

УДК 547.518

УСПЕХИ ХИМИИ АДАМАНТАНА

В. В. Севостьянова, М. М. Краюшкин, А. Г. Юрченко

В обзоре обобщены новейшие данные в химии адамантана и его ближайших гомологов — норадамантана и гомоадамантана. Систематизированы методы получения производных адамантана. Подробно рассмотрена реакционная способность узловых и мостиковых положений адамантановой структуры.

Библиография — 192 наименования.

ОГЛАВЛЕНИЕ

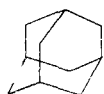
I. Введение	1721
II. Получение адамантановой структуры	1722
III. Синтез ближайших гомологов адамантана	1726
IV. Физико-химические свойства адамантана	1729
V. Химические свойства адамантана	1732
VI. Количественное изучение реакционной способности	1744
VII. Области применения	1749

I. ВВЕДЕНИЕ

В последние два десятилетия отмечается возрастающий интерес к химии каркасных соединений. Адамантан занимает среди них особое место, он был первым углеводородом алмазоподобной структуры, и именно адамантан явился пробным камнем для изучения химических и физико-химических закономерностей веществ этого типа. В шестидесятые годы появилось несколько обзоров, посвященных химии полиэдрических соединений¹⁻⁶.

Количество сообщений по химии адамантана резко растет с каждым годом. Последние 2—3 года отмечены разработкой интересных и принципиально новых путей синтеза адамантана и его производных. Возрастает интерес к производным адамантана как биологически активным веществам.

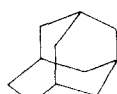
Целью настоящего обзора является обобщение новейших данных по химии адамантана (I) и его ближайших гомологов — норадамантана (II) и гомоадамантана (III).



(I)



(II)



(III)

На основании количественных данных по физико-химии адамантана и сопоставления их с данными для других карбоциклов делается попытка количественно оценить особенности химического поведения адамантана и определить его место в ряду других циклических систем.

Гетероадамантаны в обзоре не рассматриваются; литература собрана, по возможности, до июля 1969 г.

II. ПОЛУЧЕНИЕ АДАМАНТАНОВОЙ СТРУКТУРЫ

1. Получение адамантана изомеризацией органических соединений различных классов

Круг соединений, способных изомеризоваться в адамантановую структуру, в настоящее время настолько расширен, что термин «адамантизация»⁷ кажется сейчас уже совершенно естественным и правомерным. Если первоначально адамантизации подвергались полициклические пергидроароматические углеводороды, содержащие 10 и более углеродных атомов⁸⁻¹¹, то теперь в этой реакции обследован гораздо более широкий круг соединений, включающий функциональные производные. Изомеризация холестерина, холестана, абиединовой кислоты, цедрена, кариофиллена, циклогексана, сквалена, сквалана, додекана приводит к образованию смеси алкиладамантанов с выходом 2—45%¹². Реакцию проводят под давлением в присутствии галогенидов алюминия при температуре 110—130° в течение 2—5 дней. В качестве растворителей применяют циклогексан, сероуглерод или реакцию проводят без растворителя. Интересно отметить, что сам адамантан не был обнаружен в продуктах изомеризации, главными продуктами были 1,3,5,7-тетраметил-, 1,3,5-триметил- и 1,3-диметиладамантан; 1-метил- и 1-метил-3-этиладамантан были выделены лишь в небольших количествах.

Возможно, что это исследование послужит началом поиска промышленных методов получения полиалкиладамантанов. Уже сейчас изомеризация цедрана^{12, 13} является лучшим методом получения 1,3,5-триметил-7-этиладамантана.

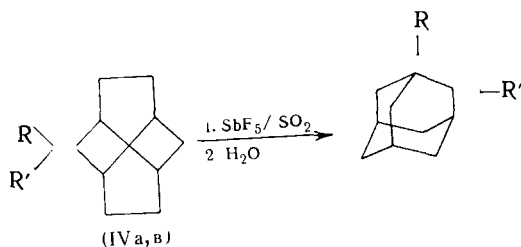
1,3-Диметиладамантан образуется при изомеризации 1-этиладамантана¹⁴, эндо- и экзо-2,2-диметилтетрагидродициклопентадиена¹⁵ в присутствии хлористого алюминия.

Эффективный катализатор изомеризации, предложенный Робинсоном¹¹, состоит из смеси трет.бутилбромида и бромистого алюминия; катализатор применяют в виде суспензии в углеводороде, подвергающемся изомеризации.

Шнейдер и сотр.¹⁶ подробно изучили превращение смеси изомерных C₁₄ пергидроантраценов и пергидрофенантронов в адамантановую систему. Экспериментальные данные убедительно показывают, что алкиладамантаны, особенно замещенные в узловых положениях, метиладамантаны, являются стабильными конечными продуктами изомеризации. Тщательно проведенные авторами расчеты энтальпии и энтропии исходных углеводородов и различных продуктов их скелетной изомеризации показали, что наиболее термодинамически выгодными изомерами являются гомологи адамантана. Например, в случае изомеризации пергидрофенантрена 4 углеродных атома «выжимаются» из кольцевой структуры и образуется сферический 1,3,5,7-тетраметиладамантан, обладающий наименьшей энергией среди изученных изомеров.

Очень легко происходит адамантизация твистана и некоторых его производных⁷. В качестве катализаторов, кроме кислот Льюиса, были

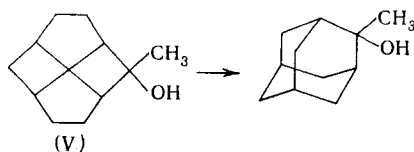
изучены SbF_5 или смесь SbF_5/SO_2 ; реакцию проводили при -80° в течение 30 мин.:



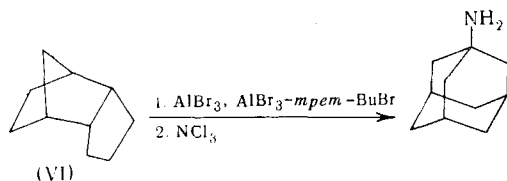
где (IVa) $\text{R}=\text{R}'=\text{H}$; (IVb) $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{OH}$.

Переход из твистановой структуры в адамантановую, включающий «раскручивание» одного метиленового мостика, протекает через первоначальное образование катиона. Опытами с дейтерированными соединениями было показано, что отрыв водорода происходит во время перегруппировки, а образовавшийся адамантильный катион устойчив к водородному обмену.

При изомеризации 2-метил-твистанола-2 (V) в тех же условиях был получен с хорошим выходом 2-метиладамантанол-2:



Несомненно заслуживает внимания разработанный недавно простой метод синтеза 1-аминоадамантана из трицикло [5,2,1,0^{2,6}] декана (VI)^{17, 18}. Изомеризация и аминирование трихлорамином может быть проведено в одну стадию:



Приведенная реакция интересна тем, что впервые удалось ввести функциональную группу в процессе изомеризации и получить с высоким выходом 1-аминоадамантан (амантидин), находящийся сейчас в стадии всестороннего клинического обследования.

Таким образом, разработанные в настоящее время условия изомеризации позволяют получать с достаточно высокими выходами адамантан, его гомологи и некоторые функциональные производные из широкого круга органических соединений.

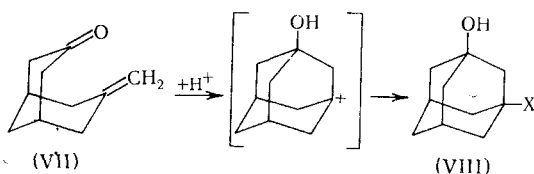
Все эти работы представляют большой теоретический интерес и в другом аспекте; они проливают свет на происхождение каркасных, и в частности, адамантановых соединений в нефти^{4, 19}. Разработке методов выделения адамантана и его гомологов из нефти посвящены работы²⁰⁻²².

2. Синтез адамантанового ядра из бициклических систем

Наибольшее количество работ посвящено синтезу производных адамантана из соединений, содержащих систему бицикло-[3,3,1]-нонана. Хотя методы синтеза производных бицикло[3,3,1]-нонана, как правило,

многостадийны, они позволяют получить соединения адамантана с такими заместителями, которые трудно вести прямыми методами.

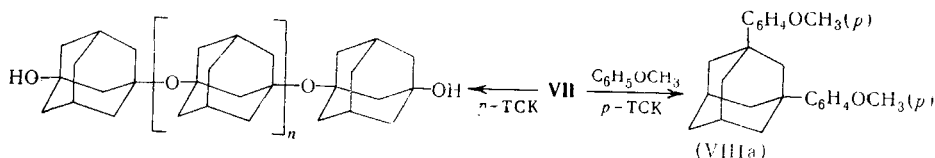
Щелочной гидролиз (3-бромадамантил-1) уретана, проведенный Штеттером с сотр.²³, сопровождается фрагментацией, в результате чего образуется 3-метиленибицикло[3,3,1]-нонанон-7 (VII). Циклизация этого соединения²⁴, представляющая собой модификацию реакции Принса, протекает в кислой среде с первоначальным образованием 3-оксиадамантил-1-карбониевого иона, способного к дальнейшей реакции присоединения с образованием (VIII):



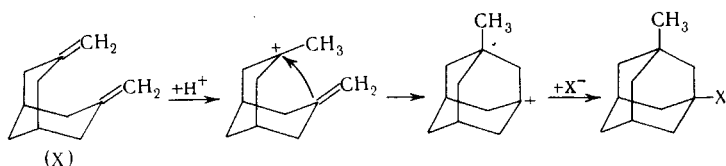
где $X = OH, OC_2H_5, SC_2H_5, Cl, NHCOCH_3, NH_2, N$ (пиперидин).

VII замыкается в адамантан не только в кислой среде, но и при реакции с аммиаком и аминами (пиперидином). Авторы предполагают, что в этом случае реакция идет первоначально по карбонильной группе, затем при нагревании образуется карбоний-ион, который замыкается далее в адамантан²⁴.

При нагревании VII с анизолом легко образуется VIII-a, а нагревание VII в растворителе (C_6H_6, C_6H_5Cl или CCl_4) приводит к получению полиэфира (IX); катализатором обеих реакций является *p*-толуолсульфокислота²⁴:

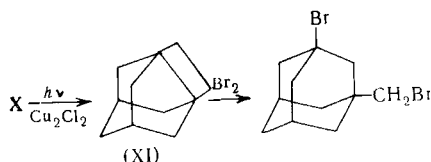


Из VII, по Виттигу образуется 3,7-диметилен-бицикло-[3,3,1]-нонан (X), замыкающийся в производные адамантана при действии электрофильных реагентов^{25, 26}. Реакция, несомненно, идет по ионному механизму по схеме:

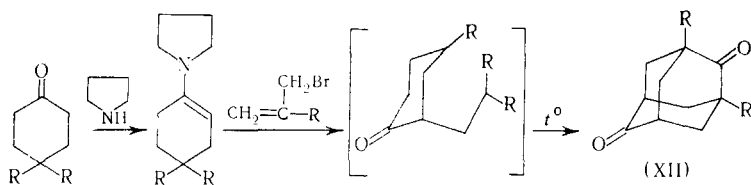


где $X = Cl, Br, I, OH, OCH_3, NHCOCH_3, p-C_6H_4OCH_3$.

Фотоиницированная циклизация X²⁷ приводит к образованию тетрацикло[4,3,1,1⁴, 8⁰1, 4] ундекана (XI), соединения сильно напряженного, которое при кипячении в броме присоединяет 1 моль брома:

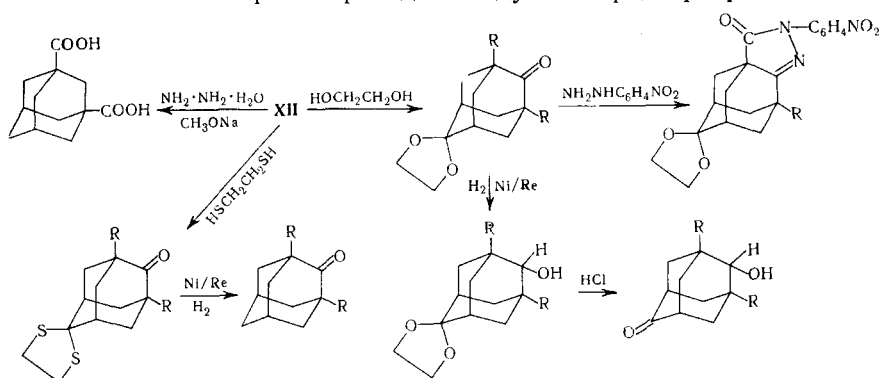


Разработанный недавно метод синтеза диэтилового эфира 2,6-диоксаадамантан-1,3-дикарбоновой кислоты (XII) привлекает доступностью исходного сырья, высокими выходами на всех стадиях и возможностью получения полизамещенных адамантанов^{28, 29}:



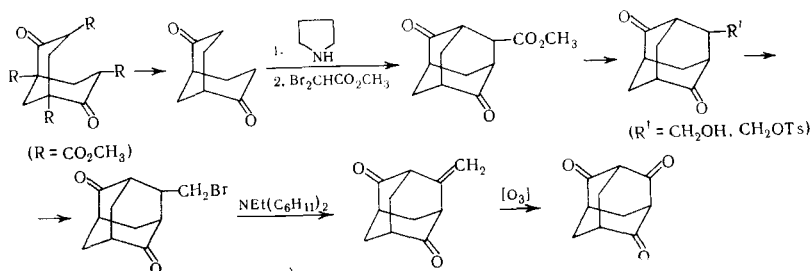
где $R = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$.

На основе XII авторами проведен следующий ряд превращений²⁹:

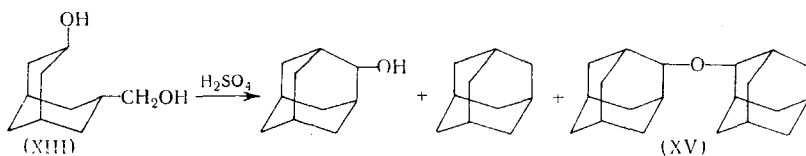


где $R = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$.

