

1 **Аминометилирование имидов Гуарески:**
 2 **синтез 2,4-диоксо-1*H*,5*H*-спиро[3,7-диазабицикло-**
 3 **[3.3.1]нонан-9,4'-пиперидин]-1,5-дикарбонитрилов**

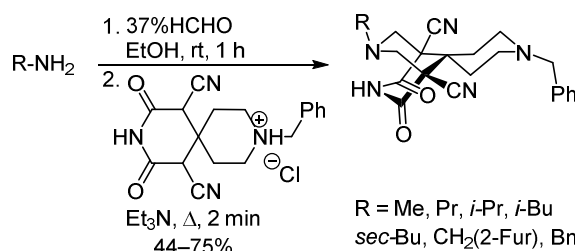
4 Анастасия Н. Хрусталева^{1*}, Константин А. Фролов¹, Виктор В. Доценко^{1,2},
 5 Николай А. Аксенов², Инна В. Аксенова², Сергей Г. Кривоколыско¹

6 ¹ Кубанский государственный университет,
 7 ул. Ставропольская, 149, Краснодар 350040, Россия; e-mail: khrustaleva-anastasia@yandex.ru

8 ² Северо-Кавказский федеральный университет,
 9 ул. Пушкина, 1А, Ставрополь 355009, Россия; e-mail: inna-aksenova00@rambler.ru

Поступило 5.01.2017

Принято после доработки 13.04.2017



10 Реакция аминометилирования гидрохлорида 9-бензил-2,4-диоксо-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-1,5-дикарбонитрила под действи-
 11 ем первичных алифатических аминов и избытка 37% формалина приводит к образованию 7-замещенных производных 1'-бензил
 12 -2,4-диоксо-1*H*,5*H*-спиро[3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,4'-пиперидин]-1,5-дикарбонитрила.

13 **Ключевые слова:** 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан, 2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрил, имиды Гуарески,
 14 аминометилирование, биспидины, реакция Манниха.

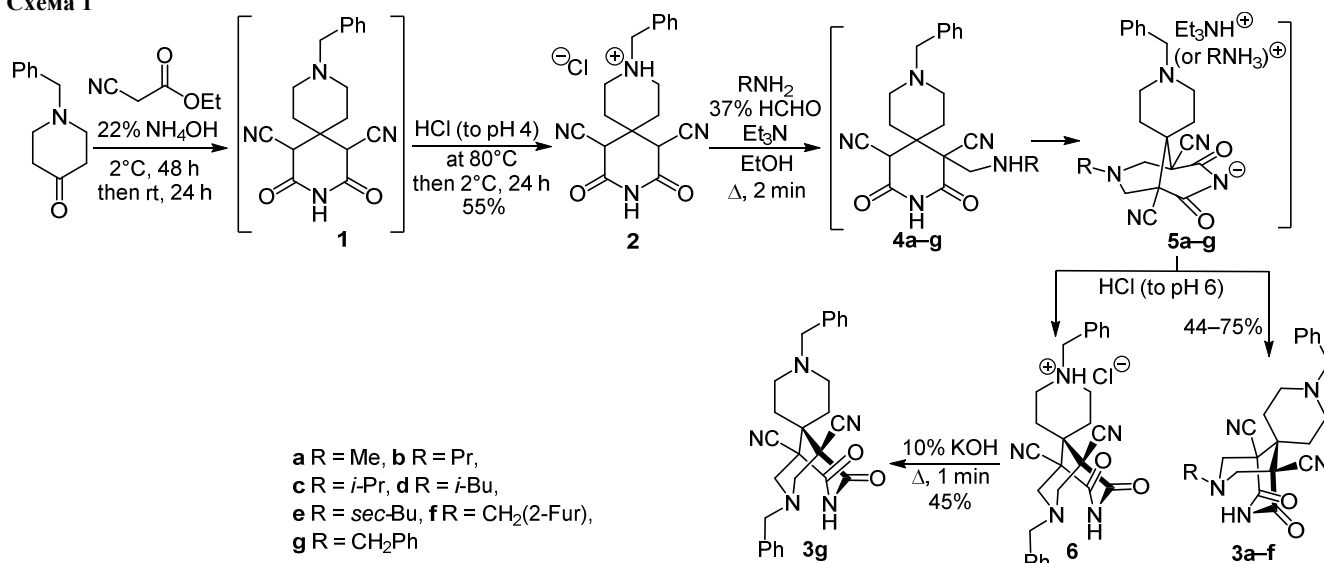
15 Интерес к функционально замещенным производ-
 16 ным 2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрила (имидам
 17 Гуарески) обусловлен широким спектром их биоло-
 18 гической активности и высокой реакционной способ-
 19 ностью.^{1–4} Наличие нескольких нуклеофильных
 20 центров позволяет использовать данные соединения в
 21 синтезе полициклических структур, проявляющих
 22 противосудорожную,⁵ анальгетическую,^{6,7} седативную⁸
 23 и другие виды активности. Известно также, что
 24 производные 3-азаспиро[5.5]ундекана (спироаналоги
 25 имидов Гуарески) обладают противоартритным и
 26 иммуномодулирующим действием.⁹

