

Е. А. Шафикова, Д. В. Петров*, Т. А. Сапожникова,
Н. Ж. Басченко, В. А. Докичев

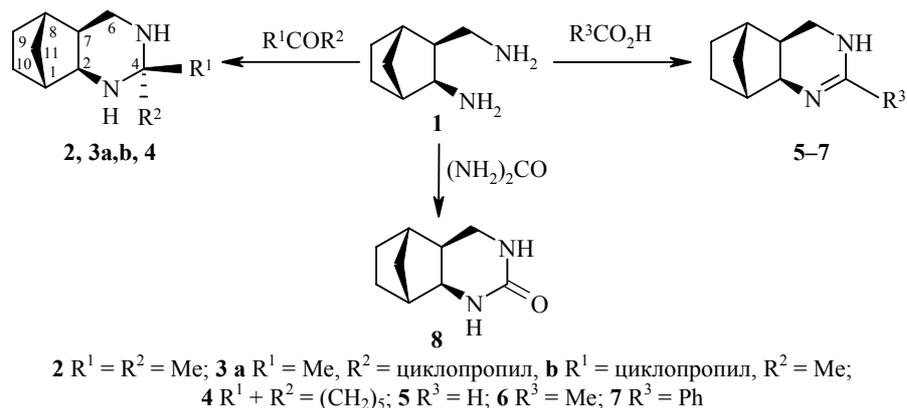
СИНТЕЗ ТЕТРА- И ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНОВ НОРБОРНАНОВОГО РЯДА

Конденсацией *экзо*-2-амино-*экзо*-3-аминометилнорборнана с ацетоном, метилциклопропилкетонем, циклогексаном, мочевиной, муравьиной, уксусной и бензойной кислотами получены тетра- и гексагидропиримидины норборнанового ряда. Показано, что 4-метил-4-циклопропил-*экзо*-3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]-ундекан и 4-метил-*экзо*-3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]-ундец-3-ен обладают анальгезирующей активностью.

Ключевые слова: *экзо*-2-амино-*экзо*-3-аминометилнорборнан, гексагидропиримидины, *экзо*-3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]-ундеканы, *экзо*-3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]-ундечены-3, карбоновые кислоты, кетоны, мочевина, тетрагидропиримидины, анальгезирующая активность, конденсация.

Производные пиримидина привлекают внимание химиков-синтетиков и фармакологов благодаря своим уникальным свойствам – низкой токсичности и широкому спектру физиологической активности (анальгезирующая, иммуностропная, противовоспалительная, противовирусная, гепатопротекторная, антиокислительная, антирадикальная) [1–7]. Многие лекарственные препараты, применяемые в медицине, являются близкими аналогами пиримидиновых нуклеозидов. Работы по синтезу новых соединений в этом классе ведутся весьма интенсивно [8–11]. Известно, что пирролидиноны, содержащие конденсированный норборнановый фрагмент, обладают антиаритмическими свойствами, а амины норборнанового ряда и их ацильные производные проявляют нейротропную, противовоспалительную, антигликемическую и другие виды активности [12–15]. Однако в литературе отсутствуют какие-либо данные по синтезу и свойствам норборнанов, содержащих конденсированные *экзо*-ориентированные тетра- и гексагидропиримидиновые структуры в положении 2,3 норборнанового цикла.

В настоящей работе с целью синтеза производных 3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]-ундекана, содержащих тетра- и гексагидропиримидиновые фрагменты в *экзо*-положении к норборнановой структуре, исследована реакция конденсации *экзо*-2-амино-*экзо*-3-аминометилнорборнана (**1**) с формальдегидом, ацетальдегидом, бензальдегидом, салициловым альдегидом, ацетоном, метилциклопропилкетонем, циклогексаном, мочевиной, муравьиной, уксусной и бензойной кислотами.



Взаимодействие диамина **1** с эквимольным количеством формальдегида, ацетальдегида, бензальдегида или салицилового альдегида при комнатной температуре протекает с разогревом реакционной массы и приводит к образованию трудноразделимой смеси продуктов конденсации.