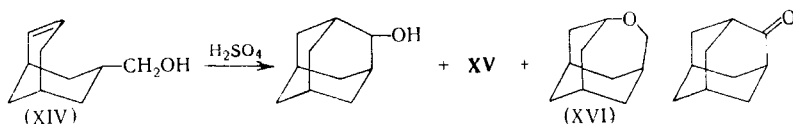
Исходя из эфира Меервейна, был получен метиловый эфир адамантан-2,6-дион-4-карбоновой кислоты и изучены некоторые его превращения³⁰:



В отличие от циклизации 3,7-дизамещенных бицикло[3,3,1]-нонанов, приводящей к получению 1,3-дизамещенных адамантанов, циклизация 3-оксиметилбицикло[3,3,1]-нонанола-7 (XIII) и 3-оксиметилбицикло[3,3,1]-нонена-2 (XIV) в присутствии серной кислоты приводит к образованию 2-монозамещенных адамантанов³¹. Из XIII при обработке 48%-ной серной кислотой в диоксане образуется смесь 2-оксиадамантана (39%), адамантана (17%) и ди-2-адамантилового эфира (XV) (26%):

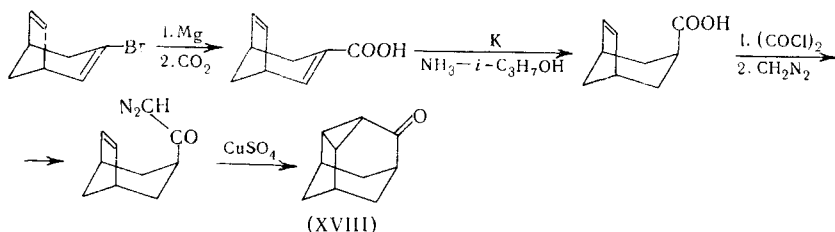


Циклизация **XIV** в тех же условиях приводит к образованию 2-оксиадамантана (80%), небольших количеств **XV**, 2-окса-трицикло [4,3,1,1^{4,8}] ундекана (**XVI**) и адамантанона:



Мысль о возможности синтеза производных адамантана замыканием в положения 3 и 7 бицикло [3,3,1] нонана была высказана уже в первых работах по синтезу адамантанового ядра. Новизна цитированных выше работ состоит в том, что адамантановая система образуется в результате внутримолекулярной конденсации; метиленовый мостик образуется за счет углерода, уже имеющегося в бицикло [3,3,1] нонановом цикле.

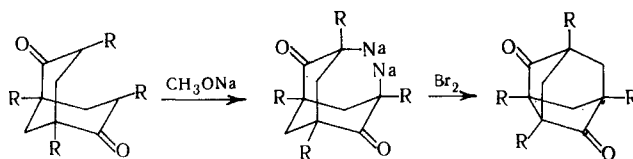
Интересную схему синтеза адамантановой структуры предложили недавно Болдвин и Фоглезонг³². Авторы исходили из 3-бромбицикло [3,2,1] окта-2,6-диена (**XVII**), который по представленной ниже схеме был превращен в 8,9-дегидроадамантанон-2 (**XVIII**):



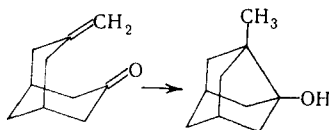
III. СИНТЕЗ БЛИЖАЙШИХ ГОМОЛОГОВ АДАМАНТАНА

В настоящем обзоре мы ограничиваемся рассмотрение двух ближайших гомологов адамантана: трицикло [3,3,1,0^{3,7}] нонана — норадамантана и трицикло [4³,1,1^{3,8}] ундекана — гомоадамантана.

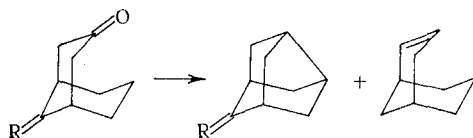
Норадамантановую систему впервые получил Меервейн циклизацией эфира Меервейна³³:



Много лет спустя дизамещенный норадамантан был получен восстановлением 3-метиленбицикло [3,3,1] нонанона-7 натрием во влажном эфире³⁴:



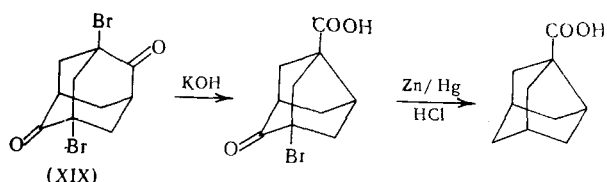
Норадамантановая структура образуется при сухой перегонке солей тозилгидразона бицикло [3,3,1] нонанона-3³⁵:



где $R = H_2$, $-OCH_2CH_2O-$

В обоих случаях трансаннулярная циклизация бицикло[3,3,1]-нона-новой системы в норадамантановую протекает чрезвычайно легко.

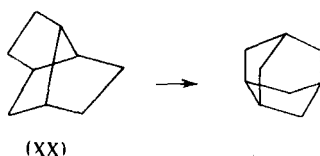
Совершенно иной подход к синтезу норадамантановой системы был реализован Фогтом и Хувером. Они исходили из 1,5-дибромадамантан-2,6-диона (XIX), который по реакции Фаворского был переведен в замещенный норадамантан ³⁶:



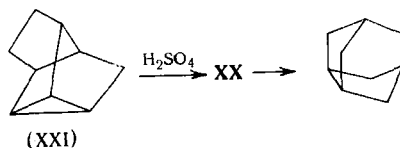
Этот метод заслуживает внимания с двух точек зрения: во-первых, полученная таким образом норадамантановая структура не вызывает сомнений и, во-вторых, наличие трех функциональных заместителей позволяет получать самые разнообразные производные.

Норадамантан, также как и адамантан, может быть получен изомеризацией три- и тетрациклических углеводородов в присутствии кислот Льюиса. До сих пор эта изомеризация была изучена лишь на единичных примерах.

Брексан — трицикло[4,3,0,0³,7]-нонан — (XX) чрезвычайно легко изомеризуется в норадамантан в присутствии бромистого алюминия, реакцию проводят в течение 30 мин. в сероуглероде при 25°, выход норадамантана составляет 75% ³⁷:



Дельтациклан (XXI), являющийся удобным исходным продуктом для получения брексанового скелета, может изомеризоваться в норадамантан под действием 96%-ной серной кислоты ³⁸:

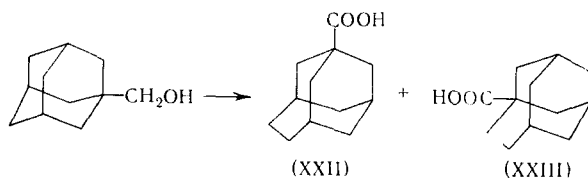


В зависимости от обработки продукта после изомеризации можно получить норадамантан с различными заместителями в положении 2.

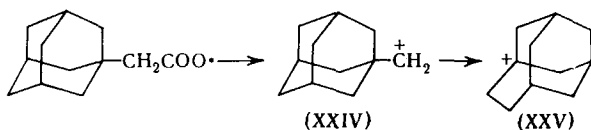
Норадамантан представляет собой белое кристаллическое вещество с т. пл. 203—204°, легко сублимирующееся. Его химические и физические свойства изучены пока мало.

Основным методом получения производных гомоадамантана является расширение одного из колец адамантанового ядра.

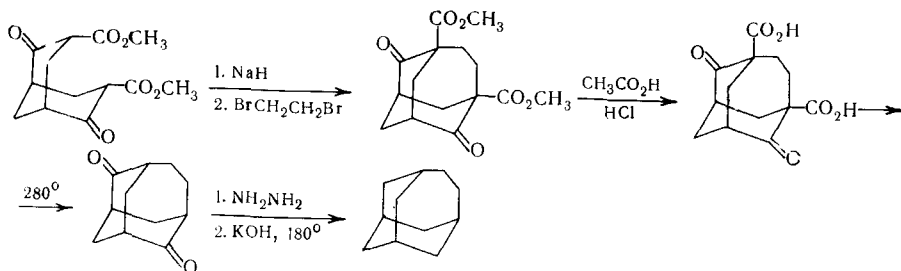
В 1959 г. Штеттер с сотр.³⁹ из 1-оксиметиладамантана по Коху — Хаафу получили 3-гомоадамантанкарбоновую кислоту. Более подробное изучение свойств этого соединения^{40, 41} показало, что полученное Штеттером вещество состоит из смеси 80% 1-гомоадамантанкарбоновой (XXII)- и 20% 3-гомоадамантанкарбоновой (XXIII) кислот:



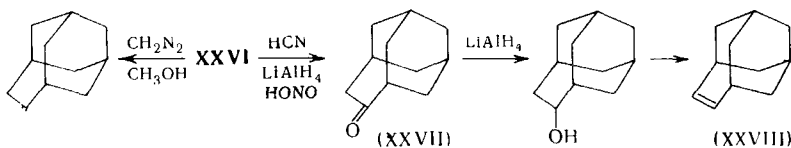
При электролизе натриевой соли адамантил-1-уксусной кислоты радикал $\text{AdCH}_2\text{COO}\cdot$, образующийся на аноде, теряет двуокись углерода и окисляется далее до катиона (XXIV), который затем перегруппировывается в 3-гомоадамантилкатион (XXV)^{42, 43}:



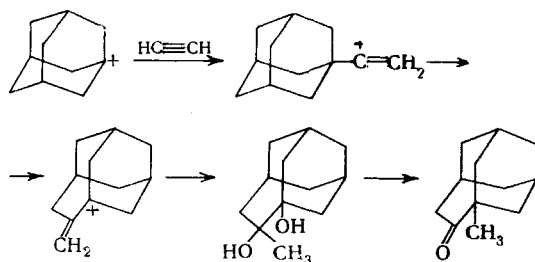
Направленный синтез гомоадамантана осуществлен Фогтом⁴⁴ на основе бицикло[3,3,1]-нонана:



Перспективные пути синтеза гомоадамантановой системы продемонстрированы в^{45, 46}. В обоих случаях авторы исходят из вполне доступного адамантанона (XXVI):



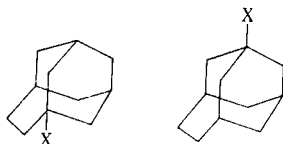
Последующее восстановление гомоадамантан-4-она (XXVII) приводит к образованию соответствующего спирта, дегидратацией которого получают 4,5-дегидрогомоадамантан (XXVIII). Образование небольших количеств гомоадамантильных производных отмечено при взаимодействии адамантана с ацетиленом⁴⁷. Автор предложил следующий механизм процесса:



Наблюдались также другие случаи образования структуры гомоадаммантана, однако отмеченные реакции не имеют препаративного значения⁴.

В упоминавшихся выше работах^{42, 43} изучен электролиз гомоадаммантанкарбоновых кислот.

При электролизе 1-гомоадаммантанкарбоновой кислоты в метаноле образуется 1-метоксигомоадаммантан, а 3-гомоадаммантанкарбоновая кислота в тех же условиях дает 3-метоксигомоадаммантан. Исходя из метоксипроизводных синтезированы два ряда производных гомо-адаммантана с заместителем в положении 1 или 3⁴²:



где $\text{X} = \text{OCH}_3, \text{Br}, \text{Cl}, \text{OH}, \text{NHCOCH}_3, \text{NH}_2, \text{COOH}, \text{COOCH}_3, \text{CN}$.

Положение заместителей в 1- и 3-бромпроизводных гомоадаммантана подтверждается также сравнением относительных скоростей сольволиза. 1-Бромгомоадаммантан сольволизуется только в 3 раза быстрее, чем 1-бромадаммантан, в то время как 3-бромгомоадаммантан — в 500 раз⁴².

IV. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АДАМАНТАНА

Основные физико-химические свойства адамантана весьма обстоятельно изложены в упоминавшемся обзоре³. Последующие работы посвящены, главным образом, уточнению и проверке уже опубликованных результатов.

Так, Нордман и Шмитконс утверждают⁴⁸, что при комнатной температуре адамантан имеет беспорядочную гранецентрированную кубическую структуру, скорее группы F_m3m , чем $F43m$, определенной ранее. Эти же авторы подтвердили наличие фазового перехода при -65° и определили параметры низкотемпературной ячейки.

Фазовый переход в тетрагональную структуру при $208,62^\circ \text{K}$ зафиксирован Резингом методом «спинового эха»⁴⁹.

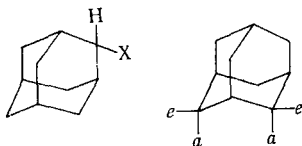
Фазовое поведение адамантана изучали также при повышенных температурах и давлениях⁵⁰.

В цитируемом обзоре³ отмечено, что экспериментальная проверка напряженности адамантана невозможна без вычисления значения энтальпии сублимации. Брэттон и Сцилард измерили давление паров адамантана в интервале $40-80^\circ$ и рассчитали энтальпию сублимации, используя интегральную форму уравнения Клаузиуса — Клапейрона. Она оказалась равной $14,0 \text{ ккал/моль}$. Последующие расчеты авторов подтвердили вывод о том, что адамантан имеет малую энергию напряжения⁵¹.

В работах^{52, 53} проверены результаты исследования⁵⁴, в котором сообщалось о получении анион-радикала адамантана и сделан вывод, что эти данные ошибочны. Сигналы на ЭПР спектрах, отнесенные к анион-радикалу адамантана, на самом деле характеризуют примеси бензола.

ЯМР спектры замещенных в узловых положениях адамантанов частично уже обсуждались в обзоре³. Подробная публикация⁵⁵ показывает, что ЯМР спектры позволяют получить большой объем информации о структуре производных адамантана благодаря аддитивности химических сдвигов всех протонов адамантанового ядра. Спектр полизамещенных адамантанов может быть вычислен путем алгебраического суммирования химических сдвигов β -, γ - и δ -протонов соответствующих монозамещенных производных адамантана по отношению к незамещенному адамантану. Относительно большая разность химических сдвигов, отсутствие геминального спин-спинового взаимодействия и небольшая константа вицинального взаимодействия позволяют легко расшифровать спектры. В случае перекрывания линий применение в качестве растворителя бензола позволяет выявить все детали структуры. Влияние ароматических растворителей на ЯМР спектры производных адамантана было детально исследовано Фортом и Линдстромом⁵⁶. Они постулировали наличие комплекса с растворителем 1:1 в растворе 1-галоидаадамтанов в бензоле, настолько, впрочем, нестойкого, что никаким методом, кроме ЯМР спектроскопии, его обнаружить не удалось.

