

УДК 547.853.5.07; 543.51

АЗААДАМАНТАНЫ С АТОМАМИ АЗОТА В УЗЛОВЫХ ПОЛОЖЕНИЯХ

Кузнецов А. И., Зефиров Н. С.

Обсуждены и систематизированы методы получения и свойства 1-аза-, 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаадамантанов и их производных. Показаны перспективы использования азаадамантанов в решении некоторых теоретических вопросов химии азотсодержащих соединений и для практических целей: в области катализа, технологии полимеров и фармакологии.

Библиография — 152 ссылки.

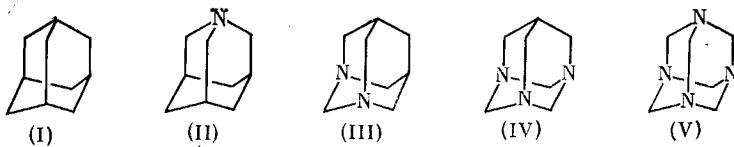
ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1815
II. Методы получения	1816
III. Химические свойства	1828
IV. Физические и спектральные свойства	1838
V. Заключение	1840

I. ВВЕДЕНИЕ

Каркасные гетероциклические соединения со структурой адамантана — гетероадамантаны — обширный, но пока слабо изученный класс насыщенных гетероциклических соединений. Они заслуживают пристального внимания химиков не только структурным родством с уникальным углеводородом адамантаном (I), но и наличием комплекса специфических свойств, обусловленных присутствием гетероатомов в адамантановом ядре. Опубликованные сведения по гетероадамантанам обобщены в ряде обзоров [1—6] и в отдельной главе монографии по адамантанам [7].

Специальный раздел химии гетероадамантанов составляют азаадамантаны с атомами азота в узловых положениях.

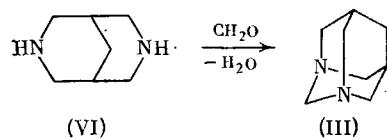


К ним относятся 1-азаадамантан (II), 1,3-диазаадамантан (III) и 1,3,5-триазаадамантан (IV). Азаадамантаном является и гексаметиленететраамин — 1,3,5,7-тетраазаадамантан (V), вместе с которым они составляют своеобразный ряд соединений с одинаковым молекулярным каркасом и общими свойствами, обусловленными специфическим строением их молекул (высокая температура плавления, летучесть, термодинамическая стабильность и др.) и наличием атомов азота (основность, хорошая растворимость в воде, способность к комплексообразованию и др.).

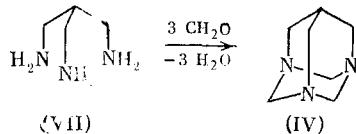
Азаадамантан	(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)	[8]
Т. пн., °C	269—272	250—252	260—264	260—262	287—288	
pK (в ДМСО)		9,70	8,80	7,60	6,40	
pK (в воде)		10,92	8,80	6,63	4,86	

Наряду с общими свойствами у азаадамантанов есть существенные химические различия. Если азаадамантан (II) — типичный третичный

амин каркасного строения, то в диазадамантане (III) одна из метиленовых групп, находящаяся между двумя атомами азота, является аминной, и он представляет собой продукт конденсации 3,7-диазабицикло[3.3.1] nonана (биспидина) (VI) с формальдегидом.



В триазаадамантане (IV) три аминальных метиленовых группы, и он является продуктом конденсации с формальдегидом 2-аминометил-1,3-диаминопропана [*трист*-(аминометил)метана] (VII).



Впервые азаадамантаны были синтезированы в начале 1950-х годов и сразу вызвали интерес у исследователей различных направлений возможностью использования их в решении важных теоретических вопросов химии азотсодержащих соединений и перспективой практического применения для создания новых биологически активных препаратов, компонентов ракетного топлива, добавок к горюче-смазочным материалам, в фотографии и других областях.

Наблюдающийся в последние годы рост числа публикаций по разработке новых оригинальных методов синтеза и изучению свойств азадамантанов, а также наметившиеся области их практического применения вызывают необходимость обобщения и отдельного рассмотрения накопившихся сведений по этому новому направлению синтетической органической химии.

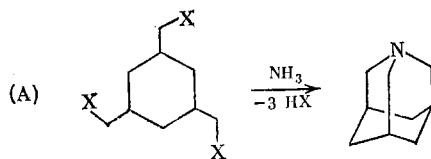
В обзоре обсуждаются литературные данные, опубликованные по 1987 г. включительно.

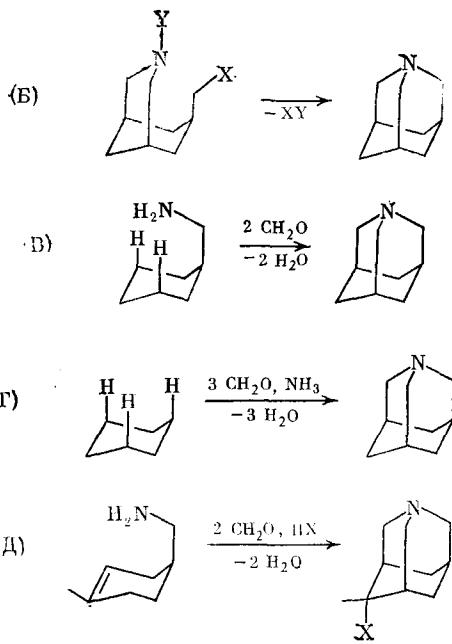
II. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Несмотря на имеющиеся общие подходы к синтезу азаадамантов, пути формирования структур различных азаадамантов весьма специфичны и требуют раздельного рассмотрения. Если в начальный период развития химии азаадамантов их синтезировали, в основном, путем постепенного построения циклов, то в последние годы получили развитие методы, основанные на конденсациях ациклических или моноциклических соединений с одностадийным замыканием сразу всех трех циклов адамантанового ядра, тем не менее разработанные ранее постстадийные методы остаются практическими для синтеза отдельных представителей.

1. Синтез 1-азаадамантана и его производных

Методы синтеза азаадамантана (II) и его производных весьма разнообразны, но большинство из них может быть сведено к нескольким следующим формальным схемам [4]:



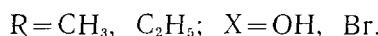
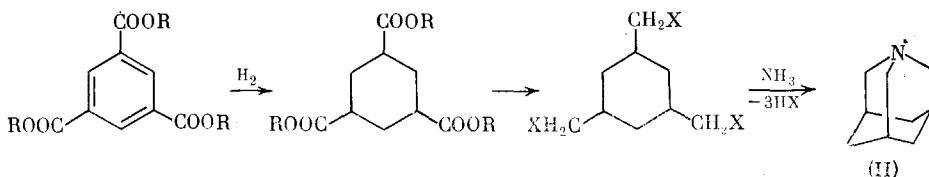


Путь (А) представляет собой алкилирование аммиака, а путь (Б) — внутримолекулярное алкилирование 3-азабицикло[3.3.1]нонановых систем, часто с одновременным, предварительным или последующим отщеплением заместителя у атома азота. Пути (В) и (Г) основаны на реакции аминометилирования по типу реакции Манниха и предполагают наличие рядом с обозначенными атомами водорода активирующих групп. Путь (Д) основан на реакции конденсации алkenов с формальдегидом и аминами.

На формальных схемах показаны лишь конечные этапы формирования структуры азаадамантана из промежуточных продуктов, синтез которых часто бывает многостадийным и требует специального рассмотрения.

