

УДК 547.217:541.28

## СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ, ВКЛЮЧАЮЩИХ НОРБОРНЕНОВЫЙ И СУЛЬФОЛАНОВЫЙ ФРАГМЕНТЫ

В.А.Пальчиков, Е.Т.Зленко\*, П.Г.Дульнев\*\*, А.О.Касьян\*\*\*, О.В.Крищик\*\*\*\*, И.С.Пришляк, И.Н.Тарабара, Л.И.Касьян

Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара  
49010, г. Днепропетровск, пр. Гагарина, 72. E-mail: palchikoff@mail.ru

\* Днепропетровская государственная медицинская академия

\*\* Научно-инженерный центр "АКСО" НАН Украины

\*\*\* ProBioGen A.G., D-13086, Берлин, Германия

\*\*\*\* Украинский государственный химико-технологический университет

*Ключевые слова:* эндиновый ангидрид; эпокисульфолан; имид; аминоспирт; нейротропная активность

*Получены производные ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо,эндо-2,3-дикарбоновой (эндиковой) кислоты и 3,4-эпокисульфолана, включающие амидные, имидные, гидразидные и аминоспиртовые фрагменты. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-спектров и спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ . Приведены результаты изучения нейротропной активности.*

### **SYNTHESIS AND NEUROTROPIC ACTIVITY OF COMPOUNDS WITH NORBORNENE AND SULFOLANE FRAGMENTS**

**V.O.Palchikov, O.T.Zlenko, P.G.Dulnev, A.O.Kasyan, O.V.Krishchik, I.S.Prishlyak, I.M.Tarabara, L.I.Kasyan**

*The derivatives of bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-endo,endo-2,3-dicarboxylic acid anhydride (himic anhydride) and 3,4-epoxysulfolane with fragments of amides, imides, hydrazides and aminoalcohols have been obtained. The structure of the compounds synthesized was confirmed by IR spectra and NMR  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  spectra. The results of studying the neurotropic activity are presented.*

### **СИНТЕЗ ТА НЕЙРОТРОПНА АКТИВНІСТЬ СПОЛУК, ЯКІ ВКЛЮЧАЮТЬ НОРБОРНЕНОВИЙ ТА СУЛЬФОЛАНОВИЙ ФРАГМЕНТИ**

**В.О.Пальчиков, О.Т.Зленко, П.Г.Дульнев, А.О.Касьян, О.В.Крищик, І.С.Пришляк, І.М.Тарабара, Л.І.Касьян**

*Отримані похідні ангідриду біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової (ендикової) кислоти та 3,4-епокисульфолану, які включають амідні, імідні, гідразидні та аміноспиртові фрагменти. Структуру синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ-спектрів та спектрів ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ . Наведені результати дослідження нейротропної активності.*

Высокий темп жизни XXI века и развитие научно-технического прогресса сопровождаются нарушением экологического равновесия и как следствие возникновением различных патологических отклонений в состоянии нервной системы живых организмов. В связи с этим возрастает потребность в разработке новых эффективных нейротропных агентов, корригирующих деятельность нервной системы (анальгетиков, транквилизаторов, антигипоксантов, противосудорожных агентов). Несмотря на значительное количество имеющихся в действующей медицине лекарственных средств, большая их часть обладает рядом отрицательных свойств. Введение в практику современных полноценных фармакологических препаратов требует исследования новых групп органических соединений, обеспечивающих возмож-

ное отсутствие осложнений, вызываемых известными средствами.

Интерес к химии соединений, включающих одновременно сульфолановый (тиолан-1,1-диоксидный, 1,1-диоксотетрагидротиофеновый) и норборненовый (бицикло[2.2.1]гепт-2-еновый) фрагмента, обусловлен как данными по биологической активности замещенных тиолан-1,1-диоксидов [1-7], так и разнообразным биологическим действием производных промышленно доступного ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо,эндо-2,3-дикарбоновой (эндиковой) кислоты **1** [8]. В частности многочисленные имиды на основе ангидрида **1** обладают психотропным [9, 10], антидепрессантным действием [11, 12], используются как противоаритмические [13], жаропонижающие [14], седативные [15] и противовоспалительные

