что протон при атоме C^3 проявляется в виде двух мультиплетов при 3.02–3.10 и 4.14–4.22 м.д. Мультиплет при 3.71–3.83 м.д. принадлежит протону при атоме C^7 . На основании спектральных характеристик мы предполагаем, что в реакции гидразида **2** с *n*-трифторметилбензальдегидом образуется продукт **5** в виде смеси конформеров **5a** и **5b** (схема 3). Смещение протона при

Схема 3.



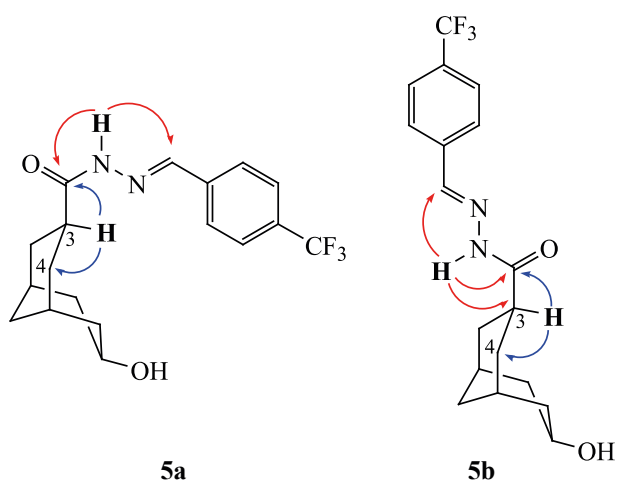


Рис. 5. Дальние взаимодействия некоторых атомов водорода и углерода в спектре ^1H - ^{13}C HMBC конформеров **5a** и **5b**.

атоме C^3 в конформере **5b**, вероятно, вызвано влиянием конуса магнитной анизотропии связи $\text{C}=\text{O}$.

Согласно спектру ^1H - ^{13}C HMBC в конформере **5a** для протона при атоме азота 11.53 м.д. наблюдаются корреляции с атомами углерода иминной связи и $\text{C}=\text{O}$ связи (144.5 и 173.5 м.д. соответственно). Для протона при C^3 (3.02–3.10 м.д.) наблюдаются корреляции с атомом углерода $\text{C}=\text{O}$ связи и C^4 (35.8 м.д.). В конформере **5b** протон NH-группы (11.22 м.д.) имеет взаимодействия не только с атомами углерода $\text{CH}=\text{N}$ и $\text{C}=\text{O}$ связей (144.5 и 178.6 м.д.), но и с атомом C^3 (31.3 м.д.). Для протона при C^3 (4.14–4.22 м.д.) наблюдаются кор-