27 Как было показано нами ранее,^{10–14} аминометили-
 28 рование как самих имидов Гуарески, так и их серо-
 29 и селенсодержащих аналогов является удобным
 30 способом синтеза производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]-
 31 нонана. Однако данная реакция достаточно чувстви-
 32 тельна и к строению исходных субстратов,^{12,15,16} и к
 33 условиям и соотношению исходных реагентов.¹⁷ Цель
 34 настоящей работы – изучение особенностей протека-

35 ния реакции Манниха с участием производных 2,4-ди-
 36 оксо-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,5-дикарбонитрила.
 37 Была предпринята попытка получить исходный
 38 diaзаспирин **1** по описанной в патенте¹⁸ методике,
 39 однако при подкислении реакционной среды 12 М HCl
 40 до pH 4 вместо ожидаемого 9-бензил-2,4-диоксо-3,9-
 41 diaзаспиро[5.5]ундекан-1,5-дикарбонитрила (**1**) был
 42 получен его гидрохлорид **2** (схема 1). Строение
 43 гидрохлорида **2** подтверждается наличием в его
 44 спектре ЯМР ¹H двух сигналов групп NH при 10.52 и
 45 12.36 м. д. Наличие хлорид-иона было доказано стан-
 46 дартными методами качественного полумикроанализа.

47 Было установлено, что кратковременное кипячение в
 48 EtOH гидрохлорида 9-бензил-2,4-диоксо-3,9-дiazас-
 49 спиро[5.5]ундекан-1,5-дикарбонитрила (**2**) с первич-
 50 ными алифатическими аминами (2 экв.) и избытком
 51 37% HCHO с последующим подкислением соляной
 52 кислотой до pH 6 приводит к образованию ранее не-
 53 описанных 7-алкил-1'-бензил-2,4-диоксо-1*H*,5*H*-спиро-
 54 [3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,4'-пиперидин]-1,5-дикарбо-

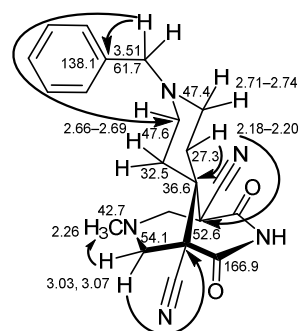
Схема 1



1 нитрилов **3a–f** (схема 1). Введение катализатора – Et₃N –
2 позволяет существенно поднять выход целевого про-
3 дукта. Таким образом нам удалось повысить выход
4 соединения **3a** с 40 до 71%.

5 Предположительно, изначально реакция протекает
6 как аминотетилирование по положению C-1 (или C-5),
7 дальнейшая конденсация интермедиата **4a–g** с HCHO
8 приводит к образованию спиробиспидинов **3**. Соеди-
9 нения **3** осаждаются из раствора только после обра-
10 ботки HCl. Это предполагает возможное образование
11 солей биспидинов с аминами ("биспидинов") **5a–g**,
12 что наблюдалось ранее в ряде аналогичных слу-
13 чаев.^{12,13,17} Соединения **5a–g** не выкристаллизовы-
14 ваются из маточного раствора, предположительно,
15 вследствие хорошей растворимости. При введении в
16 реакцию бензиламина и последующем подкислении
17 вместо ожидаемого спиро[3,7-диазабицикло[3.3.1]-
18 нонан-9,4'-пиперидина] **3g** был выделен его гидро-
19 хлорид **6** (схема 1), подщелачивание 10% KOH кото-
20 рого привело к образованию соединения **3g**. Вероятной
21 причиной различных результатов при аминотетили-
22 ровании (образование соли **6** или свободных оснований
23 **3a–g**) являются различия в растворимости. Можно
24 предположить, что в слабокислой среде существует
25 равновесие между свободным амином **3** и гидрохлори-
26 дом **6**, и при кристаллизации равновесие ожидаемо
27 смещается в сторону менее растворимых продуктов.

28 Спиродиазабицикло[3.3.1]нонаны **3a–g** и **6** пред-
29 ставляют собой мелкокристаллические вещества
30 белого цвета, плохо растворимые в EtOH и Et₂O, уме-
31 ренно растворимые в ацетоне и ДМСО. Строение
32 соединений **3** доказано комплексом данных экспери-
33 ментов ЯМР (DEPTQ, COSY, NOESY, HSQC, ¹H–¹³C
34 HMBC) на примере соединений **3a, f** (рис. 1, 2, табл. 1, 2),
35 наличие отдельных фрагментов молекул подтверждено
36 ИК спектроскопией (полосы валентных колебаний
37 групп C=O в области 1708–1743 см⁻¹, нитрильных
38 групп при 2243–2267 см⁻¹ и группы NH в области 3180–
39 3480 см⁻¹).