В отличие от альдегидов кетоны селективно реагируют с *экзо*-2-амино-*экзо*-3-аминометилнорборнаном **1** в среде кипящего метанола с образованием гексагидропиримидинов. Так, реакция диамина **1** с ацетоном (MeOH, 65 °C, 5 ч) приводит к 4,4-диметил-*экзо*-3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]ундекану (**2**) с выходом 99%. В выбранных нами условиях среди продуктов конденсации не были обнаружены имины даже при 9-кратном молярном избытке ацетона. Взаимодействие диамина **1** с метилциклопропилкетонам дает с выходом 95% трудноразделимую смесь стереоизомерных (4*S*)- (**3a**) и (4*R*)-4-метил-4-циклопропил-*экзо*-3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]ундеканов **3b**, 3:1 соответственно. Изомеры характеризовали в смеси методом ЯМР спектроскопии, а их количественный состав определяли по соотношению площадей сигналов метиновых протонов при C-2 в спектре ЯМР ¹H. Использование в этой реакции циклогексанона приводит с выходом 95% к гексагидропиримидину **4**, содержащему спироциклический фрагмент. Следует отметить, что в растворе CDCl₃ при 20 °C для полученных азотистых гетероциклов **2-4** не наблюдалось таутомерного равновесия с нециклической формой [16–18].

В случае карбоновых кислот ввиду их малой реакционной способности конденсацию проводили без растворителя при более высоких температурах. Так, диамин **1** реагирует с муравьиной кислотой при 100 °C и уксусной кислотой при 118 °C с образованием *экзо*-3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]ундец-3-ена (**5**) и 4-метил-*экзо*-3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]ундец-3-ена (**6**). Следует отметить, что конденсация бензойной кислоты и диамина **1** протекает с трудом и замещенный тетрагидропиримидин **7** удалось выделить с выходом 81% при проведении реакции при 160 °C.

Исследование взаимодействия диамина **1** с мочевиной показало, что в кипящем метаноле не наблюдается образования продуктов реакции. Только использование более высококипящего этилового спирта и увеличение времени проведения реакции до 10 ч привело к гексагидропиримидину **8** с выходом 42%.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными

спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с использованием гомо- и гетероядерных двумерных спектров ЯМР NH COSY, CH CORR. В спектре ЯМР ^{13}C гексагидропиримидинов **2–4** характерные сигналы четвертичных атомов C-4 группы NCN проявляются в области δ 64.56–65.97 м. д. Сигналы метиленовых протонов при атоме C-6 соединений **5–7** вследствие своей неэквивалентности имеют вид дублет дублета с геминальными KCCB $^2J = 13.4\text{--}14.0$ Гц. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C тетрагидропиримидинов **5–7** присутствует только один набор сигналов, что может свидетельствовать либо о быстром в шкале времени ЯМР прототропном таутомерном процессе [19], либо о фиксированном положении протона при атоме N-5. Не наблюдается появление второго набора сигналов для протонов при атомах C-2 и C-6 в CD_3OD и при -60 °C, что свидетельствует об образовании только одного из возможных изомеров.

Соединения **3a,b** и **6** в дозе 2 мг/кг обладают выраженной анальгезирующей активностью – уменьшают количество корчей на 39.6 и 46.3%, соответственно, относительно контроля, кетанов – на 23.1%.

Таким образом, предложены пути синтеза тетра- и гексагидропиримидинов норборнанового ряда, представляющих интерес в качестве физиологически активных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl_3 (соединения **2–7**) или CD_3OD (соединение **8**), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записывали на приборах UR-20 и Specord M-80 в тонком слое (соединения **2, 4–6**) и вазелиновом масле (соединения **3a,b, 7, 8**). Масс-спектры получали на спектрометре высокого разрешения Thermo Finnigan MAT 95 XP при ионизирующем напряжении 70 эВ (температура ионизирующей камеры 250 °C, температура прямого ввода 50–270 °C, скорость нагрева 10 °C/мин). Температуры плавления определяли на микросталике Voetius. Элементный анализ соединений проводили на CHN-анализаторе HEKAtech GmbH Analysen – technik's Euro-EA, ТСХ – на хроматографических пластинках Silufol и Alufol фирмы Kavalier.