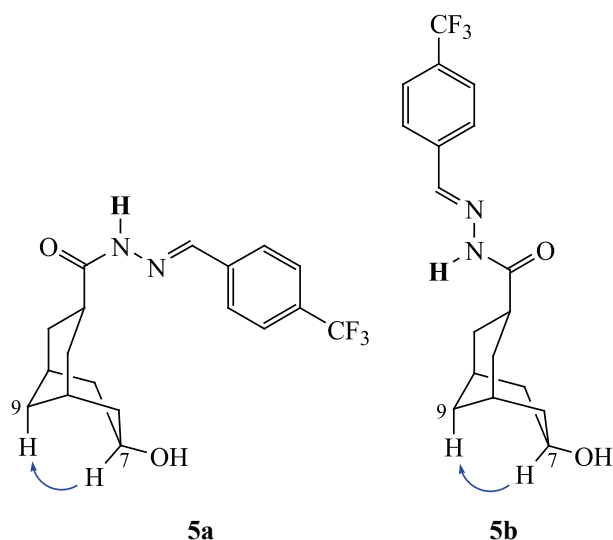
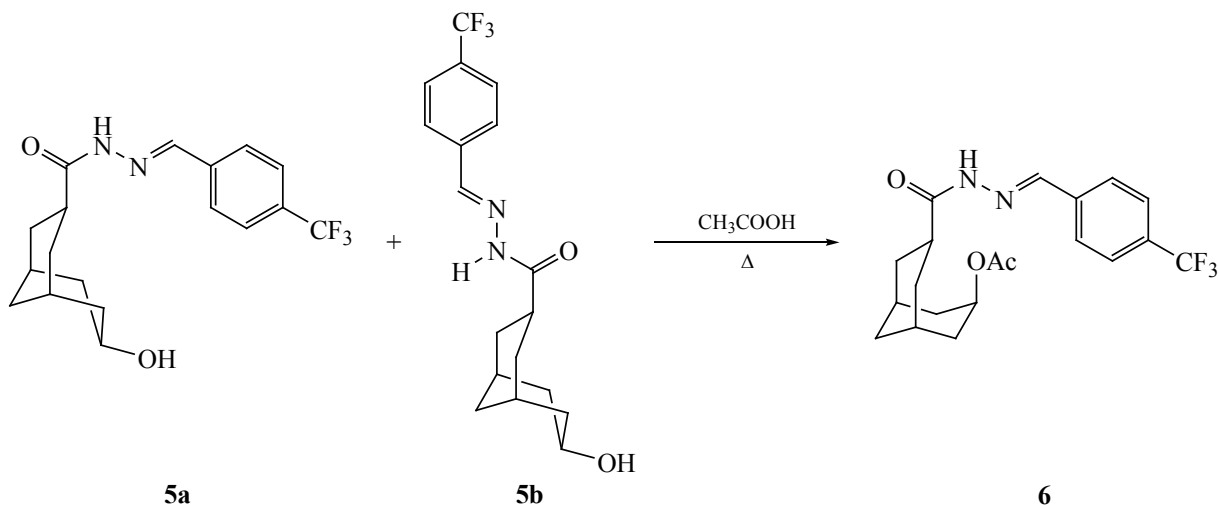


Рис. 6. Дальние взаимодействия некоторых атомов водорода в спектре ^1H - ^1H NOESY конформеров **5a** и **5b**.

реляции с атомами C^4 (34.8 м.д.) и $\text{C}=\text{O}$ (рис. 5). Согласно спектру NOESY для протона при C^7 наблюдаются корреляции с одним из протонов при C^9 для обоих конформеров, что свидетельствует о нахождении бициклононанового каркаса в положении *кресло-ванна*. При снятии спектров ЯМР при 100°C разделения сигналов конформеров **5a** и **5b** не происходит.

Полученную смесь конформеров ацилировали уксусной кислотой и в результате получили 7-{2-[(*E*)-4-(трифторметил)бензилиден]гидразин-1-карбонил}бицикло[3.3.1]нонан-3-ил-ацетат (**6**) с выходом 80% (схема 4). Продукт **6** представляет

Схема 4.



собой индивидуальное соединение, о чем свидетельствуют данные спектров ЯМР. В спектре ЯМР ^1H бициклические протоны резонируют в области 1.41–5.10 м.д. Протоны при атомах C^3 и C^7 проявляются в виде мультиплетов в слабопольной области при 4.13–4.22 и 5.00–5.10 м.д. Сигнал протона иминной связи проявляется в виде синглета при 7.91 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C третичный атом углерода, связанный с фрагментом ОАс, проявляется при 67.6 м.д., атом углерода иминной связи – при 137.5 м.д.

В спектре ЯМР ^1H наблюдается наложение сигналов одного из протонов при атоме C^9 и сигнала при узловых атомах C^1 и C^5 , что делает невозможным достоверное установление конформации соединения **6** в растворе. Для однозначного подтверждения структуры были выращены монокристаллы соединения **6** из этанола, и проведен РСА (рис. 7).