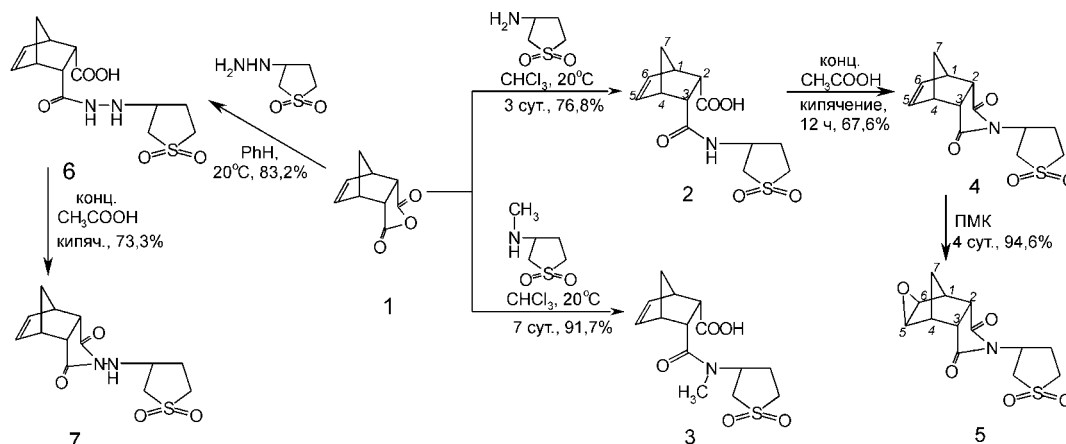


Схема 1

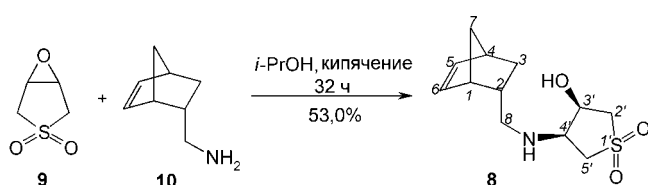


Схема 2

средства [16]. Амидокислоты известны в меньшей степени, однако для некоторых соединений этого ряда определены области использования как агентов с седативными свойствами [15], составных частей репеллентных смесей [17], антидотов в составе гербицида для защиты хлопчатника [18], нейротропных средств [19–23]. Натриевые соли N-арилзамещенных амидокислот обладают рострегулирующей активностью [24]. В качестве дезинфицирующих средств, инсектицидов и лекарственных веществ используют амидокислоты ароматического ряда с сульфонамидными остатками [25].

Целью настоящего исследования является разработка методов синтеза сульфолансодержащих соединений, включающих норборненовый фрагмент, и изучение их нейротропных свойств. В исследуемую группу включены соединения, содержащие несколько фармакофорных фрагментов, в частности амидокислоты **2**, **3** — продукты взаимодействия эндикового ангидрида **1** с 3-амино- и 3-метиламиносульфолан-1,1-диоксидами, имид **4**, его эпоксидное производное **5** и гидразиды **6**, **7**. Имид **4** получен кипячением амида **2** в ледяной уксусной кислоте и далее превращен в эпоксид **5** окислением пероксимуравьиной кислотой (ПМК) *in situ* в условиях реакции Прилежаева (схема 1). Соединения **6**, **7** синтезированы по методикам, описанным в работе [26].

Для сравнения изучена биологическая активность аминокспирта **8**, включающего сульфолановый и норборненовый фрагменты. Соединение **8** синтезировано кипячением эквимольных количеств доступного 3,4-эпоксисульфолана **9** [1] и *эндо*-аминометилнорборнена **10** [27, 28] (схема 2).

Структура новых соединений **2–5**, **8** подтверждена данными ИК-спектров и спектров ЯМР  $^1\text{H}$

и  $^{13}\text{C}$ . В ИК-спектрах амидокислот **2**, **3** амидная группа проявляется в виде полос “амид I и III” в областях  $1640\text{--}1622$  и  $1280\text{ см}^{-1}$ , относящихся к валентным колебаниям карбонильной группы и связи C–N соответственно [29, 30]. В спектре соединения **2** присутствуют полосы валентных и деформационных колебаний связи N–H ( $3320$  и  $1571\text{ см}^{-1}$ ) и карбонильного фрагмента карбоксильной группы ( $1750\text{ см}^{-1}$ ). В ИК-спектрах имидов **4**, **5** карбонильные группы проявляются в виде полос различной интенсивности в области  $1775\text{--}1685\text{ см}^{-1}$ , относящихся к симметричным и антисимметричным колебаниям этого фрагмента. В спектре эпоксидного производного **5** содержится характерная полоса ( $860\text{ см}^{-1}$ ), относящаяся к валентным колебаниям связей C–O эпоксинорборнанов. В ИК-спектре соединения **8** отсутствует полоса в области  $828\text{ см}^{-1}$  (νC–O в 3,4-эпоксисульфолане **9**), но наблюдается сильное поглощение в области  $3407\text{--}3302\text{ см}^{-1}$ , что подтверждает наличие amino- и гидроксильной групп. В ИК-спектрах всех соединений сульфонильная группа представлена симметричными и антисимметричными колебаниями связей S=O в области  $1370\text{--}1104\text{ см}^{-1}$  [29, 30]. Напряженная двойная связь норборненового каркаса соединений **2–4**, **8** проявляется в виде полос деформационных колебаний связи =C–H ( $732\text{--}714\text{ см}^{-1}$ ) [31].