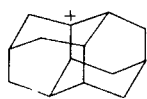
Симметрия производных адамантана, содержащих заместитель в положении 2, намного ниже, чем 1-производных, поэтому анализ спектров таких соединений значительно усложняется. ЯМР спектры 2-производных адамантана представляют собой ряд плохо разрешенных линий, в которых незаметно вицинальное расщепление. Анализ спектров, снятых на частоте 100 мГц, с применением двойного резонанса позволил установить, что $I_{\text{виц}} = 2,6$ гц, $I_{\text{гем}} = 12$ гц для соединений (XXIX—XXXIII). Определены также химические сдвиги для большинства протонов⁵⁷.



где (XXIX) $X = \text{Cl}$, (XXX) $X = \text{Br}$, (XXXI) $X = \text{I}$, (XXXII) $X = \text{OH}$, (XXXIII) $X = \text{NH}_2$.

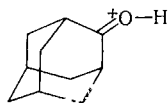
2,4-Дигалоидпроизводные адамантана могут существовать в трех стереоизомерных формах — 2*a*, 2*e*; 2*a*, 4*e*; 2*e*, 4*a*. Анализом спектров ЯМР⁵⁸ 2,4-дихлор, 2,4-дибром-, 2,4-диiodадамтанов была установлена конфигурация этих соединений и найдено, что существует аддитивность химических сдвигов протонов производных адамантана с заместителями у вторичных углеродных атомов.

В отдельных работах, выполненных методом ЯМР, в числе других объектов исследованы и производные адамантана. Так, Олах и Лукас⁵⁹, исследуя поведение циклоалканов в «магической» кислоте (смесь фторсульфоновой кислоты и пятифтористой сурьмы), нашли, что при растворении в этой смеси адамантан теряет гидрид-ион и образует адамантил-катион. Триметиленнорборнан в тех же условиях также превращается в адамантил-катион с потерей гидрид-иона. Аналогично ведет себя диамантан («конгрессан»), теряющий гидрид-ион из третичного положения в «поясе» (XXXIV). Адамантанон в «магической» кислоте образует оксониевую форму⁶⁰:



(XXXIV)

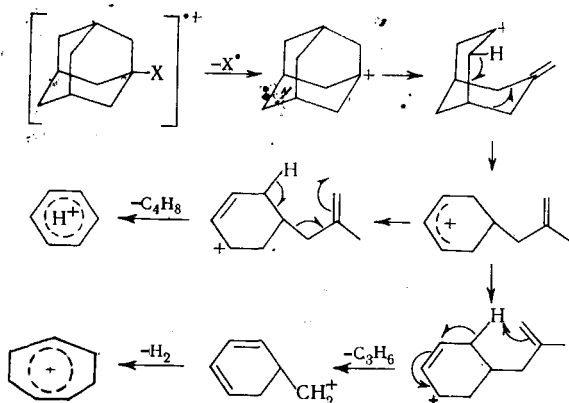
адамantan „конгрессан“



В ⁶¹ рассмотрены ИК-спектры и спектры комбинационного рассеяния моно- и 1,3-дипроизводных адамантана. Отмечено, что полосы поглощения групп С—Н и СН₂ лежат в областях, характерных для циклогексановых структур. Скелетные колебания адамантановой структуры значительно отличаются от циклогексановых, однако они не характеристичны и, по-видимому, не могут быть применимы для идентификации адамантанового ядра.

Комплексный подход к изучению алкиладамантанов продемонстрирован в ^{62, 63}. Авторы характеризуют алкиладамантаны ИК, ЯМР спектрами и газожидкостной хроматографией.

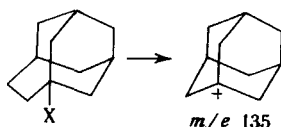
Подробное изучение поведения производных адамантана при электронном ударе проведено только для 1-замещенных адамантанов ⁶⁴. В зависимости от поведения при электронном ударе 1-производные адамантана можно разделить на две группы: соединения, молекулярные ионы которых отщепляют заместитель в виде нейтрального осколка, а оставшийся фрагмент С₁₀Н₁₅⁺ распадается дальше по схеме:



где X=Cl, Br, NO₂, CH₂OH, COCH₃, COOH, COOCH₃, C₆H₁₁, C₁₀H₁₅, и соединения (X=OH, NH₂, NHCOCH₃, C₆H₅, OCH₃), от молекулярных ионов которых отщепляются молекулы олефинов, образуя заряженные фрагменты, сохраняющие заместитель. Сам адамантан дает очень интенсивный пик молекулярного иона, распадающегося с отщеплением олефинов.

В отличие от адамантана, молекулярный ион гомоадамантана ⁴¹ отщепляет в процессе распада нейтральные фрагменты в виде радикалов, давая, таким образом, главные ионы, имеющие нечетную массу. Производные гомоадамантана, содержащие заместитель как в положении 1, так и в положении 3, как и 1-производные адамантана, делятся на две группы, отличающиеся характером масс-спектров. 1- и 3-производные гомоадамантана, в которых в качестве заместителя имеются группы Cl, Br, COOH, COOCH₃, при электронном ударе дают молекулярный ион, отщепляющий заместитель в виде нейтрального осколка и далее распадающийся с отщеплением молекул олефинов.

Для 3-замещенных гомоадамантанов этой группы характерна термическая перегруппировка типа перегруппировки Вагнера — Меервейна в производные адамантана, ведущая к образованию фрагмента с m/e 135 ($C_{10}H_{15}^+$):



Наличие или отсутствие иона с m/e 135 позволяет отличать 1- и 3-замещенные производные гомоадамантана.

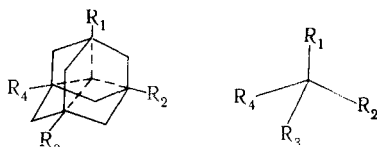
Молекулярный ион 1- и 3-производных гомоадамантана, содержащих в качестве заместителя группы OH , $OSCH_3$, NH_2 , $NHCOCH_3$, отщепляет нейтральные осколки в виде радикалов, а все главные ионы сохраняют заместитель. Наиболее интенсивным пиком в масс-спектрах соединений этой группы является пик, соответствующий иону $M-C_5H_{11}$. Отношение интенсивности этого иона к интенсивности иона $M-C_4H_9$ для 1-замещенных составляет 10:1 или больше, а для 3-замещенных не больше 3:1, что позволяет отличить друг от друга эти ряды изомеров.

При изучении масс-спектров дейтерированных по карбоксильной группе 1-адамантилуксусной, 1- и 3-гомоадамантанкарбоновых кислот обнаружено, что происходит интенсивный дейтерообмен с ядром. Способным к обмену является, вероятно, положение 2 адамантанового или гомоадамантанового ядра.

Другие спектральные методы применяли для исследования производных адамантана в значительно меньшем объеме. Чэдвик с сотр.⁶⁵, используя параметры микроволновых спектров, рассчитали длину связи углерод — галоид в 1-галоидадамантанах.

Некоторые закономерности УФ-спектров и кругового дихроизма исследовались на примере β -замещенных адамантанов⁶⁶.

Адамантан, имеющий четыре различных заместителя у узловых углеродных атомов, можно рассматривать как формальный аналог соединения с асимметрическим углеродным атомом:



Попытки разделить на оптические антиподы 3,5- и 3,5,7-замещенные адамантан-1-карбоновые кислоты не привели к желаемым результатам⁶⁷.

Хамилл и Мак-Керви дробной кристаллизацией выделили оптически активную дегидроабиетиламмонийную соль 3-метил-5-бромадамантан-1-карбоновой кислоты⁶⁸.

Выделенная из соли бромкислота оказалась оптически недеятельной, однако после превращения ее в 3-метил-5-бромадамантил-1-уретан и последующей фрагментации был получен оптически активный 1-метил-3-метиленбицикло [3,3,1] нонанон-7 ($[\alpha]_D^{23} - 10.40$).

V. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АДАМАНТАНА

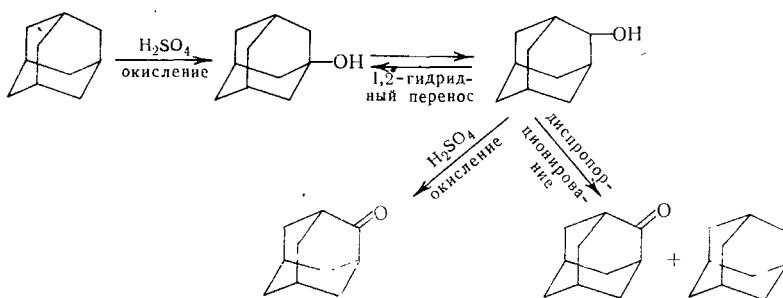
За последнее пятилетие химия адамантана развивалась очень интенсивно. Наиболее значительными достижениями здесь следует считать изучение реакций гидридного переноса, позволивших осуществить вза-

имные переходы функциональных групп из узловых в мостиковые положения адамантанового ядра. Заметные успехи достигнуты в синтезе производных адамантана с заместителями в мостиковых положениях. Наконец, можно отметить возрастающий интерес к радикальным реакциям адамантана.

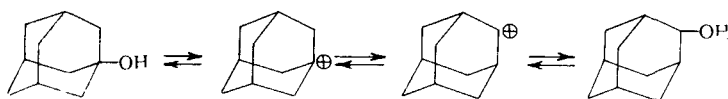
1. Реакции гидридного переноса в адамантановом ядре

Сюда относятся в первую очередь процессы окисления адамантана серной кислотой и диспропорционирования окси- и галогидпроизводных адамантана.

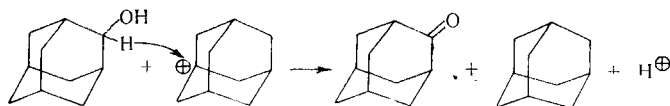
В 1967 г. Гелук и Шлаттман сообщили о непосредственном окислении адамантана в адамантанон серной кислотой^{69, 70}. Схема этого многостадийного процесса имеет следующий вид:



Авторы установили, что отдельными стадиями превращения адамантана в адамантанон являются: а) окисление адамантана в адамантанол-1; б) 1,2-гидридное перемещение, приводящее к следующему равновесию:

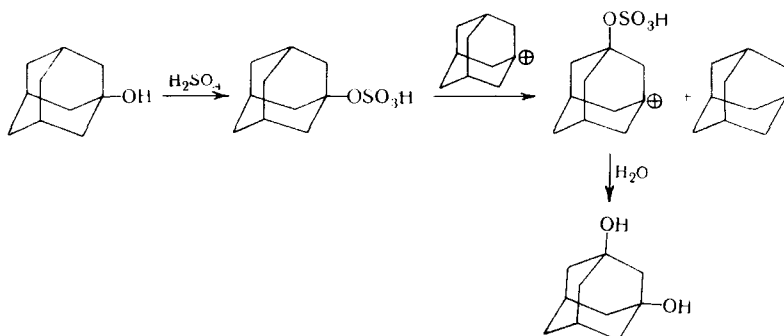


в) межмолекулярное гидридное перемещение, где в качестве акцептора гидрид-ионов выступает адамантилкатион:

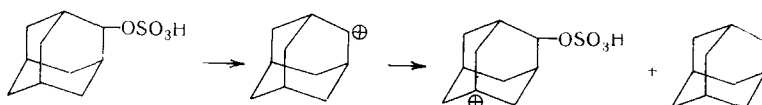


Адамантанон образуется также и при окислении 2-адамантанола азотной кислотой.

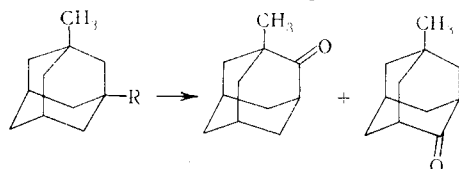
Состав продуктов, образующихся при взаимодействии 1-окси- или 2-оксиадамантана с серной кислотой в значительной степени зависит от концентрации серной кислоты, температуры и времени взаимодействия. Упомянувшееся выше 1,2-гидридное перемещение (процесс б) легко идет в 96%-ной серной кислоте, а в 70%-ной идет 1,3-гидридное перемещение⁷¹:



Акцептором и здесь выступает адамантилкатион, а донором — сульфид 1-адамантола, образующийся в серной кислоте. 2-Адамантол в 70%-ной серной кислоте аналогичным образом превращается в эквимолекулярную смесь адамантана и 1,4-диоксиадамантана:



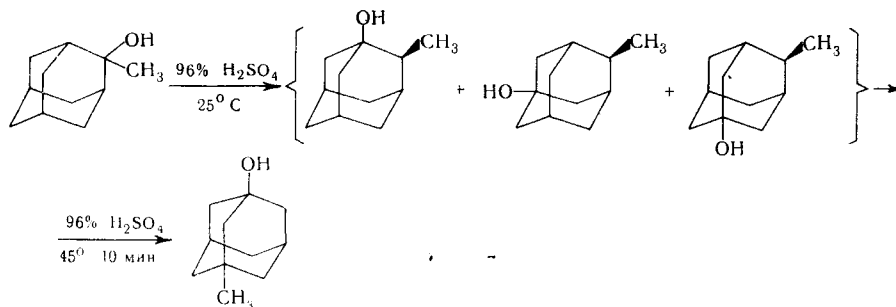
Структура 1,4-диоксиадамантана, полученного в виде смеси двух стереоизомеров, была строго доказана авторами, и на его основе получен ряд 1,4-дизамещенных адамантанов. 1-Метиладамантан, 1-метил-3-бром-адамантан и 1-метил-3-оксиадамантан, как и незамещенный адамантан, серной кислотой окисляются в смесь изомерных 1-метиладамантанов⁷²:



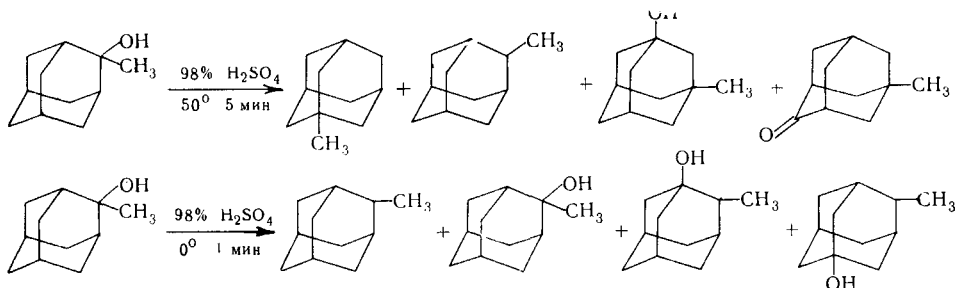
где $R = \text{Br}, \text{H}, \text{OH}$.

