

УДК 547.518 + 547.81 + 547.88

УСПЕХИ СИНТЕЗА ГЕТЕРОАДАМАНТАНОВ

Н. В. Аверина, Н. С. Зефиров

Обсуждены и систематизированы типовые формальные схемы синтеза гетероадамантановых структур, границы применимости и синтетические возможности различных методов.

Библиография — 207 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1077
II. Формальные схемы синтеза гетероадамантановых структур	1078
III. Синтез гетероадамантанов из бицикло[3,3,1]нонановых систем	1079
IV. Конденсация и внутримолекулярная циклизация <i>цик-цик-1,3,5-тризамещенных циклогексанов</i>	1087
V. Синтез из ациклических соединений	1091
VI. Синтез трансформацией полициклических структур	1097

I. ВВЕДЕНИЕ

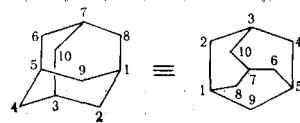
Синтезу и изучению свойств адамантана и его производных посвящено более тысячи публикаций; число их непрерывно возрастает. Такой пристальный интерес химиков обусловлен наличием у соединений ряда адамантана комплекса уникальных свойств, что делает интересным этот класс как с теоретической, так и с практической точки зрения. Химии адамантана посвящено большое число обзоров, часть из которых рассматривает только синтетические аспекты¹⁻⁴, тогда как другие рассматривают более или менее полностью весь комплекс проблем химии и практического применения адамантановых соединений^{5, 6}. Важный класс соединений составляют гетероаналоги адамантана. Имеются два обзора по гетероадамантанам, которые охватывают литературу до 1961 г. и в значительной мере устарели^{1, 4}. Другие имеющиеся обзоры^{7, 8}, хотя и являются более поздними (частично охвачена литература до 1967 г.), недостаточно полные. В последнее время наблюдается значительный рост числа публикаций, посвященных получению гетероадамантанов и поиску новых, оригинальных путей их синтеза, а также изучению химических свойств полученных соединений⁹⁻¹⁷. Систематически публикуются работы, посвященные теоретическим вопросам, которые решаются с применением гетероадамантанов в качестве модельных соединений¹⁸⁻²². Принимая также во внимание большую практическую значимость²³⁻²⁶ и физиологическую активность²⁷⁻⁴² этих соединений, целесообразно обобщить новые достижения данного раздела синтетической органической химии.

Классификация литературного материала проведена нами не по типу гетероатомов, а по типу формальной схемы синтеза. Такое рассмотрение дает возможность совместного обсуждения синтеза гетероаналогов адамантана, содержащих различные гетероатомы, и позволяет тем самым найти генетическое родство таких структур. Несомненным преимуществом такого рассмотрения является возможность использования формальной схемы для синтеза неописанных гетероадамантанов, содержащих, например, редко встречающиеся гетероатомы.

II. ФОРМАЛЬНЫЕ СХЕМЫ СИНТЕЗА ГЕТЕРОАДАМАНТАНОВЫХ СТРУКТУР

Формальные схемы синтеза гетероаналогов адамантана можно разделить на несколько типов: 1) синтез из бициклических структур; 2) синтез из моноциклических структур; 3) синтез из ациклических структур. Кроме того, несколько особняком стоят методы синтеза за счет трансформации скелета других полициклических каркасных структур. В соответствии с этими типами и проведена классификация материала в данном обзоре.

Несколько слов о номенклатуре гетероадамантанов. Согласно правилам IUPAC⁴³, нумерацию атомов адамантанового скелета проводят в такой последовательности, чтобы гетероатомы получили по возможности низкие номера. Общая нумерация скелета совпадает с принятой для самого адамантана^{44, 45}. При наличии нескольких гетероатомов различного типа последовательность нумерации должна быть: O, S, Se, N, P... Si, Ge...



При рассмотрении типовых схем синтеза следует иметь в виду следующую особенность гетероадамантановых структур: трех- и четырехвалентные атомы (бор, азот, фосфор, кремний) могут занимать любое положение адамантанового ядра, тогда как двухвалентные атомы (кислород, сера) заведомо не могут занимать узловые положения. Для того чтобы атом кислорода или серы мог занять положения 1, 3, 5, 7 в голове моста адамантановой структуры, он должен перейти в «ониевое» состояние. Поэтому введение гетероатома в узловое положение обычно достаточно специфично, тогда как методы введения гетероатома в положения 2, 4 и т. д. адамантанового скелета имеют много общего.

Наиболее удобными и часто используемыми при синтезе адамантанового скелета исходными соединениями являются производные бицикло[3.3.1]нонана (путь A). Доступность соединений этого ряда^{46, 47}, возможность широкой модификации заместителей и реакционных группировок делает этот путь синтеза весьма перспективным. Путь синтеза из моноциклических фрагментов (путь B) менее общий и в основном сводится к получению адамантанов с гетероатомами в положениях 1, 2, 9, 10. Наконец, существует целый ряд синтетических подходов к гетероадамантанам на основе конденсации алифатических соединений (пути B-1 — B-4). Все эти варианты представлены на схеме 1. Следует сказать, что синтетические пути

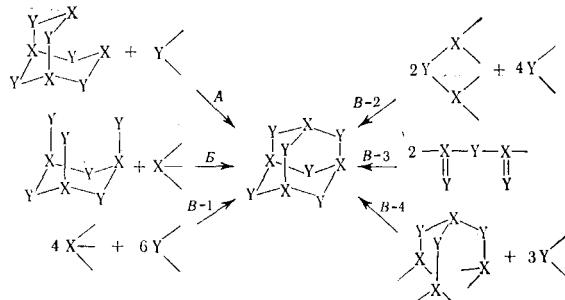


Схема 1

B-1—B-4 могут включать в себя на промежуточных стадиях образование моно- или бифункциональных соединений. Однако в настоящем обзоре мы не рассматриваем детальный механизм таких конденсаций. Сделать это довольно затруднительно, поскольку их механизм до сих пор в большинстве случаев неизвестен, и, кроме того, именно формальное рассмотрение позволяет систематизировать материал по типам исходных структур. Такое рассмотрение существенно облегчает поиск путей синтеза новых гетероадамантановых структур независимо от типа гетероатома.

III. СИНТЕЗ ГЕТЕРОАДАМАНТАНОВ ИЗ БИЦИКЛО[3,3,1]НОНАВЫХ СИСТЕМ

Наибольшее количество гетероциклических систем адамантановой структуры синтезировано, исходя из производных бицикло[3,3,1]нонана. Трудность применения этого варианта состоит в том, что синтез исходных бициклических структур представляет собой в ряде случаев довольно трудоемкий процесс.

1. Синтез за счет кратных связей в цикле

При наличии в молекуле бицикло[3,3,1]нонана-2 функциональной группы в положении *эндо*-7 в принципе возможна внутримолекулярная циклизация по схеме 2.

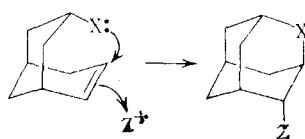
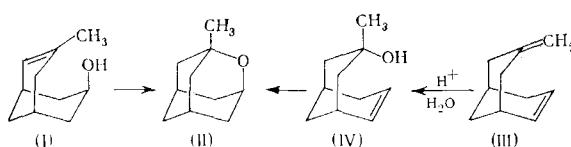


Схема 2

Циклизация такого типа в силу стерических факторов должна протекать чрезвычайно легко, и вопрос сводится к вариациям в методе введения в цикл двойной связи, функциональной группы или синтезу самого бициклононанового скелета. Однако примеры подобного рода циклизаций до последнего времени были известны лишь для самого адамантана^{48, 49} и для гетероаналогов гомоадамантана^{50—53}. Характерным примером такого типа реакций является циклизация 3-метил-7-оксибицикло[3,3,1]нонана-2 (I) в 1-метил-2-оксаадамантан (II) в кислой среде^{54, 55}:



К этому же типу циклизации следует отнести и замыкание в трициклическую систему диена (III), поскольку в кислой среде образование оксаадамантана (II) происходит через соединение (IV)⁵⁶.

Одним из наиболее распространенных вариантов введения гетерофункций являются реакции электрофильного присоединения по кратным связям в системе бицикло[3,3,1]нонадиена-2,6 по схеме 3.

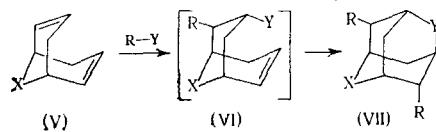
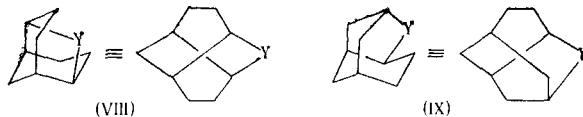


Схема 3

Практически продуктом реакции всегда является производное адамантановой структуры (VII); промежуточного монофункционального производного типа (VI) выделить не удается. Иногда реакция сопровождается образованием производных твистана (VIII) и изоадамантана (IX)⁵⁷:



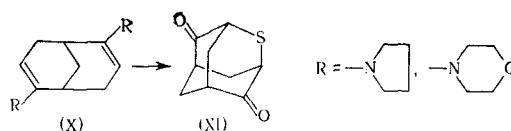
Синтез исходной диеновой структуры типа (V) осуществляется обычными методами трансформации функциональных групп 3,7- и 2,6-дизамещенных производных бициклоонана. Наиболее часто используются реакции дегидрогалогенирования⁵⁸⁻⁶⁰ или дегидратации⁶¹, а также образование енольных или енаминовых производных из дикетонов^{62, 63}. Электрофильное присоединение к диену (V) в воде протекает по схеме смешанного присоединения и приводит к 4,8-дизамещенным производным (VII). На основе этой реакции был получен целый ряд моно- и дигетероадамантанов, которые приведены в табл. 1. Реакция диена (V) с двуххлористой серой протекает по той же схеме электрофильного присоединения. При обработке 2,6-дизамещенного диена (X) двуххлористой

ТАБЛИЦА 1

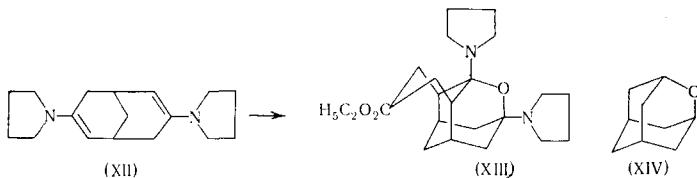
4,8-дизамещенные 2,6-дигетероадамантаны типа (VII), синтезированные на основе бицикло[3.3.1]нонадиена-2,6 (V)

X	Y	R	R'	Ссылки на литературу
CH ₂	O	HgOAc, HgI, HgCl, I, Br, OH, H	—	58, 61, 72
CH ₂	N—R'	Br, H	H, CH ₃ , Tos	64, 73-75
CH ₂	S	H, OH, Br, Cl, =CH ₂ , =O	—	58, 64
O	N—R'	Br, H	H, Tos	60, 64, 74, 75
O	O	HgOAc, HgI, HgCl, I, Br, H	—	59, 76, 77
O	S, SO ₂	Cl, H, OCH ₃ , OH, OAc	—	57, 59, 76
S	S	Cl, OCH ₃ , H	—	78
S	Se	Cl	—	69
N—R'	S, O	Cl, Br, H, OH, OAc	C ₆ H ₅ SO ₂ , Tos, H, CO ₂ C ₂ H ₅ , CHO, CH ₃	60, 64, 74, 79

серой образуется 4,8-дикето-2-тиадамантан (XI), который послужил исходным соединением для получения целого ряда производных 2-тиадамантана^{19, 64, 65}.