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  амидокислот **2**, **3** содержат сигналы олефиновых протонов  $\text{H}^5$  и  $\text{H}^6$  в области  $5,90\text{--}6,29$  м.д., предмостиковых протонов  $\text{H}^1$  и  $\text{H}^4$  в области  $2,84\text{--}2,97$  м.д. и ядер  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$  при карбонильных группах амидокислот ( $3,04\text{--}3,29$  м.д.). Сигналы протонов мостика  $\text{H}^{7s}$  и  $\text{H}^{7a}$  резонируют в области  $1,21\text{--}1,33$  м.д. В спектре вторичного амида **2** сигнал протона группы NH расположен в области  $8,16$  м.д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  амидокислоты **3** присутствуют неэквивалентные сигналы ядер  $^{13}\text{C}$  олефинового фрагмента в области  $133,7$  и  $136,3$  м.д., предмостиковых атомов  $\text{C}^1$  и  $\text{C}^4$  ( $47,6$  и  $47,5$  м.д.), ядер  $\text{C}^2$  и  $\text{C}^3$  ( $49,7$  и  $49,2$  м.д.), мостикового атома  $\text{C}^7$  при  $49,3$  м.д., а также сигналы углеродных атомов двух неэквивалентных карбонильных групп  $174,8$  и  $175,2$  м.д. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$

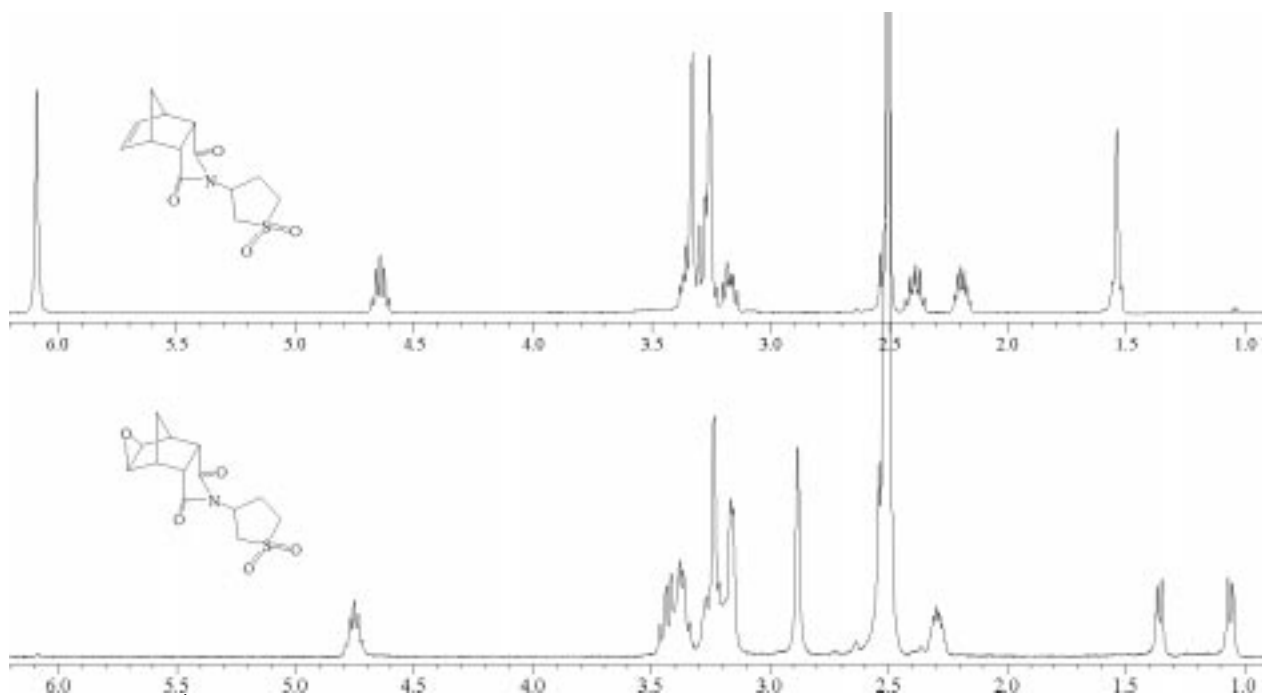


Рис. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  N-(1,1-диоксотетрагидротиофен-3-ил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо,эндо-2,3-дикарбосимида (**4**) и N-(1,1-диоксотетрагидротиофен-3-ил)-экзо-5,6-эпоксибицикло[2.2.1]гептан-эндо,эндо-2,3-дикарбосимида (**5**) (500 МГц, ДМСО).