Поведение 2-метил-2-оксиадамантана в серной кислоте достаточно сложно, чем и вызвана, вероятно, некоторая противоречивость имеющихся в литературе сведений о продуктах его превращений.

При комнатной температуре 2-метил-2-оксиадамантан⁷³ в 96%-ной серной кислоте немедленно изомеризуется в смесь трех изомерных метилоксиадамантанов, причем оксигруппа находится у узлового углеродного атома. При 45° и метильная группа оказывается у третичного углеродного атома, как показано на схеме:



Процесс изомеризации 2-метил-2-оксиадамантана в концентрированной серной кислоте при 0 и 50° также сопровождается межмолекулярными гидридными переходами⁷³:



Авторы считают, что первоначально образующийся 2-метил-2-адмантилкатион затем быстро изомеризуется в смесь всех других третичных катионов.

Опубликованы также патентные данные о легкой изомеризации производных 2-оксиадамантана в соответствующие соединения 1-оксиадамантана⁷⁴. Диспропорционирование 2-оксиадамантана идет также под влиянием фосфорной, хлорной кислот или кислот Льюиса⁷⁰.

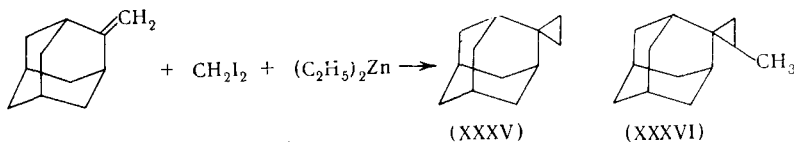
Скорость изомеризации 2-метил-2-оксиадамантана, по-видимому, сильно уменьшается при понижении температуры, так как единственным продуктом изомеризации 2-метил-2-окситвистана в смеси SbF₅/SO₂ при -78° является 2-метил-2-оксиадамантан⁷.

2. Реакции, затрагивающие мостиковые положения ядра

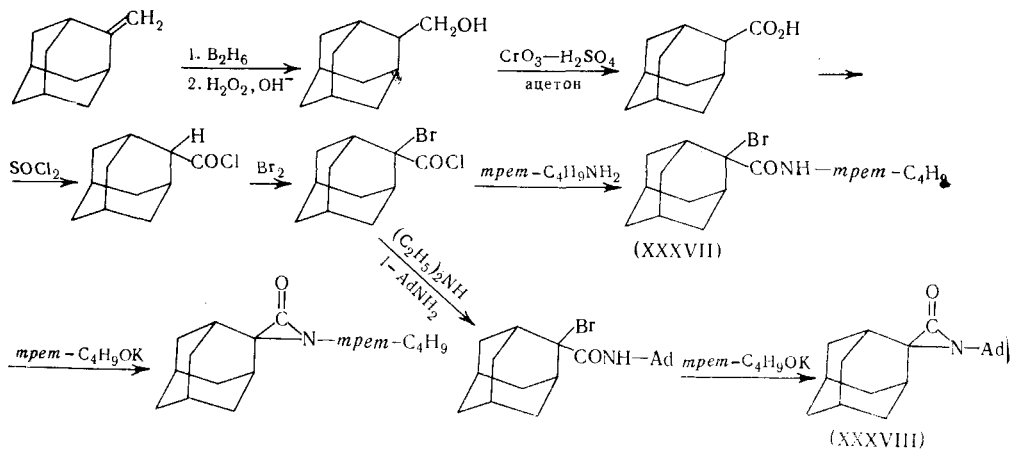
Исходя из легко доступного теперь адамантанона, были получены стандартными методами следующие производные: 2-окси-, 2-хлор-, 2-бром-, 2-карбокси-, 2-амино-, 2-циклопентил-, 2-метиленадмантан^{75, 76}.

Метиленадмантан также служит исходным веществом для получения адамантанов, замещенных в положении 2.

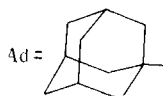
Подобно другим олефинам, метиленадмантан взаимодействует с иодистым метиленом и диэтилцинком образуя спиро(адамантан-2,1'-циклопропан) (XXXV)⁷⁷; из этилиденадмантана в тех же условиях образуется 2-метилспиро(адамантан-2,1'-циклопропан) (XXXVI):



α -Лактамы (XXXVII) и (XXXVIII) также можно получить из метиленадмантана по следующей схеме^{78,*}:

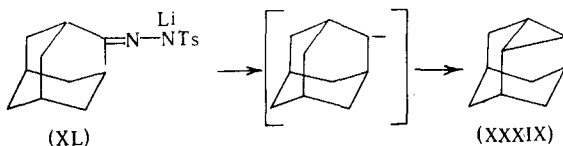


* Здесь и далее



Полученные лактамы (XXXVII) и (XXXVIII) хотя и содержат β -водородные атомы, являются вполне устойчивыми, так как β -водородные атомы находятся в узловых положениях и изомеризация лактамов с раскрытием цикла блокирована.

Принципиально новый метод синтеза адамантанов с заместителями в мостиковых положениях был разработан на основе 2,4-дегидроадамантана (XXXIX), получаемого пиролизом сухой литиевой соли *p*-тозилгидразона адамантанона (XL) при 130–140°⁷⁹:



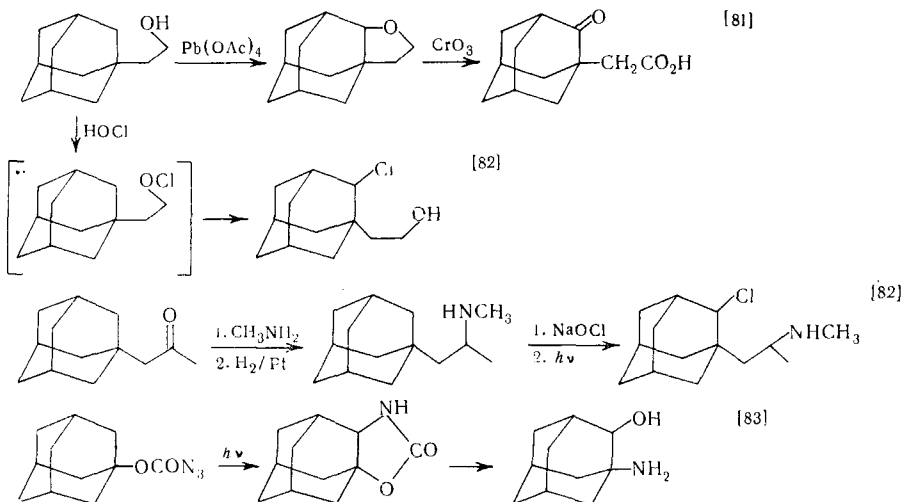
XXXIX, представляющий собой легко летучий углеводород с т. пл. 202,5–203,5°, является очень удобным исходным веществом для синтеза 2-монозамещенных и 2,4-дизамещенных производных адамантана⁸⁰:



где $X = \text{Cl}, \text{H}, \text{Br}, \text{I}, \text{OH}, =\text{O}, \text{NHCOCH}_3$; $Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{C}_6\text{H}_5, \text{OH}, \text{H}$; $X' = \text{OSCOCH}_3, \text{OCH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, (o+p)\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3, (o+p)\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$.

Превращения с раскрытием трехчленного цикла идут в мягких условиях и приводят к синтезу конечных продуктов с высокими выходами. На основе этой реакции был получен ряд новых 2- и 2,4-замещенных адамантанов.

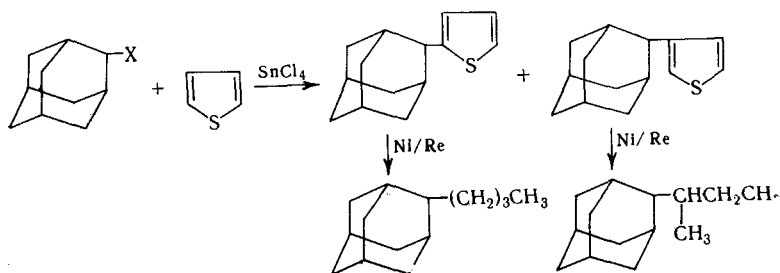
Общим методом получения 1,2-дизамещенных производных адамантана является внутримолекулярная циклизация с участием вицинальных углеродных атомов адамантанового ядра с последующим размыканием цикла и образованием 1,2-производных^{81–83}:



Реакция внутримолекулярного замыкания 1-замещенных адамантанов изучена пока крайне мало; перспективным, по-видимому, является применение фотолиза на стадии замыкания кольца.

При синтезе карбоновой кислоты из 2-оксиадамантана по Коху образуется смесь 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот, наибольший выход последней наблюдается при соотношении 2-оксиадамантан : $\text{H}_2\text{SO}_4 = 1 : 1500$. Из 2-адамантанкарбоновой кислоты может быть получен ряд производных адамантана, замещенных в положении 2⁸⁴.

Хок и сотр. разработали интересный метод введения бутильного и изобутильного радикалов в адамантановое ядро⁸⁵. Этот метод заключается в алкилировании галоидаадамантанов тиофеном с последующим гидрогенолизом полученных соединений. 2-Галоидаадамантаны алкилируются хуже, чем 1-галоидаадамантаны, но тем не менее конечные продукты могут быть получены с выходом $\sim 40\%$:



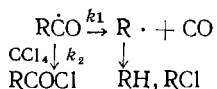
где $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$.

При взаимодействии адамантанона с бутиллитием может быть также получен 2-бутиладамантан с высоким выходом⁸⁶.

Оценивая в целом этот раздел химии адамантана следует отметить поразительный прогресс нового направления. Достаточно напомнить, что еще несколько лет назад даже синтез адамантанона был чрезвычайно трудоемким процессом. Следует ожидать, что в недалеком будущем исследование реакционной способности полиэдров по узловым и мостиковым положениям откроет широкие возможности применения этого своеобразного типа соединений для решения важных синтетических и прикладных задач.

3. Свободно-радикальные реакции

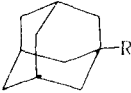
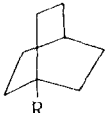
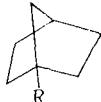
Первыми химиками, начавшими сравнительное изучение стабильности каркасных радикалов, были Эпплеквист и Каплан⁸⁵. Удобной реакцией для такого исследования является реакция декарбонилирования альдегидов. Авторы изучали легкость потери CO ацильными радикалами RCO, где R имеет разные степени ограничения каркасной планарности:



Устойчивость свободных радикалов оценивалась отношением k_1/k_2 , так как скорость захвата радикала RCO растворителем (CCl_4) менее чувствительна к природе R (т. е. k_2 почти постоянна). Ниже приведены данные по относительной устойчивости изученных радикалов* и относительной скорости сольволиза соответствующих бромидов**:

* Реакции декарбонилирования проводили при 135° в CCl_4 , в качестве инициатора применяли ди-*трет*-бутилперекись.

** Сольволиз проводили в 80%-ном этаноле при 25° .

		$(\text{CH}_3)_3\text{CR}$			
Относительная устойчивость радикалов k_1/k_2	$\text{R}=\text{CHO}$	1,00	2,5	1,2	0,007
Относительная скорость соль- волиза	$\text{R}=\text{Br}$	1,00	10^{-3}	10^{-6}	10^{-14}

Хотя эти данные и показывают реальную разницу в устойчивости *трет.*-бутильного и 1-адамантильного радикалов, однако при учете данных по энергии диссоциации соответствующих углеводородов на радикалы авторы делают вывод, что 1-адамантильный радикал примерно на 1 ккал более стабилен, чем *трет.*-бутильный и 1-бицикло-[2,2,2]-октильный радикалы. Обращает на себя внимание существенная разница в относительной устойчивости свободных радикалов и карбониевых ионов. По-видимому, стерические факторы играют большую роль в ионных реакциях, чем в радикальных.

Напротив, Чик и Онг⁸⁷ считают, что 1-адамантильный радикал менее устойчив, чем *трет.*-бутильный, к сожалению, в этой работе не приведены количественные данные.

Свободно-радикальное замещение в адамантане было подробно изучено Ода и сотр.⁸⁸⁻⁹⁰. В этих работах был исследован принципиальный вопрос о сравнительной реакционной способности положений 1 и 2 в радикальных реакциях. В то время как положение 1 имеет пространственные ограничения (1-адамантильный радикал не может быть плоским), положение 2 может давать нормальный вторичный свободный радикал (возможна sp^2 -гибридизация).

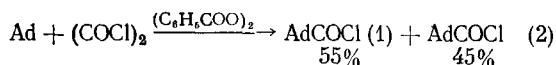
Опыты по радикальному галогенированию адамантана^{88, 89} привели авторов к следующим выводам:

1. В радикальных реакциях 1-адамантильный радикал образуется легче, чем 2-адамантильный.

2. Узловой адамантильный радикал менее стабилен, чем мостиковый; селективность в изученной реакции (реакционноспособность положений 1: 2) составляет 4.

Различная селективность адамантильных радикалов проявляется также в реакции Хунсдиккера⁸⁸: в хлорсодержащих растворителях (CCl_4) 1-адамантильный радикал предпочтительнее отрывает хлор от молекулы растворителя, чем 2-адамантильный радикал.