Конденсация *бис*-енамина (XII) с этилбромметилакрилатом приводит к пентациклической структуре (XIII), в основе которой лежит скелет 2-оксаадамантана⁶³.



Следует отметить, что гидратация диена (V), $X=CH_2$, серной кислотой дает незамещенный 2-оксаадамантан (XIV) с выходом 26%⁵⁹. Такой же реакцией диена (V), $X=O$, с серной кислотой объясняется образование диоксаадамантана (VII), $X=Y=O$, $R=H$, в качестве побочного продукта при синтезе 2,7-диоксатристана из 9-оксабицикло[3.3.1]нонан-диола-2,6⁶⁶.

Синтез 2,6-дигетероадамантанов основан на использовании в качестве исходного соединения бициклических диенов (V), имеющих гетероатом в положении 9. Удобным вариантом синтеза последних являются превращения на основе непредельных производных циклооктана по схеме 4.

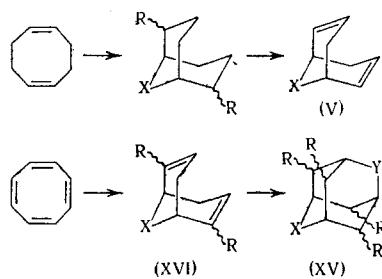
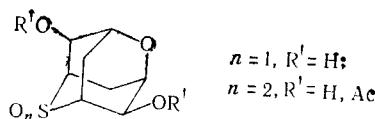
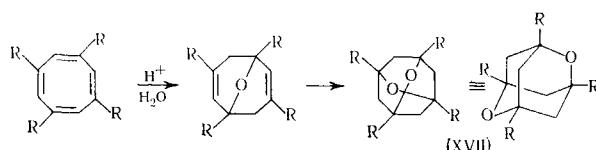


Схема 4

При двукратном действии двуххлористой серы на циклооктатетраен был получен тетрахлордитиадамантан (XV), $X=Y=S$, $R=Cl$ ^{67, 68}, а присоединениеmonoхлорида селена к дихлорсульфиду (XIV), $X=S$, $R=Cl$, приводит к тиаселенаадамантану (XV), $X=S$, $Y=Se$, $R=Cl$ ⁶⁹. Подробное изучение спектров ПМР окисных производных 2-окса-6-тиадамантана (VII), $X=SO_n$, $Y=O$, $R=OR'$ ⁷⁸, а также гетероадамантанов типа (VII), $X=O$, $Y=O$, $N-Tos$; $X=N-Tos$, $Y=CH_2$, O , $N-Tos$ ^{61, 74}, синтезированных из *цик-цик-циклооктадиена-1,5*, показало, что элементарной стадией является *транс*-присоединение; это и определяет конфигурацию полученных замещенных гетероадамантанов.



Обработка 1,3,5,7-тетраалкоксициклооктатетраена спиртом, содержащим небольшое количество хлористого водорода, приводит к образованию 1,3,5,7-тетраалкокси-2,6-диоксаадамантана (XVII)⁷⁰, строение которого доказано рентгеноструктурным анализом⁷¹.



2. Конденсации с участием *экзо*-циклических кратных связей

Схематически этот тип образования гетероадамантановых систем может быть представлен в виде следующей схемы:

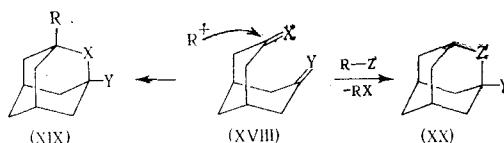
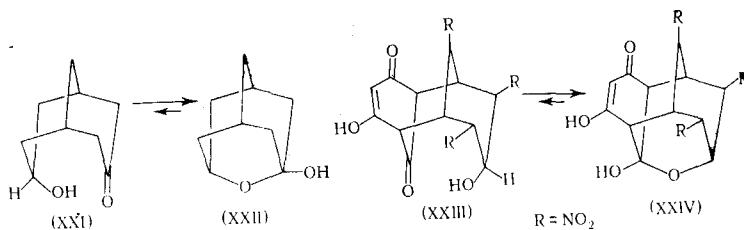


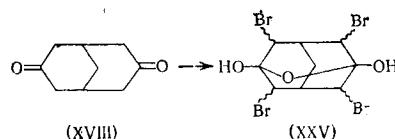
Схема 5

Основная идея этой схемы заключается в промежуточном образовании *эндо*-функциональных производных, способных к внутримолекулярной реакции по второй кратной связи. Тенденция к внутримолекулярной циклизации обусловлена также пространственной близостью фрагментов при C(3) и C(7). Отметим, например, что кетоспирт (XXI) существует в полуацетальной форме (XXII)⁸⁰. Это справедливо и для более сложных полициклических структур. Например, производное 2-оксаадаманта (XXIV) есть полуацетальная форма соединения (XXIII)^{81, 82}.



Бициклоонановые производные с *экзо*-циклическими кратными связями в положениях 3 и 7 ((XVIII), X=O, CH₂; Y=O, CH₂), являются наиболее удобными исходными соединениями для этого типа конденсаций. Сложность этого метода заключается в трудоемкости синтеза исходных бициклических структур, получаемых в основном расщеплением адамантанового скелета⁸³⁻⁸⁷. Исходя из бициклических производных (XVIII), по схеме 5 получили ряд 2-окса- и 2-азаадамантов (XIX), приведенных в табл. 2.

Бромирование дикетона (XVIII), X=Y=O в уксусной кислоте четырьмя эквивалентами брома дает 4a, 8a, 9a, 10a-тетрабром-1,3-диокси-2-оксаадамантан (XXV). Бромирование же 4, 5 эквивалентами фенилтриметиламмонийтрибромида в CH₂Cl₂ приводит к смеси 4e, 8e, 9a, 10a-тетрабромпроизводного (XXV) и 2,6-дибромтриастерандиона-3,7, которые разделяются хроматографически⁹². Образование оксаадамантановой системы авторы представляют через стадию тетрабромдикетона.



Присутствие атомов брома в обоих соседних с C=O-группами положениях может так увеличить электрофильность этих групп, что происходит стабилизация гидратных форм, которые могут далее спонтанно циклизоваться в оксаадамантановую систему.

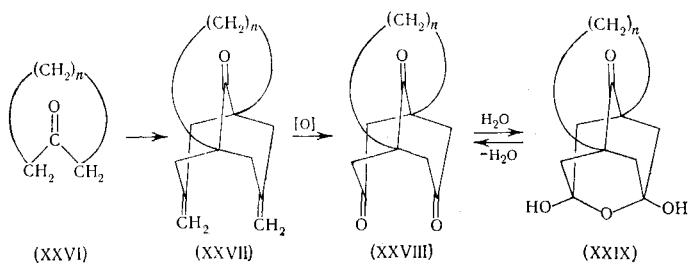
При исследовании конденсации циклоалканонов (XXVI), $n=9, 10$, и α, α' -дихлоризобутилена было найдено⁹³ образование значительного количества 1,3-дизамещенных 2-гетероадамантанов типа (XIX), синтезированные из непредельных бициклических соединений (XVIII).

ТАБЛИЦА 2

1,3-дизамещенные 2-гетероадамантаны типа (XIX), синтезированные из непредельных бициклических соединений (XVIII)

(XVIII)		(XIX)				Ссылки на литературу
X	Y	X	Y	R	R'	
O	O	O, N—R'	OH, Cl	CH ₃ , C ₆ H ₅	H, CH ₃ , Tos, C ₆ H ₅ CO	62, 80, 87, 88
O	CH ₂	O	CH ₃ , C ₆ H ₅ , CH ₂ R'	H, OH	HgOAc, I	88—90
O	N—R'	O, N—R'	OH, N—R'	—	H, O	89, 90
N—OH	N—OH	N—H	NH ₂ , OH	—	NHCNHSO ₂ C ₆ H ₄ R'	87
O	CHOH	O	CH ₃	—	—	91

личества диметиленового производного (XXVII). Окисление олефина (XXVII) перманганатом калия с последующей обработкой тетраацетатом свинца дает с выходом 13% трикетон (XXVIII), который превращается в оксаадамантан (XXIX).



Авторы пришли к выводу, что подвижная декаметиленовая цепь не только не мешает образованию оксаадамантановой системы, а наоборот, способствует этому, так как должна благоприятствовать конформации двойного кресла в конформационном равновесии бицикло[3,3,1]нонановой системы⁹⁴.

3. Конденсация без участия кратных связей и гетероатомов

Для исходных бицикло[3,3,1]нонановых производных, не имеющих кратных связей и гетероатомов, участвующих в образовании трициклической системы, реакция циклизации в адамантановую структуру представлена на схеме 6.

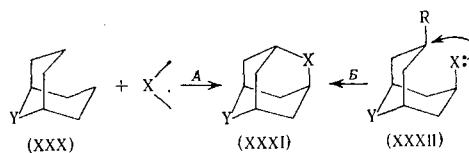
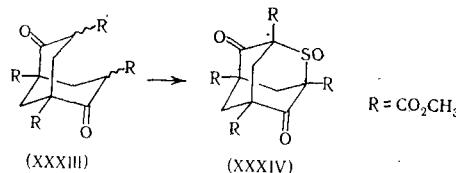
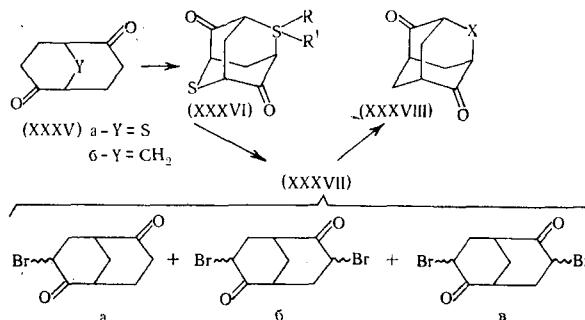


Схема 6

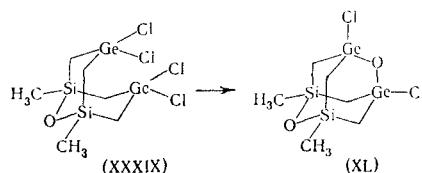
Эта схема (путь A) осуществляется при взаимодействии так называемого «эфира Меервейна» (XXXIII) с тионилхлоридом⁶². При этом с выходом 71% получается 2-тиаадамантановая система (XXXIV).



Аналогичная трициклическая система (XXXVI), $(RR')=CH_2$; $R=CH_3$, $R'=OH$, OAc , была получена реакцией дикетона (XXXVa) с уксусным ангидридом в сильнокислой среде⁹⁵. Дикетон (XXXVb) при бромировании пиридингидробромидпербромидом дает смесьmono- и дибромидов (XXXVIIa — в)⁹⁸. Из этой смеси бромидов при действии аммиака в абсолютном диоксане получен 2-азаадамантандион-4,8 (XXXVIII, $X=NH$).

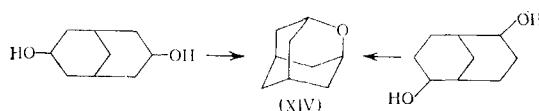


Замена аммиака на метиламин приводит к N-метилпроизводному 2-азаадаманта (XXXVIII), $X=N-CH_3$. Восстановление дибромида (XXXVIIb) боргидридом натрия в водно-спиртовых растворах приводит к 2-оксаадамантандиолу-4,8, а в присутствии каталитических количеств щелочи — к оксаадаманту (XXXVIII), $X=O$ ⁹⁷. Гетероадамантан (XL), содержащий O, Si и Ge, был получен тем же путем A обработкой водой хлоргермана (XXXIX)⁹⁸.