По результатам РСА установлено, что соединение **6** находится в конформации *двойного кресла*, заместители при 3 и 7 атомах углерода имеют *экзо*-, *эндо*-расположение соответственно. Отличие в конформациях соединений **2–5** от **6** вызвано, вероятно, необходимостью более компактного расположения молекул в кристалле по сравнению с раствором.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировались на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ECX400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно), внутренний стандарт ТМС. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ , м.д. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре Finnigan Trace DSQ (США) с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе МРМ-Н2 90-264V/АС (Германия), не корректировались. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Гидразин абсолютировали над твердым КОН и использовали без перегонки.

4-Оксатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекан-5-он (1) получали по методике [29]. Чистота соединений $\geq 96.0\%$.

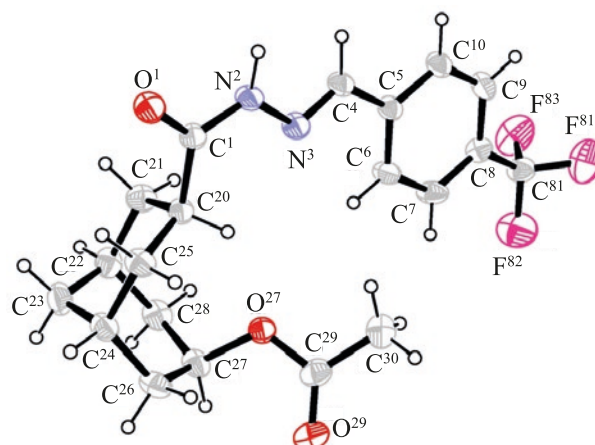


Рис. 7. Молекулярная структура соединения **6** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30%-ной вероятностью [55].

7-Гидроксибицикло[3.3.1]нонан-3-карбогидразид (2). Смесь 55 г (0.331 моль) 4-оксатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекан-5-она (**1**) в 150 мл (4.688 моль) абсолютного гидразина нагревали при кипении в инертной атмосфере в течение 3 сут. К полученной реакционной смеси добавляли 300 мл бутанола и отгоняли в вакууме. Прделанную процедуру повторяли дважды. Остаток кристаллизовали из смеси толуол–изопропиловый спирт (6:1). Выход 51.2 г (80%), т.пл. 105–107°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3301 (N–H), 1654 (C=O). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 0.93–1.00 м (1H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.03–1.14 м (2H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.33–1.47 м (4H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.49–1.57 м (1H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.89–2.04 м (4H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 2.75–2.87 м (1H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 3.64–3.75 м (1H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 3.85–4.65 м (3H, OH + NH₂), 8.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 26.1 ($\text{C}^{1,5}$), 29.0 (C^9), 33.5 (C^3), 36.1 ($\text{C}^{2,4}$), 36.2 ($\text{C}^{6,8}$), 63.0 (C^7), 175.7. Масс-спектр, m/z (I , %): 198 [M]⁺ (4), 180 (12), 167 (32), 121 (100), 93 (24), 79 (32). Найдено, %: C 60.67; H 9.07; N 14.05. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60.58; H 9.15; N 14.13.

7-(3-Фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-бицикло[3.3.1]нонан-3-ол (3). Смесь 3 г (0.015 моль) 7-гидроксибицикло[3.3.1]нонан-3-карбогидразида (**2**) и 20 мл (0.193 моль) бензонитрила нагревали при кипении в течение 5 ч. Избыток бензонитрила отгоняли в вакууме. Остаток кристаллизовали из толуола. Выход 0.94 г (20%), т.пл. 160–163°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200 (OH, N–H), 1550 (C=N).