а) Синтез 1-азаадамантана из тримезиновой кислоты

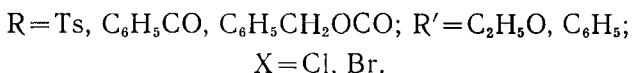
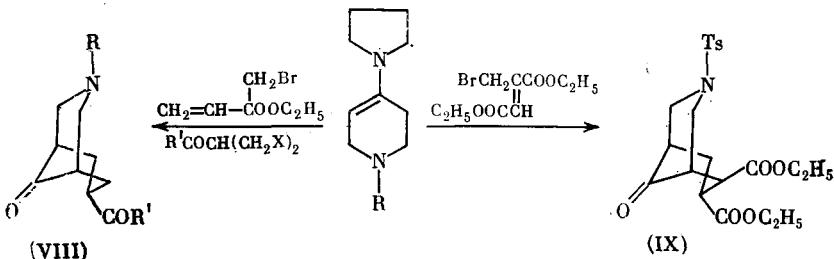
Азаадамантан (II) впервые был получен в несколько ступеней из тримезиновой кислоты [9—11]. Впоследствии отдельные стадии этого синтеза были улучшены [8, 12]. На первой стадии метиловый или этиловый эфиры тримезиновой кислоты гидрируют в присутствии платинового катализатора в эфиры циклогексантрикарбоновой кислоты и восстанавливают их алюмогидридом лития в 1,3,5-три(оксиметил)циклогексан.



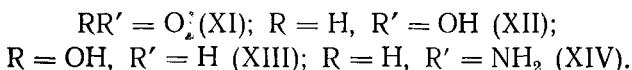
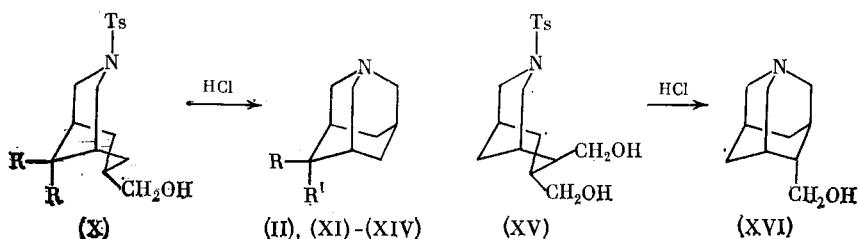
Последний превращают в азаадамантан (II) через 1,3,5-трибромметилциклогексан или непосредственно взаимодействием с аммиаком над окисью алюминия при 375°C [12]. Несмотря на низкий (не превышающий 10%) общий выход, этот метод остается пока практически единственным для получения незамещенного азаадамантана (II) [8].

6) Внутримолекулярное алкилирование производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана

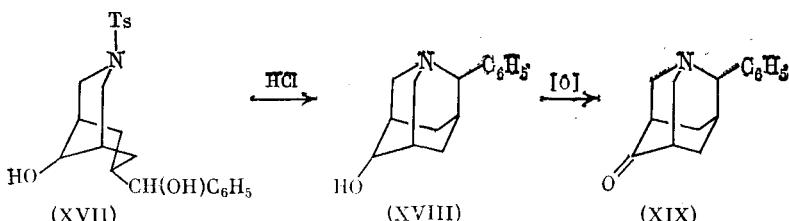
В основе метода внутримолекулярного алкилирования лежит α,α' -аннелирование енаминов пиперидонов-4 с эфирами β -бромметакриловой [13, 14], β,β' -дibромизомасляной [13—16] и бромметилфумаровой [17] кислот или 2-бензоил-1,3-дихлорпропаном [18], приводящее к образованию 3-азабицикло[3.3.1]нонанов (VIII), (IX). Исходные пиперидоны получают из доступных продуктов в несколько стадий.



После модификации кетогруппы в соединениях (VIII), (IX) сложно-эфирные группы восстанавливают алюмогидридом лития в оксиметильные. Было обнаружено, что при нагревании образующихся в результате описанных выше превращений N-тозил-7-оксиметил-3-азабицикло[3.3.1]нонанов (X), (XV) в уксусной кислоте, насыщенной сухим хлороводородом, одновременно происходит разрыв связи азота с тозильной группой и внутримолекулярное алкилирование с образованием азаадаманта (II) и его производных (XI)—(XIV), (XVI) [14, 15, 17, 18].

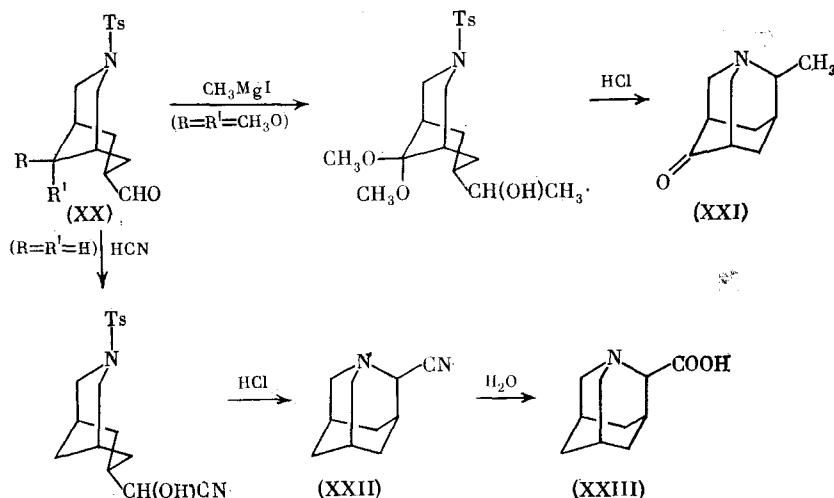


Точно так же циклизуется и диол (XVII) — продукт восстановления дикетона (VIII), $R = \text{Ts}$, $R' = \text{C}_6\text{H}_5$, алюмогидридом лития. Окислением образующегося в результате циклизации 2-фенил-1-азаадамантан-6-ола (XVIII) карбонатом серебра получают 2-фенил-1-азаадамантан-6-он (XIX) [18].

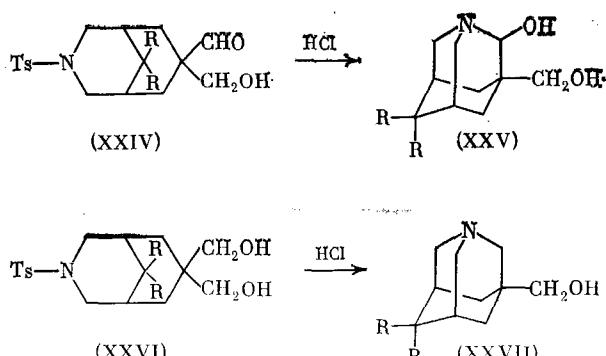


Окисление 7-оксиметильной группы в соединениях (X) с $R = R' = \text{H}$, CH_3O ; $\text{RR}' = \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ дает соответствующие производные азабицикло-

нонана (XX), из которых могут быть получены производные азаадаманта с заместителями у атома C(2) [14, 19]. Так, действием реагента Гриньара на диметоксипроизводное (XX), R=CH₃O, или синильной кислоты на производное (XX), R'=H, с последующей обработкой образующихся оксипроизводных хлороводородом в уксусной кислоте получены соответственно 2-метил-1-азаадамантан-6-он (XXI) и 2-циан-1-азаадамантан (XXII). Из последнего гидролизом получена 1-азаадамантил-2-карбоновая кислота (XXIII) [20].