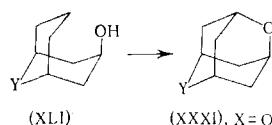


Примером конденсаций бициклических соединений по типу B может служить образование монооксаадаманта (XIV) из бицикло[3.3.1]нонандиола-3,7 под действием концентрированной серной кислоты^{83, 84}. 2-Оксаадамантан может быть получен тем же путем из легко доступного

бицикло[3,3,1]нонандиола-2,6^{99, 100}. Очевидно, что образование 2-оксаадамантана в последнем случае требует протекания серии гидридных сдвигов.

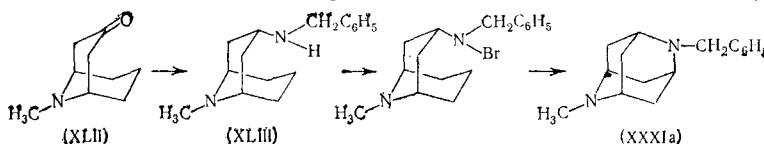


Обработка эндо-спирта (XLI), $Y=CH_2$, тетраацетатом свинца в кипящем бензоле или окисление его смесью иода и окиси ртути в четыреххлористом углероде дают оксаадамантан (XIV)¹⁰¹ с выходами 89 и 60% соответственно. Экзо-изомер (XLI), $Y=CH_2$, неактивен к тетраацетату свинца, и основным продуктом окисления его окисью ртути был соответствующий кетон.



Аналогичным методом был получен 2-фосфа-6-окса-(XXXI), $X=O$, $Y=P-C_6H_{11}$, $P-CH_2Ph$, $P-PhCH_2$ ¹⁰², и 2-аза-6-оксаадамантановый (XXXI), $X=O$, $Y=N-COCH_3$ ¹⁰³, скелет. Попытки получения окса-азаадамантановой системы замыканием бензиламинопроизводного (XLI), $Y=N-CH_2Ph$, были безуспешны, а кипячение ацетаминопроизводного (XLI), $Y=N-CH_3CO$, в бензоле в присутствии тетраацетата свинца гладко приводит к 2-аза-6-оксаадамантану (XXXI), $X=O$, $Y=N-COCH_3$. Эта же гетероадамантановая система (XXXI), $X=O$, $Y=N-CH_3$, была получена с 85%-ным выходом кислотным замыканием N-метил-7-этокси-3 α -гранатанола (XXXII), $X=OH$, $Y=N-CH_3$, $R=OC_2H_5$, бромистоводородной кислотой¹⁰⁴.

В 1973 г. к синтезу 2,6-диазаадамантановой системы впервые была применена реакция Гофмана — Лефлера¹⁰⁵. Восстановительное аминирование кетона (XLII) в присутствии бензиламина приводит к амину (XLIII), который последовательным бромированием и циклизацией в серной кислоте замыкается в производное диазаадамантана (XXXIa).



4. Конденсации, включающие гетероатомы бицикло[3,3,1]нонана

Этот тип реакций используется для синтеза моно- и дигетероадамантанов с гетероатомами в положениях 1 и 3 и схематически может быть представлен в виде

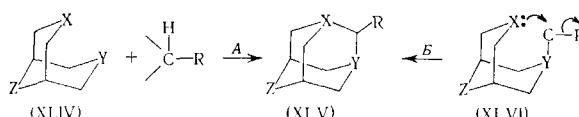
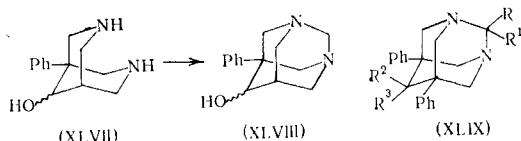


Схема 7

Наиболее характерно использование этого типа реакций при синтезе диазаадамантановых систем (путь A). Простейшим случаем является конденсация 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (биспидина, (XLIV), $X=Y=NH$, $Z=CH_2$) с формальдегидом. Поэтому проблема синтеза диазаадамантанов сводится, в сущности, к проблеме синтеза биспидина и ему подобных структур. Аналогично, конденсация биспидинола (XLVII) с параформом в спирте дает 1,3-диазаадамантанол (XLVIII)¹⁰⁶.



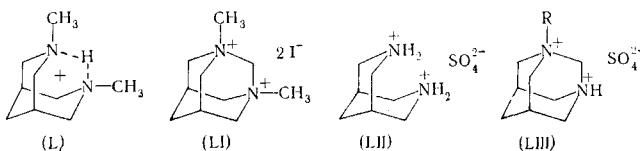
При обработке 1,5-дифенилбиспидин-9-ола и -9-она соответствующими альдегидами или кетонами был получен целый ряд биологически активных 2-замещенных диазаадамантанов типа (XLIX)¹⁰⁷, представленных в табл. 3.

ТАБЛИЦА 3

1,3-диазаадамантаны (XLIX), полученные конденсацией биспидиновых производных с формальдегидом¹⁰⁷

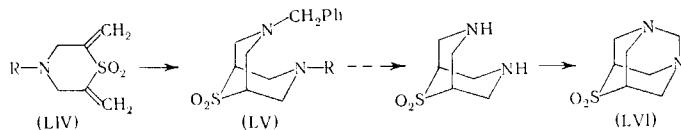
R ²	R ³	R	R ¹
R ² R ³)=O	OH	H, Me, Et	Me, Et, Pr, <i>изо</i> -Pr, Ph, <i>n</i> -MeOC ₆ H ₄ , 2-фурил Me, Et, Pr, <i>изо</i> -Pr, Ph, <i>n</i> -MeOC ₆ H ₄ , 2-фурил, 4,3- ¹ HO(MeO)C ₆ H ₃

Для N,N'-диметилбиспидинов была установлена конформация упакованного двойного кресла¹⁰⁸. Это способствует образованию внутримолекулярных водородных связей в солях биспидиновых производных (например, перхлоратов), что приводит к адамантаноподобной структуре (L). При обработке N,N'-диметилбиспидина иодистым метиленом был получен с высоким выходом диазадамантан (LI)¹⁰⁹.

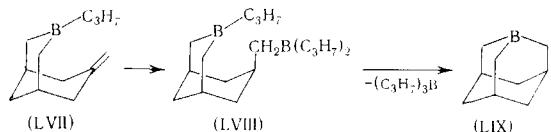


Продукты аналогичного строения (LIII), $R=H, CH_3$, получаются также при обработке соли биспидина (LII) формальдегидом и муравьиной кислотой¹¹⁰. Исходя из диаллиламина, через промежуточное образование 9-оксабиспидина (XLIV), $X=Y=NH, Z=O$, был синтезирован 1,3-диаза-6-оксаадамантан (XLV), $X=Y=N, Z=O, R=H$ ¹¹¹. Диаллиламид бензолсульфокислоты, взаимодействуя с ацетатом ртути, образует морфолиновую систему, которая при действии амиака дает 9-оксабиспидин. Конденсация последнего с параформом приводит к диазаоксаадамантану (XLV), $X=Y=N, Z=O, R=H$. Аналогичной последовательностью реакций была синтезирована система 6-тиа-1,3-диазаадамантана¹¹². При реакции двуххлористой серы с N-бензолсульфонилдиаллиламином происходит циклизация в тиоморфолиновую систему (LIV). Подобные реакции замыкания цикла были описаны ранее¹¹³. Последующее взаимодействие с бензиламином приводит к циклизации тиоморфолиновой системы в тиобиспидиновую (LV), которая в несколько стадий с после-

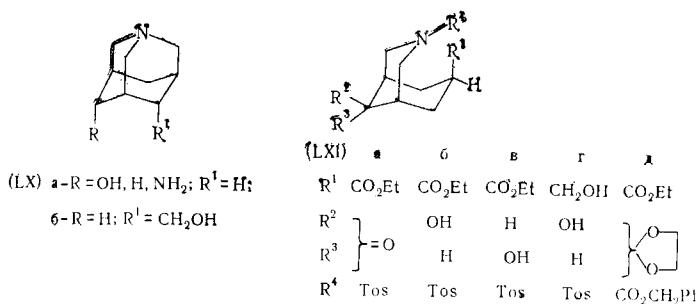
дующей конденсацией с формальдегидом превращается в 6-тиа-1,3-дизамещенный 1-азаадамантан (LVI):



Основной возможностью для синтеза 1-гетероадамантановых систем является путь *Б* (схема 7). Удобными исходными для этого пути синтеза служат бициклоноановые производные (XLVI), замещенные в положениях 3 (у гетероатома) и 7 бициклоноановой молекулы. Примером такого рода конденсации служит синтез 1-бораадамантанов. Гидроборирование 3-пропил-7-метилен-3-борабицикло[3.3.1]нонана (LVII) тетра-*n*-пропилдигидораном приводит к соединению (LVIII), циклизация которого с отщеплением 3-пропилборана дает 1-бораадамантан (LIX) ^{114, 115}. При взаимодействии (LVIII) с пиридином образуется пиридинат 1-бораадамантана ¹¹⁶. Отметим, что бораадамантан по своей геометрии должен моделировать структуру 1-адамантильного иона карбония



Исходным для синтеза азаадамантана (LXa) служит 3-азабициклоноановое производное (LXI), синтезированное конденсацией этил- α -бромметакрилата или его предшественника β, β' -дигидроизобутират с енамином N-толуолсульфонилпиперидона-4 ¹¹⁷ или других N-замещенных пиперидонов-4 ^{118, 119}. Восстановление кетоэфира (LXIa) алюмогидридом лития дает диол (LXIf), который гладко претерпевает детозилирование под действием смеси соляной и уксусной кислот, давая 4-окси-1-азаадамантан (LX), R=OH. Каталитический гидрогенолиз легко доступного этиленацетала (LXIId) дает с высоким выходом 2,6-дизамещенный 1-азаадамантан ¹¹⁸.



IV. КОНДЕНСАЦИЯ И ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ *цис-цис-1,3,5-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕКСАНОВ*

Общая схема синтеза 2,4,10-тригетероадамантанов заключается в конденсации 1,3,5-*цис-цис*-тризамещенных циклогексанов с какими-либо соединениями, содержащими фрагмент Y, способный к конденсации сразу с тремя функциональными группами с образованием одинарных связей

зей по схеме 8 (путь *A*):

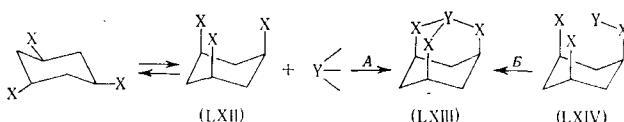
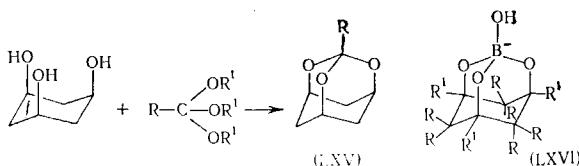


Схема 3

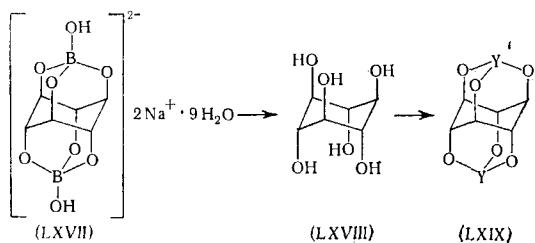
Можно предложить вариант такой общей схемы, когда трехвалентная компонента уже связана с одной из функциональных групп, как показано на схеме 8 (путь *Б*). Возможно, что при синтезе тригетероадамантанов по пути *А* стадия *Б* включается как промежуточная и эти варианты неразличимы. Однако методически целесообразно выделить путь *Б*, так как он пригоден также и для синтеза 2,4-дигетероадамантанов.