экзо-2-Амино-экзо-3-аминометилнорборнан **1** получают по известной методике [20].

Анальгезирующее действие соединений **3a,b** и **6** изучали на 24 белых беспородных мышах, массой 20–22 г, на модели "уксуснокислые корчи", которые вызывали однократным внутрибрюшинным введением 0.75% раствора уксусной кислоты, из расчета 0.1 мл на 10 г массы тела. Исследуемые соединения и препарат сравнения – кетанов – в одинаковых дозах (2 мг/кг) вводили зондом в желудок за 1 ч до инъекции кислотой. В течение 15 мин после введения уксусной кислоты подсчитывали количество корчей (характерные движения животных, включающие сокращение брюшных мышц, чередующиеся с их расслаблением, вытягивание задних конечностей и прогибание спины). Анальгетический эффект оценивали по уменьшению количества корчей по сравнению с контролем.

4,4-Диметил-экзо-3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]ундекан (2). К раствору 0.5 г (3.6 ммоль) соединения **1** в 30 мл MeOH добавляют по каплям при перемешивании 0.23 г (4 ммоль) ацетона и кипятят 5 ч с обратным холодильником в атмосфере аргона. Реакционную массу сушат над безводным Na_2SO_4 , удаляют растворитель при пониженном давлении. Получают 0.64 г (99%)

ундекана **2** в виде бесцветной, быстро приобретающей в присутствии воздуха светло-коричневую окраску, жидкости. Т. кип. 73 °С (2 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.5433. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1160–1216, 1376, 1464, 1664, 2952–2872, 3288. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (1H, д, $^2J_{1\text{anti},11\text{syn}} = 10.4$, $\text{H}_{\text{anti}}-11$); 0.99 (3H, с, CH_3); 0.99–1.05 (2H, м, $\text{H}_{\text{endo}}-9,10$); 1.05 (3H, с, CH_3); 1.22–1.31 (3H, м, $\text{H}-7$, $\text{H}_{\text{exo}}-9,10$); 1.46 (1H, д, $^2J_{1\text{anti},11\text{syn}} = 10.4$, $\text{H}_{\text{syn}}-11$); 1.68 (1H, уш. с, $\text{H}-8$); 1.87 (1H, уш. с, $\text{H}-1$); 2.04 (1H, д, д, $^2J_{6\text{trans},6\text{cis}} = 13.3$, $^3J_{6\text{trans},7} = 12.0$, $\text{H}_{\text{trans}}-6$); 2.52 (1H, д, д, $^2J_{6\text{trans},6\text{cis}} = 13.3$, $^3J_{6\text{cis},7} = 6.6$, $\text{H}_{\text{cis}}-6$); 2.67 (1H, д, $^3J_{2,7} = 6.9$, $\text{H}-2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.45 (C-10); 27.69 (CH_3); 28.99 (C-9); 30.21 (CH_3); 32.63 (C-11); 38.82 (C-8); 39.86 (C-6); 41.71 (C-1); 45.90 (C-7); 54.70 (C-2); 64.56 (C-4). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 180 [$\text{M}]^+$ (100).

4-Метил-4-циклопропил-экто-3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]ундеканы **3a,b.**