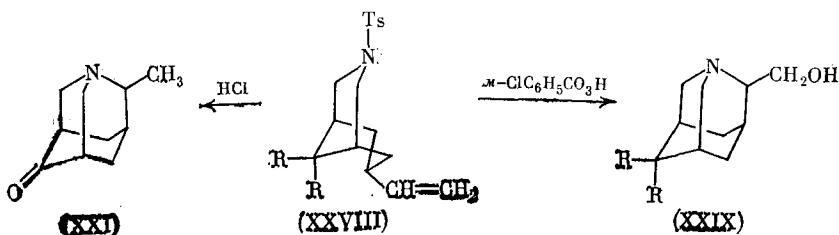
Конденсацией формилазабициклоонанов (XX) с формальдегидом получены оксиметилформильные производные (XXIV), циклизующиеся под действием хлороводорода в уксусной кислоте в производные 3-оксиметил-1-азаадамантан-2-ола (XXV) [19]. Полученный таким путем 3-оксиметил-2-окси-1-азаадамантан-6-он (XXV), RR=O, является редким примером устойчивого полуаминаля, стабильность которого объясняется включением полуаминального атома азота в адамантановое ядро.



Получаемые восстановлением альдольей (XXIV) 7,7-диоксиметильные производные азабициклоонана (XXVI) циклизуются под действием хлороводорода в уксусной кислоте в производные 3-оксиметил-1-азаадамантана (XXVII), причем сам 3-оксиметил-1-азаадамантан (XXVII), R=H, в этом случае не образуется. Его получают [19] десульфуризацией тиоланового производного (XXVII), RR=SCH₂CH₂S, никелем Ренея.

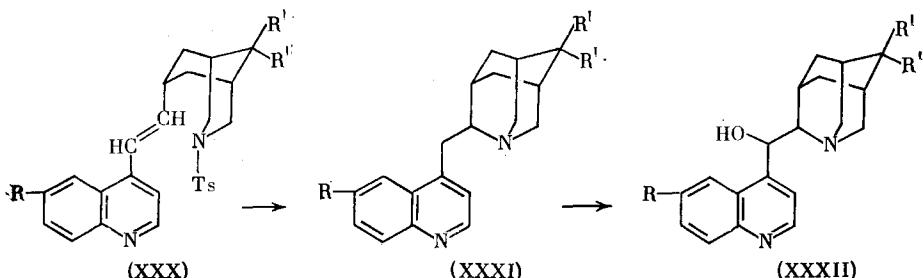
Из формильных производных азабициклоонана (XX) по реакции Виттига были получены соответствующие винилазабициклоонаны (XXVIII). Их превращают в производные азаадамантана (XXI) и

(XXIX) нагреванием в уксусной кислоте, насыщенной хлороводородом или действием *m*-хлориадбензойной кислотой [19].



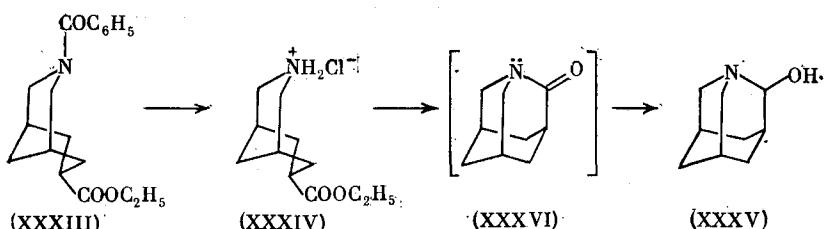
(XXVIII): R = H, CH₃O; (XXIX): R = H, RR' = O.

Конденсацией альдегидов (XX) с литиевыми производными хинолилметилфосфоновых эфиров были получены хинолилвинильные производные азабициклонона (XXX), циклизующиеся при действии хлороводорода в производные азаадамантана (XXXI), из которых далее были получены аналоги хинуклидиновых алкалоидов (XXXII), в которых вместо хинуклидинового ядра находится ядро 1-азаадамантана [21].



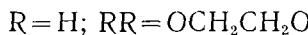
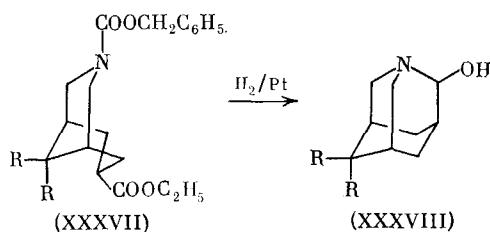
R = H, CH₃O; R' = H, CH₃O; R'R' = O, CH₂.

При попытке синтезировать 1-азаадамантан (II) из N-бензоил-7-этоксикарбонил-3-азабицикло[3.3.1]нона (XXXIII) (продукта аннелирования (VIII), R = C₆H₅CO, R' = C₂H₅O)

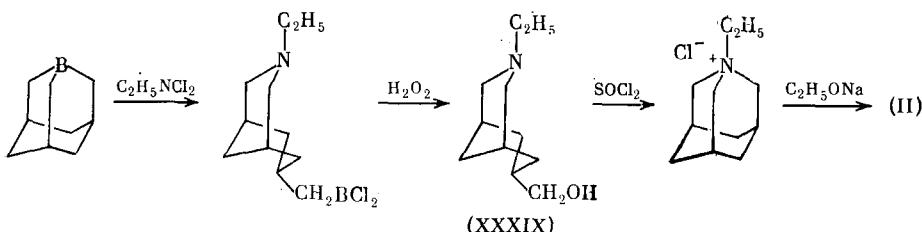


через эфир (XXXIV), который в виде гидрохлорида гидрировали над платиновым катализатором, неожиданно вместо 1-азаадамантана (II) был получен 1-азаадамантан-2-ол (XXXV) [16]. Предполагается, что промежуточно образуется легко восстанавливющийся 2-оксо-1-азаадамантан (XXXVI), представляющий собой необычный лактам, так как неподеленная пара электронов на его атоме азота не сопряжена с карбонильной группой, а находится почти под прямым углом к π-системе C=O [16].

N-Бензилоксикарбонильные производные азабициклонона (XXXVII), полученные из продукта аннелирования (VIII), R = COOCH₂C₆H₅, R' = C₂H₅O, при гидрировании над палладиевым катализатором и дают соответствующие производные 2-окси-1-азаадамантана (XXXVIII) [16].



Еще один способ получения азаадамантана (II) через производные азабициклононана был разработан советскими учеными [22]. Им действием этилдихлорамина на 1-бараадамантан с последующим окислением образующегося N-этил-7-дихлороборметил-3-азабицикло[3.3.1]нонана пероксидом водорода получен N-этил-7-оксиметил-3-азабицикло[3.3.1]нонан (XXXIX). Обработка его тионилхлоридом во влажном бензоле приводит к хлорэтилату 1-азаадамантана. Связанная с азотом этильная группа затем удаляется действием этилата натрия в спирте.

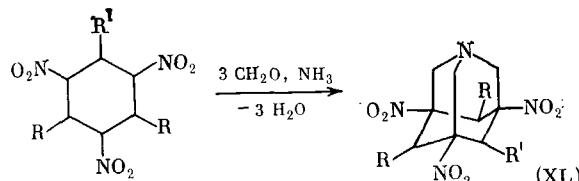


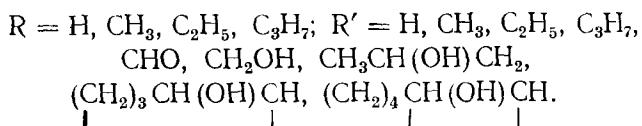
Отработка двух последних стадий синтеза азаадамантана (II) позволяет по-новому планировать синтез производных азаадамантана через азабициклоноаны.