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.25–1.28 м (1H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.37–1.42 м (2H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.57–1.65 м (1H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.68–1.74 м (2H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.83–1.87 м (2H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 2.01–2.09 м (2H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 3.84–3.88 м (1H, $\text{H}_{\text{бициклононан}}^3$), 3.90–3.96 м (1H, $\text{H}_{\text{бициклононан}}^7$), 7.31–7.34 м (1H_{аром}), 7.38–7.41 м (2H_{аром}), 7.96–8.00 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 26.7 (CH), 27.3 (CH), 30.4 (CH_2), 37.0 (CH_2), 37.8 (CH_2), 62.6 (C^7), 126.3 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 131.7, 159.7, 164.0. Масс-спектр, m/z (I , %): 283 [M]⁺ (82), 266 (92), 222 (56), 185 (100), 172 (80), 159 (54), 118 (56), 104 (70), 91 (74), 77 (88). Найдено, %: C 72.15; H 7.39; N 14.75. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 72.06; H 7.47; N 14.83.

Бицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-карбоксамид (4).

Смесь 1 г (0.005 моль) 7-гидроксибицикло[3.3.1]нон-3-карбогидразида (2) и 5 мл (0.1 моль) формамида нагревали при кипении в течение 3 ч. Избыток формамида отгоняли в вакууме. Остаток кристаллизовали из воды. Выход 0.275 г (30%), т.пл. 130–136°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3176 (NH_2), 1650 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.45–1.57 м (6H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.82–1.84 м (1H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 2.02–2.04 м (1H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 2.24–2.30 м (2H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 2.37–2.45 м (1H, $\text{H}_{\text{бициклононан}}^3$), 5.66–5.70 м (1H, $\text{H}_{\text{бициклононан}}^7$), 5.75–5.79 м (1H, $\text{H}_{\text{бициклононан}}^6$), 6.55 с (1H, NH_2), 7.13 с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 26.8 (C^1), 29.0 (C^5), 31.3 (C^9), 32.3 (C^4), 32.6 (C^8), 36.7 (C^3), 37.1 (C^2), 129.6 (C^7), 131.2 (C^6), 178.1. Масс-спектр, m/z (I , %): 165 [M]⁺ (100), 148 (22), 121 (20), 85 (64), 79 (90). Найдено, %: C 72.75; H 9.09; N 8.41. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$. Вычислено, %: C 72.69; H 9.15; N 8.48.

7-Гидрокси-*N*-{(E)-[4-(трифторметил)фенил]метилен}бицикло[3.3.1]нон-3-карбогидразид (5). К раствору 2.5 г (0.012 моль) 7-гидроксибицикло[3.3.1]нон-3-карбогидразида (2) в 10 мл метанола прибавляли 1.88 мл (0.008 моль) *n*-трифторметилбензальдегида и одну каплю ледяной уксусной кислоты. Смесь нагревали при кипении в течение 3 ч в инертной атмосфере. После охлаждали и растворитель отгоняли в вакууме. Остаток кристаллизовали из этилового спирта. Выход 4.4 г (91%), т.пл. 188–191°C. Получен в виде смеси конформеров **5a** и **5b**. ИК спектр, ν ,

cm^{-1} : 2854–2920 (CH_{Ad}), 3350 (OH), 1658 ($\text{C}=\text{O}$), 1566 ($\text{C}=\text{N}$), 1064–1272 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 1.00–1.06 м (2H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.12–1.21 м (4H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.27–1.35 м (2H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.46–1.60 м (12H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.96–2.07 м (10H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 3.02–3.10 м (1H, $\text{H}_{\text{бициклононан}}^3$, **5a** конформер), 3.71–3.83 м (2H, $\text{H}_{\text{бициклононан}}^7$), 4.14–4.22 м (1H, $\text{H}_{\text{бициклононан}}^3$, **5b** конформер), 4.51 д (1H, OH, J 3.2 Гц), 4.56 д (1H, OH, J 4.0 Гц), 7.70–7.75 м (4H_{аром}), 7.83–7.89 м (4H_{аром}), 8.00 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.23 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.22 с (1H, NH, **5b** конформер), 11.52 с (1H, NH, **5a** конформер). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 26.1 (CH), 26.5 (CH), 29.3 (CH_2), 30.3 (CH_2), 31.3 (CH), 34.4 (CH), 34.8 (CH_2), 35.8 (CH_2), 36.4 (CH_2), 37.1 (CH_2), 62.7 (CH), 62.9 (CH), 126.2 к ($\text{CH}_{\text{O-CF}_3}$, $^3J_{\text{CF}}$ 3.8), 126.5 к ($\text{CH}_{\text{O-CF}_3}$, $^3J_{\text{CF}}$ 3.8), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.7 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 272.2), 129.0 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 272.2), 129.8 к ($\text{C}-\text{CF}_3$, $^2J_{\text{CF}}$ 31.5), 130.3 к ($\text{C}-\text{CF}_3$, $^2J_{\text{CF}}$ 31.5), 139.1, 139.2, 140.7 (CH), 144.5 (CH), 173.1, 178.6. Найдено, %: C 61.10; H 5.92; N 7.85. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.01; H 5.97; N 7.91.