Впервые этот тип конденсации был использован при синтезе 2,4,10-триоксаадамантановой системы (LXIII), $X=O$, $Y=CH$ ¹²⁰. Синтез заключался в этерификации *цикло*-флороглюцита *ортого*-эфирами по схеме:



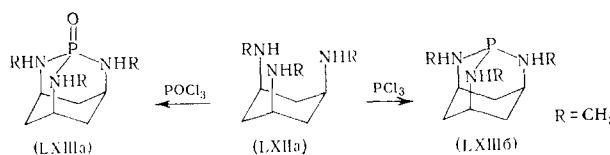
Цис-флороглюцит оказался очень доступным исходным соединением и часто использовался в аналогичных синтезах^{30, 31, 121-124}. Отметим, например, что при конденсации его с тетраэтиловым эфиром *ортого*-малновой кислоты в присутствии треххлористого бора был получен 3-этокси-карбометил-2,4,10-триоксаадамантан (LXV), $R = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$. По аналогичной схеме, используя различные конденсирующие агенты, получили целый ряд тризамещенных триоксаадамантанов (LXV)^{30, 31}.

Этот тип конденсации хорошо применим для синтеза 1-гетеропроизводных 2,4,10-триоксаадаманта. В частности, *цис-цис*-циклогексан-1,3,5-триолы образуют с метаборатом натрия устойчивые комплексы типа (XVLII)¹²¹. Очевидно, этот тип конденсации аналогичен широко известной реакции образования боратных комплексов в ряду углеводов и полиоксисоединений¹²⁵. Интересно, что *транс*-гексаоксциклогексан (сциллит, (LXVIII)) образует боратный комплекс, давая диадамантановую структуру (LXVII). Эта реакция используется для выделения сциллита из природных источников. С триэтил-*орто*-формиатом в ДМСО сциллит образует полимерное промежуточное соединение, которое пиролизом может быть превращено в гексаоксдиадамантан (LXIX), $Y=CH$ с выходом 15 %. Реакция (LXYIII) с trimетилфосфитом в ДМСО или гексаметилфосфорамиде дала диадамантан (LXIX), $V=P^{126}$.

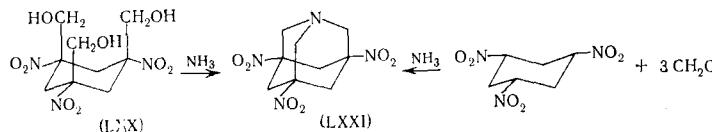


В качестве реагента может быть также использован trimетилфосфат, при взаимодействии которого с фтороглюцитом получают 1-фосфа-2,4,10-триоксаадамантан (LXIII), $X=O$, $Y=P$ ¹²². Эта же циклическая система была получена при обработке треххлористым фосфором *цикло*-изомера производных циклогексан-1,3,5-триола¹²¹. Строение соединений со структурой (LXIII), $X=O$, $Y=CH$, $P=P=O$, было изучено в ряде работ с помощью спектров ПМР¹²⁷⁻¹²⁹.

По аналогии с *цикло*-фтороглюцитом *цикло*-изомер триамина (LXII), $XR=NHSO_2C_6H_5$, $NHCH_2C_6H_5$, $NHCH_3$, при конденсации с *ортого*-формиатом в присутствии серной кислоты дал соединение с 2,4,10-триазаадамантановой структурой (LXIII), $Y=CH$, $X=N-SO_2C_6H_5$ ¹³⁰, $N=CH_2C_6H_5$, $N=CH_3$ ¹³¹. Обработка (LXII) хлорокисью фосфора или треххлористым фосфором приводит к 1-фосфа-2,8,9-триазаадамантановым структурам (LXIIIa и LXIIIb)¹³¹.



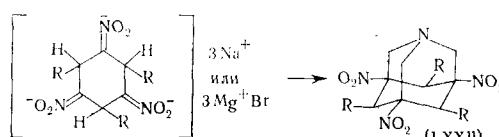
В 1972 г. было опубликовано сообщение¹³² об исследовании строения изомеров 1,3,5-триоксиметил-1,3,5-тринитроциклогексана (LXX) и синтезе 3,5,7-тринитро-1-азаадаманта (LXXI) конденсацией триола (LXX) с аммиаком в щелочной среде.



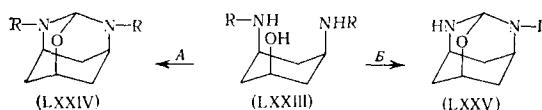
Конденсация 1,3,5-тринитроциклогексана с аммиаком и формальдегидом также привела к соединению (LXXI). 3,5,7-тринитро-1-азаадаманта (LXXI) и ряд его производных (LXXII),

$R=CH_3$, C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, $n-C_4H_9$, $CH_2CH(OH)CH_3$,

были получены восстановлением 1,3,5-тринитробензола боргидридом натрия или реактивами Гриньяра с последующей обработкой продуктов восстановления формальдегидом и хлористым аммонием.¹³³

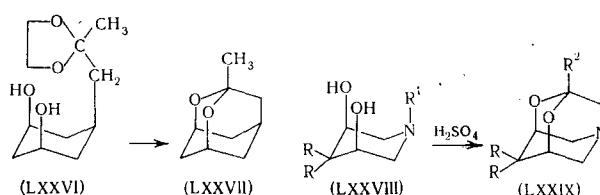


Конденсация оксиамина (LXXIII) с триэтил-*ортого*-формиатом приводит к образованию производных 2-окса-4,10-диазаадамантана (LXXIV)¹³⁴.

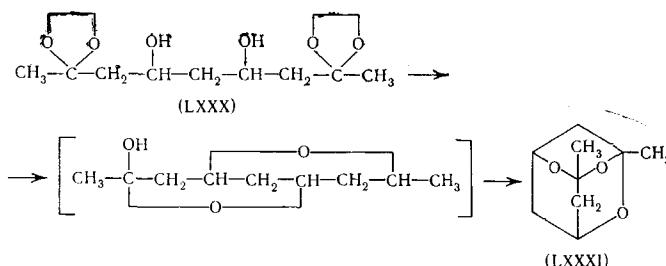


Исходное соединение (LXXXIII) интересно тем, что его N-ацилпроизводное ($R=COCH_3$) может быть превращено внутримолекулярной циклизацией в оксациазаадамантан (LXXXV) (схема 8-Б). Этую схему можно также проиллюстрировать следующим примером. Обработка этиленкетала (LXXXVI) серной кислотой приводит к 1-метил-2,6-диоксаадамантану (LXXXVII), а циклизация N-замещенного 3,5-диоксипиперидина (LXXXVIII), $R=H, CH_3$; $R^1=CH_2CH(OC_2H_5)_2, CH_2Ph$ под действием серной кислоты дает в качестве продукта реакции производные 1-аза-4,9-диоксаадамантана (LXXXIX), $R=R^2=H$; $R=H, R^2=CH_3$; $R=CH_3, R^2=H$ ¹³⁶:

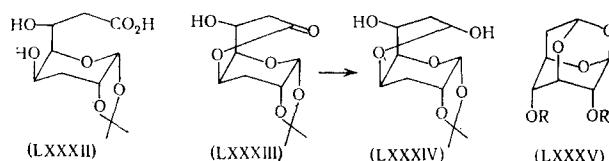
(LXXXVIII), $R=H, CH_3$; $R^1=CH_2CH(OC_2H_5)_2, CH_2Ph$ под действием серной кислоты дает в качестве продукта реакции производные 1-аза-4,9-диоксаадамантана (LXXXIX), $R=R^2=H$; $R=H, R^2=CH_3$; $R=CH_3, R^2=H$ ¹³⁶:



Гидролизом диэтиленкетала (LXXX) разбавленной минеральной кислотой с последующим отщеплением воды от невыделяемой дициклополукетальной формы получают 3,5-диметил-2,4,6-триоксаадамантан (LXXXI)¹³⁷:



2,4,6-Триоксаадамантановая система была получена также внутримолекулярной циклизацией соединения (LXXXIV)^{138, 139}. Аммонийная соль кислоты (LXXXII) при кипячении с молекулярными ситами в толуоле дает лактон (LXXXIII), полуацеталь которого (LXXXIV) при гидролизе дает 6-дезокси-*d*-глюкодеальдогептозу. Последняя на 50% существует в циклической триоксаадамантановой форме (LXXXV), $R=H$.



Подобно *d*-глюкоуроновой кислоте, 6-дезокси-*d*-глюкогептозовая кис-

лота способна к лактонизации¹⁴⁰. Полуацеталь ее лактона также образует триоксаадамантановую структуру (LXXXV), что было показано с помощью спектров ПМР^{141, 142}.

V. СИНТЕЗ ИЗ АЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Отметим прежде всего, что почти любая гетероциклическая система адамантановой структуры может быть построена из ациклических фрагментов, однако последние должны иметь как атомы, способные занять положения 1, 3, 5 и 7 адамантанового скелета, так и двухвалентные атомы, заведомо неспособные занимать узловые положения. Соотношение реагентов, вводимых в реакцию, будет зависеть от числа атомов исходных фрагментов, принимающих участие в построении адамантанового скелета. В связи с этим конденсации такого типа можно представить в виде нескольких формальных схем (схема 9):

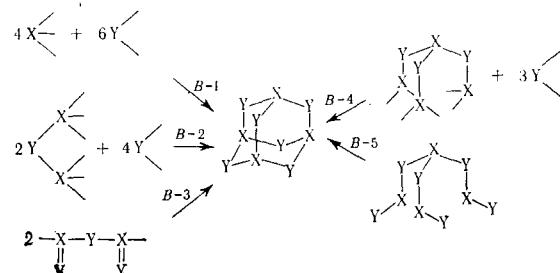
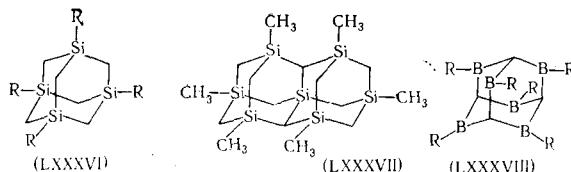


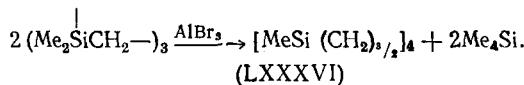
Схема 9

Простейшими исходными структурами являются аммиак и формальдегид (путь B-1). Впервые их конденсация была осуществлена в 1860 г. при получении гексаметилентетраамина (уротропин, 1,3,5,7-тетраазаадамантан)¹⁴³, которому была приписана адамантановая структура уже в 1895 г.¹⁴⁴ Методы синтеза уротропиновых соединений в настоящем обзоре не рассматриваются, так как химия уротропина является самостоятельной областью.

Схема B-2 часто осуществляется в синтезе силаадамантанов путем пиролиза простых галоген- и карбосиланов. Так, при пиролизе тетраметилсилана при 650° из сложной смеси продуктов реакции был выделен тетраметилтетрасилаадамантан (LXXXVI), R=Me¹⁴⁵⁻¹⁴⁹.