Рисунок 1. Корреляции в спектре ¹H–¹³C HMBC соединения **3a**.Таблица 1. Основные корреляции в 2D спектрах HSQC, ¹H–¹³C HMBC соединения **3a**

Химические сдвиги в спектре ЯМР ¹ H, δ, м. д. (J, Hz)	Корреляции в спектре HSQC, δ, м. д.	Корреляции в спектре ¹ H– ¹³ C HMBC, δ, м. д.
1.90–1.94 (2H, м, CH ₂)	32.5	27.5 (CH ₂); 36.6 (C-9(4')); 47.8 (BnNCH ₂); 52.7 (C–C≡N)
2.18–2.20 (2H, м, CH ₂)	27.3	36.6 (C-9(4')); 52.7 (C–C≡N); 47.8 (BnNCH ₂)
2.26 (3H, с, CH ₃)	42.7	54.1 (CH ₂ NMeCH ₂)
2.66–2.69 (2H, м, CH ₂)	47.6	32.4 (CH ₂); 36.6 (C-9(4')); 47.4 (BnNCH ₂)
2.71–2.74 (2H, м, CH ₂)	47.4	27.5 (CH ₂); 36.6 (C-9(4')); 47.6 (BnNCH ₂); 61.6 (CH ₂ Ph)
3.03 (2H, д, J = 11.7), 3.07 (2H, д, J = 11.7, CH ₂ NMeCH ₂)	54.1	36.4 (C-9(4')); 42.7 (CH ₃); 52.8 (C–C≡N); 54.1 (CH ₂ NMeCH ₂); 116.4 (C≡N); 166.9 (C=O)
3.51 (2H, уш. с, CH ₂ Ph)	61.7	47.8 (BnNCH ₂); 128.5 (CH Ph); 138.1 (C-1 Ph)
7.21–7.25 (1H, м, H-4 Ph)	127.0	61.6 (CH ₂ Ph); 138.0 (C-1 Ph); 127.0 (C-4 Ph); 128.3 (CH Ph); 128.7 (CH Ph)
7.28–7.33 (4H, м, H Ph)	128.3; 128.7	
12.46 (1H, уш. с, NH)	–	–

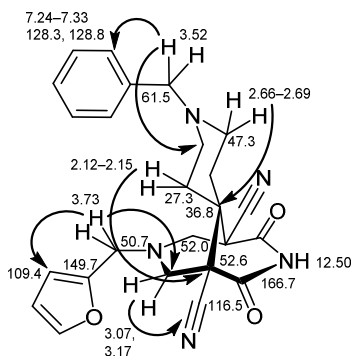


Рисунок 2. Корреляции в спектре ^1H - ^{13}C HMBC 1'-бензил-7-(2-фурилметил)-2,4-диоксо-1*H*,5*H*-спиро[3,7-диазабicyкло[3.3.1]нонан-9,4'-пиперидин]-1,5-дикарбонитрила (**3f**).

Таблица 2. Основные корреляции в спектрах HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC соединения **3f**

Химические сдвиги в спектре ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	Корреляции в спектре HSQC, δ , м. д.	Корреляции в спектре ^1H - ^{13}C HMBC, δ , м. д.
1.91–1.94 (2H, м, CH_2)	32.5	27.3 (CH_2); 47.3 (BnNCH_2); 52.5 ($\text{C}\equiv\text{N}$)
2.12–2.15 (2H, м, CH_2)	27.3	36.8 (C-9(4')); 52.5 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 47.6 (BnNCH_2)
2.66–2.69 (2H, м, CH_2)	47.3	36.8 (C-9(4')); 47.6 (BnNCH_2)
2.71–2.74 (2H, м, CH_2)	47.6	36.8 (C-9(4')); 47.3 (BnNCH_2)
3.07 (2H, д, $^2J = 11.7$); 3.17 (2H, д, $^2J = 11.7$, C(6) $\text{H}_2\text{NC}(8)\text{H}_2$)	52.0	36.8 (C-9(4')); 52.0 (C(6) $\text{H}_2\text{NC}(8)\text{H}_2$); 52.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 116.5 (C=N); 166.7 (C=O)
3.52 (2H, уш. с, CH_2Ph)	61.5	47.3, 47.6 ($\text{CH}_2\text{NBnCH}_2$); 128.5 (CH Ph)
3.73 (2H, уш. с, NCH_2Fur)	50.7	52.0 (C(6) $\text{H}_2\text{NC}(8)\text{H}_2$); 109.5 (C-3 Fur); 149.7 (C-2 Fur)
6.28 (1H, д, $^3J = 2.9$, H-3 Fur)	109.4	110.4 (C-4 Fur); 143.2 (C-5 Fur); 149.7 (C-2 Fur)
6.39–6.40 (1H, м, H-4 Fur)	110.4	109.4 (C-3 Fur); 143.2 (C-5 Fur); 149.7 (C-2 Fur)
7.24–7.33 (5H, м, H Ph)	127.1; 128.3; 128.8	61.5 (NCH_2Ph); 127.1 (C-4 Ph); 128.3 (CH Ph); 128.8 (CH Ph)
7.59–7.60 (1H, м, H-5 Fur)	143.2	109.4 (C-3 Fur); 110.4 (C-4 Fur); 149.7 (C-2 Fur)
12.50 (1H, уш. с, NH)	–	–