в) Аминометилирование производных циклогексана

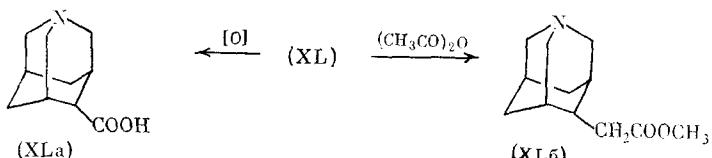
Впервые возможность построения структуры азаадамантана конденсацией производных циклогексана с формальдегидом и амиаком была показана на примере синтеза 3,5,7-тринитро-1-азаадамантана (XL), $R=R'=H$, из тринитроциклогексана, получаемого восстановлением тринитробензола [23] или пикриновой кислоты [23—25] боргидридом натрия. Аналогичным образом из тринитротолуола и тринитроксиола получают метил- и диметилтринитроциклогексаны [26]. Триалкилтринитроциклогексаны получают действием реагентов Гриньяра на тринитробензол [27]. Восстановлением тринитробензальдегида получен [28] оксиметилтринитроциклогексан. Действием на тринитробензол кетонов в щелочной среде с последующим восстановлением боргидридом натрия получены производные тринитроциклогексана с гидроксильной группой в боковой цепи [29, 30].

Аминометилирование тринитроциклогексана и его производных проводится в водной среде с использованием формалина и аммиака или нитрата аммония [26, 31, 32]. Выход тринитроазадамантана и его производных составляет от 10 до 50 %. Вместо тринитроциклогексанов могут использоваться и образующиеся при восстановлении тринитроаренов боргидридные комплексы, без их выделения в чистом виде [31—34]. Имеются и другие модификации этой реакции [26, 32].

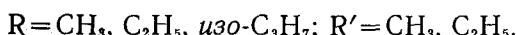
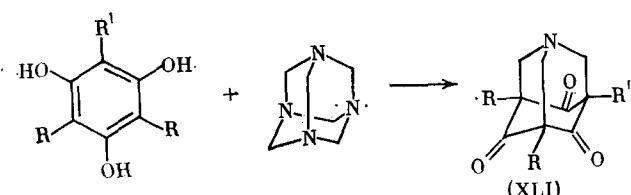




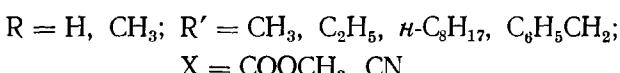
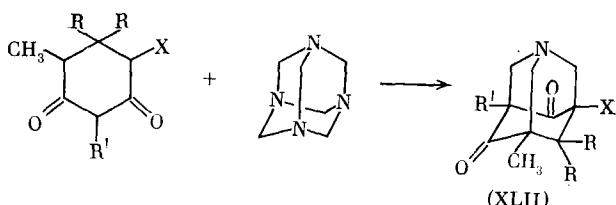
Окислением оксиметилтринитроазаадаманта (XL), $R=H$, $R'=CH_2OH$, получена кислота (XL_a), а его ацилированием — ацетат (XL_b) [28].



Необходимые для аминометилирования активные атомы водорода имеются и у флороглюцинов, однако сам флороглюцин с формальдегидом и аммиаком дает лишь смолистые продукты типа фенолформальдегидных смол. В то же время было обнаружено [35—37], что триалкилфлороглюцины способны конденсироваться с гексаметиленететрамином с образованием 3,5,7-триалкил-1-азаадамантан-4,6,10-трионов (XL_I) с высоким выходом.



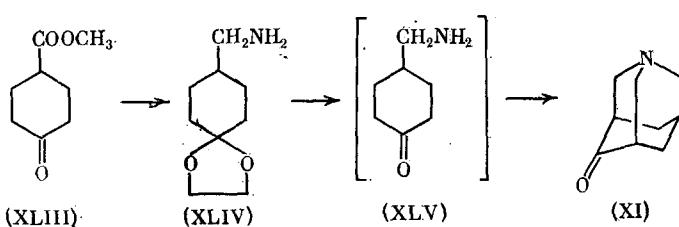
Конденсацией циклогексан-1,3-дионов с гексаметиленететрамином получают производные 1-азаадамантан-4,6-диона (XLII) [38—40].



Исходные циклогександиоиды получают конденсацией α -винилкетонов с эфиром малоновой или циануксусной кислоты.

г) Конденсация 4-(аминометил)циклогексанона с формальдегидом

Принципиальная возможность синтеза производных азаадаманта из производных 4-(аминометил)циклогексанона показана на примере синтеза 1-азаадамантан-4-она (XI), [41]

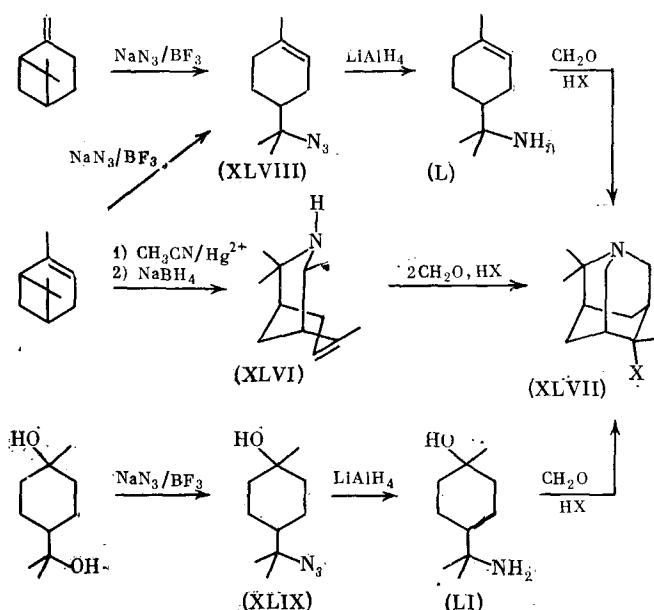


В качестве исходного продукта в этом синтезе использовался 4-метоксикарбонилциклогексанон (XLIII), получаемый из эфиров малоновой и акриловой кислот [41–43], или из 4-оксибензойной кислоты [44]. Кетоэфир (XLIII) после защиты кетогруппы превращают в амин (XLIV) (через амид). При конденсации последнего с паравормом или триоксаном в разбавленной серной кислоте кетонная защита снимается и аминокетон (XLV) конденсируется с формальдегидом в азаадамантан-4-он (XI) [41].

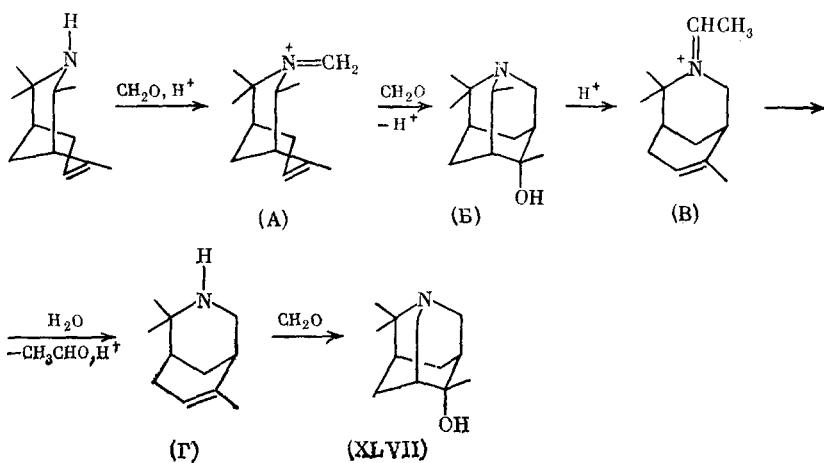
Ценность метода снижается невысоким выходом продукта (XI) при конденсации аминокетона (XLV) с формальдегидом.