7-{2-[(E)-4-(трифторметил)бензиден]гидразин-1-карбонил}бицикло[3.3.1]нон-3-ил-ацетат (6). Смесь 4.4 г (0.012 моль) 7-гидрокси-*N*-{(E)-[4-(трифторметил)фенил]метилен}бицикло[3.3.1]нон-3-карбогидразида (5) и 10 мл уксусной кислоты нагревали при кипении в течение 7 ч. Реакционную массу выливали в 25 мл воды. Продукт экстрагировали CHCl_3 (3×10 мл), слои объединяли, промывали водой и содой. Сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха при пониженном давлении. Выход 3.9 г (80%), т.пл. 168–170°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1731, 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1600 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.41–1.44 м (1H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.59–1.64 м (3H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.78–1.84 м (4H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 1.94 с (3H, CH_3), 2.23–2.30 м (4H, $\text{CH}_{\text{бициклононан}}$), 4.13–4.22 м (1H, $\text{H}_{\text{бициклононан}}^3$), 5.00–5.10 м (1H, $\text{H}_{\text{бициклононан}}^7$), 7.66 д (2H_{аром}, J 8.0), 7.78 д (2H_{аром}, J 8.0), 7.91 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 10.45 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 21.7 (CH_3), 26.1 (CH), 30.5 (CH_2), 31.8 (CH), 33.7 (CH_2), 33.8 (CH_2), 67.6 (CH), 125.8 к ($\text{CH}_{\text{O-CF}_3}$, $^3J_{\text{CF}}$ 3.8), 127.2 (CH), 128.0 к (CF_3 , $^1J_{\text{CF}}$ 268.9), 131.6 к ($\text{C}-\text{CF}_3$, $^2J_{\text{CF}}$ 32.4), 137.5, 141.8 (CH), 170.7, 180.1. Найдено, %: C 60.68; H 5.74; N 6.98.

$C_{20}H_{23}F_3N_2O_3$. Вычислено, %: С 60.60; Н 5.85; N 7.07.

Рентгеноструктурное исследование соединения 6. Кристаллы продукта **6**, пригодные для РСА, выращены из этанола путем медленного испарения при комнатной температуре. Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **6** проведено на дифрактометре Enraf-Nonius CAD4 (λCuK_{α} -излучение). Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Все расчеты проведены с использованием программного комплекса SHELX [56]. Изображение молекулы получено с использованием программы ORTEP [57]. Структурные параметры соединения **6** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2016326 [55]).