1 В спектрах ЯМР ^1H спиروبиспидинов **3a–g** обнару-
 2 живаются сигналы протонов двух метиленовых групп
 3 6-CH_2 и 8-CH_2 , которые проявляются как две пары
 4 дублетов в интервалах 3.01–3.15 и 3.08–3.42 м. д. ($^2J =$
 5 11.5–12.1 Гц). В спектре ЯМР ^1H соединения **6** сигналы
 6 протонов $6,8\text{-CH}_2$ проявляются в виде **дублета дублетов**
 7 при 3.27–3.54 м. д. ($^2J = 11.0$ Гц), сигналы NH и NH_2^+
 8 обнаруживаются соответственно при 12.78 и 11.39 м. д.
 9 Таким образом, нами было установлено, что при
 10 взаимодействии *N*-бензилпиперидин-4-она, цианкусу-
 11 ного эфира и аммиака по описанной в литературе
 12 процедуре вместо спиросочлененного имида Гуарески
 13 образуется его соль – гидрохлорид 9-бензил-2,4-диоксо-
 14 3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-1,5-дикарбонитрила. Амино-
 15 метилирование последнего под действием избытка
 16 первичного амина и 37% HCHO приводит (после
 17 подкисления) к образованию ранее неизвестных про-
 18 изводных 2,4-диоксо-1*H*,5*H*-спиро[3,7-диазабicyкло-

[3.3.1]нонан-9,4'-пиперидин]-1,5-дикарбонитрила с выхо- 19
 дами 44–75%. Синтезированные новые спиро[3,7-ди- 20
 азабicyкло[3.3.1]нонан-9,4'-пиперидины] способны 21
 образовывать соли с как аминами, так и с HCl. 22

Экспериментальная часть 23

ИК спектры записана на спектрофотометре ИКС-29 25
 (ЛОМО, СССР) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H 26
 зарегистрированы на приборах Bruker DRX-500 (500 МГц, 27
 соединения **2**, **3a–d,f**), Bruker Avance III HD (400 МГц, 28
 соединения **3g**) в $\text{DMSO-}d_6$, и на приборе Varian Unity 29
 Plus (400 МГц, соединения **3e**, **6**) в $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$, 1:1, 30
 внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C 31
 ^{13}C АРТ зарегистрированы на приборах Bruker DRX- 32
 500 (125 МГц, соединения **3c**) в $\text{DMSO-}d_6$, Varian Unity 33
 Plus (100 МГц, соединения **3a**) в $\text{CDCl}_3\text{-DMSO-}d_6$, 2:1, 34
 и на приборе Bruker Avance III HD (100 МГц) в CDCl_3 35
 (соединения **3f**) или $\text{DMSO-}d_6$ (соединения **3e,g**), внут- 36
 ренний стандарт ТМС. Спектры DEPTQ и двумерные 37
 спектры ЯМР (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) соеди- 38
 нений **3a** и **3f** зарегистрированы на приборе Bruker 39
 Avance III HD (100 МГц) в $\text{DMSO-}d_6$. Масс-спектры 40
 записаны на жидкостном хроматографе Agilent 1100 с 41
 детекторами DAD, ELSD Sedex 75, совмещенном с 42
 масс-спектрометром Agilent LC/MSD VL, ионизация 43
 электрораспылением. Элементный анализ проведен на 44
 приборе Carlo-Erba 1106 Elemental Analyzer. Темпера- 45
 туры плавления определены на столике Кофлера и не 46
 исправлены. Контроль за индивидуальностью получен- 47
 ных соединений и ходом реакций осуществлен мето- 48
 дом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент ацетон- 49
 гексан, 1:1, проявление в парах иода или УФ свете. 50

Гидрохлорид 9-бензил-2,4-диоксо-3,9-диазаспиро- 51
[5.5]ундекан-1,5-дикарбонитрила (2) получают по 52
 модифицированной методике.¹⁹ Смесь 7.0 мл (0.04 моль) 53
 1-бензилпиперидин-4-она, 8.4 мл (0.08 моль) этилового 54
 эфира цианкусуной кислоты и 10.4 мл (0.06 моль) 22% 55
 водного аммиака перемешивают на ледяной бане в 56
 течение 1 ч и оставляют при температуре 2 °С на 48 ч. 57
 Затем смесь выдерживают при комнатной температуре 58
 еще 24 ч, после чего добавляют 100 мл H_2O , нагревают 59
 до температуры 80 °С и подкисляют HCl до pH 4. 60
 Выпавший желтый осадок оставляют при 2 °С на 24 ч, 61
 отфильтровывают и промывают холодным EtOH. Полу- 62
 ченное соединение **2** подвергается дальнейшим превра- 63
 щениям без дополнительной очистки. Выход 7.7 г 64
 (55%), желтый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, 65
 ν , cm^{-1} : 3427, 3190 (NH), 2250, 2217 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1745, 1710 66
 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.91–1.94 (1H, 67
 м), 2.05–2.10 (2H, м), 2.23–2.29 (1H, м) и 3.21–3.36 (4H, 68
 м, 4CH_2); 4.30 (2H, уш. д, $^2J = 13.2$, CH_2Ph); 5.06 (1H, с) 69
 и 5.25 (1H, с, H-1,5); 7.44–7.49 (3H, м, H Ph); 7.52–7.58 70
 (2H, м, H Ph); 10.52 (1H, уш. с, ^+NH); 12.36 (1H, с, NH). 71
 Масс-спектр, m/z : 323 [$\text{M}-\text{Cl}$] $^+$, 321 [$\text{M}-\text{Cl}-2\text{H}$] $^-$. 72
 Найдено, %: C 60.21; H 5.36; N 15.57. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2$. 73
 Вычислено, %: C 60.25; H 5.34; N 15.61. 74