д) Синтез производных 1-азаадаманта из терпенов

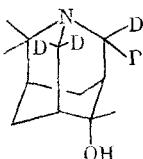
Своебразный подход к построению структуры азаадаманта разработан французскими исследователями [44–48]. Они обнаружили, что при обработке α -пинена ацетонитрилом в присутствии нитрата ртути и восстановлении образующегося аддукта боргидридом натрия получается 2,2,4,6-тетраметил-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен (XLVI); последний реагирует в кислой среде с формальдегидом, причем формально отщепляется метильный заместитель от атома C(6) и образуется 4,8,8- trimethyl-1-азаадамантан-4-ол (XLVII), X=OH. Проводя реакцию в присутствии ионов азида или ацетата, можно получать 4-азидо- и 4-ацетокси-4,8,8-trimethyl-1-азаадаманты (XLVII), X=N₃, CH₃COO. Восстановлением азида алюмогидридом лития получен 4-амино-4,8,8-trimethyl-1-азаадамантан (XLVII), X=NH₂.



Необычное отщепление метильной группы при конденсации соединения (XLVI) с формальдегидом объясняется тем, что при циклизации метилениммониевого катиона (A) в производное азаадаманта (B) метильные группы у атомов C(4) и C(9) испытывают сильное диаксиальное отталкивание, что и вызывает разрыв σ -связи C(2)—C(3) по типу фрагментации Гроба. При гидролизе образующегося в результате такой фрагментации этилидениммониевого катиона (B) отщепляется молекула уксусного альдегида и бициклический продукт (Γ) конденсируется далее с формальдегидом, давая азаадамантанол (XLVII), X=OH.



Для подтверждения приведенной схемы вместо обычного формальдегида использовался его дейтерированный аналог, в результате чего был получен дейтерированный азаадамантанол.



Использование в описанном выше синтезе токсичного нитрата ртути создает неудобства, которых можно избежать, используя несколько иную схему синтеза производных азаадамантана (XLVII). Так, действие азиды натрия в эфире в присутствии трифтогида бора на α -пинен приводит к раскрытию четырехчленного цикла и образованию азида (XLVIII). Этот же продукт образуется в аналогичных условиях и из β -пинена. Из терпингидрата в тех же условиях образуется азидоспирт (XLIX). Оба азида (XLVIII) и (XLIX) восстанавливаются алюмогидридом лития в амины (L) и (LI), которые затем конденсируются с формальдегидом в кислой среде в азаадамантанол (XLVII), X=OH.

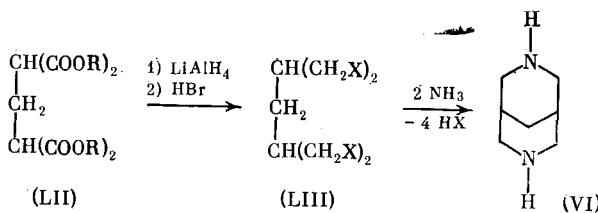
Разработка методов получения производных азаадамантана из терпенов делает их доступными, что открывает возможности их практического использования.

2. Синтез 1,3-диазаадаманта и его производных

Способы получения 1,3-диазаадаманта (III) и его производных часто сводятся к синтезу биспидина (VI) и его производных, с последующей конденсацией их с альдегидами, в некоторых случаях без выделения биспидинов.

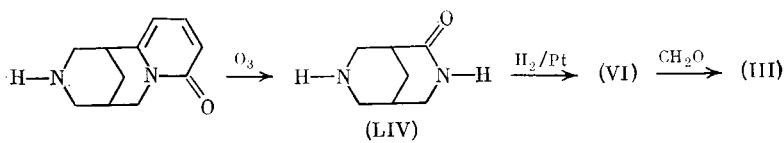
а) Синтез 1,3-диазаадаманта и его производных через биспидин и его производные

Способы получения 3,7-диазабицикло[3.3.1]онана (биспидина) (VI) и его производных подробно рассмотрены в обзорах [49, 50]. В эти обзоры вошли данные, опубликованные до 1972 г. Позднее сообщалось [51] о синтезе биспидина (VI) и диазаадаманта (III), из продукта конденсации малонового эфира с формальдегидом (LII), который затем восстанавливают алюмогидридом лития в 2,4-ди(оксиметил)пентан-1,5-диол (LIII), X=OH. Обработкой последнего сухим бромоводородом в уксусной кислоте получают 2,4-ди(бромметил)-1,5-диглобромпентан (LIII), X=Br. Нагревание этого тетрабромида в метанольном растворе аммиака приводит к образованию биспидина (VI).

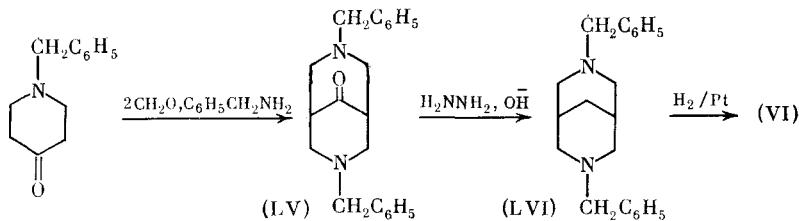


Метод требует дальнейшего совершенствования, особенно стадии восстановления и превращения тетрабромида (LIII), $\text{X}=\text{Br}$, в биспидин (VI), так как на этих стадиях продукты образуются с низким выходом, что снижает общий выход (<7%).

Имеются сведения о синтезе диазадамантана из алкалоида цитизина [52]. На первой стадии озонолизом цитизина получают 2-оксобиспидин (LIV). Его гидрирование в присутствии платинового катализатора приводит к биспидину (VI), из которого в свою очередь синтезируют диазадамантан (III).

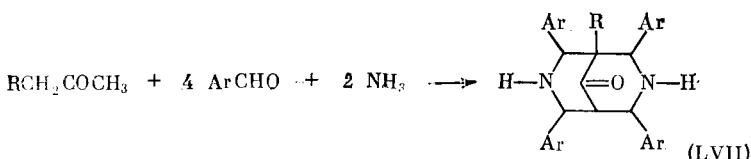


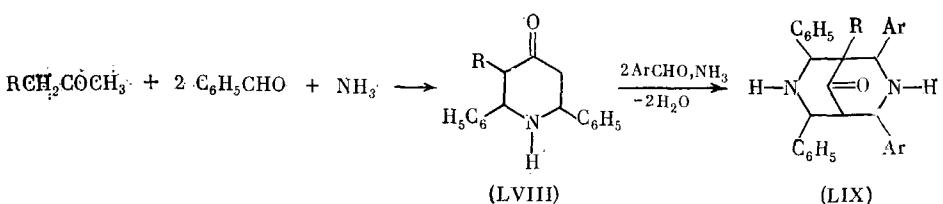
Пожалуй, наиболее эффективный способ получения биспидина (VI) основан на конденсации доступного N -бензил-4-пиперидона с параформальдегидом и бензиламином, приводящей к образованию нестабильного N,N' -дибензилбиспидинона (LV). Его восстанавливают без выделения по Хуанг — Минлону в N,N' -дибензилбиспидин (LVI). Гидрирование последнего в уксусной кислоте под давлением в присутствии палладиевого катализатора приводит к биспидину [53].