Кроме того, хроматографией было выделено соединение (LXXXVII)^{148, 150}, структура которого доказана спектрами ПМР. Выход тетрасилаадамантанового производного (LXXXVI), R=Me, значительно повышен (иногда до 80%), когда в реакцию вводили 1,3,5-гексаметил-1,3,5-трисилациклогексан¹⁵¹:

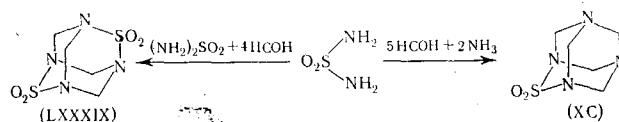


Пиролиз триметилхлорсилана при 700° приводит к смеси — от полностью хлорированных (LXXXVI), R=Cl, до полностью метилированных

(LXXXVI), R=Me, силаадамантов, разделяемых хроматографическим путем^{149, 152}. Тетрахлорпроизводное (LXXXVI) было также получено из триметилхлорсилана и тетрахлорсилана в присутствии хлористого алюминия при 500°, но с очень низкими выходами¹⁵³. Взаимодействие карбосиланов, содержащих группы Si—Cl, с ZnCl₂ в органических растворителях приводит к циклическим фторированным карбосиланам (LXXXVI), R=F, в которых при фотохимическом хлорировании все атомы водорода могут быть заменены на хлор¹⁵⁴. Аналогичными реакциями были получены бораадаманты со структурой типа (LXXXVIII), R=Me, при пиролизе триметилбора при 450°¹⁵⁵.

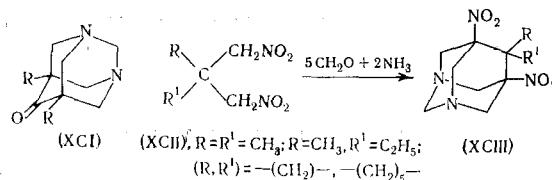
Таким образом, путь B-2 очень удобен для синтеза различных тетра-силаадамантов со структурой типа (LXXXVI), R=Cl, Br, Me, а также, возможно, структур с такими гетероатомами, как Ge, Sn, если в качестве исходных соединений использовать структуры, содержащие фрагменты SiCH₂, CH₂Si, Si₃CH, GeCH₂, SnCH₂ и т. д.

Тип конденсации B-3 можно проиллюстрировать синтезом тетраметилентетраминдисульфона (LXXXIX) при реакции сульфамида и формальдегида в соотношении 2:4¹⁵⁶. Следует отметить, что циклический дисульфон (LXXXIX) сверхтоксичен, и по своему действию на центральную нервную систему в 5 раз более активен, чем стрихнин¹⁵⁷.



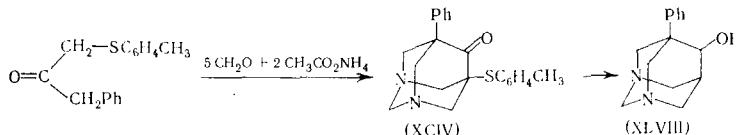
Синтез сульфона (Xc) является своего рода комбинацией путей B-1 и B-2 в одной реакции. Конденсация сульфамида, формальдегида и аммиака осуществляется в кислой среде, и с выходом 90% приводит к сульфону (Xc)¹⁵⁸. Этот тип конденсации ациклических фрагментов, участвующих в построении адамантановой молекулы, представляет видоизмененную конденсацию Манниха. Схема реакций конденсации на первых стадиях может включать образование моно- и бициклических структур. Хотя в конденсации Манниха моно- и бициклические промежуточные соединения в зависимости от условий проведения реакции могут быть выделены как основные продукты, тем не менее синтез гетероадамантановых структур проводится сбычно без выделения промежуточных соединений. Поэтому мы рассматриваем этот тип конденсации как самостоятельный, принимая во внимание реальные исходные структурные единицы.

Конденсация диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты в присутствии уксуснокислого аммония¹⁵⁹ приводит к диазаадамантану (XC1), R=CO₂C₂H₅. Реакция Манниха, использующая в качестве исходных соединений дibenзилкетон и ацетат аммония или дibenзилкетон, алкиламиноацетат и ацетат аммония, наряду с некоторым количеством бициклических продуктов приводит к диазаадамантану (XC1), R=Ph¹⁶⁰.

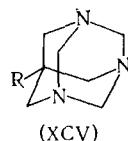


Одним из наиболее простых и удобных методов синтеза производных 1,3-диазаадаманта является аминометилирование соединений, содер-

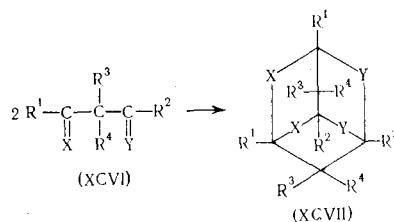
жащих две активные метиленовые группы, формальдегидом и аммониевыми солями слабых кислот. Так, 2,2-диалкилзамещенные 1,3-динитропропаны (ХСII) конденсацией с формальдегидом и ацетатом аммония в присутствии карбоната аммония образуют замещенные 1,3-диазаадамантаны (ХСIII)¹⁶¹. Аналогичной реакцией толилтиофенилацетон превращается в диазаадамантан (ХСIV), легко восстанавливаемый никелем Ренея в соединение (XLVIII)¹⁰⁵.



При синтезе замещенного 1,3,5-триазаадамантана (ХСV), R=NO₂, NH₂ исходными структурными соединениями были нитрометан, параформ и ацетат аммония¹⁶².

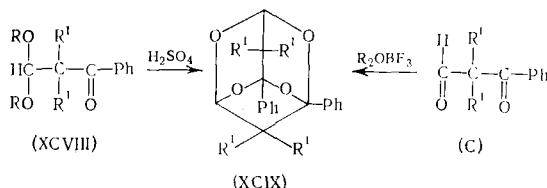


Большие возможности для синтеза полигетероадамантанов предоставляют конденсации β -дикарбонильных соединений и их тиоаналогов. Схематически этот тип реакций может быть представлен следующим образом:



В зависимости от X и Y «димеризацией» исходных дикарбонильных соединений или конденсацией с другими β -дикарбонильными соединениями может быть синтезирован ряд гетероадамантановых структур.

В 1959 г. был описан синтез α -формилизобутирофенона (ХСVII), X=Y=O, R¹=Ph, R²=H, R³=R⁴=Me¹⁶³ из ацетала (ХСVIII), R=C₂H₅, R¹=CH₃. Позднее было установлено¹⁶⁴, что соединение, которому ранее неправильно было приписано строение α -формилизобутирофенона, является димером этого альдегида. На основании спектральных данных для него предложена тетраоксаадамантановая структура (ХСIX), R¹=Me. Оказалось, что димер (ХСIX) с почти количественным выходом получается при обработке ацетала (ХСVIII) 80%-ной серной кислотой.



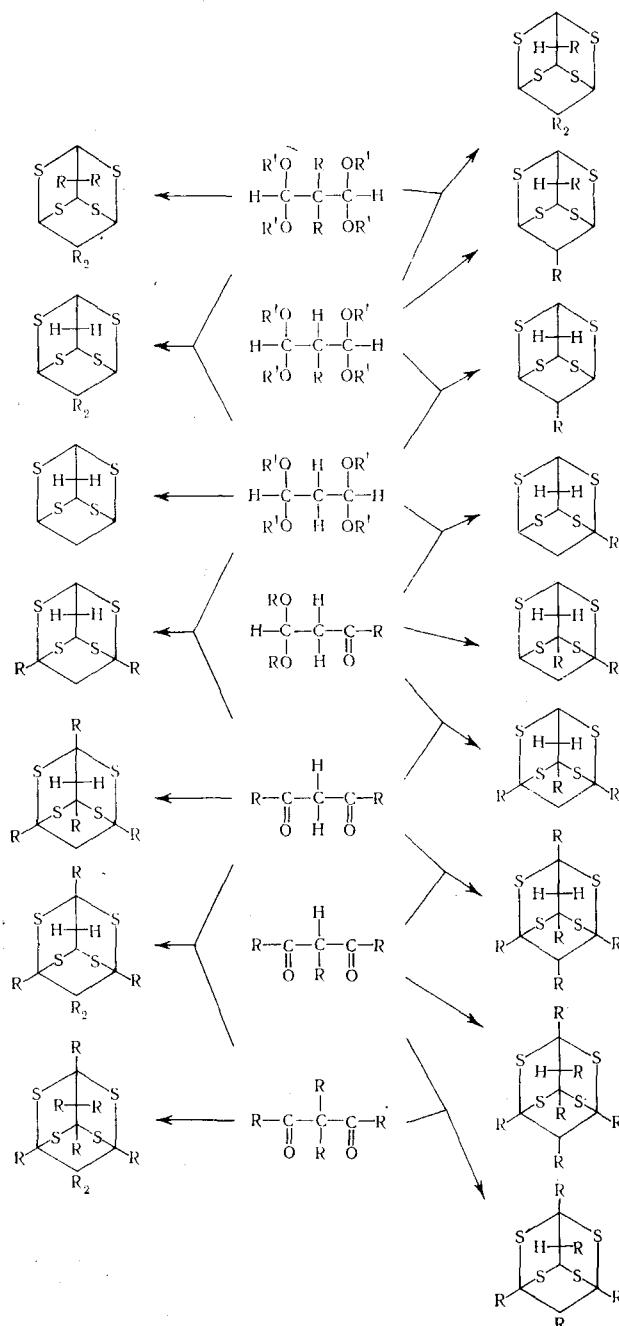
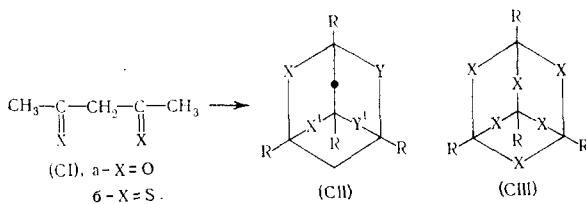
Синтез 2,4,6,8-тетратиаадамантовых производных¹⁶⁶

Схема 10

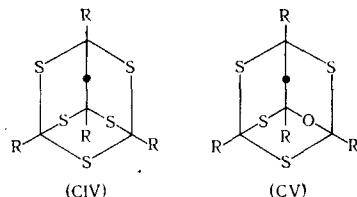
=Me¹⁶⁸. В 1969 г. впервые был получен селеновый аналог (CII), X=Y==X¹=Y¹=Se¹⁶⁹ пропусканием селеноводорода через раствор 2,4-пентандиона в ледяной уксусной кислоте в присутствии хлористого цинка. Из смеси продуктов реакции, кроме того, был выделен гексаселенаадамантан (CIII), X=Se.

Димеризация некоторых β -дикарбонильных соединений в присутствии эфирата трехфтористого бора или хлористого цинка в ледяной уксусной кислоте приводит лишь к незначительным выходам тетра- и пентаметильных производных тетраоксаадаманта, структуры которых были идентифицированы лишь на основании данных масс-спектрометрии. В противоположность этому димеризация кетоальдегида (C) почти количественно приводила к тетраоксаадамантану (XCIX)¹⁶⁵. Подобная димеризация характерна и для тиоаналогов¹⁶⁶. Нагляднее всего о всех возможных вариантах синтезов полигетиаадамантанов говорит приведенная в работе¹⁶⁶ схема 10, которую мы здесь воспроизводим.