К раствору 1 г (7 ммоль) соединения **1** в 30 мл MeOH добавляют по каплям при перемешивании 0.6 г (7 ммоль) метилциклопропилкетона и кипятят 5 ч с обратным холодильником в атмосфере аргона. Реакционную массу сушат над безводным Na_2SO_4 , удаляют растворитель при пониженном давлении. Получают в виде белых кристаллов 1.39 г (95%) смеси гексагидропиримидинов **3a** и **3b**, 3:1. Т. пл. 35–36 °С (MeOH), R_f 0.25 (Silufol, MeOH– H_2O – NH_3 , 5:1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1462, 2866–2998, 3280 (NH). Изомеры характеризуют в смеси методом ЯМР спектроскопии, а их количественный состав определяют по соотношению площадей сигналов метиновых протонов при атоме C-2 в спектре ЯМР ^1H . Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.20–0.24 (4H, м, H циклопропанового кольца **3a** и **3b**); 0.74–0.84 (1H, м, H циклопропанового кольца **3a** и **3b**); 0.92–1.15 (6H, м, CH_3 , $\text{H}_{\text{anti}}-11$, $\text{H}_{\text{endo}}-9,10$ **3a** и **3b**); 1.32–1.54 (3H, м, $\text{H}-7$, $\text{H}_{\text{exo}}-9,10$ **3a** и **3b**); 1.59 (1H, д, $^2J_{1\text{anti},11\text{syn}} = 10.4$, $\text{H}_{\text{syn}}-11$ **3a** и **3b**); 1.77–2.23 (3H, м, $\text{H}-1$, $\text{H}_{\text{trans}}-6$, $\text{H}-8$ **3a** и **3b**); 2.51–2.70 (1H, м, $\text{H}_{\text{cis}}-6$ **3a** и **3b**); 2.85 (1H, д, $^3J_{2,7} = 6.9$, $\text{H}-2$ **3a**); 2.93 (1H, д, $^3J_{2,7} = 7.7$, $\text{H}-2$ **3b**).

(4S)-4-Метил-4-циклопропил-экто-3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]ундекан (3a**).**

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: –0.35 (CH_2 циклопропанового кольца); 0.81 (4- CH_2CH_2); 21.26 (CH_3); 26.48 (CH циклопропанового кольца); 26.92 (C-10); 28.91 (C-9); 32.72 (C-11); 39.08 (C-8); 41.24 (C-6); 41.82 (C-1); 45.84 (C-7); 54.77 (C-2); 65.22 (C-4).

(4R)-4-Метил-4-циклопропил-экто-3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]ундекан (3b**).**

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 5.98 (CH_2 циклопропанового кольца); 10.43 (CH_2 циклопропанового кольца); 20.18 (CH_3); 26.66 (C-10); 27.40 (CH циклопропанового кольца); 29.00 (C-9); 32.18 (C-11); 39.63 (C-8); 39.92 (C-6); 42.11 (C-1); 45.58 (C-7); 55.43 (C-2); 65.97 (C-4). Найдено, %: C 75.64; H 10.78; N 13.60. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 75.68; H 10.75; N 13.58.

Спиро[экто-3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]ундекан-4,1'-циклогексан] (4). К раствору 1 г (7 ммоль) диамина **1** в 30 мл MeOH добавляют по каплям при перемешивании 0.69 г (7 ммоль) циклогексанона и кипятят 5 ч с обратным холодильником в атмосфере аргона. Реакционную массу сушат над безводным Na_2SO_4 , удаляют растворитель при пониженном давлении. Получают 1.49 г (95%) светло-желтого масла **4**. R_f 0.72 (Silufol, бензол– CHCl_3 –MeOH–капля водного раствора NH_3 , 2 : 2 : 1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 736, 1450, 2872–2938, 3292. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.71 (2H, уш. с, NH); 0.99 (1H, д, $^2J_{1\text{anti},11\text{syn}} = 10.3$, $\text{H}_{\text{anti}}-11$); 1.06–1.11 (2H, м, $\text{H}_{\text{endo}}-9,10$); 1.28–1.49 (13H, м, $-(\text{CH}_2)_5-$, $\text{H}-7$, $\text{H}_{\text{exo}}-9,10$); 1.57 (1H, д, $^2J_{1\text{anti},11\text{syn}} = 10.3$, $\text{H}_{\text{syn}}-11$); 1.76 (1H, уш. с, $\text{H}-8$); 1.95 (1H, уш. с, $\text{H}-1$); 2.19 (1H, д, д, $^2J_{6\text{trans},6\text{cis}} = 13.0$, $^3J_{6\text{trans},7} = 12.3$, $\text{H}_{\text{trans}}-6$); 2.60 (1H, д, д, $^2J_{6\text{trans},6\text{cis}} = 13.0$, $^3J_{6\text{cis},7} = 6.5$, $\text{H}_{\text{cis}}-6$); 2.76 (1H, д, $^3J_{2,7} = 6.3$, $\text{H}-2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.79 (C-4'); 25.20 (C-3',5'); 26.30 (C-10); 28.72 (C-9); 32.36 (C-11); 36.83, 38.60 (C-6',2'); 38.68 (C-8); 39.55 (C-6); 41.57 (C-1); 46.13 (C-7); 53.83 (C-2); 65.00 (C-4). Найдено, %: C 75.99; H 10.78; N 13.28. $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 76.31; H 10.98; N 13.01.