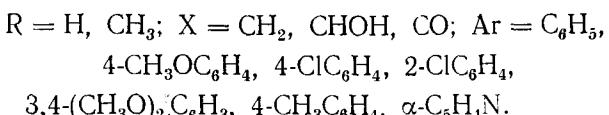
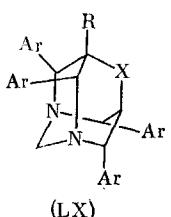
Общий выход биспидина (VI) в пересчете на N -бензилпиперидон составляет около 60%.

Конденсацией ацетона или метилэтилкетона (но не других кетонов) с различными ароматическими альдегидами и аммиаком или продуктами их взаимодействия исключительно легко получают тетраарилбиспидиноны (LVII), $\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3$, с арильными заместителями у мостиковых атомов углерода. Для получения биспидинонов с различными арильными заместителями реакцию проводят в два этапа: на первом этапе получают дифенилпиперидоны (LVIII), $\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3$, на втором — биспидиноны (LIX) [54—58].





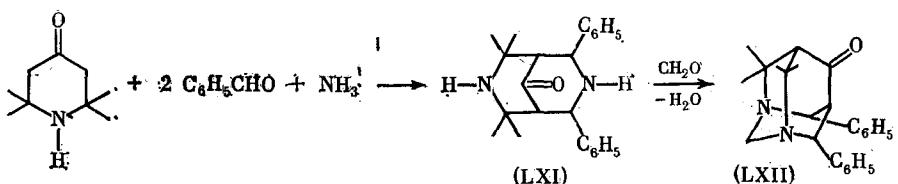
Кетогруппу тетраарилбиспидинонов (LVII) и (LIX) далее восстанавливают в метиленовую или гидроксильную. Конденсацией тетраарилбиспидинов с параформом в четыреххлористом углероде, дихлорэтане, диметилформамиде или диоксане получают соответствующие тетраарилдиазаадаманты (LX).



Тетраарилдиазаадамантолы (LX), X=CHOH, и тетраарилдиазаадаманты (LX), X=CH₂, получают также восстановлением диазаадамантов (LX), X=CO, алюмогидридом лития или по Кижнеру — Вольфу.

Долго считалось [59, 60], что в конденсацию с тетраарилбиспидинами вступает лишь формальдегид, однако оказалось, что аналогично реагируют и ароматические альдегиды [56, 58], только реакция идет очень медленно (45 сут), при этом выход не превышает 10%.

Аналогично тетраарилдиазаадамантанам (LX) из триацетонамина, через замещенный биспидинон (LXI) может быть получен тетраметилдифенилдиазаадамантанон (LXII) [61, 62].



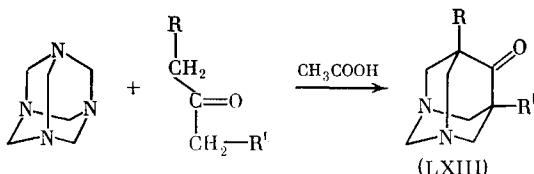
Тетраарилдиазаадаманты (LX), несмотря на легкость их получения, по-видимому, малоперспективны из-за громоздкости молекул, в которых диазаадамантановое ядро составляет лишь незначительную часть.

б) Синтез 1,3-диазаадамантан-6-онов

Наиболее удобными и доступными промежуточными продуктами для получения различных производных диазаадамантана на сегодня являются 1,3-диазаадамантан-6-оны (LXIII). До недавнего времени их получали конденсацией соответствующих кетонов с формальдегидом и аммиаком. В реакции использовались в основном кетоны с активированными α, α' -атомами водорода. Таким путем были получены 5,7-дифенил-

[63—65], 5,7-диметокси- и 5,7-диэтокси- [65, 66], 5,7-ди(фенилтио)- [63], 5-фенил-7-фенилтио- и 5-фенил-7-*n*-толилтио- [67, 68], 5-фенил-7-этокси-карбонил- [69] и 5-фенилтио-7-метоксикарбонил-1,3-диазаадамантан-6-он [70]. Позднее было показано, что этим же методом, хотя и с небольшим выходом, может быть получен и 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-он [71].

Более эффективный и более общий метод получения диазаадамантанонов (LXIII) основан на конденсации кетонов с гексаметиленететрамином [72—74].

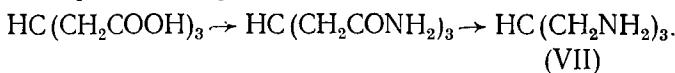


Замена формальдегида и аммиака на гексаметиленететрамин позволяет увеличить выход диаметилдиазаадамантанона (LXIII), $\text{R}=\text{R}=\text{CH}_3$, с 20 до 74 %, а дифенилдиазаадамантанона (LXIII), $\text{R}=\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$, с 59 до 90%; однако самым существенным является то, что новый метод позволяет получать диазаадамантаноны не только с двумя практически любыми углеводородными заместителями, но и с одним заместителем.

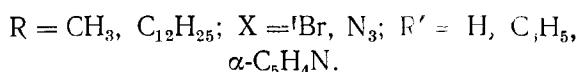
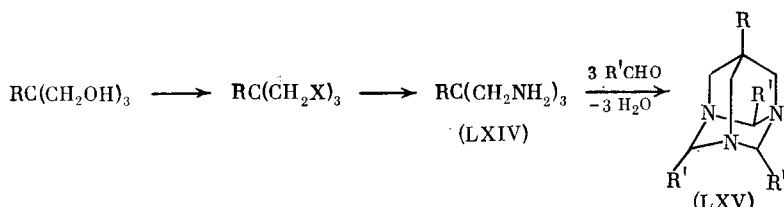
Увеличение выхода диазаадамантанонов (LXIII) при использовании гексаметиленететрамина объясняется изменением химизма процесса. При конденсации кетонов с формальдегидом и аммиаком структура диазаадаманта формируется в результате большого количества межмолекулярных реакций [75], каждая из которых может сопровождаться образованием побочных продуктов. В случае же конденсации с гексаметиленететрамином диазаадамантаноны могут образоваться в результате одного межмолекулярного взаимодействия протонированной формы гексаметиленететрамина с кетоном с последующими внутримолекулярными перегруппировками, с отщеплением метилендиаминового фрагмента на одной из конечных стадий и образованием диазаадамантанона.

3. Синтез 1,3,5-триазаадамантана и его производных

1,3,5-Триазаадамантан (IV), представляющий собой, как уже отмечалось, продукт конденсации *tris*-(аминометил)метана (VII) с формальдегидом, впервые был получен по этой реакции в 1952 г. [76]. Исходный *tris*-(аминометил)метан (VII) труднодоступен; его получают сложным многостадийным методом исходя из эфиров малоновой и ацетондикарбоновой кислот через метантриуксусную кислоту и ее амид [76]:

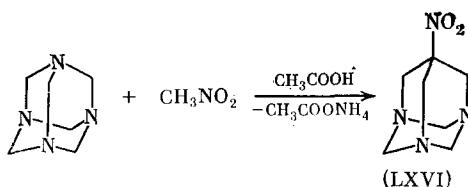


Значительно более доступны гомологи *tris*-(аминометил)метана (LXIV), их получают из доступных *tris*-(оксиметил)этана и его гомологов через трибромиды фталимидным методом [71], или через тритозилат и триазид [78]:



Конденсацией триаминов (LXIV) с формальдегидом получают производные триазаадаманта (LXV), R'=H, с заместителями у узлового атома углерода [77, 79], а с бензальдегидом и 2-формилпиридином — трибензил- и три- α -пиридилтриазаадаманты (LXV), R=CH₃, R'=H, C₆H₅, α -C₅H₄N, содержащие заместители и у аминальных атомов углерода [80, 81].