В сильнокислой среде в присутствии сероводорода β -дикетоны, и в частности 2,4-пентандион (CIa), дают производные тетратиаадаманта (CII), X=Y==X¹=Y¹=S и егоmono- (X=Y=O), ди- (X=Y=O) и три- (X=Y=Y¹=O) оксааналогов (CII), R=Me¹⁶⁷. Для дитиоацетилацетона (CIb) основным продуктом реакции был тетратиаадамантан (CII), X=Y==X¹=Y¹=S, R=

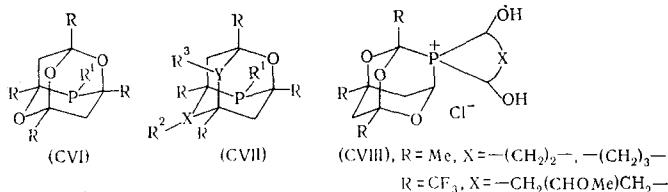


В качестве удобного заменителя сероводорода при синтезе тиаоксатиаадамантанов были использованы тиокарбоновые кислоты и их соли. Впервые реакция β -дикарбонильных соединений с тиоуксусной кислотой была проведена Брендстремом¹⁷⁰. Кроме тетратиаадамантана (CII), он получил два вещества, которые без доказательства рассматривались как его оксааналоги ((CII), $\text{X}=\text{O}$ и $\text{X}=\text{Y}=\text{O}$). Эта же реакция β -дикарбонильных соединений (XCVI), где $\text{X}=\text{Y}=\text{O}$, $\text{X}=\text{Y}=\text{S}$, $\text{X}=\text{O}$, $\text{Y}=\text{S}$, с тиоуксусной кислотой в присутствии хлористого цинка привела к синтезу тетра- (XCVII), пента- (CIV) и гекса- (CIII) тиаадамантанов ($\text{X}=\text{S}$) в соотношениях, определяемых молярным соотношением взятых реагентов. Одновременно образуются моно-, ди- и триоксааналоги соединения (CII), а также оксатетраадамантан (CV), $\text{R}=\text{Me}$ ¹⁷¹.



Таким образом, β -дикарбонильные соединения реагируют с сероводородом или тиокарбоновыми кислотами, давая изомерную смесь тиа- и оксатиаадамантанов^{2, 170}, которые могут быть разделены с помощью препаративной ГЖХ и идентифицированы с помощью масс-спектрометрии^{166, 172-174}.

Используя фосфин или первичные фосфины вместо сероводорода, в подобной реакции можно получить фосфорные аналоги, имеющие структуру типа (CII), $\text{X}=\text{Y}=\text{Y}'=\text{O}$, $\text{X}'=\text{P}$ ¹⁷⁵, а также ряд тетраалкилзамещенных 2,6,9-триокса-10-фосфаадамантанов (CVI)¹⁷⁶. Варьируя количества взятых в реакцию фосфина или первичного фосфина с алкил- β -дикетоном, можно получить ряд соединений со структурой типа (CVII),

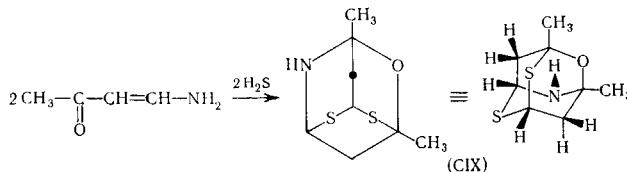


где X и Y могут быть кислород или фосфор¹⁷⁷. Так, если два эквивалента β -дикетона реагируют с одним эквивалентом фосфина, то получают соединение (CVII), где $\text{X}=\text{Y}=\text{O}$; с двумя эквивалентами фосфина получено оксафосфапроизводное (CVII), $\text{X}=\text{P}$, $\text{Y}=\text{O}$; с тремя эквивалентами фосфина — фосфапроизводное (CVII), $\text{X}=\text{Y}=\text{P}$. Полученные таким путем соединения представлены в табл. 4.

ТАБЛИЦА 4
Гетероадамантаны со структурой типа (CVII¹⁷⁷)

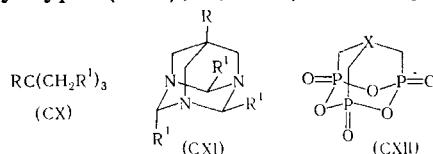
X	Y	R	R ¹	R ²	R ³
O	O	Me	H, изо-Ви, октил, Pr	—	—
O	O	трифторметил	R ¹ -R ² - <i>триис</i> (2-гидроксиэтил)	—	—
O	O	Pr	додецил	—	—
O	O	3,7-диметил-1,5-диэтил	бензил	—	—
O	O	Bu	(2-карбоксиэтил)	—	—
P	O	Me, Et	R ¹ -R ² - <i>бис</i> (2-цианоэтил), аллил, циклогексил, <i>бис</i> (<i>n</i> -хлорфенил)	—	—
P	P	Me	Ph	Ph	Ph
P	P	трифторметил	R ¹ -R ² - <i>триис</i> (2-гидроксиэтил)	H	H

Использование в реакции конденсации вторичных фосфинов и альдегидов (например, глутарового) приводит к структурам типа (CVI), (CVII) и (CVIII)¹⁷⁸. Реакция α -аминовинилкетона с сероводородом приводит к полигетероадамантану (CIX)¹⁷⁹, положение N, O и S в котором устанавливали спектральными методами.



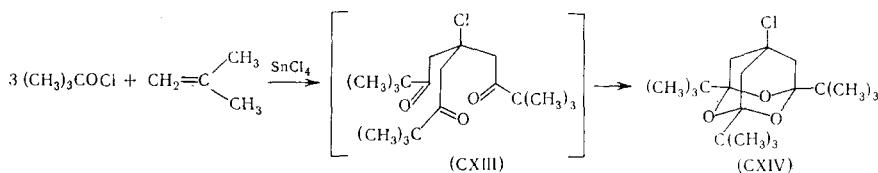
Синтетические схемы для получения гетероадамантанов по пути B-4 основаны на использовании в качестве исходных соединений трифункциональных производных, имеющих в структуре как атомы, способные занимать узловые положения, так и атомы, занимающие 2, 4 и другие аналогичные положения адамантанового скелета. Таким образом, уже в исходном фрагменте имеется 7 атомов для построения адамантанового скелета. Недостающие три звена вводятся путем конденсации или внутримолекулярной циклизации за счет имеющихся в исходной молекуле заместителей (см. схему 9, путь B-5).

В 1967 г.¹⁸⁰ для продукта конденсации *три*(аминометил)метана (CX), R=CH₃, R¹=NH₂ с пиперидин-2-альдегидом была доказана триазадамантановая структура (CXI), R=Me, R¹=2-C₅H₄N.



С помощью спектров ПМР было показано, что две пиридильные группы в соединении (CXI) находятся в экваториальных и одна в аксиальном положениях. Ряд монозамещенных производных (CXI) с заместителями R=H; R¹=NO₂, NH₂, HNOH, N(CH₃)₂, HNCOCH₃, HNCOPh, HNCH₂C(NO₂)(CH₃)₂¹⁸¹ был получен из *три*(оксиметил)нитрометана (CX), R=NO₂, R¹=OH, амиака и формальдегида. Фосфоаксаадамантановые производные типа (CXII), X=N, P=O образуются при внутримолекулярной дегидратации нитрилотриметиленфосфоновой (N(CH₂PO₃H₂)₃) или OP(CH₂PO₃H₂)₃ кислот уксусным ангидридом¹⁸².

В 1972 г. был найден новый тип триацетилирования в реакции пивалоилгалогенов с изобутиленом¹⁸³. Проведение этой реакции в присутствии четыреххлористого олова дает триоксаадамантановое производное (CXIV), образование которого идет, вероятно, через трикетон (CXIII). Последний, по-видимому, неустойчив и спонтанно превращается в (CXIV):



Как видно из приведенного материала, пути синтеза гетероадамантанов из ациклических соединений очень разнообразны и многочисленны и представляют большое поле деятельности в области синтеза различных гетероаналогов адамантана.

VI. СИНТЕЗ ТРАНСФОРМАЦИЕЙ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ СТРУКТУР

До настоящего времени в литературе имеется немного примеров образования гетероадамантановых соединений в результате трансформации скелета других поликлинических молекул. Однако использование этого метода представляется достаточно перспективным, если учесть значительные успехи в синтезе самых разнообразных поликлинических и каркасных структур. Один из методов синтеза формально напоминает реакцию Юрьева¹⁸⁴ (схема 11)

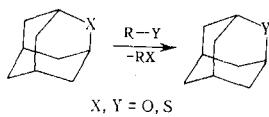
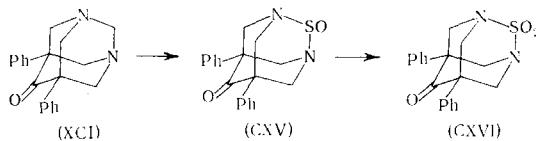


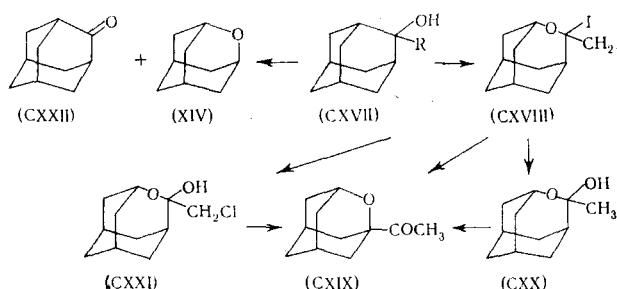
Схема 11

Реакции, приводящие к замене гетероатома в циклах, известны и для бицикло[3,3,1]нонановых систем¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. Примером такого рода реакций в ряду адамантановых структур является образование диазатиаадаманта (CXV) из диазаадаманта (XCI)¹⁸⁸ обработкой последнего в безводном пиридине SOCl₂:

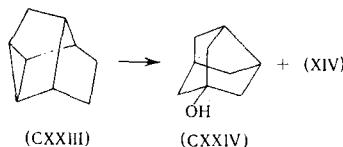


В 1971 г. был обнаружен новый путь синтеза 2-оксаадамантановой системы из производных 2-замещенных адамантанолов¹⁸⁹. При обработке 2-метиладамантанола-2 (CXVII), R=Me тетраацетатом свинца в присутствии иода было получено оксагомоадамантановое производное (CXVIII). Диодоэфир (CXVIII) легко разлагается разбавленной соляной кислотой в диметилформамиде, давая оксаадамантановое производное (CXIX). Кетон (CXIX) был также получен из обоих гомоадамантанов (CXX) и (CXXI) действием иода в присутствии хлористого водорода в диметилформамиде. Обработка адамантанола (CXVII), R=H, смесью желтой или красной окиси ртути и иода при нагревании и облучении приводит к смеси незамещенного 2-оксаадамантана (XIV) и адамантанола (CXVII).

мантанона (СХХII)¹⁹⁰. Соотношение полученных продуктов реакции зависит от молярных соотношений адамантанола, окиси ртути и иода, а также от температуры реакции.



Незамещенный оксаадамантан (XIV) был также получен с небольшим выходом (10%) в реакции дельтациклоана (CXXIII) с концентрированной серной кислотой. Основным продуктом реакции в зависимости от условий является 1- (CXXIV) или 2-норадамантанол¹⁹¹:



За время подготовки рукописи к печати и пребывания статьи в редакции в литературе появился ряд работ по синтезу¹⁹²⁻²⁰¹, изучению свойств²⁰²⁻²⁰⁵ и строения²⁰⁶⁻²⁰⁷ гетероадамантанов, имеющих от одного до пяти гетероатомов в адамантановой структуре.