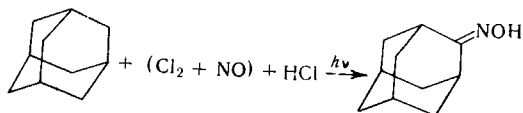
При радикальном хлоркарбонилировании адамантана⁹⁰ 1- и 2-изомеры образуются в отношении 55:45. Между прочим, эта реакция дает удобный путь получения 2-адамантанкарбоновой кислоты или ее эфира:



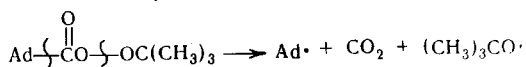
В недавно опубликованной работе Глейхера и сотр.⁹¹ описано действие атомарного брома (генерируемого фотохимически из N-бромсукцинимидом) на адамантан и некоторые его 1-замещенные; реакции проводили в четыреххлористом углеороде при 40°. В каждом случае образуется

сложная смесь продуктов, так как идет замещение хлором (из CCl_4) и бромом в узловые и мостиковые положения.

Интересное наблюдение было сделано при применении реакции прямого фотооксимирования смесью хлора и монооксида азота к дейтерированному адамантану⁹². Эта реакция, протекающая, по всей вероятности, по радикальному механизму⁹³, в случае адамантана не затрагивает узловых положений:



Переокси адамантанового ряда представляют собой новый малоизученный класс соединений и поэтому здесь уместно упомянуть об изученной кинетике распада *трет.*-бутилпероксиэфира 1-адамантанкарбоновой кислоты, который протекает через промежуточное образование адамантильного радикала по следующей схеме⁹⁴:



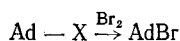
4. Реакции по узловым положениям

Изучению реакционной способности адамантана в узловых положениях посвящено множество исследований.

В настоящем обзоре приведены все работы по этому разделу, однако подробно будут рассмотрены только наиболее интересные и оригинальные.

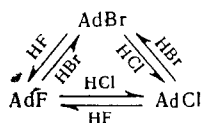
Проблеме галогенирования адамантана по-прежнему уделяется большое внимание. Хлорирование адамантана легко проходит в присутствии хлористого алюминия такими агентами, как хлористый ацетил, пропили и изопропилхлорид⁹⁵, хлористый тионил⁹⁶.

Заместительное бромирование некоторых производных адамантана легко проходит при кипячении их с безводным бромом⁹⁷:



$\text{X} = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{OH}$.

Реакция не идет, если $\text{X} = \text{CN}, \text{CO}_2\text{H}, \text{CH}_3, p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$. Взаимный обмен галоидов в узловых положениях адамантана возможен также под действием галоидводородных кислот⁹⁸:

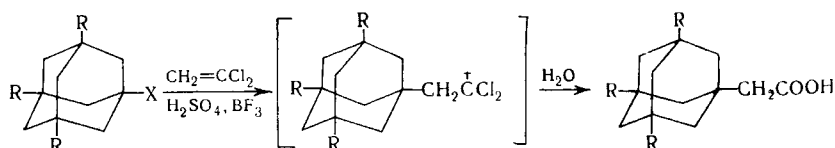


Изучению катализаторов бромирования посвящены работы^{99, 100}.

Бромирование адамантанов в боковую цепь не представляет затруднений, бром в этом положении обладает нормальной подвижностью¹⁰⁰.

Ботт распространил разработанный им ранее метод синтеза карбоновых кислот с применением 1,1-дихлорэтилена¹⁰¹ на соединения адаман-

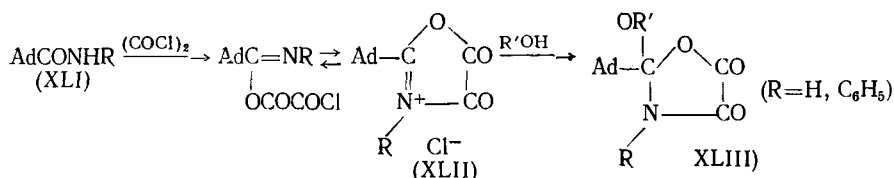
танового ряда ¹⁰²:



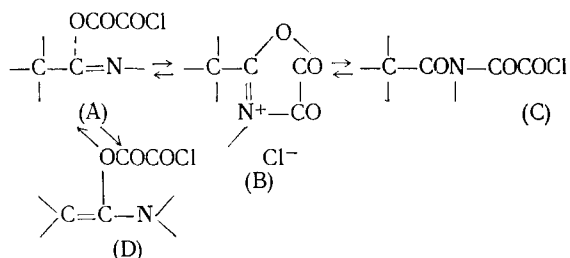
где X = Br, OH, OaC; R = H или CH₃.

По этой реакции могут быть получены с хорошими выходами моно- и дикарбоновые кислоты. Если в реакцию вводить 1,1,2-трихлорэтилен, то образуется тот же ряд кислот с хлором в α-положении ¹⁰³.

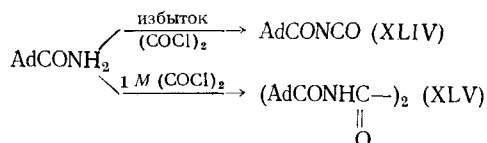
В то время как реакции адамантилуксусной кислоты по карбонильной группе протекают обычным образом и приводят к получению ряда производных ¹⁰⁴, реакции адамантил-1-карбоксамидов с хлористым оксалилом отличаются от обычной схемы ¹⁰⁵. При взаимодействии адамантил-1-карбоксамидов (XLI) с хлористым оксалилом при 0° промежуточно образующийся неустойчивый оксазолин-4,5-дион (XLII) при обработке протонными растворителями дает вещества общей формулы (XLIII):



Описанные ранее реакции карбоксамидов с хлористым оксалилом приводят к образованию веществ с открытой цепью (типа С или D):

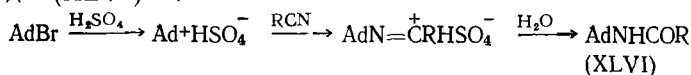


Взаимодействие адамантил-1-карбоксамидов с хлористым оксалилом в различных молярных соотношениях при температуре выше 20° приводит к образованию адамантан-1-карбонилизоцианата (XLIV) и N,N-бис(адамантан-1-карбонил)оксаламида (XLV):



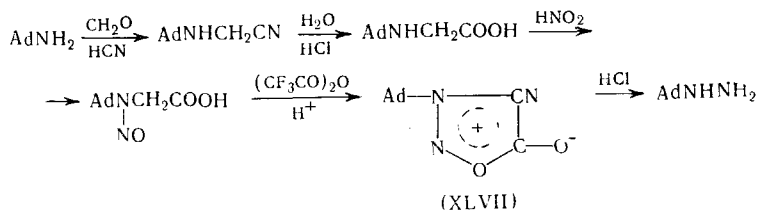
1-Аминоадамантан и его производные по аминогруппе по-прежнему привлекают внимание химиков и биохимиков как физиологически активные вещества. Такое внимание к химии 1-аминоадамантана оказалось плодотворным не только с точки зрения медицинской химии, но и чрезвычайно интересным в синтетическом аспекте. Примеров тому множество, остановимся на некоторых из них.

Например, применение реакции Риттера к 1-бромадамантану и разработка ее позволяет с высокими выходами получить различные N-1-адамантиламиды (XLVI)¹⁰⁶:

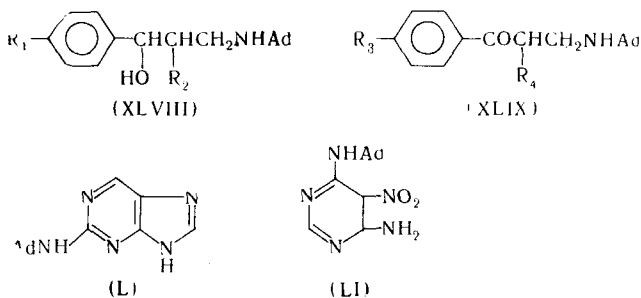


Алкилирование алифатических и ароматических аминов 1-бромадамантаном изучали в^{107, 108}; реакция идет в жестких условиях.

1-Гидразиладамантан невозможно получить прямым путем, а только через промежуточное образование сиднона (XLVII)¹⁰⁹:



Синтез 1-(3-арил-3-оксипропиламино)-адамантанов (XLIX)¹¹⁰, 1-(3-арил-3-оксипропиламино)-адамантанов (VLVIII)¹¹⁰ и адамантилпроизводных аминопуринов (L), аминопиримидинов (LI)¹¹¹, *p*-аминобензамида и сульфида¹¹² также потребовал серьезной синтетической проработки:

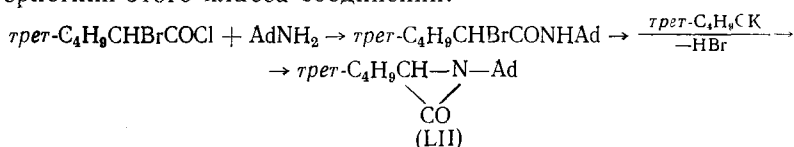


Это в равной мере относится и к синтезу адамантановых соединений, содержащих в боковой цепи остатки диэтиламина, пиперидина, морфолина и пирролидина¹¹³.

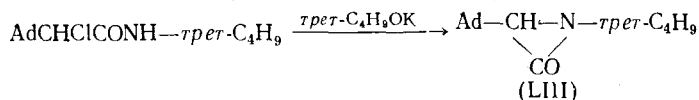
Для биохимиков первостепенный интерес представляет превращение в организме аминокатамантанов; для некоторых из них изучено микробиологическое окисление¹¹⁴.

Существенный интерес представляет синтез, химические и физические свойства α -лактамов адамантанового ряда. Этот интерес обусловлен тем, что α -лактамы представляют собой единственный класс трехчленных гетероциклов с карбонильной группой; недостатком этих реакционноспособных соединений является их малая термическая устойчивость, что, естественно, затрудняет изучение их свойств.

Синтезированный по нижеприведенной схеме 1-(1-адамантил)-3-трет-бутилазиридион (LII) оказался очень устойчивым соединением^{115, 116}, что позволило подробно изучить химические свойства и спектральные характеристики этого класса соединений:



По такой же схеме получен α -лактам (LIII)¹¹⁷:

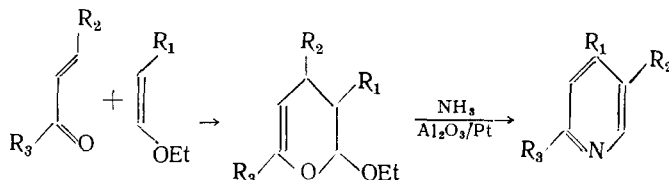


Поведение 1-аминоадамантана в реакции Демьянова было изучено в работе¹¹⁸.

Многочисленные производные были синтезированы исходя из альдегидов и кетонов ряда адамантана.

Альдегиды ряда адамантана были получены окислением соответствующих спиртов тетраацетатом свинца¹¹⁹, взаимодействием магнийорганических соединений бромалкиладамантанов с ортомуравьиным эфиром¹²⁰, а также другими методами^{117, 121}.

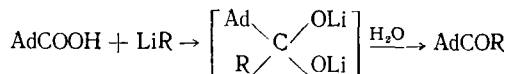
Ненасыщенные альдегиды образуются в результате кротоновой конденсации¹²⁰ или при конденсации ацеталей с винилэтиловым эфиром через 1,1,3-триэтоксикалканы¹²². Ацетали альдегидов адамантанового ряда при пиролизе на фосфате магния превращаются в (адамантил-1)-виниловые эфиры¹²². Из ненасыщенных альдегидов или виниловых эфиров через соответствующие пираны были получены глutarовые альдегиды ряда адамантана¹²³ и адамантилпиридины¹²⁴:



где $R_1 = \text{H, Ad, CH}_2\text{Ad}$; $R_2 = \text{H, CH}_2\text{Ad}$; $R_3 = \text{H, Ad}$.

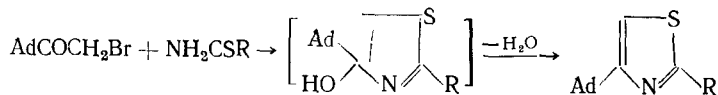
Альдегиды ряда адамантана образуют циангидрины, омыляющиеся до α -оксикислот, вступают в кротоновую конденсацию, и необычно легко для алифатических альдегидов окисляются при стоянии на воздухе до соответствующих карбоновых кислот¹²⁰.

Удобный метод синтеза адамантилкетонов заключается в реакции адамантан-1-карбоновой кислоты с алкиллитием¹²⁵:



где $R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7$.

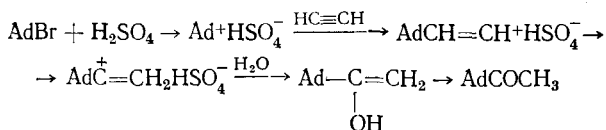
Метиладамантилкетон вступает в реакции Реформатского с бромуксусным эфиром и Манниха — с формальдегидом и диметиламином¹²⁶. Введение брома в α -положение к карбонильной группе возможно при непосредственном бромировании или при разложении диазокетона, полученного из хлорангидрида адамантанкарбоновой кислоты и диазометана. Бромкетон способен конденсироваться с тиамидами кислот с образованием тиазолов¹²⁷:



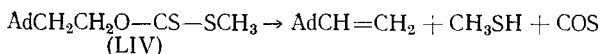
Вполне понятен интерес к производным адамантана с кратными связями как наиболее новой и малоизученной группе веществ этого типа.