Производные триазаадаманта с функциональными группами у узлового атома углерода получают из 7-нитро-1,3,5-триазаадаманта (LXVI), впервые синтезированного [82] конденсацией нитрометана с формальдегидом и аммиаком. Позднее был предложен ряд модификаций этого процесса [83—92]. Лучшим методом является конденсация гексаметилентетрамина с нитрометаном в присутствии уксусной кислоты [83, 88, 90], впервые предложенная в работе [83].



Наибольший выход целевого продукта (LXVI) достигается, как это было найдено при оптимизации процесса [93], при молярном соотношении гексаметилентетрамин : нитрометан : уксусная кислота, равном 1 : 1,1 : 2,3. Предлагаемая схема образования нитротриазаадаманта (LXVI) приведена в работе [94].

Разработанные в последние годы простые и удобные методы получения производных азаадамантов, и в особенности основанные на конденсации гексаметилентетрамина с нитро- и карбонильными соединениями, делают их весьма доступными для изучения и использования в синтезе других производных азаадамантов.

III. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

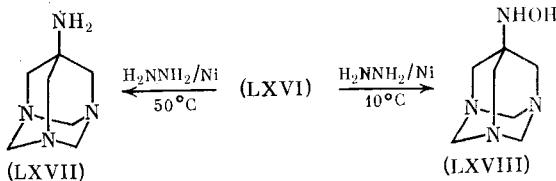
Химические свойства азаадамантов определяются прежде всего наличием и взаимным влиянием атомов азота в узловых положениях адамантанового ядра. Присутствие аминальных метиленовых групп в ди- и триазаадамантах обусловливает склонность этих соединений к реакциям с некоторыми электрофильными реагентами. Увеличивающееся по мере уменьшения числа атомов азота сходство с адамантаном (I) предполагает наличие особенно у азаадаманта (II) некоторых характерных для него свойств, в частности, связанных с повышенной реакционной способностью атомов водорода в узловых положениях.

Взаимное влияние атомов азота оказывается прежде всего на основности азаадамантов, уменьшающейся с увеличением количества атомов азота в молекуле [8]. Протонизация одного из них приводит к распределению заряда между остальными атомами азота молекулы. С кислотами полизаадаманты обычно ведут себя как одноосновные основания. Аминальный характер метиленовых групп, связывающих атомы азота в ди- и триазаадамантах, проявляется в гораздо меньшей степени, чем у обычных аминов или у гексаметилентетрамина. Так, если последний легко разрушается при нагревании с минеральными кислотами, то ди- и триазаадаманты не разрушаются даже при длительном нагревании с концентрированной соляной кислотой.

1. Реакции функциональных групп

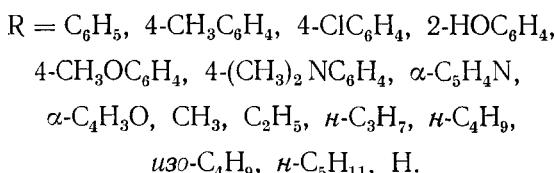
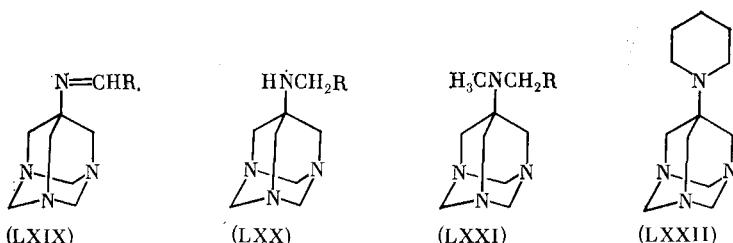
Описанные в предыдущем разделе методы получения азаадамантов приводят, как правило, к образованию функциональных производных, служащих промежуточными продуктами в синтезе других производных азаадамантов.

Одним из таких доступных промежуточных продуктов является нитротриазаадамантан (LXVI). Его восстанавливают в 7-амино-1,3,5-триазаадамантан (LXVII) алюмогидридом лития [82], водородом в присутствии никелевого [82, 84, 85, 91], кобальтового [91], родиевого [86, 92] или платинового [89, 92] катализаторов, цинком в щелочной среде [87, 92] и железом или оловом в кислой среде [87, 92]. Наиболее удобным методом является восстановление гидразингидратом при атмосферном давлении в присутствии никелевого катализатора при 50°С [94].



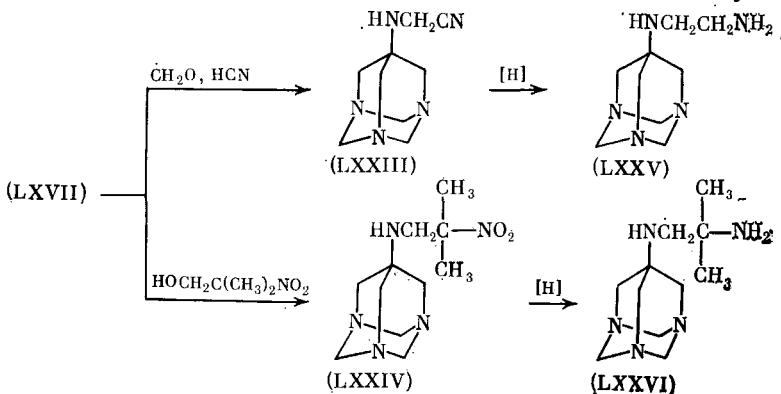
При более низкой температуре (+10°С) получают 7-гидроксиламино-1,3,5-триазаадамантан (LXVIII) с выходом 67% [94].

Аминотриазаадамантан (LXVII) использовался в качестве промежуточного продукта в синтезе большого количества производных. С ароматическими и алифатическими альдегидами он дает азометины (LXIX) [95—97]. Их гидрированием в присутствии платинового катализатора получены алкил- и арилметиламинотриазаадамантаны (LXX). Восстановительное метилирование последних приводит к метилалкиламинотриазаадамантанам (LXXI) [86, 92].

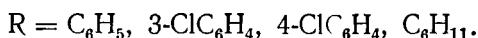
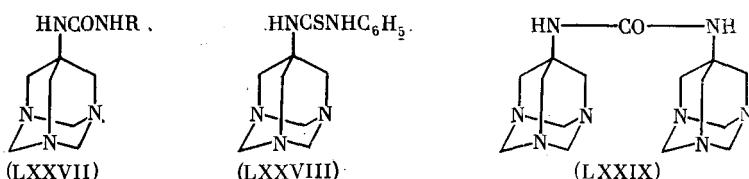


Получить метиламинотриазаадамантан (LXX), R=H, восстановительным метилированием аминотриазаадамантана (LXVII) не удается, так как сразу образуется диметиламинотриазаадамантан (LXXI), R=H [84, 86]. Действием на амин (LXVII) глутарового альдегида в условиях восстановления получают 7-(пиперидил-1)-1,3,5-триазаадамантан (LXXII) [86].

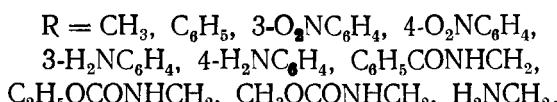
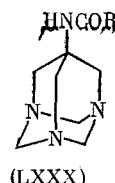
При использовании аминотриазаадамантана (LXVII) в качестве аминного компонента в реакциях аминометилирования лишь один атом водорода аминогруппы (LXVII) принимает участие в реакции. Продукты конденсации (LXXVII) с формальдегидом и синильной кислотой (LXXIII) или с 2-нитропропаном (LXXIV) были восстановлены в соответствующие аминоэтильные производные (LXXV) и (LXXVI) [84, 89, 98].