имидов **4**, **5** (рис.) выглядят несравненно проще спектров амидокислот **2**, **3**, благодаря высокой симметрии молекул. Введение эпоксидного цикла в соединение **5** сказывается прежде всего на размещении сигналов  $\text{H}^5$  и  $\text{H}^6$ , которые из области 6,07 м.д. сдвигаются в сильное поле (3,23 м.д.). Сдвиг в сильное поле (1,05 м.д.) наблюдается также для одного из протонов мостика ( $\text{H}^{7a}$ ), который расположен непосредственно над плоскостью экзо-эпоксидного цикла и испытывает его магнитноанизотропное воздействие. Параметры спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  имиды **4** подтверждают его структурные особенности. Сигналы ядер  $\text{C}^{2,3}$  и  $\text{C}^{5,6}$  эквивалентны (46,3 и 135,9 м.д.). Ядра предмостиковых атомов  $\text{C}^{1,4}$  и ядра углеродных атомов карбонильных групп почти эквивалентны (45,9, 46,0 и 178,8, 178,9 м.д. соответственно). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  протоны сульфоланового фрагмента соединений **2-5**, **8** резонируют в широком интервале 1,95-4,95 м.д., а в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  для продуктов **3**, **4** сигналы ядер атомов углерода размещены в области 26,9-57,6 м.д.

Наиболее сложный спектр ЯМР  $^1\text{H}$  имеет аминокислотный спирт **8**, ключевыми сигналами которого являются мультиплеты ядер атомов  $\text{H}^{3'}$  и  $\text{H}^{4'}$  аминокислотного фрагмента в области 4,39 и 3,36 м.д. (сигналы аналогичных протонов в 3,4-эпоксисульфолане **9** размещены в области 3,99 м.д.), а также сигналы при 1,85 и 5,65 м.д., относящиеся к протонам амина- и гидроксильной групп. Эндо-Ориентация заместителя в норборненовом фрагменте определена по положению и мультиплетности сигнала эндо-протона  $\text{H}^{3n}$ . В спектре соединения **8** упомянутый сигнал характеризуется хи-

мическим сдвигом при 0,44 м.д. (д.т.  $^2\text{J}_{3n,3x}$  11,1 Гц,  $^3\text{J}_{3n,4}$  3,6 Гц). В спектре также присутствуют сигналы, характерные для эндо-монозамещенных производных норборнена.

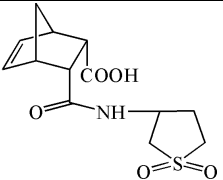
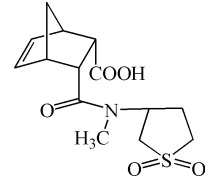
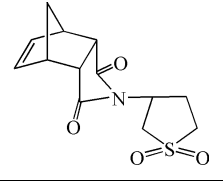
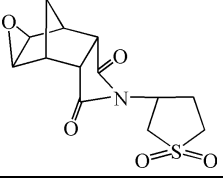
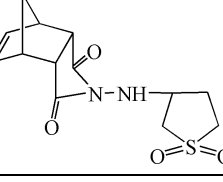
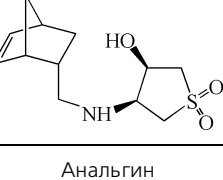
Изучение фармакологической активности соединений **2-5**, **7**, **8** включало определение острой токсичности, оценку анальгетического, противосудорожного, антигипоксического, транквилизирующего и в ряде случаев противовоспалительного действия. Значения  $\text{LD}_{50}$  находятся в пределах 864,4-1536,0 мг/кг, что позволяет отнести соединения к III классу токсичности (таблица).

В исследованной группе соединений наиболее перспективным нейротропным агентом является соединение **2**, проявляющее все виды нейротропного действия, при этом анальгетическая и противосудорожная активность достигают значений +208,8 и +365,0%. Наличие метильной группы в сульфолановом производном **3** приводит к ослаблению как болеутоляющей, так и антиконвульсантной активности по сравнению с деметилированной кислотой **2**, однако при этом заметно повышается транквилизирующее действие (на 213,3%). Для амида **3** характерна также противовоспалительная активность (+70,0%) [32]. Наименее активным (по всем видам) оказался аминокислотный спирт **8**, показатель которого по анальгетическому действию равен +82,7%. Отметим, что наличие просудорожного эффекта (-34,8%) может быть связано с наркотическим действием этого анальгетика (таблица).

Изучение антагонистического взаимодействия нового соединения с налоксоном может дать основание для определения степени вовлечения опи-

Таблица

Острая токсичность и нейротропная активность соединений 2-5, 7, 8

Соединение, №	Структура	LD <sub>50</sub> , мг/кг	Активность по отношению к контролю, %				
			анальгетическая	противосудорожная	антигипоксическая	транквилизирующая	противовоспалительная
2		1425,4±106,0	208,8	+365,0	+13,4	+44,1	-
3		864,4±50,4	- *	+79,0	+62,5	+257,4	+70,0
4		1282,0±28,0	+196,5	+105,7	+35,9	+57,0	-
5		1536,0±30,0	+283,6	+36,6	+19,2	+24,2	-
7		1030,0±32,0	+154,6	-	-	+129,3	+23,1
8		1006,0±0,45	+82,7	-34,8	0	+9,0	-
-	Анальгин	-	+128,2	+20,0	+35,2	+44,0	-

Примечание: \* - в патентной литературе [32] имеется указание на анальгетическую активность кислоты **3** на уровне +112,8% на модели электрокожного раздражения корня хвоста крыс и +65,0% на модели "уксуснокислые корчи" на белых мышах.