ЛИТЕРАТУРА

1. *H. Stetter*, Angew. Chem., 66, 217 (1954).
 2. *A. Fredga*, Svensk. kern. Tidskr., 72, 151 (1960); C. A., 54, 16464 (1960).
 3. *S. Landa*, Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 31, 123 (1962).
 4. *H. Stetter*, Angew. Chem., 74, 361 (1962).
 5. *R. C. Fort, P. von R. Schleyer*, Chem. Rev., 64, 277 (1964).
 6. *R. C. Bingham, P. von R. Schleyer*, Fortschr. Chem. Forsch., 18, 1 (1971).
 7. *Б. М. Михайлов, Л. С. Поваров*, ЖВХО, 12, 77 (1967).
 8. *G. Gelbard*, Ann. Chim., 4, 331 (1969).
 9. *D. L. Coffen, M. L. Lee*, J. Org. Chem., 35, 2077 (1970).
 10. *G. D. Homer, L. H. Sommer*, Chem. Commun., 1972, 1249.
 11. *T. Sasaki, S. Eguchi, T. Kiriyama, Y. Sakito*, J. Org. Chem., 38, 1648 (1973).
 12. *G. D. Homer, L. H. Sommer*, J. Organomet. Chem., 49, C13 (1973).
 13. *H. Yoshida, G. Sen, B. S. Thyagarajan*, J. Heterocyclic Chem., 10, 279 (1973).
 14. *F. Ramirez, Y. Ugi, F. Lin, S. Pfohl, P. Hoffman, D. Marquarding*, Tetrahedron, 30, 371 (1974).
 15. *Б. М. Лерман, З. Я. Арефьевева, Г. А. Толстиков*, Тезисы докладов Украинской респ. конф. «Химия и перспективы применения углеводородов ряда адамантана и родственных соединений», Киев, 1974, стр. 83.
 16. *W. N. Speckamp, J. Dijkink, A. W. J. D. Dekkers*, Tetrahedron Letters, 1974, 1853.
 17. *W. N. Speckamp, A. W. J. D. Dekkers*, Там же, 1974, 1857.
 18. *M.-O. Helblob, K. Olsson*, Ark. kemi, 32, 309 (1971).
 19. *G. Snatzke, B. Wolfram*, Tetrahedron, 28, 655 (1972).
 20. *W. Schmidt*, Там же, 29, 2129 (1973).
 21. *A. W. J. D. Dekkers, J. W. Verhoeven, W. N. Speckamp*, Там же, 29, 1691 (1973).
 22. *B. E. Maryanoff, R. O. Hutchins*, J. Org. Chem., 37, 3475 (1973).
 23. *Я. М. Слободин, С. Г. Розенберг*, Химия и технология топлив и масел, 10, 41 (1965).
 24. Англ. пат. 999233 (1965); С. А., 64, 14319 (1966).
 25. Пат. США 3301854 (1967); С. А., 67, 21936 (1967).
 26. Англ. пат. 1012823 (1965); С. А., 68, 115637 (1968).
 27. *S. Chiavarelli, L. V. Fennoy, G. Sittiny, L. De Baran*, J. Mel. Pharm. Chem., 5, 1293 (1962).

28. *I. Setnikar, W. Murmann, M. I. Magistretti*, Arch. Intern. Pharmacodyn., **138**, 364 (1962).
29. *G. Chen*, Proc. Soc. Exptl Biol. Med., **112**, 611 (1963).
30. *F. Bohlmann, W. Sucrow*, Chem. Ber., **97**, 1846 (1964).
31. *F. Bohlmann, W. Sucrow*, Там же, **97**, 1839 (1964).
32. *R. B. Woodward, I. Z. Gougoutas*, J. Amer. Chem. Soc., **86**, 5030 (1964).
33. *T. Goto, I. Kishi, S. Tanahashi, I. Hirata*, Tetrahedron, **21**, 2059 (1965).
34. *B. Виткон*, ЖВХО, **11**, 237 (1966).
35. Neth. Appl. Pat., 6607597 (1966); C. A., **67**, 21834 (1967).
36. Пат. ФРГ 1802641 (1969); C. A., **71**, 116556 (1969).
37. Пат. ФРГ 1802640 (1969); C. A., **71**, 124257 (1969).
38. *I. Kishi, F. Nakatsubo, M. Aratani, T. Goto, S. Inoue, H. Kakoi, S. Sugiura*, Tetrahedron Letters, **1970**, 5127.
39. *I. Kishi, F. Nakatsubo, M. Aratani, T. Goto, S. Inoue, H. Kakoi*, Там же, **1970**, 5129.
40. *I. Kishi, M. Aratani, H. Tanino, T. Fukuyama, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Kakoi, S. Sugiura*, Third International Congress of Heterocyclic chemistry, The Tohoku University, Sendey Japan, **1971**, 49.
41. А. Ф. Фролов, Г. И. Даниленко, Ю. В. Шираи, См., **15**, стр. 30.
42. М. С. Кицара, Г. И. Даниленко, Ю. В. Шираи, И. Б. Подлужная, Там же, стр. 31.
43. JUPAC-1957, J. Amer. Chem. Soc., **82**, 5566 (1960).
44. *S. Landa, V. Machačec*, Coll. Czech. Chem. Commun., **5**, 1 (1933).
45. *P. von R. Schleyer*, J. Amer. Chem. Soc., **79**, 3292 (1957).
46. *G. L. Buchanan*, Topic in Carbocyclic Chemistry, Plenum Press, N. Y.—London, 1969, v. 1, p. 199.
47. *H. С. Зефиро*, С. В. Рогозина, Успехи химии, **42**, 423 (1973).
48. *A. C. Udding, H. Wynberg, I. Strating*, Tetrahedron Letters, **1968**, 5719.
49. *D. J. Raber, G. J. Kane, P. von R. Schleyer*, Tetrahedron Letters, **1970**, 4117.
50. *J. G. Korsloot, V. G. Keizer*, Там же, **1969**, 3517.
51. *T. Sasaki, S. Eguchi, T. Turu*, Chem. Commun., **1969** (D), 1285.
52. *V. L. Narayanan, L. Setescak*, J. Heterocyclic Chem., **6**, 445 (1969).
53. *V. L. Narayanan, L. Setescak*, Там же, **7**, 841 (1970).
54. *J.-H. Liu, P. Kovacic*, J. Org. Chem., **38**, 3462 (1973).
55. *Ф. Н. Степанов, Т. Н. Уточка, А. Г. Юрченко, С. Д. Исаев*, Ж. орг. химии, **10**, 59 (1974).
56. *J.-H. Liu, G. A. Gauger, P. Kovacic*, J. Org. Chem., **38**, 543 (1973).
57. *C. Ganter, K. Wicker*, Helv. Chim. Acta, **51**, 1599 (1968).
58. *H. Stetter, F. Schwartz*, Chem. Ber., **101**, 2464 (1968).
59. *H. Stetter, H.-J. Meissner, W.-D. Last*, Там же, **101**, 2889 (1968).
60. *H. Stetter, K. Heckel*, Tetrahedron Letters, **1972**, 801.
61. *H. С. Зефиро*, Н. В. Аверина, Ж. орг. химии, **5**, 190, 1991 (1969).
62. *H. Stetter, H. Held, A. Schulte-Oestrich*, Chem. Ber., **95**, 1687 (1962).
63. *H. Stetter, K. Komorowski*, Chem. Ber., **104**, 75 (1971).
64. *S. Landa, I. Iankú*, Czech. Chem. Commun., **34**, 2014 (1969).
65. *I. Iankú, S. Landa*, Там же, **37**, 2269 (1972).
66. *V. W. Dittmann, P. S.-Plassmann*, Chem. Zeitung, **1970**, 299.
67. *P. I. Blans, P. Diehl, H. Fritz, P. Schlaepfer*, Experientia, **23**, 896 (1967).
68. *F. Lautenschlaeger*, J. Org. Chem., **33**, 2627 (1968).
69. *F. Lautenschlaeger*, Там же, **34**, 4002 (1969).
70. *J. F. H. Braams, H. I. T. Bos, J. F. Arens*, Rec. trav. chim., **87**, 193 (1968).
71. *J. A. Kanters, J. B. Hulscher*, Там же, **87**, 201 (1968).
72. *H. С. Зефиро*, В. А. Тартаковский, Н. В. Аверина, Ж. орг. химии, **7**, 504 (1971).
73. *H. Stetter, K. Heckel*, Tetrahedron Letters, **1972**, 1907.
74. *H. Stetter, K. Heckel*, Chem. Ber., **106**, 339 (1973).
75. *C. Ganter, R. E. Portmann*, Chimia, **25**, 246 (1971).
76. *J. K. Stille, F. M. Sonnenberg*, Tetrahedron Letters, **1966**, 4587.
77. *Н. В. Аверина, Н. С. Зефиро*, П. П. Кадзяускас, С. В. Рогозина, Н. К. Садовая, Н. М. Солдатов, Ж. орг. химии, **10**, 1442 (1974).
78. *F. Lautenschlaeger*, J. Org. Chem., **31**, 1679 (1966).
79. *C. Ganter, R. E. Portmann*, Helv. Chim. Acta, **54**, 2069 (1971).
80. *H. Stetter, P. Tacke*, J. Gärtnер, Chem. Ber., **97**, 3480 (1964).
81. *T. Severin, M. Bohn*, Chem. Ber., **100**, 211 (1967).
82. *M. J. Strauss, S. P. B. Taylor, H. Shindo*, J. Org. Chem., **37**, 3658 (1972).
83. *H. Stetter, P. Tacke*, Angew. Chem., **74**, 354 (1962).
84. *H. Stetter, P. Tacke*, Chem. Ber., **96**, 694 (1964).
85. *H. Stetter, M. Schwarz, A. Hirschhorn*, Chem. Ber., **92**, 1629 (1959).
86. *H. Stetter, E. Rauscher*, Chem. Ber., **93**, 1161 (1960).
87. *A. R. Gagneux, R. Meier*, Tetrahedron Letters, **1969**, 1365.
88. *H. Stetter, J. Gärtnер, P. Tacke*, Chem. Ber., **99**, 1435 (1966).