Сасаки и сотр.¹²⁸ сообщили об образовании винильного катиона и его перегруппировке при присоединении адамантилкатиона к ацетилену. Ре-

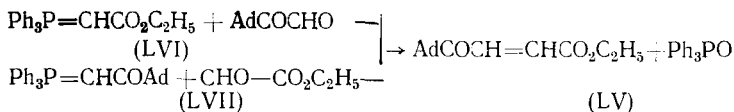
акция протекает по следующей схеме:



1-Виниладамантан удалось получить термическим расщеплением адамантил (1)-этил(2)-S-метилксантогената (LIV) по Чугаеву ¹²⁹:



Этиловый эфир β -(1-адамантоил) акриловой кислоты (LV) может быть синтезирован либо из 1-адамантилглиоксаля и трифенилкарбэтоксиметиленфосфорана (LVI) либо из этилового эфира глиоксалевоы кислоты и трифенил-(1-адамантоилметилеифосфорана) (LVII)¹³⁰:



К сожалению, сведения о полиадамантанах в литературе очень ску-
пы. Привлекает внимание тот факт, что полиадамантан, полученный
конденсацией по Вюрцу 3,3-дибром-1,1-диадамантана, является кристал-
лическим веществом более, чем на 80% ¹³¹.

Алкилирование бензола бромадантаном проходит легко^{132, 133} и позволяет получать, в зависимости от условий, либо адамтан, содержащий несколько фенильных групп¹³⁴, либо бензол, содержащий до трех адамантильных остатков¹³⁵.

Полученные соединения интересны тем, что представляют собой сочетание адамантильного ядра, склонного к реакциям нуклеофильного замещения и бензольного, — для которого характерны реакции электрофильного замещения. Как показывают опыты^{132, 133}, оба ядра проявляют свойственную им реакционную способность.

Алкилирование адамантана олефинами легко проходит в присутствии галоидных солей алюминия ¹³⁶.

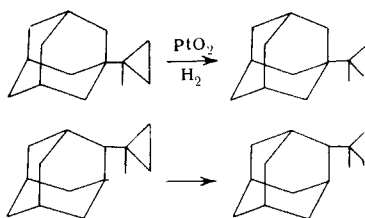
В тех же условиях из 1-оксидамамантана образуется адамантил-1-ацетальдегид ⁴⁷.

Весьма любопытным можно отметить то, что при реакции эстрона с адамантолом не был получен продукт алкилирования; адамантол реагировал в этом случае как дегидрирующий агент и был выделен $\Delta^{9(11)}$ -эстрон (5)¹³⁷.

Металлоорганические соединения адамантана, в которых металл непосредственно связан с ядром, долго оставались «белым пятном» в химии веществ этого класса. В 1965 г. Ландсбери и Сидлер впервые описали получение литийадамантана при действии *трет.*-бутиллития на иодадамантан¹³⁸. Бромадамантан и алкилзамещенные адамантаны, содержащие бром в боковой цепи, образуют реактив Гриньяра¹³⁹. Здесь же описана изящная реакция взаимодействия бромпроизводных адамантана с цинком, приводящая к образованию 3,7-диметиленбицикло [3,3,1] нонана и 1,3,5,7-тетраметиленциклооксана.

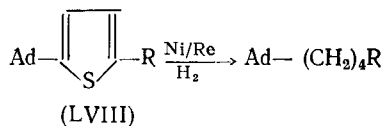
К числу новых направлений следует отнести изучение каталитических превращений и пиролиза адамантановых соединений. Гидрогенолиз ада-

мантанов, содержащих циклопропановое кольцо в боковой цепи, проходит в мягких условиях и позволяет получать соединения с *трет.*-бутильным радикалом ¹⁴⁰:

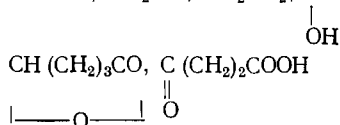


Пиролиз адамантана и его каталитические превращения в присутствии алюмосиликатного и алюмохромового катализаторов были изучены Казанским и сотр.^{141, 142}; было показано, что состав продуктов при катализе и пиролизе близок (в основном моноциклические ароматические углеводороды).

Каталитическое десульфирование производных адамантана типа (LVIII) является удобным методом синтеза адамантанов, содержащих функциональную группу в боковой цепи ¹⁴³:



где $\text{R}=\text{COOR}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{NH}_2, \text{CHCH}_3$.



Окисление адамантана и его гомологов гладко проходит при применении в качестве окислителя окиси хрома в кислой среде. При этом, в зависимости от применяемого количества окислителя, образуются моноили диоксипроизводные адамантана ¹⁴⁴.

Работы ¹⁴⁵⁻¹⁵¹ иллюстрируют обычное протекание реакции в боковой цепи адамантана.

VI. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ

Изучению реакционной способности адамантана посвящено множество работ.

Одним из перспективных исследований в этой области является сравнительное изучение устойчивости адамантального катиона в ряду других полициклических структур. Используя представления о предпочтительности планарной конфигурации катионов, Шлейер, Форт и Глейхер предложили стройную теорию для объяснения разницы в скоростях сольволиза третичных бромидов адамантана, гемоадамантана, бицикло[2,2,2]-октана, бицикло[3,2,1]нонана, бицикло[2,2,1]гептана, бицикло[2,1,1]-гексана, бицикло[3,3,1]нонана и *трет.*-бутила ^{3, 6, 152}.

Несомненным успехом их исследования является хорошее согласие между экспериментально найденными константами скоростей сольволиза 1-хлорбицикло[3,3,1]нонана и 1-бромбицикло[3,3,1]-нонана с константами, предсказанными теорией ^{153, 154}.

Реакции нуклеофильного замещения брома в 1-бромадамантане протекают исключительно по мономолекулярному S_N1 механизму. С этой точки зрения 1-бромадамантан — исключительно удачный объект для детального изучения строения переходного состояния мономолекулярных реакций. Здесь интересна проблема участия растворителя в активированном комплексе. Работы^{155, 156}, в которых изучается кинетика сольволиза 1-бромадамантана в водном этаноле и диметилсульфоксиде, по-видимому, являются первым этапом такого исследования.

В^{157–159} изучено влияние заместителей на устойчивость адамантильного и адамантилкарбинильного катионов. Как и следовало ожидать, введение электроотрицательных групп понижает устойчивость катиона. Любопытен тот факт, что наличие метильных групп в узловых положениях замедляет скорость сольволиза бромадамантана. Подобные «аномалии» в действии метильной группы отмечались и ранее¹⁶⁰. Шлейер и сотр. полагают, что в данном случае это связано с некоторой деформацией катиона в переходном состоянии, вызванной наличием метильной группы. Однако вопрос остается открытым, ибо в некоторых других процессах, связанных с образованием катиона, метильные группы проявляют донорные свойства, или не оказывают никакого влияния¹³⁹.

В¹⁵⁷ сопоставлены результаты сольволиза 3-замещенных 1-бромадамантанов с σ^* константами и получен довольно высокий коэффициент корреляции $r=0,996$. В аналогичном исследовании¹⁵⁸, выполненном с привлечением большего числа полярных заместителей, представлена корреляция логарифмов констант скоростей с pK_a соответствующих адамантанкарбоновых кислот ($r=0,986$). Наличие подобной корреляции свидетельствует о том, что в процессе образования адамантильного катиона заместители не влияют на геометрическое строение последнего, или это влияние пренебрежимо мало.

Взаимное влияние заместителей в адамантановом ядре отчетливо проявляется при гидролизе замещенных ациламинопроизводных адамантана. В зависимости от характера заместителя, расщеплению подвергается связь азот—адамантан или азот—ацильная группа^{161, 162}.

В ряде работ предпринята количественная оценка влияния заместителей. Как обычно, первым шагом в этом направлении явилось изучение констант ионизации адамантановых кислот^{163–165}.

Коэффициент корреляции pK_a 3-замещенных адамантан-1-карбоновых кислот с σ^* константами составляет величину 0,950—0,987 в зависимости от того, учитываются ли все заместители, или часть наиболее выпадающих точек отбрасывается. Коэффициент чувствительности для этой серии $\rho^*=0,263$. Для бицикло[2,2,2]октановой и 1,4-транс-циклогексановой систем эти величины составляют соответственно 0,295 (в 50% вес этаноле) и 0,247. Подобная близость значений ρ^* для систем, где заместители и реакционные центры разделены различным числом углеродных атомов, свидетельствует в пользу представлений о передаче влияния заместителей, главным образом, через пространство^{160, 166}.

Влияние заместителей на реакционную способность продемонстрировано также в¹⁶⁷, где изучалось полярографическое поведение производных 1-бромадамантана и 1-бромметиладамантана. Восстановление брома проводили в 90%-ном водном диметилформамиде при комнатной температуре.

На рис. 1 и 2 представлена зависимость потенциалов полувольт $\epsilon_{1/2}$ от σ_I констант заместителей.

Чувствительность ρ_I реакционных серий для 1-бромметиладамантанов и 1-бромадамантанов составляли соответственно 0,168—0,196 и 0,284—0,294. Коэффициенты корреляции варьировались от 0,947 до

0,999. Малые чувствительности этой реакционной серии обусловлены значительным удалением заместителей от реакционного центра. В этой работе авторы, используя методику¹⁶⁶, оценивают долю влияния заместителей, передаваемого через пространство в 25% от общего эффекта. Для случая ионизации адамантанкарбоновых кислот, где образуется целочисленный заряд, эта величина составляет уже 50% (57% для 2,2,2-бицикло [2,2,2] октановой и 70% для *транс*-1,4-циклогексановой систем).

В целом, оценивая работы, связанные с количественным изучением влияния заместителей, можно отметить подобие в поведении циклогексановой, бициклооктановой и адамантановой систем.

Исключительные свойства адамантановой структуры — свобода от байеровского и питцеровского напряжения — обусловили широкое применение адамантановых производных в качестве моделей для решения теоретических задач органической химии.

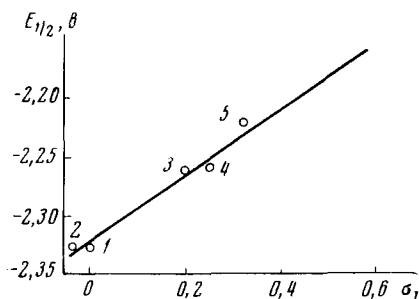


Рис. 1

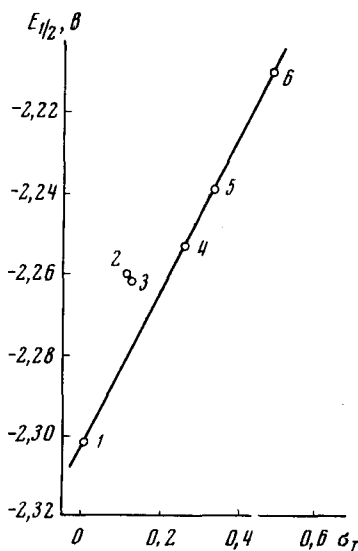
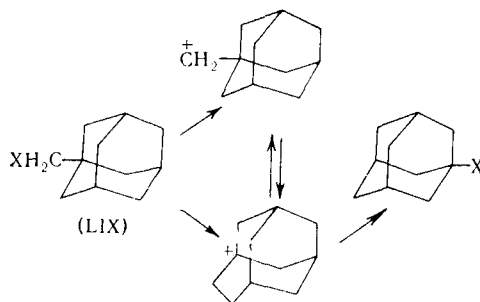


Рис. 2

Рис. 1. Зависимость потенциалов полуволн $E_{1/2}$ от σ_I констант заместителей для 3-замещенных 1-бромадамантана где 1—H; 2—CH₃; 3—CH₂CO₂CH₃; 4—OH; 5—CO₂CH₃

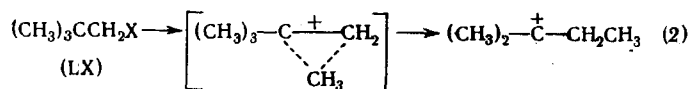
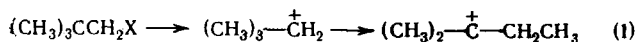
Рис. 2. Зависимость потенциалов полуволн $E_{1/2}$ от σ_I констант заместителей для 3-замещенных 1-бромметиладамантана, где 1—H; 2—C₆H₅; 3—CH₂CO₂CH₃; 4—OH; 5—CO₂CH₃; 6—Cl

Как известно, в реакциях, идущих с образованием 1-адамантил-карбиновых катионов, происходит перегруппировка адамантановой структуры в гомоадамантановую, пространственно более напряженную:



Это обстоятельство использовано для выяснения механизма неопентильной перегруппировки¹⁶⁸. В литературе до сих пор дискутируется вопрос, протекает ли неопентильная перегруппировка по ступенчатому ме-

ханизму (1) или процессы ионизации и перегруппировки происходят одновременно (2):



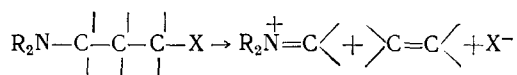
Для решения вопроса авторы предлагают использовать модельное соединение неопентильного типа, которое, реагируя по ионному механизму, перегруппировывалось бы с большим затруднением, чем неопентильные производные. В качестве подобной структуры был предложен 1-адамантилкарбинилтозилат AdCH_2OTS (LIX). В работе постулируется, что скорости сольволиза неопентилтозилата (LX) и (LIX) должны быть близки, если лимитирующая стадия включает простую ионизацию с образованием AdC^+H_2 и $(\text{CH}_3)_3\text{CC}^+\text{H}_2$ соответственно.

Если же лимитирующая стадия включает одновременно ионизацию и перегруппировку, то неопентилтозилат должен сольволизироваться быстрее (миграция метильной группы осуществляется легче, чем перестройка адамантановой системы в гомоадамантильную, пространственно более напряженную). Оказалось, что константы скоростей сольволиза адамантилкарбинилтозилата даже несколько выше соответствующих констант скоростей неопентильного производного (очевидно, за счет индуктивного действия адамантанового ядра). По мнению авторов, эти результаты свидетельствуют в пользу ступенчатого механизма неопентильной перегруппировки (2), при котором на первой стадии происходит образование ионов (ионных пар).