экто-3,5-Дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]ундец-3-ен (5). К 1 г (7 ммоль) соединения **1**

добавляют по каплям при перемешивании 0.5 г (11 ммоль) муравьиной кислоты и нагревают 2 ч при 100 °С в атмосфере аргона. Обрабатывают реакционную массу 10% водным NaOH до pH~8, экстрагируют диэтиловым эфиром, сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают, удаляют растворитель при пониженном давлении. Получают 0.95 г (86%) соединения **5** в виде желтоватого масла. *R_f* 0.53 (Alufol, MeOH–AcOEt–NH₃, 4:4:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1540, 1654, 2872–2944, 3196 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.05 (1H, д, ²*J*_{11anti,11syn} = 10.3, H_{anti}-11); 1.11–1.20 (2H, м, H_{endo}-9,10); 1.48–1.54 (2H, м, H_{exo}-9,10); 1.70 (1H, д, ²*J*_{11anti,11syn} = 10.3, H_{syn}-11); 1.88–1.96 (2H, м, H-7,8); 2.10 (1H, уш. с, H-1); 2.83 (1H, д, д, ²*J*_{6trans,6cis} = 14.0, ³*J*_{6trans,7} = 6.1, H_{trans}-6); 3.10 (1H, д, ³*J*_{2,7} = 7.9, H-2); 3.38 (1H, д, д, ²*J*_{6trans,6cis} = 14.0, ³*J*_{6cis,7} = 7.8, H_{cis}-6); 7.28 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 26.16 (C-10); 29.20 (C-9); 33.06 (C-11); 39.19 (C-7); 42.11 (C-8); 43.64 (C-6); 44.59 (C-1); 55.86 (C-2); 149.98 (C-4). Найдено, %: C 71.94; H 9.68; N 18.38. C₉H₁₄N₂. Вычислено, %: C 71.96; H 9.39; N 18.65.

4-Метил-экто-3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]ундец-3-ен (6). К 1 г (7 ммоль) соединения **1** добавляют по каплям при перемешивании 7.03 г (122 ммоль) AcOH и кипятят в течение 4 ч в атмосфере аргона. Обрабатывают реакционную массу 10% водным NaOH до pH~8, экстрагируют диэтиловым эфиром, сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают, удаляют растворитель при пониженном давлении. Получают 1 г (85%) соединения **6** в виде светло-желтого масла. *R_f* 0.66 (Alufol, MeOH–H₂O–NH₃, 50 : 1 : 1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1540 (C–N), 1654 (C=N), 2872–2908, 3160 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.03 (1H, д, ²*J*_{11anti,11syn} = 10.1, H_{anti}-11); 1.16–1.23 (2H, м, H_{endo}-9,10); 1.46–1.52 (2H, м, H_{exo}-9,10); 1.66 (1H, д, ²*J*_{11anti,11syn} = 10.1, H_{syn}-11); 1.78–1.83 (1H, м, H-7); 1.86 (3H, с, CH₃); 1.95 (1H, уш. с, H-8); 2.08 (1H, уш. с, H-1); 2.79 (1H, д, д, ²*J*_{6trans,6cis} = 13.5, ³*J*_{6trans,7} = 7.7, H_{trans}-6); 3.09 (1H, д, ³*J*_{2,7} = 8.0, H-2); 3.39 (1H, д, д, ²*J*_{6trans,6cis} = 13.5, ³*J*_{6cis,7} = 7.7, H_{cis}-6); 3.78 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 18.52 (CH₃); 25.53 (C-10); 28.74 (C-9); 32.72 (C-11); 39.42 (C-7); 41.65 (C-8); 42.50 (C-6); 43.84 (C-1); 55.89 (C-2); 158.81 (C-4). Найдено, %: C 73.24; H 9.78; N 16.88. C₁₀H₁₆N₂. Вычислено, %: C 73.13; H 9.82; N 17.06.