атных рецепторов, то есть принадлежность анальгетика к классу морфиноподобных болеутоляющих веществ [33]. Проведенные нами наблюдения дают основания полагать, что имид **4** оказывает влияние на опиатные рецепторы, что доказывает антагонистическим влиянием налоксона и свидетельствует о преимущественном вовлечении опиоидных механизмов анальгезии. Выяснению механизма анальгетического действия имида **4** посвящена наша отдельная работа [34].

Наряду с транквилизирующим, анальгетическим и противосудорожным эффектами соедине-

ния **2-5** проявляют антигипоксическую активность. Наблюдения показали, что для третичного моноамида **3**, в отличие от его деметилированного аналога **2**, характерен наиболее высокий показатель такой активности (+62,5%). Умеренная активность также наблюдается у имида **4** (+35,9%) и эпоксиимида **5** (+19,2%) (табл.) [35].

Таким образом, анализ соотношения структурных особенностей и фармакологических свойств производных эндикового ангидрида является важным для определения путей оптимизации поиска эффективных практически полезных веществ.

**Экспериментальная часть**

ИК-спектры соединений записывали на спектрометре UR-20 для образцов соединений в таблетках с КВг. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  измеряли на радиоспектрометрах Gemini 400BB и Varian Mercury (рабочие частоты генератора 400 и 500 МГц для ядер  $^1\text{H}$  и 100,6 МГц для ядер  $^{13}\text{C}$ ) для растворов соединений в ДМСО- $d_6$  с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент — диэтиловый эфир, 2-пропанол; проявитель — пары йода. Элементный анализ выполняли на анализаторе Carlo Erba.

Опыты по изучению острой токсичности проводили на взрослых белых мышах обоих полов массой 20-30 г. Исследуемое вещество вводили внутривенно в виде 1%-ного раствора (или взвеси), приготовленного с использованием солилизатора ТВИН-40. Испытаны четыре возрастающие дозы препарата. Состояние животных контролировали на протяжении двух недель. Результаты экспериментов обрабатывали по методу наименьших квадратов в модификации В.Б.Прозоровского (1962 г.) [36]. Анальгетическую активность изучали методом термического раздражения (hot plate) при  $55^\circ\text{C}$  [37], противосудорожную — по тесту коразоловых судорог [38], антигипоксическую — с использованием модели нормобарической артериально-гипоксической гипоксии в замкнутом пространстве [39]. Депримирующее (транквилизирующее) действие препаратов на центральную нервную систему изучали по тесту увеличения продолжительности барбитурового сна, вызванного гексеналом (или тиопенталом). Барбитурат, приготовленный *ex tempore*, вводили внутривенно в дозе 60 мг/кг [38]. Противовоспалительное действие соединений **3**, **7** изучали на модели керрагенинового отёка на белых мышах. Изучаемый препарат опытные животные получали за 30 мин до керрагенина, вводимого субплантарно в стопу одной из нижних конечностей животного. По разнице масс между здоровой и отёкшей лапой оценивали антиэкссудативные свойства испытуемых соединений [40]. Для изучения указанных эффектов опытным животным вводили препараты в дозе  $1/10\text{ LD}_{50}$ . Данные опытной серии сопоставляли с результатами контрольной группы животных, получивших изотонический 0,9%-ный водный раствор хлорида натрия в том же объеме. К растворам обеих серий добавляли ТВИН-40. Результаты испытания соединений **2-5**, **7**, **8** наряду с данными, полученными для аналгина, приведены в таблице. Активность соединений выражена в % по отношению к контролю. Знак “+” обозначает возрастание, а знак “-” — уменьшение эффекта. Вероятность ошибки  $P < 0.05$ .

**Эндо-3-{N-(1,1-диоксотетрагидрофен-3-ил)карбамоил}бицикло-[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2-карбо-**