ВЫВОДЫ

Осуществлен синтез 7-гидроксибицикло[3.3.1]нонан-3-карбогидразида и некоторых новых производных на его основе. Синтезированные 3,7-дизамещенные бицикло[3.3.1]нонаны находятся в конформации *кресло–кресло*. Липофильный углеводородный фрагмент в сочетании с полярными функциональными группами, наличие ароматических фрагментов и фармакофорных групп, небольшой молекулярный вес, конформационная жесткость – все это может являться ключом к повышению биодоступности. Поэтому полученные соединения могут быть использованы в качестве скаффолдов в создании новых библиотек структурно-разнообразных биологически активных соединений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научного оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов», а также дифрактометра Stoe STADI VARI Pilatus100K, приобретенного по программе развития МГУ.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтез соединений выполнен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-73-00254). Исследование спектральных ха-

рактеристик выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singh M., Tam B., Akabayov B. *Molecules*. **2018**, *23*, 233–259. doi 10.3390/molecules23020233
2. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
3. Климочкин Ю.Н., Ширяев В.А., Леонова М.В. *Изв. РАН, Сер. хим.* **2015**, *64*, 1474–1497. [Klimochkin Y.N., Shiryayev V.A., Leonova M.V. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 1473–1496.] doi 10.1007/s11172-015-1035-y
4. Ширяев В.А., Климочкин Ю.Н. *ХТС*. **2020**, *56*, 626–635. [Shiryayev V.A., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 626–635.] doi 10.1007/s10593-020-02712-6
5. Stockdale T.P., Williams C.M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7737–7763. doi 10.1039/C4CS00477A
6. Shiryayev V.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Baimuratov M.R., Bormasheva K.M., Gruzd Y.A., Ivleva E.A., Leonova M.V., Lukashenko A.V., Osipov D.V., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Shadriskova V.A., Sibiryakova A.E., Tkachenko I.M., Klimochkin Yu.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 214–235. doi 10.1016/j.ejmech.2018.08.009
7. Klimochkin Yu.N., Shiryayev V.A., Petrov P.V., Palyulin V.A., Radchenko E.V., Zefirov N.S. *Curr. Comp.-Aid. Drug Des.* **2016**, *12*, 154–164. doi 10.2174/1573409912666160505113408
8. Bokesch H.R., Groweiss A., McKee T.C., Boyd M.R. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1197–1199. doi 10.1021/np990136e
9. Marti G., Eparvier V., Moretti C., Susplugas S., Prado C., Grellier P., Retailleau P., Guéritte F., Litaudon M. *Phytochemistry*. **2009**, *70*, 75–85. doi 10.1016/j.phytochem.2008.10.005
10. Garnsey M.R., Matous J.A., Kwiek J.J., Coltart D.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2406–2409. doi 10.1016/j.bmcl.2011.02.074
11. Ronco C., Jean L., Renard P.Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *66*, 7399–7404. doi 10.1016/j.tet.2010.07.021
12. Ronco C., Foucault R., Gillon E., Bohn P., Nachon F., Jean L., Renard P.Y. *ChemMedChem*. **2011**, *6*, 876–888. doi 10.1002/cmdc.201000523