4-Фенил-экто-3,5-дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]ундец-3-ен (7). К 1 г (7 ммоль) диамина **1** добавляют небольшими порциями при перемешивании 0.87 г (7 ммоль) бензойной кислоты и нагревают при 160 °С в течение 2 ч в атмосфере аргона. Обрабатывают реакционную массу 10% водным NaOH до pH~8, экстрагируют диэтиловым эфиром, сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают, удаляют растворитель при пониженном давлении. Получают 1.3 г (81%) соединения **7** в виде светло-желтого порошка. Т. пл. 69–70 °С (петролейный эфир–бензол, 10:3), *R_f* 0.65 (Alufol, MeOH–H₂O–NH₃, 50:1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1462, 1642, 2854–2920, 3292 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.10 (1H, д, ²*J*_{11anti,11syn} = 10.4, H_{anti}-11); 1.22–1.27 (2H, м, H_{endo}-9,10); 1.53–1.59 (2H, м, H_{exo}-9,10); 1.81 (1H, д, ²*J*_{11anti,11syn} = 10.4, H_{syn}-11); 1.99 (1H, д, д, д, ³*J*_{6trans,7} = 7.1, ³*J*_{6cis,7} = 7.2, ³*J*_{2,7} = 8.0, H-7); 2.06 (1H, уш. с, H-8); 2.24 (1H, уш. с, H-1); 3.08 (1H, д, д, ³*J*_{6trans,7} = 7.1, ²*J*_{6trans,6cis} = 13.4, H_{trans}-6); 3.32 (1H, д, ³*J*_{2,7} = 8.0, H-2); 3.65 (1H, д, д, ²*J*_{6trans,6cis} = 13.4, ³*J*_{6cis,7} = 7.2, H_{cis}-6); 7.35–7.41 (4H, м, H_{Ar}); 7.65–7.68 (1H, м, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 26.31 (C-10); 29.40 (C-9); 33.27 (C-11); 41.73 (C-7); 42.40 (C-8); 45.11 (C-1); 46.34 (C-6); 58.05 (C-2); 125.88 (C_{Ar}); 128.35 (C_{Ar}); 129.74 (C_{Ar}); 136.99 (C_{Ar}); 157.75 (C-4). Найдено, %: C 79.21; H 8.38; N 12.61. C₁₅H₁₈N₂. Вычислено, %: C 79.61; H 8.02; N 12.38.