**новая кислота (2) и эндо-3-{N,N-метил(1,1-диоксотетрагидрофен-3-ил)карбамоил}бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2-карбоновая кислота (3).** К 3,28 г (0,02 Моль) эндикового ангидрида (**1**) в 20 мл хлороформа прибавляли 0,02 Моль соответствующего амина и перемешивали реакционную массу в течение 3-7 суток под контролем ТСХ. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали бензолом и высушивали. Продукт дополнительно очищали перекристаллизацией из 2-пропанола или его смеси с бензолом. Выход амидокислоты (**2**) — 4,59 г (76,8%). Т.пл. —  $124-126^\circ\text{C}$ ,  $R_f$  0,36 (диэтиловый эфир), 0,80 (2-пропанол). Найдено, %: С 52,21; Н 5,65; N 4,65.  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 52,17; Н 5,69; N 4,68. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3428, 3320, 3064, 1750, 1692, 1640, 1571, 1370, 1280, 1162, 714. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 1,25 уш.с (2H,  $\text{H}^{7s}$ ,  $\text{H}^{7an}$ ), 2,03 м (1H,  $\text{H}_{\text{цикл}}$ ), 2,29 м (1H,  $\text{H}_{\text{цикл}}$ ), 2,97 м (2H,  $\text{H}^{1,4}$ ), 3,14-3,40 м (4H,  $\text{H}_{\text{цикл}}$ ), 3,15 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 3,29 м (1H,  $\text{H}^2$ ), 4,33 м (1H,  $\text{H}_{\text{цикл}}$ ), 6,04 д.д (1H,  $\text{H}^5$ ), 6,10 д.д (1H,  $\text{H}^6$ ), 8,16 д (1H, NH), 11,59 уш.с (1H, COOH). Выход амидокислоты (**3**) — 5,74 г (91,7%). Т.пл. —  $168-169,5^\circ\text{C}$  (2-пропанол),  $R_f$  0,07 (диэтиловый эфир), 0,38 (2-пропанол). Найдено, %: С 53,64; Н 6,11; N 4,46.  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 53,67; Н 6,07; N 4,47. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3410, 3120, 3015, 1740, 1622, 1505, 1425, 1320, 1280, 1175, 1137, 722. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1,21 д (1H,  $\text{H}^{7an}$ ), 1,33 д (1H,  $\text{H}^{7s}$ ,  $^2\text{J}_{7s,7a}$  8,0 Гц), 1,95 м (1H,  $\text{H}_{\text{цикл}}$ ), 2,08 м (1H,  $\text{H}_{\text{цикл}}$ ), 2,27 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,84 м (2H,  $\text{H}^{1,4}$ ), 3,04 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 3,13 м (1H,  $\text{H}^2$ ), 3,15-3,43 (4H,  $\text{H}_{\text{цикл}}$ ), 4,95 м (1H,  $\text{H}_{\text{цикл}}$ ), 5,90 д.д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $^3\text{J}_{5,6}$  5,2 Гц,  $^3\text{J}_{4,5} = ^3\text{J}_{6,1}$  2,8 Гц), 6,29 д.д (1H,  $\text{H}^6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 34,7 ( $\text{CH}_3$ ), 47,5 ( $\text{C}^4$ ), 47,6 ( $\text{C}^1$ ), 49,2 ( $\text{C}^3$ ), 49,3 ( $\text{C}^7$ ), 49,7 ( $\text{C}^2$ ), 51,6 ( $\text{C}_{\text{цикл}}$ ), 52,2 ( $\text{C}_{\text{цикл}}$ ), 57,1 ( $\text{C}_{\text{цикл}}$ ), 57,6 ( $\text{C}_{\text{цикл}}$ ), 133,7 ( $\text{C}^5$ ), 136,3 ( $\text{C}^6$ ), 174,8 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 175,2 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**N-(1,1-диоксотетрагидрофен-3-ил)бицикло [2.2.1]гепт-5-ен-эндо,эндо-2,3-дикарбоксимид (4).** Раствор 5,98 г (0,02 Моль) амидокислоты (**2**) в 50 мл ледяной уксусной кислоты кипятили 12 ч, растворитель упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 50 мл воды. Образующиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции на лакмус и высушивали. Продукт дополнительно очищали перекристаллизацией из смеси 2-пропанола с водой (5:1). Выход — 4,78 г (85,0%). Т.пл. —  $180,5-182^\circ\text{C}$ ,  $R_f$  0 (диэтиловый эфир), 0 (2-пропанол). Найдено, %: С 55,48; Н 5,39; N 5,01.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 55,52; Н 5,34; N 4,98. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3070, 3010, 1758, 1685, 1380, 1315, 1218, 1150, 1055, 732. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1,50 д (1H,  $\text{H}^{7a}$ ), 1,52 д (1H,  $\text{H}^{7s}$ ,  $^2\text{J}_{7s,7a}$  7,2 Гц), 2,16 м (1H,  $\text{H}_{\text{цикл}}$ ), 2,37 м (1H,  $\text{H}_{\text{цикл}}$ ), 3,20-3,40 (4H,  $\text{H}_{\text{цикл}}$ ), 3,24 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 3,31 м (1H,  $\text{H}^2$ ), 3,34 м (1H,  $\text{H}^4$ ), 3,37 м (1H,  $\text{H}^1$ ), 4,62 м (1H,  $\text{H}_{\text{цикл}}$ ), 6,07 м (2H,  $\text{H}^{5,6}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 26,9 ( $\text{C}_{\text{цикл}}$ ), 45,9 ( $\text{C}^1$ ), 46,0 ( $\text{C}^4$ ), 46,3 ( $\text{C}^{2,3}$ ), 51,4 ( $\text{C}^7$ ), 51,4 ( $\text{C}_{\text{цикл}}$ ), 52,4

(С<sub>цикл</sub>), 52,9 (С<sub>цикл</sub>), 135,9 (С<sup>5,6</sup>), 178,8 (С=О), 178,9 (С=О).