Гроб с сотр.^{169, 170} изучил механизм фрагментации γ -амино- и γ -алкилгалогенидов на примере сольволиза amino- и алкилпроизводных 1-бромадамантана в 80%-ном водном этаноле. Авторы показали, что константы скоростей сольволиза 1-бром-3-аминоадамантана и его N-метильных производных значительно превышают константы скоростей соответствующих 1-бром-3-алкиладамантанов. Энтропия активации в первом случае ниже, чем во втором. Кроме того, если единственными продуктами сольволиза 1-бром-3-алкиладамантанов являются их оксипроизводные, то в случае аминных производных обнаружены продукты превращения, свидетельствующие о фрагментации исходных соединений.

Это позволило авторам сделать вывод, что сольволиз алкильных замещенных 1-бромадамантана протекает по обычному мономолекулярному механизму нуклеофильного замещения.

Данные сольволиза аминных производных свидетельствуют о протекании синхронной фрагментации γ -аминозамещенных галогенидов по типу:



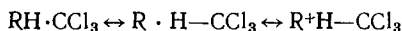
Причины синхронности подобной пятицентрковой реакции авторы усматривают в исключительно благоприятном геометрическом расположении всех фрагментов структуры.

Овенс, Глейхер и Смит¹⁷¹ исследовали отрыв водорода в 1-замещенных адамантанах трихлорметильным радикалом.

Отмечается, что реакция протекает главным образом по узловым положениям. Выход побочных продуктов не превышает 10%. Обработка

полученных данных в рамках уравнения Тафта приводит к $\rho^* = -0,40 \pm 0,04$ с хорошим коэффициентом корреляции $r = 0,980$.

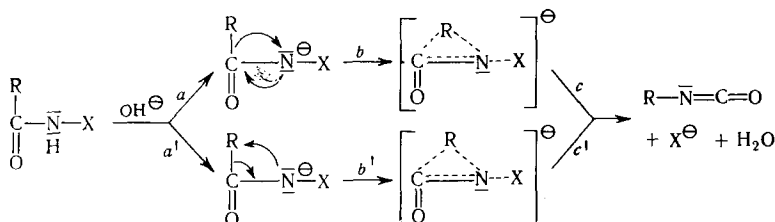
Используя уравнение Кирквуда — Вестгеймера, описывающее взаимодействие диполя с точечным зарядом, авторы описывают переходное состояние набором канонических структур:



и определяют степень ионности переходного состояния в 10—12%.

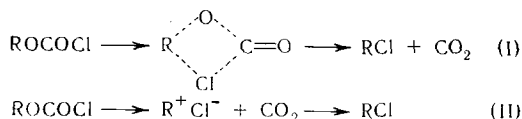
Аналогичный подход к оценке переходного состояния использован в ⁹¹. Здесь изучена реакция 1-замещенных адамантана с атомарным бромом, генерируемым N-бромсукцинимидом. Чувствительность этой реакции $\rho^* = -0,59$, т. е. несколько выше, чем в случае с трихлорметильным радикалом. «Степень ионности» этого процесса авторы определяют в 17%.

Сильно выраженные электронодонорные свойства адамантанового ядра позволили пролить свет на не вполне ясный до сих пор механизм перегруппировок у атома азота (перегруппировки Гофмана, Курциуса, Лосеня) ¹⁷². Основываясь на имеющихся экспериментальных данных, механизм этих перегруппировок может быть представлен схемой:



Экспериментальные данные, строго говоря, не позволяли сделать выбор между двумя путями: $a \rightarrow c$ или $a' \rightarrow c'$: хотя большинство авторов безоговорочно принимают первый из них. Упомянутые выше перегруппировки легко и с высокими выходами идут в ряду адамантана ^{161, 172, 173}, хотя известно, что адамантан легко образует 1-адамантилкатион, а образование 1-адамантилланиона для него не характерно, т. е. адамантил не может мигрировать к атому азота со своей электронной парой. Поэтому следует считать более обоснованным механизм перегруппировки по пути $a' \rightarrow b' \rightarrow c'$.

Кевилл и Вейтль ¹⁷⁴ предприняли попытку уточнить механизм разложения алкилформиатов на примере 1-адамантилформиата. Утверждается, что из двух альтернативных схем разложения алкилформиатов,



процесс (II) реализуется с большей вероятностью.

Бэлдвин и Фоглезонг ^{175, 176} привлекли результаты сольволиза 8,9-дегидро-2-адамантил-3,5-динитробензоата в качестве модельного соединения для объяснения неожиданно высокой реакционной способности циклопропилкарбинильных производных. Авторы приходят к выводу, что в переходном состоянии в обеих структурах образуется неклассический карбоний-катион, причем в случае адамантана положения 2, 8 и 9 приблизительно эквивалентны.

В заключение отметим некоторые чисто теоретические работы, посвященные адамантану.

Высокая симметрия адамантана, значительно упрощающая расчеты, была использована в ¹⁷⁷. Здесь предпринята попытка расчета дебаевской температуры θ кубического гранецентрированного кристалла адамантана, приняв за основу межмолекулярное взаимодействие. Полученные значения θ вполне разумны, но осуществить экспериментальную проверку результатов пока затруднительно.



Квантово-химические расчеты адамантана с помощью метода МОЛКАО позволили вычислить значения энергий высшей занятой молекулярной орбитали (обычно приравниваемое потенциалу ионизации с обратным знаком) и величины зарядов на атомах углерода ¹⁷⁸. Последние оказались равными $-0,09$ для атомов углерода метиленовых CH_2 -групп и $+0,18$ для атомов углерода метиновых $\text{C}-\text{H}$ -групп. Пока трудно заключить, имеют ли подобные расчеты практическую ценность, тем более, что различие в реакционной способности узловых и мостиковых положений в адамантане слишком резко обусловлено геометрией переходного состояния.

Максич и Класинц ¹⁷⁹ применили метод максимального перекрывания, предложенный Марреллом ¹⁸⁰ для расчета степени гибридизации атомов углерода в адамантане. Авторы нашли, что гибридизация атомов углерода в адамантане несколько отлична от sp^3 -гибридизации, что, по их мнению, должно согласовываться с небольшими отклонениями валентных углов от тетраэдрических.

VII. ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ *

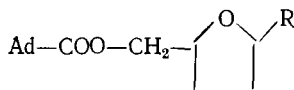
Наиболее широкое применение производные адамантана находят как физиологически активные вещества.

1-Аминоадамантан (амантидин) служит эффективным профилактическим средством против заболевания вирусным гриппом А, А' и А-2. Амантидин не действует непосредственно на вирус, но препятствует его проникновению в клетку ¹⁸¹⁻¹⁸³. По этой же причине амантидин препятствует развитию очагов саркомы на зародышевой культуре ¹⁸⁴. Амантидин мало токсичен ($\lambda D_{50} = 700 \text{ мг/кг}$), однако может оказывать побочное влияние на функцию почек ¹⁸⁵.

Ряд производных адамантана $\text{Ad}-\text{R}$ (1), где $\text{R} = \text{NH}_2$, NHEt , NHCONH_2 , NCO , NCS , NHCON , NHCOHN , NHCONHPh , сенсibiliзируют сокращение гладких мышц, вызванное 5-окситриптиамином ¹⁸⁶.

Сложные эфиры адамантан-1-карбоновой кислоты легко растворяются в липоидах и устойчивы к омылению из-за пространственных препятствий. Это дает возможность направленного изменения свойств тестостерона ¹⁸⁷.

Сложные эфиры адамантанкарбоновой кислоты и некоторых нуклеотидов общего строения

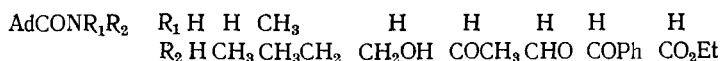


$\text{R} = 6\text{-азаурацил}$, 6-меркаптопурин , аденин , гипоксантин проявляют антиопухолевую активность ¹⁸⁸.

Для изучения скорости окислительного N-деметилования использован $(\text{CH}_3)_3\text{AdCON}({}^{14}\text{CH}_3)_2$ ¹⁸⁹.

* Этот раздел составлен Г. И. Даниленко.

Замещенные амиды адамантанкарбоновой кислоты



могут служить снотворными средствами¹⁹⁰.

Введение адамантильного остатка в 2-оксинафтохинон приводит к получению антималярийных препаратов¹⁹¹.

Полихлор- и полифторпроизводные адамантанкарбоновой кислоты являются инсектицидами¹⁹².

ЛИТЕРАТУРА

1. H. Stetter, *Angew. Chem.*, **66**, 217 (1954).
2. H. Stetter, Там же, **74**, 361 (1962).
3. R. Fort, P. Schleyer и др. *Chem. Rev.*, **64**, 277 (1964).
4. С. Ланда, *Нефтехимия*, **7**, 476 (1967).
5. Б. М. Михайлов, Л. С. Поваров, *ЖВХО им. Д. И. Менделеева*, **12**, 77 (1967).
6. R. Fort, P. Schleyer, *Advances in Alicyclic Chemistry*, Academic Press, N. Y.—London, 1966.
7. H. Whitlock, M. Siefken, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4929 (1968).
8. A. Schneider, R. Warren, E. Janoski, Там же, **86**, 5365 (1964).
9. Голл. пат. 300223 (10.9.1965); *C. A.*, **64**, 6528 (1966).
10. H. Supery, Ам. пат. 3274274 (20.9.1966); *C. A.*, **66**, 37512 (1967).
11. M. Robinson, H. Tarratt, *Tetrahedron Letters*, 1968, 5.
12. M. Nomura, P. Schleyer, A. Arz, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3657 (1967).
13. P. Schleyer, G. Gleicher, C. Cupas, *J. Org. Chem.*, **31**, 2014 (1966).
14. S. Hala, S. Landa, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, **29**, 1319 (1964).
15. D. Cash, P. Wilder, *Tetrahedron Letters*, 1967, 6445.
16. A. Schneider, R. Warren, E. Janoski, *J. Org. Chem.*, **31**, 1617 (1966).
17. P. Kovacic, S. Chaudhary, *Tetrahedron*, **23**, 3563 (1967).
18. P. Kovacic, Ph. Poskos, *Tetrahedron Letters*, 1968, 5833.
19. С. Гала, М. Кураш, С. Ланда, *Нефтехимия*, **6**, 3 (1966).
20. S. Hala, S. Landa, *Erdöl und Kohle*, **19**, 727 (1966).
21. Е. И. Багрий, Е. И. Амосова, П. И. Санин, *Нефтехимия*, **6**, 665 (1966).
22. R. Warren, A. Schneider, E. Janoski, *Appl. Spectrosc.*, **22**, 115 (1968).
23. H. Stetter, P. Tacke, *Ber.*, **96**, 694 (1963).
24. H. Stetter, J. Gärtner, P. Tacke, Там же, **98**, 3888 (1965).
25. H. Stetter, J. Gärtner, P. Tacke, *Angew. Chem.*, **77**, 171 (1965).
26. H. Stetter, J. Gärtner, *Ber.*, **99**, 925 (1966).
27. А. Г. Юрченко, А. Т. Ворощенко, Ф. Н. Степанов, *ЖОрХ*, **6**, 189 (1970).
28. H. Stetter, H. Thomas, *Angew. Chem.*, **79**, 529 (1967).
29. H. Stetter, H. Thomas, *Ber.*, **101**, 1115 (1968).
30. H. Stetter, H. Thomas, Там же, **99**, 920 (1966).
31. A. Udding, H. Wynberg, J. Strating, *Tetrahedron Letters*, 1968, 5719.
32. J. Baldwin, W. Foglesong, *Tetrahedron Letters*, 1966, 4089.
33. H. Meerwein, F. Kiel, G. Klösgen, E. Schoch, *J. Pract. Chem.*, **104**, 161 (1922).
34. M. Eakin, J. Martin, W. Parker, *Chem. Commun.*, 1965, 206.
35. M. Vegar, R. Wells, *Tetrahedron Letters*, 1969, 2565.
36. B. Vogt, J. Hoover, Там же, 1967, 2841.
37. P. Schleyer, E. Wiskott, Там же, 1967, 2845.
38. A. Nickon, G. Pandit, R. Williams, Там же, 1967, 2851.
39. H. Stetter, M. Schwarz, A. Hirschhorn, *Ber.*, **92**, 1629, (1959).
40. Ф. Н. Степанов, С. С. Гуц, *Изв. АН СССР, сер. хим.* **430** (1970).
41. A. G. Yurchenko, F. N. Stepanov, B. M. Zolotariov, S. S. Isaeva, V. I. Kadentsev, O. S. Chizhov, *Org. Mass. Spectr.*, (в печати).
42. Ф. Н. Степанов, С. С. Гуц, *ЖОрХ*, **4**, 1933 (1968).
43. Ф. Н. Степанов, В. Ф. Баклан, С. С. Гуц, *Синтез природных соединений, их аналогов и фрагментов (ЖОХ)*, **95** (1965).
44. B. Vogt, *Tetrahedron Letters*, 1968, 1579.
45. P. Schleyer, E. Funke, S. Ligero, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3965 (1969).
46. J. Norlander, F. Ying-Hsiuchi Wu, S. Jindal, J. Hamilton, Там же, **91**, 3963 (1969).
47. K. Bott, *Tetrahedron Letters*, 1969, 1741.
48. C. Nordman, D. Schmitkons, *Acta Cryst.*, **18**, 764 (1965).