13. Golebiewski W.M., Spenser Y.D. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 1734–1748. doi 10.1139/v88-280
14. Ma X., Gang D.R. *Phytochemistry*. **2008**, *69*, 2022–2028. doi 10.1016/j.phytochem.2008.04.017
15. Verjee S., Weston A., Kolb C., Kalbhenn-Aziz H., Butterweck V. *Planta Med.* **2018**, *84*, 696–703. doi 10.1055/a-0581-5286
16. Vanlaer S., Voet A., Gielens C., De Maeyer M., Compernelle F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *18*, 643–654. doi 10.1002/ejoc.200800972.
17. Camps P., Cusack B., Mallender W.D., El Achab R., Morral J., Muñoz-Torrero D., Rosenberry T.L. *Mol. Pharmacol.* **2000**, *57*, 409–417.
18. Muthyala R.S., Sheng S., Carlson K.E., Katzenellenbogen B.S., Katzenellenbogen J.A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1589–1602. doi 10.1021/jm0204800.
19. Garg N.K., Caspi D.D., Stoltz B.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5970–5978. doi 10.1021/ja050586v
20. Zefirova O.N., Nurieva E.V., Lemcke H., Ivanov A.A., Zyk N.V., Weiss D.G., Kuznetsov S.A. Zefirov N.S. *Mendeleev Commun.* **2008**, *18*, 183–185. doi 10.1016/j.mencom.2008.07.003
21. Nurieva E.V., Zefirov N.A., Mamaeva A.V., Grishin Y.K., Kuznetsov S.A., Zefirova O.N. *Mendeleev Commun.* **2017**, *27*, 240–242. doi 10.1016/j.mencom.2017.05.007
22. Geirsson J.K.F., Jonsson S., Valgeirsson J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5563–5569. doi 10.1016/j.bmc.2004.08.006
23. Ruiz M., Lopez-Alvarado P., Giorgi G. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3445–3454. doi 10.1039/C1CS15018A
24. Otomaru Y., Tokunaga N., Shintani R., Hayashi T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 307–310. doi 10.1021/ol0476063
25. Promontorio R., Richard J.-A., Marson C.M. *RSC Adv.* **2016**, *115*, 114412–114424. doi 10.1039/C6RA23523A
26. Моисеев И.К., Коньков С.А., Овчинников К.А., Киляева Н.М., Бормашева К.М., Нечаева О.Н., Леонова М.В., Климошкин Ю.Н., Балахнин С.М., Бормотов Н.И., Серова О.А., Беланов Е.Ф. *Хим.-фарм. ж.* **2011**, *45*, 9–13. [Moiseev I.K., Kon'kov S.A., Ovchinnikov K.A., Kilyaeva N.M., Bormasheva K.M., Nechaeva O.N., Leonova M.V., Klimochkin Yu.N., Balakhnin S.M., Bormotov N.I., Serova O.A., Belanov E.F. *Pharm. Chem. J.* **2012**, *45*, 588–592.] doi 10.1007/s11094-012-0686-3
27. Jordan R., Leeds J.M., Tyavanagimatt S., Hruby D.E. *Viruses*. **2010**, *2*, 2409–2435. doi 10.3390/v2112409
28. Peters J., Toorn J., Van Bakkum H. *Tetrahedron*. **1975**, *31*, 2273–2281. doi 10.1016/0040-4020(75)80226-2
29. Banister S.D., Yoo D.T., Chua S.W., Cui J., Mach R.H., Kassiou M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5289–5292. doi 10.1016/j.bmcl.2011.07.028
30. Benneche T., Tius M.A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3150–3151. doi 10.1016/j.tetlet.2016.06.027
31. Mlinarić-Majerski K., Kragol G., Šumanovac Ramljak T. *Synlett*. **2008**, *3*, 405–409. doi 10.1055/s-2008-1032054
32. Duque M. D., Camps P., Profire L., Montaner S., Vázquez S., Sureda F. X., Mallol J., López-Querol M., Naesens L., De Clercq E., Prathalingam, S.R., Kelly J.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3198–3206. doi 10.1016/j.bmc.2009.02.007
33. Kubilius R., Bagdžiūnas G., Butkus E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 346–348. doi 10.1016/j.tetlet.2010.11.067
34. Peters J.A. *Synthesis*. **1979**, *5*, 321–336. doi 10.1055/s-1979-28668
35. Butkus E. *Synlett*. **2001**, *2001*, 1827–1835. doi 10.1055/s-2001-18734
36. Zhao Y.-L., Chen L., Yang S.-C., Tian C., Liu Q. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5622–5625. doi 10.1021/jo900764s
37. McEuen J.M., Nelson R.P., Lawton R.G. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 690–696. doi 10.1021/jo00828a032
38. Taeschler C., Sorensen T.C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5704–5705. doi 10.1021/jo980506o
39. Buono F., Tenaglia A. *Synlett*. **1998**, *1998*, 1153–1155. doi 10.1055/s-1998-1865
40. Grenning A.J., Boyce J.H., Porco J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11799–11804. doi 10.1021/ja5060302
41. Stetter H., Mayer J. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2664–2666. doi 10.1002/cber.19590921043
42. Peters J.A., van der Toorn J.M., van Bakkum H. *Tetrahedron*. **1974**, *30*, 633–640. doi 10.1016/S0040-4020(01)97057-7
43. Stetter H., Tacke P. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 694–698. doi 10.1002/cber.19630960308
44. Cagneux A. R., Meier R. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1365–1368. doi 10.1016/S0040-4039(01)87887-4
45. Stepanov F.N., Suchowarchow W.D. *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 860–862. doi 10.1002/ange.19670791907
46. Sasaki T., Eguchi S., Torn T. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3390–3392. doi 10.1021/ja01040a061
47. Sasaki T., Eguchi S., Torn T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4109–4114. doi 10.1021/jo00837a004
48. Нуриева Е.В., Семенова И.С., Нуриев В.Н., Шишов Д.В., Баскин И.И., Зефинова О.Н., Зефиоров Н.С. *ЖОрХ*. **2010**, *46*, 1877–1880. [Nurieva E.V., Semenova I.S., Nuriev V.N., Shishov D.V., Baskin I.I.,