89. Пат. ФРГ 1246722 (1967); С. А., 67, 108325 (1967).
90. Пат. ЮАР 6803012 (1968); С. А., 71, 30363 (1969).
91. M. A. Eakin, J. Martin, W. Parker, *Chem. Commun.*, 1967, 955.
92. I. A. McDonald, A. S. Dreiding, H.-M. Hutmacher, H. Musso, *Helv. Chim. Acta*, 56, 1385 (1973).
93. T. Mori, K. Kimoto, M. Kawanisi, H. Nozaki, *Tetrahedron Letters*, 1969, 3653.
94. W. A. C. Brown, J. Martin, G. A. Sim, *J. Chem. Soc.*, 1965, 1844.
95. P. H. McCabe, W. Routledge, *Tetrahedron Letters*, 1973, 3919.
96. G. Snatzke, H. Seidler, Там же, 1969, 5135.
97. И. В. Заварзин, Т. А. Климова, М. М. Краюшкин, С. С. Новиков, В. В. Севостьянова, см. ¹⁵, стр. 36.
98. В. Ф. Миронов, Т. К. Гар, Там же, стр. 9.
99. N. S. Zefirov, N. W. Averina, *Chem. Commun.*, 1973, 197.
100. Н. В. Аверина, Н. С. Зефиров, П. П. Кадзяускас, Н. К. Садовая, *Ж. орг. химии*, 11, 77 (1975).
101. M. Fisch, S. Smallcombe, J. C. Gramain, M. A. Kervey, J. E. Anderson, *J. Org. Chem.*, 35, 1886 (1970).
102. Y. Kashman, E. Benary, *Tetrahedron*, 28, 4091 (1973).
103. Y. Kashman, E. Benary, *J. Org. Chem.*, 37, 3778 (1972).
104. H. Stetter, R. Mehren, *Lieb. Ann.*, 709, 170 (1967).
105. R. M. Dureyre, A. Rassat, *Tetrahedron Letters*, 1973, 2699.
106. А. И. Кузнецов, П. Ф. Якушев, Б. В. Унковский, *Ж. орг. химии*, 10, 841 (1974).
107. R. Landivitory, G. Settini, F. Gatta, N. Sartori, S. Chiavarelli, *Gazz. chim. Ital.*, 97, 1294 (1967).
108. Н. С. Зефиров, *Успехи химии*, 44, 413 (1975).
109. Y. E. Douglas, T. B. Ratcliff, *J. Org. Chem.*, 33, 355 (1968).
110. E. E. Smissman, J. A. Weis, *J. Heterocyclic Chem.*, 5, 405 (1968).
111. H. Stetter, H.-J. Meissner, *Chem. Ber.*, 96, 2827 (1963).
112. H. Stetter, J. Schoeps, Там же, 103, 205 (1970).
113. F. Lautenschlaeger, *J. Org. Chem.*, 33, 2620 (1968).
114. Б. М. Михайлов, В. Н. Смирнов, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, 1973, 2165.
115. Б. М. Михайлов, В. Н. Смирнов, Там же, 1974, 1137.
116. Б. М. Михайлов, В. Н. Смирнов, Там же, 1972, 1672.
117. W. N. Spekamp, J. Dijkink, H. O. Huisman, *Chem. Commun.*, 1970, 197.
118. H. Stetter, W. Reinartz, *Chem. Ber.*, 105, 2773 (1972).
119. A. W. I. D. Dekkers, W. N. Spekamp, H. O. Huisman, *Tetrahedron Letters*, 1971, 489.
120. H. Stetter, M. Dohr, *Chem. Ber.*, 86, 790 (1953).
121. I. Dale, *J. Chem. Soc.*, 1965, 389.
122. K. D. Berlin, C. Hildebrand, J. G. Verkade, O. C. Dermer, *Chem. Ind.*, 1963, 291.
123. K. D. Berlin, C. Hildebrand, A. South, D. M. Hellwege, M. Peterson, E. A. Pier, J. G. Verkade, *Tetrahedron*, 20, 323 (1964).
124. R. H. DeWolfe, *Synthesis*, 1974, 171.
125. Н. К. Кочетков, А. Ф. Бочков, Б. А. Дмитриев, А. И. Усов, О. С. Чижов, В. Н. Шибаев, *Химия углеводородов, «Химия»*, М., 1967, стр. 48.
126. O. Vogl, B. C. Anderson, D. M. Simons, *J. Org. Chem.*, 34, 204 (1969).
127. J. G. Verkade, R. W. King, C. W. Heitsch, *Inorg. Chem.*, 3, 884 (1964).
128. J. G. Verkade, T. I. Huttelman, M. K. Fung, R. W. King, Там же, 4, 83 (1965).
129. E. J. Boros, K. J. Coskran, R. W. King, J. G. Verkade, *J. Amer. Chem. Soc.*, 88, 1140 (1966).
130. H. Stetter, D. Theisen, G. I. Steffens, *Chem. Ber.*, 103, 200 (1970).
131. H. Stetter, I. Bremen, Там же, 106, 2523 (1973).
132. Г. Д. Георгиевская, М. Д. Болдырев, М. И. Багал, *Ж. орг. химии*, 7, 1618 (1971).
133. T. Severin, D. Bätz, H. Krämer, *Chem. Ber.*, 104, 950 (1971).
134. H. Stetter, G. I. Steffens, Там же, 105, 1755 (1972).
135. H. Stetter, R. Hesse, *Monatsch. Chem.*, 98, 755 (1967).
136. H. Stetter, K. Zoller, *Chem. Ber.*, 98, 1446 (1965).
137. H. Stetter, S. Vestner, Там же, 97, 169 (1964).
138. W. Meyer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 5, 665 (1966).
139. W. Meyer, *Angew. Chem.*, 78, 673 (1966).
140. W. Meyer, *Chem. Ber.*, 102, 2977 (1969).
141. J. C. Jochims, G. Taigel, W. Meyer, *Tetrahedron Letters*, 1967, 3227.
142. R. C. Wollwage, P. A. Seib, *J. Chem. Soc.*, 1971, 3443.
143. H. Moschatos, B. Tollens, *Lieb. Ann.*, 272, 271 (1892).
144. P. Duden, M. Scharff, Там же, 288, 218 (1895).
145. G. Fritz, J. Grobe, *Z. anorg. allg. Chem.*, 315, 157 (1962).
146. G. Fritz, J. Grobe, D. Kummer, *Advan. Inorg. Chem. Radiochem.*, 7, 349 (1965).
147. G. Fritz, F. Diem, H. Kohler, D. Kummer, H. Scheer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 9, 464 (1970).
148. W. Schmidt, B. T. Wilkins, *J. Organometall. Chem.*, 59, 109 (1973).

149. G. Fritz, R. Haase, D. Kummer, *Z. anorg. allg. Chem.*, **365**, 1, (1969).
150. G. Fritz, H. Köhler, D. Kummer, *Z. anorg. allg. Chem.*, **374**, 56 (1970).
151. C. L. Frye, J. M. Klosowski, D. R. Weyenberg, *J. Amer. Chem. Soc.*, **92**, 6379 (1970).
152. G. Fritz, W. König, H. Scheer, *Z. anorg. allg. Chem.*, **377**, 240 (1970).
153. A. L. Smith, H. A. Clark, *J. Amer. Chem. Soc.*, **83**, 3345 (1961).
154. G. Fritz, M. Berndt, R. Huber, *Z. anorg. allg. Chem.*, **391**, 219 (1972).
155. M. P. Brown, A. K. Holliday, G. M. Way, *Chem. Commun.*, 1973, 532.
156. J.-I. Mo, H. I. Ching, Iao Hsuctung PaO, **7**, 395 (1959); *C. A.*, **59**, 3930 (1963).
157. J. Hagen, *Dtsch. med. Wschr.*, **75**, 183 (1950).
158. H. Petersen, *Synthesis*, 1973, 251.
159. J. Kutham, J. Paleček, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **28**, 2260 (1963).
160. S. Chiavarelli, F. Toffer, P. Mazzeo, L. Gramiccioni, *Farmaco Ed. Sci.*, **23**, 360 (1968).
161. А. И. Кузнецов, П. Ф. Якушев, О. Т. Бурделев, Б. В. Унковский, см. ¹⁵, стр. 74.
162. Пат. США 3301854 (1967); *C. A.*, **67**, 21936 (1967).
163. Z. Arnold, I. Žemlička, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **24**, 786 (1959).
164. L. Dolejš, Z. Arnold, Там же, **31**, 4187 (1966).
165. S.-O. Almqvist, *Acta Chem. Scand.*, **22**, 1367 (1968).
166. K. Olsson, S.-O. Almqvist, *Arkiv kemi*, **27**, 571 (1967).
167. K. Olsson, Там же, **26**, 465 (1967).
168. K. L. Martin, L. M. Stewart, *Nature*, **210** (5035), 522 (1966).
169. K. Olsson, S.-O. Almqvist, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 3271 (1969).
170. A. Brändström, *Arkiv kemi*, **3**, 41 (1951).
171. K. Olsson, Там же, **28**, 53 (1969).
172. K. Olsson, H. Baeckström, R. Engwall, Там же, **26**, 219 (1967).
173. K. Olsson, Там же, **26**, 435 (1967).
174. K. Olsson, Там же, **26**, 456 (1967).
175. U. Epstein, S. A. Buckler, *J. Amer. Chem. Soc.*, **83**, 3279 (1961).
176. Пат. США 3026321 (1962); *C. A.*, **57**, 12538 (1962).
177. Пат. США 3050531 (1962); *C. A.*, **57**, 16659 (1962).
178. Франц. пат. 1348669 (1964); *C. A.*, **60**, 15912 (1964).
179. S. Hoffmann, M. Herrmann, E. Muhle, *Z. Chem.*, **8**, 417 (1968).
180. D. A. Durham, F. A. Hart, D. Shaw, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **29**, 509 (1967).
181. E. B. Hodge, *J. Org. Chem.*, **37**, 320 (1972).
182. L. Maier, *Helv. Chim. Acta*, **53**, 1948 (1970).
183. M. S. Raasch, C. C. Krespan, *J. Org. Chem.*, **37**, 3378 (1972).
184. Ю. К. Юрьев, Ж. общей химии, **6**, 972, 1669 (1936).
185. C. Ganten, J.-F. Moser, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 2228 (1971).
186. V. Horák, J. Zavada, A. Pishala, *Acta chim. Hung.*, **21**, 97 (1959).
187. V. Horák, J. Zavada, A. Pishala, *Chem. Ind.*, **1958**, 1113.
188. D. Misiti, S. Chiavarelli, *Gazz. chim. Ital.*, **96**, 1696 (1966).
189. R. M. Black, G. B. Gill, *Chem. Commun.*, **1971**, 72.
190. R. M. Black, G. B. Gill, D. Hands, *Chem. Commun.*, **1972**, 311.
191. J. S. Wishnok, P. von R. Schleyer, E. Funke, G. D. Pandit, R. O. Williams, A. Niclou, *J. Org. Chem.*, **38**, 539 (1973).
192. Б. М. Михайлов, Т. А. Щеголева, Е. М. Шаткова, Изв. АН СССР, ОХН, **1975**, 980.
193. Т. А. Климова, М. М. Краюшкин, В. В. Севостьянова, С. С. Новиков, Н. Ф. Карпенко, Изв. АН СССР, ОХН, **1975**, 1565.
194. И. Н. Азераев, Т. Т. Олеаров, С. А. Байсалбаева, ЖОХ, **45**, 1404 (1975).
195. R. Yamaguchi, K. H. Yang, M. Kawanishi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **46**, 673 (1973).
196. J. Cable, J. K. Macleod, *Austr. J. Chem.*, **26**, 2147 (1973).
197. M. S. Reason, A. G. Briggs, J. D. Lee, A. G. Massey, *J. Organometal. Chem.*, **77**, C 9 (1974).
198. A. T. Nielsen, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 161 (1975).
199. D. G. Daigle, A. B. Pepperman, G. Boudreault, *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 1085 (1974).
200. A. P. Schaap, K. Kees, A. L. Thauer, *J. Org. Chem.*, **1975**, 1185.
201. W. H. Staas, L. A. Spurlock, *J. Org. Chem.*, **1975**, 3823.
202. Z. Kafka, V. Galik, M. Safař, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **40**, 174 (1975).
203. C. L. Frye, J. M. Klosowski, *Intra-Sci. Chem. Repts.*, **7**, 147 (1973).
204. D. J. Daigle, A. B. Pepperman, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 579 (1975).
205. Б. М. Лерман, Л. И. Уманская, Г. А. Толстиков, Изв. АН СССР, ОХН, **1975**, 2743.
206. H. L. Carrell, H. M. Berman, J. S. Ricci, W. C. Hamilton, F. Ramirez, J. F. Marecek, L. Kramer, I. Ugi, *J. Amer. Chem. Soc.*, **97**, 38 (1975).
207. P. Scheiber, K. Nador, *Acta chim. Acad. sci. hung.*, **84**, 193 (1975).