Получение 7-алкил-1'-бензил-2,4-диоксо-1*H*,5*H*- 75
спиро[3,7-диазабicyкло[3.3.1]нонан-9,4'-пиперидин]- 76
1,5-дикарбонитрилов 3a–f и 6 (общая методика). 77

1 К 20 мл 96% EtOH добавляют 2.2 ммоль амина и 2.0 мл
2 (26.6 ммоль) 37% HCHO. Раствор перемешивают при
3 комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляют
4 500 мг (1.0 ммоль) соединения **2** и 2–3 капли Et₃N и
5 кипятят полученную смесь в течение 2 мин. Раствор
6 быстро фильтруют через складчатый бумажный
7 фильтр. Через 12 ч к фильтрату по каплям добавляют
8 избыток HCl до pH 6, полученный осадок отфильтро-
9 вывают и промывают EtOH. Соединения **3a–f** полу-
10 чают в аналитически чистом виде.

11 **1'-Бензил-7-метил-2,4-диоксо-1H,5H-спиро[3,7-диаза-**
12 **бицикло[3.3.1]нонан-9,4'-пиперидин]-1,5-дикарбо-**
13 **нитрил (3a)**. Выход 375 мг (71%), белый мелко-
14 кристаллический порошок, т. пл. 236–238 °С. ИК спектр,
15 ν , см⁻¹: 3430, 3240 (NH), 2250 (C≡N), 1730, 1710 (C=O).
16 Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.92–1.94 (2H, м, CH₂);
17 2.19–2.22 (2H, м, CH₂); 2.27 (3H, с, NCH₃); 2.68–2.70
18 (2H, м, CH₂); 2.72–2.75 (2H, м, CH₂); 3.05 (2H, д,
19 ²*J* = 11.8) и 3.08 (2H, д, ²*J* = 11.8, 6,8-CH₂); 3.53 (2H, уш. с,
20 CH₂Ph); 7.23–7.26 (1H, м, H Ph); 7.29–7.34 (4H, м,
21 H Ph); 12.45 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 27.7;
22 29.5; 32.9; 37.0; 43.7; 47.3; 47.7; 52.7; 55.2; 62.0; 115.8
23 (C≡N); 127.0 (C-4 Ar); 128.1 (2C Ar); 128.7 (2C Ar);
24 137.9 (C-1 Ar); 166.4 (C=O). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ,
25 δ , м. д.: 27.4* (CH₂); 32.5* (CH₂); 36.5* (C-9,4'); 42.8
26 (NCH₃); 47.4* (NCH₂); 47.7* (NCH₂); 52.6* (C≡N);
27 54.2* (CH₂NCH₃CH₂); 61.6* (NCH₂Ph); 116.6* (C≡N);
28 127.0 (C-4 Ph); 128.3 (CH Ph); 128.7 (CH Ph); 138.0*
29 (C-1 Ph); 166.9* (C=O). Масс-спектр, *m/z*: 378 [M+H]⁺,
30 376 [M–H][–]. Найдено, %: C 66.71; H 6.17; N 18.49.
31 C₂₁H₂₃N₅O₂. Вычислено, %: C 66.83; H 6.14; N 18.55.

32 **1'-Бензил-7-пропил-2,4-диоксо-1H,5H-спиро[3,7-ди-**
33 **азабицикло[3.3.1]нонан-9,4'-пиперидин]-1,5-дикарбо-**
34 **нитрил (3b)**. Выход 400 мг (71%), белый мелкокри-
35 сталлический порошок, т. пл. 230–232 °С. ИК спектр,
36 ν , см⁻¹: 3425, 3345, 3195 (NH), 2243 (C≡N), 1735, 1712
37 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.72 (3H, т,
38 ³*J* = 7.1, CH₂CH₃); 1.32–1.36 (2H, м, CH₂CH₂CH₃); 1.92–
39 1.96 (2H, м, CH₂); 2.18–2.22 (2H, м, CH₂); 2.42 (2H, т,
40 ³*J* = 6.6, NCH₂CH₂); 2.67–2.71 (2H, м, CH₂); 2.71–2.75
41 (2H, м, CH₂); 3.05 (2H, д, ²*J* = 12.1) и 3.13 (2H, д,
42 ²*J* = 12.1, 6,8-CH₂); 3.52 (2H, уш. с, CH₂Ph); 7.23–7.26
43 (1H, м, H Ph); 7.31–7.34 (4H, м, H Ph); 12.48 (1H, с, NH).
44 Масс-спектр, *m/z*: 406 [M+H]⁺, 404 [M–H][–]. Найдено, %: C
45 68.07; H 6.72; N 17.23. C₂₃H₂₇N₅O₂. Вычислено, %:
46 C 68.13; H 6.71; N 17.27.