49. H. Resing, *J. Chem. Phys.*, **43**, 1828 (1965).
50. C. Pistorius, H. Snyman, *Ztschr. Phys. Chem.*, **43**, 278 (1964).
51. W. Bratton, I. Szilard, *J. Org. Chem.*, **32**, 2019 (1967).
52. M. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 174 (1966).
53. F. Gerson, E. Heilbronner, J. Heinzer, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 2095.
54. K. Bower, G. Holfi, F. Greene, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3707 (1963).
55. R. Fort, P. Schleyer, *J. Org. Chem.*, **30**, 789 (1965).
56. R. Fort, T. Lindstrom, *Tetrahedron*, **23**, 3227 (1967).
57. F. Deursen, P. Korver, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 3923.
58. F. Deursen, A. Udding, *Rec. trav. Chim.*, **87**, 1243 (1968).
59. G. Olah, J. Lucas, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 933 (1968).
60. G. Olah, M. Calin, Там же, **90**, 938 (1968).
61. Г. И. Оленева, М. М. Краюшкин, В. В. Севостьянова, А. Г. Юрченко, Г. И. Даниленко, Н. О. Черская, С. С. Новиков, рукопись депонирована в ВИНТИ за № 1023—69 — Деп. от 15.09.1969.
62. R. Warren, A. Schneider, R. Moore, *Appl. Spectr.*, **22**, 59 (1968).
63. R. Warren, A. Schneider, E. Janoski, Там же, **22**, 115 (1968).
64. Z. Dolejšek, S. Hála, V. Hanuš, S. Landa, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, **31**, 435 (1966).
65. D. Chadwick, A. Legon, D. Millen, *J. Chem. Soc.*, **1968**, (A), 1116.
66. G. Snatzke, G. Eckhardt, *Tetrahedron*, **24**, 4543 (1968).
67. Ф. Н. Степанов, В. Ф. Баклан, *ЖОрХ*, **2**, 1635 (1966).
68. H. Hamill, M. McKerver, *Chem. Comm.*, **1969**, 864.
69. H. Geluk, J. Schlatmann, Там же, **1967**, 426.
70. H. Geluk, J. Schlatmann, *Tetrahedron*, **24**, 5361 (1968).
71. H. Geluk, J. Schlatmann, Там же, **24**, 5369 (1968).
72. H. Geluk, J. Schlatmann, *Rec. trav. Chim.*, **88**, 13 (1969).
73. M. McKerver, J. Alford, J. McGarrity, E. Rea, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 5165.
74. Голл. пат. 6511851 (11.3.1966); С. А., **65**, 3768 (1966).
75. S. Landa, J. Burkhard, J. Vais, *Ztschr. Chem.*, **7**, 388 (1967).
76. S. Landa, J. Vais, J. Burkhard, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **32**, 570 (1967).
77. J. Vais, J. Burkhard, S. Landa, *Ztschr. Chem.*, **8**, 303 (1968).
78. E. Talaty, A. Dupuy, *Chem. Commun.*, **1968**, 790.
79. A. Udding, J. Strating, H. Wynberg, Там же, **1966**, 657.
80. A. Udding, J. Strating, H. Wynberg, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 1345.
81. McKerver, *Chem. a. Ind.*, **1967**, 1791.
82. W. Lunn, W. Podmore, S. Szinai, *J. Chem. Soc.*, **1968**, 1657.
83. W. Curran, R. Angier, *Chem. Commun.*, **1967**, 563.
84. J. Burkhard, J. Vais, S. Landa, *Ztschr. Chem.*, **9**, 29 (1969).
85. W. Lunn, J. Strating, H. Wynberg, *Rec. trav. chim.*, **85**, 1045 (1966).
86. D. Applequist, L. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2194 (1965).
87. W. Chick, S. Ong, *Chem. Commun.*, **1969**, 216.
88. I. Tabushi, J. Hamuro, R. Oda, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 7127 (1967).
89. I. Tabushi, J. Hamuro, R. Oda, *J. Chem. Soc. (Japan)*, [*Nippon Kagaku Zasshi*], **89**, 789 (1968).
90. I. Tabushi, J. Hamuro, R. Oda, *J. Org. Chem.*, **33**, 2108 (1968).
91. G. Gleicher, J. Jackson, P. Owens, J. Unruh, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 833.
92. E. Müller, U. Trense, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 4979.
93. E. Müller, G. Fieder, *Ber.*, **98**, 3493 (1965); **98**, 3501 (1965).
94. Г. А. Разуваев, Л. С. Богуславская, В. С. Этлис, Г. В. Бровкина, *ДАН*, **183**, 1346 (1968).
95. I. Tabushi, J. Hamuro, R. Oda, *J. Chem. Soc. (Japan)*, [*Nippon Kagaku Zasshi*], **89**, 794 (1968).
96. H. Stetter, M. Krause, W.-D. Last, *Angew. Chem.*, **80**, 970 (1968).
97. M. Peterson, G. Wahl, *Chem. Commun.*, **1968**, 1552.
98. Ф. Н. Степанов, Ю. И. Сребродольский, *ЖОрХ*, **2**, 1633 (1966).
99. E. Talaty, A. Cancienne, A. Dupuy, *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 1902.
100. Ф. Н. Степанов, В. Ф. Баклан, С. Д. Исаев, *ЖОрХ*, **1**, 280 (1965).
101. K. Bott, *Angew. Chem.*, **77**, 967 (1965).
102. K. Bott, *Ber.*, **101**, 564 (1968).
103. K. Bott, *Angew. Chem.*, **79**, 943 (1967).
104. T. Sasaki, S. Eguchi, T. Toru, *Bull. Chem. Soc. (Japan)*, **41**, 238 (1968).
105. T. Sasaki, S. Eguchi, T. Toru, *Tetrahedron*, **25**, 2909 (1969).
106. T. Sasaki, S. Eguchi, T. Toru, *Bull. Chem. Soc. (Japan)*, **41**, 236 (1968).
107. Ф. Н. Степанов, З. Е. Столяров, *ЖОрХ*, **5**, 537 (1969).
108. E. Krumkalns, W. Piefer, *J. Med. Chem.*, **11**, 1103 (1968).

109. H. Daeniker, *Helv.*, **50**, 2008 (1967).
110. C. Podesva, C. Solomon, *J. Med. Chem.*, **11**, 634 (1968).
111. В. М. Черкасов, Г. С. Третьякова, Л. К. Куриленко, В. Н. Завацкий, *Укр. хим. жур.*, **33**, 1316 (1967).
112. S. Zakrzewski, A. Bloch, C. Nichol, *J. Med. Chem.*, **11**, 885 (1968).
113. D. Kontonassios, C. Sandris, G. Tsatsas, S. Casadio, B. Lumachi, C. Turba, *J. Med. Chem.*, **12**, 170 (1969).
114. M. Herr, R. Johnson, H. Murray, L. Reineke, G. Fonken, *J. Org. Chem.*, **33**, 3201 (1968).
115. I. Lengyel, D. Uliss, *Chem. Commun.*, **1968**, 1621.
116. E. Talaty, A. Dupuy, *J. Med. Chem.*, **12**, 195A (1969).
117. K. Bott, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 3323.
118. Б. А. Казанский, Э. А. Шокова, С. И. Кнопова, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1968**, 2645.
119. H. Stetter, E. Ranscher, *Ber.*, **93**, 1161 (1960).
120. Ф. Н. Степанов, Н. Л. Довгань, *ЖОрХ*, 29 сообщ. (в печати).
121. Ф. Н. Степанов, Н. Л. Довгань, *ЖОрХ*, **4**, 277 (1968).
122. Ф. Н. Степанов, Н. Л. Довгань, *ЖОрХ*, 22 сообщ. (в печати).
123. Ф. Н. Степанов, Н. Л. Довгань, *ЖОрХ*, 30 сообщ. (в печати).
124. Ф. Н. Степанов, Н. Л. Довгань, А. Г. Юрченко, *ЖОрХ*, 31 сообщ. (в печати).
125. С. Ланда, И. Буркхард, И. Вайс, *Нефтехимия*, **8**, 323 (1968).
126. Ф. Н. Степанов, Р. А. Мырсина, *ЖОрХ*, **2**, 644 (1966).
127. Ф. Н. Степанов, С. Д. Исаев, *ЖОрХ*, 26 сообщ. (в печати).
128. T. Sasaki, S. Eguchi, T. Togi, *Chem. Commun.*, **1968**, 780.
129. Ф. Н. Степанов, З. Е. Столяров, *ЖОрХ*, **5**, 91 (1969).
130. M. Kuchaf, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **33**, 880 (1968).
131. H. Reinhardt, *J. Pol. Sci. pt. B*, **2**, 567 (1964).
132. H. Stetter, J. Weber, C. Wulf, *Chem. Ber.*, **97**, 3488 (1964).
133. Ф. Н. Степанов, Е. И. Диколенко, Г. И. Даниленко, *ЖОрХ*, **2**, 640 (1966).
134. H. Stetter, M. Krause, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 1841.
135. W. Rundel, *Ber.*, **99**, 2707 (1966).
136. Б. А. Казанский, Э. А. Шокова, Т. В. Коростелева, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1968**, 2161.
137. W. Lunn, E. Farkas, *Tetrahedron*, **24**, 6773 (1968).
138. P. Landsbury, J. Sidler, *Chem. Commun.*, **1965**, 373.
139. В. Д. Суховерхов, канд. диссертация, Киев, 1969.
140. C. Woodworth, V. Buss, P. Schleyer, *Chem. Commun.*, **1968**, 569.
141. Б. А. Казанский, Э. А. Шокова, Т. В. Коростелева, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1968**, 2642.
142. Б. А. Казанский, Э. А. Шокова, Т. В. Коростелева, Там же, **1968**, 2640.
143. W. Hock, H. Wynberg, I. Strating, *Rec. trav. chim.*, **85**, 1054 (1966).
144. S. Landa, J. Vais, J. Burkhard, *Ztschr. Chem.*, **7**, 233 (1967).
145. W. Haas, E. Krumkalns, K. Gerzon, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1988 (1966).
146. Ф. Н. Степанов, Г. И. Даниленко, *ЖОрХ*, **3**, 533 (1967).
147. Ф. Н. Степанов, Р. А. Мырсина, Там же, **3**, 530 (1967).
148. R. Scartazzin, K. Mislov, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 2719.
149. Ам. пат. 3203970 (31.8.1965); *C. A.*, **64**, 615 (1966).
150. Голл. пат. 292605 (26.7.1965); *C. A.*, **64**, 4969 (1966).
151. H. Stetter, M. Krause, *Ann. Chem.*, **717**, 60 (1968).
152. G. Gleicher, P. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 582 (1967).
153. W. Dauben, C. Poulter, *J. Org. Chem.*, **33**, 1237 (1968).
154. P. Schleyer, D. Isele, R. Bingham, *J. Org. Chem.*, **33**, 1239 (1968).
155. I. Delhoste, G. Gomez, G. Lamaty, *C. r.*, **C 266**, 1468 (1968).
156. I. Delhoste, G. Gomez, G. Lamaty, Там же, **C 266**, 1508 (1968).
157. P. Schleyer, C. Woodworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6529 (1968).
158. М. М. Краюшкин, В. В. Севостьянова, Г. И. Даниленко, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **2844** (1969).
159. Г. И. Даниленко, М. М. Краюшкин, В. В. Севостьянова, Там же, **444** (1970).
160. F. Baker, R. Parish, L. Stock, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5677 (1967).
161. Ф. Н. Степанов, Ю. И. Сребродольский, *Синтез природных соединений, их аналогов и фрагментов (ЖОрХ)*, **97** (1965).
162. Ф. Н. Степанов, Ю. И. Сребродольский, *ЖОрХ*, **2**, 1612 (1966).
163. H. Stetter, J. Mayer, *Ber.*, **95**, 667 (1962).
164. G. Snatzke, D. Marquarding, *Ber.*, **100**, 1710 (1967).
165. М. М. Краюшкин, В. В. Севостьянова, Г. И. Даниленко, С. С. Новиков, *Изв. АН СССР, сер. хим.* (в печати).

166. В. А. Пальм. Основы количественной теории органических реакций, «Химия», Ленинград, 1967.
167. В. Н. Лейбзон, С. Г. Майрановский, М. М. Краюшкин, В. В. Севостьянова, Г. И. Даниленко, С. С. Новиков, Изв. АН СССР, сер. хим. (в печати).
168. J. Nordlander, S. Jindal, P. Schleyer, R. Fort, J. Harper, R. Nicholas, J. Am. Chem. Soc., **88**, 4475 (1966).
169. C. Grob, W. Schwarz, Helv., **47**, 1870 (1964).
170. C. Grob, W. Schwarz, H. Fischer, Там же, **47**, 1385 (1964).
171. P. Owens, G. Gleicher, L. Smith, J. Am. Chem. Soc., **90**, 4122 (1968).
172. З. Е. Столяров, Кандидатская диссертация, Киев, 1968.
173. H. Stetter, K. Wulf, Ber., **96**, 2302 (1962).
174. D. Kevill, F. Weitz, J. Am. Chem. Soc., **90**, 6416 (1968).
175. J. Baldwin, W. Feglesong, Там же, **90**, 4303 (1968).
176. J. Baldwin, W. Feglesong, Там же, **89**, 6372 (1967).
177. А. И. Китайгородский, Б. Д. Корешков, А. Г. Кулькин, Физ. тв. тела, **7**, 643 (1965).
178. M. Newton, F. Boer, W. Lipscomb, J. Am. Chem. Soc., **88**, 2367 (1966).
179. Z. Maksic, L. Klasinc, Croat. Chem. Acta, **40**, 101 (1968).
180. J. Murrell, J. Chem. Phys., **32**, 767 (1960).
181. R. Grunert, J. McGahen, W. Davies, Virology, **26**, 262 (1965).
182. W. Davies, R. Grunert, R. Haff, J. McGahen, E. Neumayer, M. Paulshock, J. Watts, T. Wood, E. Hermann, C. Hoffmann, Science, **144**, 862 (1964).
183. J. Bryans, W. Zeut, R. Grunert, D. Bonghton, Nature, **212**, 1542 (1967).
184. Q. Wallbank, R. Matter, N. Klinikowski, Science, **152**, 1760 (1966).
185. U. Lessler, Arzneim. Forsch., **18**, 221 (1968).
186. W. Wesemann, F. Zilliken, J. Pharm. Pharmacol., **19**, 203 (1967).
187. R. Rapala, R. Craay, K. Gerzon, J. Med. Chem., **8**, 580 (1965).
188. K. Gerzon, Don Kan, Там же, **10**, 189 (1967).
189. H. Sullivan, R. Billings, R. McMahon, Там же, **11**, 250 (1968).
190. K. Gerzon, D. Tobias, R. Holmes, Там же, **10**, 603 (1967).
191. L. Fieser, M. Nazer и др. Там же, **10**, 517 (1967).
192. M. Paulshock, Ам. пат. 3218355 (16.11.1965), С. А., **64**, 3381 (1966).

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
АН СССР, Москва