экто-3,5-Дiazатрицикло[6.2.1.0^{2,7}]ундекан-4-он (8). К раствору 1.4 г (10 ммоль) соединения **1** в 15 мл этанола добавляют 0.9 г (15 ммоль) мочевины и кипятят реакционную массу 10 ч. Удаляют растворитель при пониженном давлении. После перекристаллизации получают 0.69 г (42%) соединения **8** в виде белых кристаллов. Т. пл. 108–109 °С (бензол–2-PrOH–петролейный эфир, 10:1:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1462 (C–N), 1600 (C=O), 2854–2920, 3340–3430 (NH). Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.07 (1H, д, $^2J_{11\text{anti},11\text{syn}} = 10.3$, $\text{H}_{\text{anti}}-11$); 1.13–1.17 (2H, м, $\text{H}_{\text{endo}}-9,10$); 1.51–1.53 (2H, м, $\text{H}_{\text{exo}}-9,10$); 1.62–1.77 (2H, м, $\text{H}_{\text{syn}}-11$, H-7); 2.02 (1H, уш. с, H-8); 2.05 (1H, уш. с, H-1); 2.92 (1H, д, $^3J_{2,7} = 6.9$, H-2); 2.95–3.05 (1H, м, $\text{H}_{\text{trans}}-6$); 3.17 (1H, д, д, $^3J_{6\text{cis},7} = 6.7$, $^3J_{6\text{cis},6\text{trans}} = 13.8$, $\text{H}_{\text{cis}}-6$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.76 (C-10); 30.33 (C-9); 33.05 (C-11); 40.98 (C-7); 42.41 (C-6); 44.55 (C-8); 46.34 (C-1); 58.22 (C-2); 162.19 (C-4). Найдено, %: C 65.24; H 8.78; N 16.48. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 65.03; H 8.49; N 16.85.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН "Направленный синтез органических веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1998, т. 1, 2.
2. J. Einsiedel, H. Hubner, P. Gmeiner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 851 (2003).
3. T. Prisinzano, H. Law, M. Dukat, A. Slassi, N. MacClean, L. Demchyshyn, A. Glennon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 613 (2001).
4. A. Zamri, F. Sirockin, M. A. Abdallah, *Tetrahedron*, **55**, 5157 (1999).
5. D. Scholz, P. Hecht, H. Schmidt, A. Billich, *Monatsh. Chem.*, **130**, 1283 (1999).
6. L. Zhang, L. Xu, C. U. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 5871 (2003).
7. J. D. Clark, J. T. Collins, H. P. Kleine, G. A. Weisenburger, D. K. Anderson, *Org. Process Res. Dev.*, **8**, 571 (2004).
8. W. S. Messer, Jr., Y. F. Abuh, Y. Liu, S. Periyasamy, D. O. Ngur, M. A. N. Edgar, A. A. El-Assadi, S. Sbeih, P. G. Dunbar, S. Roknich, T. Rho, Z. Fang, B. Ojo, H. Zhang, J. J. Huzl, III, P. I. Nagy, *J. Med. Chem.*, **40**, 1230 (1997).
9. A. R. Katritzky, S. K. Singh, H.-Y. He, *J. Org. Chem.*, **67**, 3115 (2002).
10. F. Qian, J. E. McCusker, Y. Zhang, A. D. Main, M. Chlebowski, M. Kokka, L. McElwee-White, *J. Org. Chem.*, **67**, 4086 (2002).
11. E. A. Muravyova, S. M. Desenko, V. I. Musatov, I. V. Knyazeva, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, V. A. Chebanov, *J. Comb. Chem.*, **9**, 797 (2007).
12. Д. В. Петров, В. А. Горпинченко, Е. А. Шафикова, Ф. С. Зарудий, Н. Ж. Басченко, Р. Ю. Хисамутдинова, Н. С. Макара, В. А. Вахитов, Ю. В. Вахитова, Чжан Вейму, Р. И. Алимбеков, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, О. М. Нефёдов, Пат. России 2281938; *Б. И.*, № 23 (2006).
13. В. А. Горпинченко, Е. А. Яцынич, Д. В. Петров, Л. Т. Карачурина, Р. Ю. Хисамутдинова, Н. Ж. Басченко, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, М. С. Юнусов, О. М. Нефёдов, *Хим.-фарм. журн.*, **39**, № 6, 9 (2005).
14. Л. И. Касьян, О. Т. Зленко, В. И. Мамчур, А. О. Касьян, И. М. Тарабара, *Фарм. журн.*, 59 (2002).
15. A. Esanu, Belg. Pat. 902231; *Chem. Abstr.*, **104**, 110121 (1986).
16. R. B. Moodie, M. Z. Moustras, G. Read, J. P. B. Sandall, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 169 (1997).
17. J. B. Lambert, M. N. Majchrsak, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3588 (1980).
18. A. Goblios, L. Lazar, F. Fulop, *Tetrahedron*, **58**, 1011 (2002).
19. O. Sato, M. Seshimo, J. Tsunetsugu, *J. Chem. Res., Synop.*, 568 (1998).
20. Е. А. Яцынич, Д. В. Петров, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, *ЖОрХ*, **41**, 1187 (2005).

Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН, Уфа 450054, Россия
e-mail: dokichev@anrb.ru

Поступило 14.02.2008