**N-(1,1-диоксотетрагидрофен-3-ил)-экзо-5,6-эпоксибицикло[2.2.1]гептан-эндо,эндо-2,3-дикарбонксимид (5).** К 5,62 г (0,02 Моль) имида (4) в 40 мл 98%-ной муравьиной кислоты прибавляли по каплям при перемешивании 3,40 г (0,05 Моль) 50%-ного раствора пероксида водорода и продолжали перемешивать при комнатной температуре 4 суток. Муравьиную кислоту упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 50 мл воды. Образующиеся кристаллы отфильтровывали, промывали на фильтре водой до нейтральной реакции на лакмус и высушивали. Продукт очищали перекристаллизацией из 2-пропанола. Выход — 5,62 г (94,6%). Т.пл. — 217-219°C, Rf 0 (диэтиловый эфир), 0 (2-пропанол). Найдено, %: С 52,44; Н 5,11; N 4,73. С<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 52,53; Н 5,05; N 4,71. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3030, 1775, 1710, 1405, 1335, 1160, 860. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц), δ, м.ч. (J, Гц): 1,05 д (1H, H<sup>7a</sup>), 1,35 д (1H, H<sup>7s</sup>, <sup>2</sup>J<sub>7s,7a</sub> 10,2 Гц), 2,30 м (2H, H<sub>цикл</sub>), 2,88 м (2H, H<sup>1,4</sup>), 3,16 м (2H, H<sup>2,3</sup>), 3,23 м (2H, H<sup>5,6</sup>), 3,37 м (4H, H<sub>цикл</sub>), 4,75 м (1H, H<sub>цикл</sub>).

**Цис-4-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2-илметил-амино)-3-гидрокси-1,1-диоксотетрагидрофен (8).** К раствору 2,46 г (0,02 Моль) эндо-аминометилнорборнена 10 [27, 28] в 20 мл 2-пропанола добавляли 2,68 г (0,02 Моль) 3,4-эпокси-1,1-диоксотет-

рагидрофена (3,4-эпоксисульфолана) 9 и кипятили на протяжении 32 ч. Образующееся после охлаждения кристаллическое вещество отфильтровывали, высушивали и очищали перекристаллизацией из 2-пропанола. Выход — 2,72 г (53,0%). Т.пл. — 152-154°C, Rf 0,09 (диэтиловый эфир), 0,76 (2-пропанол). Найдено, %: С 55,90; Н 7,35; N 5,34. С<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 56,01; Н 7,44; N 5,44. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3407, 3302, 3034, 1292, 1104, 716. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц), δ, м.ч. (J, Гц): 0,44 д.т (1H, H<sup>3n</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3n,3x</sub> 11,1 Гц, <sup>3</sup>J<sub>3n,4</sub> 3,6 Гц), 1,20 д (1H, H<sup>7a</sup>), 1,30 д (1H, H<sup>7s</sup>, <sup>2</sup>J<sub>7s,7a</sub> 8,3 Гц), 1,78 м (1H, H<sup>3x</sup>, <sup>3</sup>J<sub>3x,2</sub> 9,9 Гц), 1,85 уш.с (1H, NH), 2,15 м (1H, H<sup>2</sup>), 2,19 д.д (1H, H<sup>8B</sup>), 2,28 д.д (1H, H<sup>8A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>8A,8B</sub> 11,8 Гц), 2,74 уш.с (1H, H<sup>1</sup>), 2,83 уш.с (1H, H<sup>4</sup>), 2,90-3,34 (4H, H<sup>2',5'</sup>), 3,36 уш.с. (1H, H<sup>4'</sup>), 4,39 уш.с. (1H, H<sup>3'</sup>), 5,65 уш.с (1H, OH), 5,94 д.д (1H, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup>J<sub>1,6</sub> 2,9 Гц), 6,12 д.д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> 5,7 Гц, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> 3,2 Гц).

#### Выводы

1. Осуществлен синтез группы новых производных норборнена, содержащих сульфолановый (тиолан-1,1-диоксидный) фрагмент.

2. Исследована нейротропная активность синтезированных соединений, проанализировано влияние структуры на вид и силу их нейротропного действия.