47 **1'-Бензил-7-изопропил-2,4-диоксо-1H,5H-спиро-**
48 **[3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,4'-пиперидин]-1,5-ди-**
49 **карбонитрил (3c)**. Выход 400 мг (71%), белый мелко-
50 кристаллический порошок, т. пл. 228–230 °С. ИК спектр,
51 ν , см⁻¹: 3420, 3180 (NH), 2260 (C≡N), 1730, 1713 (C=O).
52 Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.91 (6H, д, ³*J* = 6.6,
53 CH(CH₃)₂); 1.90–1.94 (2H, м, CH₂); 2.17–2.21 (2H, м,
54 CH₂); 2.66–2.71 (2H, м, CH₂); 2.72–2.76 (2H, м, CH₂);
55 2.84–2.89 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.03 (2H, д, ²*J* = 11.5) и
56

57 * Здесь и далее в экспериментальной части одной звездочкой (*)
58 обозначены сигналы, находящиеся в противофазе, двумя (**) – сиг-
59 налы, интегральная интенсивность которых занижена вследствие
60 частичного дейтеробмена.

3.25 (2H, д, ²*J* = 11.5, 6,8-CH₂); 3.52 (2H, уш. с, CH₂Ph); 59
7.23–7.29 (1H, м, H Ph); 7.29–7.34 (4H, м, H Ph); 12.43** 60
(1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C APT, δ , м. д.: 17.6* 61
(CH(CH₃)₂); 27.2; 32.9; 37.1; 47.5; 47.6; 49.3 (2C); 52.7; 62
52.9* (CH(CH₃)₂); 61.6 (CH₂Ph); 116.8 (C≡N); 127.0* 63
(C-4 Ph); 128.2* (2C Ar); 128.6* (2C Ar); 138.0 (C-1 Ar); 64
167.1 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: 406 [M+H]⁺, 404 [M–H][–]. 65
Найдено, %: C 68.25; H 6.84; N 17.23. C₂₃H₂₇N₅O₂. 66
Вычислено, %: C 68.13; H 6.71; N 17.27. 67

1'-Бензил-7-(2-метилпропил)-2,4-диоксо-1H,5H-
68 **спиро[3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,4'-пиперидин]-**
69 **1,5-дикарбонитрил (3d)**. Выход 255 мг (44%), белый 70
мелкокристаллический порошок, т. пл. 210–212 °С. 71
ИК спектр, ν , см⁻¹: 3420, 3180 (NH), 2260 (C≡N), 1737, 72
1710 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.71 (6H, д, 73
³*J* = 6.6, CH(CH₃)₂); 1.65–1.72 (1H, м, CH(CH₃)₂); 1.92– 74
1.96 (2H, м, CH₂); 2.17–2.21 (2H, м, CH₂); 2.21–2.25 (2H, 75
м, CH₂CH(CH₃)₂); 2.67–2.71 (2H, м, CH₂); 2.72–2.76 (2H, 76
м, CH₂); 3.03 (2H, д, ²*J* = 11.8) и 3.15 (2H, д, ²*J* = 11.8, 77
6,8-CH₂); 3.53 (2H, уш. с, CH₂Ph); 7.24–7.26 (1H, м, 78
H Ph); 7.28–7.34 (4H, м, H Ph); 12.52** (1H, с, NH). Масс- 79
спектр, *m/z*: 420 [M+H]⁺, 418 [M–H][–]. Найдено, %: 80
C 68.63; H 6.98; N 16.63. C₂₄H₂₉N₅O₂. Вычислено, %: 81
C 68.71; H 6.97; N 16.69. 82

1'-Бензил-7-(1-метилпропил)-2,4-диоксо-1H,5H-
83 **спиро[3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,4'-пиперидин]-**
84 **1,5-дикарбонитрил (3e)**. Выход 440 мг (75%), белый 85
мелкокристаллический порошок, т. пл. 234–236 °С. 86
ИК спектр, ν , см⁻¹: 3430, 3190 (NH), 2267 (C≡N), 1730, 87
1708 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.68 (3H, т, 88
³*J* = 7.2, CH₂CH₃); 0.90 (3H, д, ³*J* = 6.6, CHCH₃); 1.16– 89
1.25 (1H, м) и 1.30–1.41 (1H, м, CHCH₂CH₃); 1.88–1.96 90
(2H, м, CH₂); 2.15–2.24 (2H, м, CH₂); 2.56–2.61 (1H, м, 91
CH₃CHCH₂); 2.67–2.69 (2H, м, CH₂); 2.73–2.76 (2H, м, 92
CH₂); 2.96–3.01 (2H, м), 3.15 (1H, д, ²*J* = 11.8) и 3.42 93
(1H, д, ²*J* = 11.8, 6,8-CH₂); 3.52 (2H, уш. с, CH₂Ph); 7.23– 94
7.27 (1H, м, H Ph); 7.28–7.34 (4H, м, H Ph); 12.48 (1H, с, 95
NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 10.6; 14.0; 25.7; 27.2; 96
32.9; 37.1; 47.1; 47.5; 47.6; 51.8; 52.6; 52.7; 59.2; 61.6; 97
116.8 (C≡N); 127.0 (C-4 Ph); 128.2 (2C Ph); 128.7 98
(2C Ph); 138.0 (C-1 Ph); 167.2 (C=O); 167.3 (C=O). Масс- 99
спектр, *m/z*: 420 [M+H]⁺, 418 [M–H][–]. Найдено, %: 100
C 68.62; H 6.99; N 16.63. C₂₄H₂₉N₅O₂. Вычислено, %: 101
C 68.71; H 6.97; N 16.69. 102