- Zefirova O.N., Zefirov N.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1892–1895. doi 10.1134/S1070428010120213
49. Zalikowski J.A., K.E. Gilbert, Borden W.T. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 346–347. doi 10.1021/jo01290a029
50. Tkachenko I.M., Rybakov V.B., Klimochkin Y.N. *Synthesis*. **2019**, *51*, 1482–1490. doi 10.1055/s-0037-1610312
51. Скоморохов М.Ю., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2001**, *37*, 1096–1097. [Skomorokhov M.Yu., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1050–1051.] doi 10.1023/A:1012403322523
52. Скоморохов М.Ю., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 1775–1779. [Skomorokhov M.Yu., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1811–1816.] doi 10.1134/S1070428011120062
53. Kakumoto T., Saito K., Imamura A. *J. Phys. Chem.* **1985**, *98*, 2286–2291. doi 10.1021/j100257a027
54. Britton J., Jamison T.F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6566–6574. doi 10.1002/ejoc.201700992
55. Baleeva N.S., Klimochkin Y.N., Rybakov V.B., Ivleva E.A., Shiryaev V.A. CCDC 2016326: Experimental Crystal Structure Determination. *CSD Commun.* **2020**. doi 10.5517/ccdc.csd.cc25p4st
56. Sheldrick G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
57. Farrugia L.J. *J. Appl. Cryst.* **2012**, *45*, 849–854. doi 10.1107/S0021889812029111

Synthesis and Chemical Transformations of 7-Hydroxybicyclo[3.3.1]nonane-3-carbohydrazide

N. S. Baleeva^a, V. B. Rybakov^b, E. A. Ivleva^{a,*}, V. A. Shiryaev^a, and Yu. N. Klimochkin^a

^a Samara State Technical University, 443100, Russia, Samara, ul. Molodogvardeiskaya 244

*e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru

^b Lomonosov Moscow State University, 119991, Russia, Moscow, Leninskie gory 1, bld. 3

Received August 6, 2020; revised August 26, 2020; accepted August 28, 2020

The reaction of 4-oxahomoadamantan-5-one with hydrazine gave (3-*exo*,7-*endo*)-7-hydroxybicyclo[3.3.1]nonan-3-carbohydrazide, the reactions of which with benzonitrile, formamide and p-trifluoromethylbenzaldehyde led to a number of new bicyclo[3.3.1]nonane derivatives. The structural features of new compounds are investigated using 2D NMR spectroscopy and XRD analysis. The obtained compounds can be used in the directed synthesis of substances with high molecular complexity for studying of biological activity.

Keywords: bicyclo[3.3.1]nonane, conformation