#### Литература

1. Пальчиков В.А. // Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Хімія. — 2009. — Вип. 15. — С. 127-140.
2. Борейко В.К., Слущкий В.И., Григорьев А.А. и др. // Физиол. активные вещества. — 1991. — Вып. 23. — С. 87-92.
3. Безменова Т.Э. // Физиол. активные вещества. — 1985. — Вып. 17. — С. 3-18.
4. Борейко В.К., Безменова Т.Э., Белокур В.П. и др. // Физиол. активные вещества. — 1982. — Вып. 14. — С. 45-51.
5. Карабанов Ю.В., Лукашев С.М., Борисенко В.П. и др. // Физиол. активные вещества. — 1976. — Вып. 8. — С. 45-47.
6. Карабанов Ю.В., Дульнев П.Г., Голиков В.И. и др. // Физиол. активные вещества. — 1975. — Вып. 7. — С. 116-120.
7. Толстиков Г.А., Новицкая Н.Н., Флехтер Б.В. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1978. — Т. 12, №12. — С. 33-38.
8. Fringuelli F., Taticchi A. *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods.* — John Wiley & Sons, Ltd., 2002. — 340 p.
9. Пат. 68242 (1970) ПНР. // РЖХим. — 1974. — 14Н330П.
10. Заявка 63-132887 (1988) Япония. // РЖХим. — 1990. — 7О108П.
11. Заявка 1-265075 (1989) Япония. // РЖХим. — 1990. — 2Н083П.
12. Пат. 5011841 (1991) США. // РЖХим. — 1992. — 9О245П.
13. Заявка 228153 (1990) Япония. // РЖХим. — 1992. — 12О111П.
14. Пат. 4585 (1967) Япония. // РЖХим. — 1968. — 10Н351П.
15. Koch H., Kotlan J., Farkouh E., Lindner M. // *Monatsh. Chem.* — 1971. — Bd. 102, №2. — S. 609-612.
16. Заявка 54-103864 (1979) Япония. // РЖХим. — 1980. — 13О109П.
17. Пат. 2824822 (1958) США. // РЖХим. — 1960. — 22Н92П.
18. Пат. 3998621 (1976) США. // РЖХим. — 1977. — 18 О 350 П.
19. Пат. 81501 (2008) Украина. — Бюл. №1.
20. Пат. 84306 (2008) Украина. — Бюл. №19.
21. Тарабара И.Н., Зленко Е.Т., Бондаренко Я.С. и др. // ЖОФХ. — 2006. — Т. 4, вып. 2. — С. 54-59.
22. Zlenko H.T., Kasyan L.I., Mamchur V.I. et al. // *Europ. J. Pain.* — 2006. — Vol. 10, suppl. 1. — S. 139-140.
23. Zlenko H.T., Kasyan L.I., Palchikov V.A., Tarabara I.N. // *Turkish J. Pharm. Sci.* — 2007. — Special Iss. — P. 120.
24. Pagani G., Caccialanza G., Vicarini L., Baruffini A. // *Farmacol. Ed. Sci.* — 1970. — Vol. 25, №3. — P. 203-225.
25. Пат. 21017 (1971) Япония. // РЖХим. — 1972. — 2 Н 346П.
26. Крищик О.В., Тарабара И.Н., Касьян А.О. и др. // ЖОРХ. — 2004. — Т. 40, вып. 8. — С. 1188-1193.
27. Alder K., Heimbach K., Reubke R. // *Chem. Ber.* — 1958. — Bd. 91, №7. — S. 1516-1524.
28. Wilder P., Knight D.B. // *J. Org. Chem.* — 1965. — Vol. 30, №9. — P. 3078-3081.
29. Наканиси К. *Инфракрасные спектры и строение органических соединений.* — М.: Мир, 1965. — 209 с.
30. Беллами Л. *Инфракрасные спектры сложных молекул.* — М.: Издательство, 1963. — 590 с.

31. Зефирова Н.С., Соколов В.И. // Усп. хим. — 1967. — Т. 36, вып. 2. — С. 243-268.
32. Пат. 43852 U (2009) Україна. — Бюл. №17.
33. Чурюканов В.В. // Анестезиол. и реаниматол. — 1998. — №5. — С. 4-11.
34. Зленко Е.Т., Касьян Л.И., Хоменко Ю.С. и др. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. — 2006. — Т. 3, вып. 15. — С. 565-571.
35. Пат. 43867 U (2009) Україна. — Бюл. №17.
36. Прозоровский В.Б. // Фармакол. и токсикол. — 1962. — Т. 25, №1. — С. 115-119.
37. Rodgers R.J., Randall J., Pittock F. // Neurofarmacol. — 1985. — Vol. 24. — P. 333-336.
38. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — С. 21-33, 38-44.
39. Лукьянова Л.Д. // Итоги науки и технологии. Фармакология. Химиотерапевтические средства. — 1991. — Т. 27. — С. 4-26.
40. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств / С.М.Дрогозов, Н.А.Мохорт, Н.А.Зупанец и др. — К.: ФК МЗ Украины, 1994. — 40 с.

Надійшла до редакції 30.09.2010 р.