1'-Бензил-7-(2-фурилметил)-2,4-диоксо-1H,5H-
103 **спиро[3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,4'-пиперидин]-**
104 **1,5-дикарбонитрил (3f)**. Выход 310 мг (50%), белый 105
мелкокристаллический порошок, т. пл. 256–258 °С. 106
ИК спектр, ν , см⁻¹: 3407, 3207 (NH), 2250 (C≡N), 1723, 107
1709 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.92–1.96 108
(2H, м, CH₂); 2.13–2.17 (2H, м, CH₂); 2.68–2.72 (2H, м, 109
CH₂); 2.72–2.76 (2H, м, CH₂); 3.08 (2H, д, ²*J* = 11.8) и 3.18 110
(2H, д, ²*J* = 11.8, 6,8-CH₂); 3.53 (2H, уш. с, CH₂Ph); 3.73 111
(2H, уш. с, CH₂(2-Fur)); 6.27–6.29 (1H, м, H-3 Fur); 6.39– 112
6.41 (1H, м, H-4 Fur); 7.23–7.25 (1H, м, H Ph); 7.28–7.31 113
(4H, м, H Ph); 7.58–7.60 (1H, м, H-5 Fur); 12.51** (1H, с, 114
NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 27.5; 29.7; 31.9; 32.9; 115
37.5; 47.0; 47.6; 52.0; 52.8; 61.9 (CH₂Ph); 110.2 (C Fur); 116
110.5 (C Fur); 115.5 (C≡N); 127.4 (C-4 Ph); 128.4 (2C Ph); 117

1 129.1 (2C Ph); 143.3 (C-5 Fur); 148.5 (C-2 Fur); 165.9
 2 (C=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.3 (CH₂); 32.5 (CH₂);
 3 36.8 (C-9,4'); 47.3 (NCH₂); 47.6 (NCH₂); 50.7 (NCH₂Fur);
 4 52.0 ((C-6)H₂N(C-8)H₂); 52.6 (2C–C≡N); 61.5 (NCH₂Ph);
 5 109.4* (CH Fur); 110.4* (CH Fur); 116.5 (C≡N); 127.1*
 6 (C-4 Ph); 128.3* (CH Ph); 128.8* (CH Ph); 143.2*
 7 (C-5 Fur); 149.7 (C-1 Fur); 166.7 (C=O). Масс-спектр, m/z :
 8 444 [M+H]⁺, 442 [M–H][–]. Найдено, %: C 67.64; H 5.70;
 9 N 15.70. C₂₅H₂₅N₅O₃. Вычислено, %: C 67.70; H 5.68; N 15.79.
 10 Гидрохлорид **1',7-добензил-2,4-диоксо-1H,5H-спиро-**
 11 **[3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,4'-пиперидин]-1,5-ди-**
 12 **карбонитрила (6)**. Выход 360 мг (53%), белый мелко-
 13 кристаллический порошок, т. пл. 272–274 °С. ИК спектр,
 14 ν , см^{–1}: 3480, 3378, 3258, 3190 (NH), 2250 (C≡N), 1743,
 15 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.08–2.38
 16 (4H, м), 2.83–2.95 (1H, м), 3.02–3.08 (2H, м) и 3.09–3.18
 17 (1H, м, 4CH₂); 3.27 (1H, д, $^2J = 11.0$), 3.35 (1H, д, $^2J = 11.0$),
 18 3.35 (1H, д, $^2J = 11.0$) и 3.54 (1H, д, $^2J = 11.0$, 6,8-CH₂);
 19 3.69 (2H, уш. с, NCH₂Ph); 4.31 (2H, уш. с, $^+\text{NHCH}_2\text{Ph}$);
 20 7.14–7.16 (2H, м, H Ph); 7.28–7.33 (3H, м, H Ph); 7.42–7.46
 21 (3H, м, H Ph); 7.57–7.61 (2H, м, H Ph); 11.39 (1H, уш. с,
 22 ^+NH); 12.78 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 454 [M–Cl]⁺,
 23 452 [M–Cl–H][–]. Найдено, %: C 66.06; H 5.89; N 14.20.
 24 C₂₇H₂₈ClN₅O₂. Вычислено, %: C 66.18; H 5.76; N 14.29.
 25 **1',7-Добензил-2,4-диоксо-1H,5H-спиро[3,7-диазаби-**
 26 **цикло[3.3.1]нонан-9,4'-пиперидин]-1,5-дикарбонитрил**
 27 **(3g)** получают из имида Гуарески **2** и бензиламина
 28 следующим образом: после выпадения осадка гидро-
 29 хлорида **6** реакционную смесь без выделения послед-
 30 него обрабатывают 0.6 мл (1 ммоль) 10% KOH, затем
 31 кипятят в течение 1 мин и отфильтровывают. Через 24 ч
 32 выпавшие из фильтрата кристаллы соединения **3g**
 33 отфильтровывают и промывают EtOH. Выход 285 мг
 34 (45%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл.
 35 248–250 °С. ИК спектр, ν , см^{–1}: 3412, 3185 (NH), 2250
 36 (C≡N), 1738, 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц):
 37 1.90–1.96 (2H, м, CH₂); 2.16–2.22 (2H, м, CH₂); 2.64–
 38 2.70 (2H, м, CH₂); 2.71–2.75 (2H, м, CH₂); 3.01 (2H, д,
 39 $^2J = 11.8$) и 3.19 (2H, д, $^2J = 11.8$, 6,8-CH₂); 3.52 (2H, уш. с,
 40 (N-1')CH₂Ph); 3.69 (2H, уш. с, (N-7)CH₂Ph); 7.15–7.18
 41 (2H, м, H Ph); 7.24–7.32 (8H, м, H Ph); 12.58** (1H, с,
 42 NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.4; 28.7; 28.9; 32.7;
 43 36.9; 47.4; 47.7; 52.1; 52.7; 58.3; 61.6; 116.6 (C≡N); 127.0
 44 (C-4 Ph); 127.6 (C-4 Ph); 128.2 (2C Ph); 128.3 (2C Ph); 128.5
 45 (2C Ph); 128.6 (2C Ph); 136.3 (C-1 Ph); 138.0 (C-1 Ph);
 46 167.0 (C=O). Найдено, %: C 71.64; H 6.11; N 15.39.
 47 C₂₇H₂₇N₅O₂. Вычислено, %: C 71.50; H 6.00; N 15.44.
 48 Файл сопроводительных материалов, содержащий
 49 спектры соединений **2** и **3a–g**, доступен на сайте
 50 журнала <http://hgs.osi.lv>.

В. В. Д., Н. А. А. и И. В. А. благодарят Министер-
 ство образования и науки Российской Федерации за
 финансовую поддержку (проект № 4.5547.2017/БЧ).

Список литературы

- Zefirov, N. S.; Palyulin, V. A. *Top. Stereochem.* **1991**, *20*, 171. 56
- Schön, U.; Antel, J.; Brüeckner, R.; Messinger, J.; Franke, R.; Gruska, A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 318. 58
- Jimonet, P.; Ribeill, Y.; Bohme, G. A.; Boireau, A.; Chev , M.; Damour, D.; Doble, A.; Genevois-Borella, A.; Herman, F.; Imperato, A.; Le Guern, S.; Manfr , F.; Pratt, J.; Randle, J. C. R.; Stutzmann, J.-M.; Mignani, S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2371. 62
- Norcross, N. R.; Melbardis, J. P.; Solera, M. F.; Sephton, M. A.; Kilner, C.; Zakharov, L. N.; Astles, P. C.; Warriner, S. L.; Blakemore, P. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7939. 65
- Goehring, R. R.; Greenwood, T. D.; Nwokogu, G. C.; Pisipati, J. S.; Rogers, T. G.; Wolfe, J. F. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 926. 67
- Stiz, D. S.; Souza, M. M.; Golin, V.; Neto, R. A.; Corr a, R.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A.; Cechinel-Filho, V. *Pharmazie* **2000**, *55*, 942. 70
- Holzgrabe, U.; Brandt, W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1383. 71
- Osman, A. N.; Elgandy, A.; Kandel, M. M.; Ahmed, E. M.; Abd Ellatif, H. A. *Bull. Fac. Pharm. (Cairo Univ.)* **2003**, *41*, 51. 73
- Badger, A. M.; Schwartz, D. A.; Picker, D. H.; Dorman, J. W.; Bradley, F. C.; Cheeseman, E. N.; DiMartino, M. J.; Hanna, N.; Mirabelli, C. K. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2963. 76
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 1428. [Химия гетероцикл. соединений **2005**, 1695.] 78
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2007**, *56*, 2482. [Иzv. AN, Ser. хим. **2007**, 2397.] 82
- Chigorina, E. A.; Frolov, K. A.; Dotsenko, V. V.; Goloveshkin, A. S.; Bushmarinov, I. S.; Krivokolysko, S. G. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2016**, *65*, 2260. [Иzv. AN, Ser. хим. **2016**, 2260.] 85
- Chigorina, E. A.; Dotsenko, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1722. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 1838.] 88
- Frolov, K. A.; Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 442. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 471.] 91
- Dotsenko, V. V.; Frolov, K. A.; Krivokolysko, S. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 657. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 705.] 94
- Dotsenko, V. V.; Frolov, K. A.; Krivokolysko, S. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 109. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 109.] 97
- Dotsenko, V. V.; Frolov, K. A.; Krivokolysko, S. G.; Chigorina, E. A.; Pekhtereva, T. M.; Suykov, S. Yu.; Parayanina, E. S.; Dmitrienko, A. O.; Bushmarinov, I. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 116. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 116.] 102
- Xu, Y.; Xie, L.; Han, B.; Maynard, G. D.; Chenard, B. L.; Staab, A. J. WO Patent 2009097405. 103