Взаимодействием амина (LXVII) с изоцианатами получены триазадамантилмочевины (LXXVII) [84, 87, 99, 100], а с фенилизотиоцианатом — тиомочевина (LXXVIII). Нагревание аминотриазадамантана (LXVII) с мочевиной дает 1,3-бис-(триазаадамантил) мочевину (LXXIX) [99, 101].



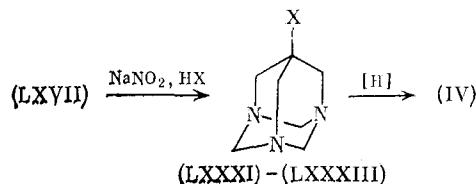
Синтез амидов (LXXX) из аминотриазадамантана (LXVII) сопряжен с определенными трудностями, поскольку такие ацилирующие агенты как ангидриды и хлорангидриды карбоновых кислот могут разрушать триазадамантовый скелет. Поэтому для получения 7-ацетиламино-1,3,5-триазадамантана (LXXX), $R=CH_3$, амин (LXVII) нагревали с изопропенилацетатом [86], а для получения амидов бензойной кислоты (LXXX), $R=C_6H_5$, и нитробензойных кислот (LXXX), $R=3-O_2NC_6H_4, 4-O_2NC_6H_4$ — с метиловыми эфирами бензойной и нитробензойных кислот [99]. Амиды нитробензойных кислот были восстановлены в амиды аминобензойных кислот (LXXX), $R=3-H_2NC_6H_4, 4-H_2NC_6H_4$ [99].



Амид бензойной кислоты (LXXX), $R=C_6H_5$, был синтезирован также карбодиимидным методом и методом смешанных ангидридов [102]. Амиды ацилглицинов (LXXX), $R=C_6H_5CONHCH_2, C_2H_5OCONHCH_2, CH_3OCONHCH_2$, получали методом смешанных ангидридов [102]. Их гидролиз привел к амиду глицина (LXXX), $R=H_2NCH_2$ [102].

Для перехода от доступного аминотриазадамантана (LXVII) к другим производным триазадамантана изучалось его диазотирование нитритом натрия в различных кислотах [83, 87, 94]. Синтезировать таким путем триазадамантанол не удалось, но при проведении реакции в кон-

центрированных соляной и бромистоводородной кислотах с препаративными выходами были получены 7-хлор- и 7-бром-1,3,5-триазаадаманты (LXXXI) и (LXXXII).

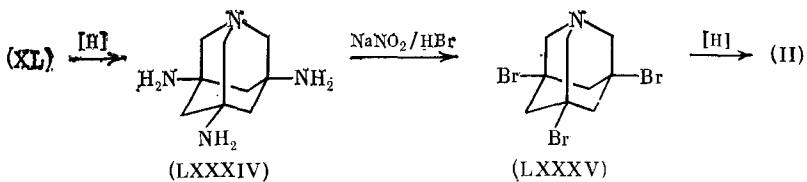


X=Cl (LXXXI), Br (LXXXII), SCN (LXXXIII).

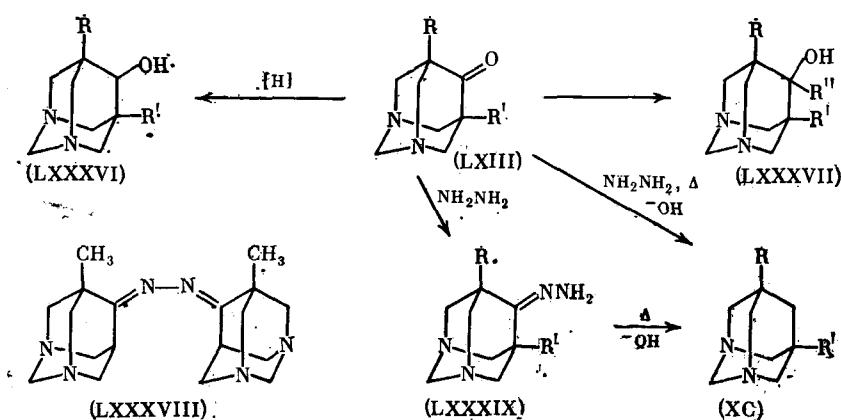
Диазотирование (LXVII) в серной кислоте в присутствии тиоцианата калия приводит к 7-тиоцианато-1,3,5-триазаадамантану (LXXXIII) [94]. При нагревании последнего с никелем Ренея образуется незамещенный триазаадамантан (IV).

Практически с количественным выходом триазаадамантан (IV) был синтезирован восстановлением бромтриазаадамантана (LXXXII) гидразингидратом в присутствии никелевого катализатора [94]. Эта стадия является последней в наиболее удобной на сегодня трехстадийной схеме получения 1,3,5-триазаадамантана (IV) из доступного нитротриазаадамантана (LXVI) [94].

По аналогичной схеме из 3,5,7-тринитро-1-азаадамантана (XL) может быть синтезирован и незамещенный 1-азаадамантан (II), так как было показано [103], что при диазотировании получаемого его восстановлением [27] 3,5,7-триамино-1-азаадамантана (LXXXIV) нитритом натрия в концентрированной бромистоводородной кислоте, как и в случае диазотирования аминотриазаадамантана (LXVII) аминогруппы замещаются на атомы брома и образуется 3,5,7-трибром-1-азаадамантан (LXXXV). Таким образом, заместительное дезаминирование аминоазаадамантанов с преимущественным образованием галогеназаадамантанов — реакция, общая для этого класса соединений; однако она не распространяется на 1-аминоадамантан, который в аналогичных условиях превращается в адамантан-1-ол.



Промежуточными продуктами для синтеза различных производных диазаадамантана, особенно с функциональными группами у атома C(6), являются диазаадамантоны (LXIII). Реакционная способность карбонильной группы в этих соединениях в значительной степени определяется количеством и характером заместителей в узловых положениях [104]. При наличии лишь одного заместителя или двух таких заместителей как метильная группа диазаадамантоны (LXIII) восстанавливаются в 1,3-диазаадамантан-6-олы (LXXXVI), R=H, R'=CH₃ или R=R'=CH₃, уже при действии боргидрида натрия [104], в то время как для синтеза диазаадамантанолов (LXXXVI), R=R'=C₆H₅, C₆H₅CH₂, C₆H₅S или R=C₆H₅, R'=C₆H₅S, 4-CH₃C₆H₅S, из соответствующих кетонов (LXIII) требуется восстановление алюмогидридом лития [58—60, 68, 104].

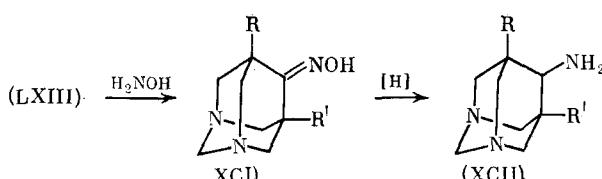


Различные арилтиодиазаадамантоны (LXIII), R и (или) R' = C₆H₅S, были получены с целью их дальнейшей десульфуризации в производные диазаадамантана без заместителей в узловых положениях, но при изучении этой реакции выяснилась их интересная и важная особенность: моноарилтиодиазаадамантоны (LXIII), R = C₆H₅S, R' = C₆H₅, COOCH₃, при нагревании с никелем Ренея в спирте гладко десульфуризуются с одновременным восстановлением кетогруппы в спиртовую, превращаясь в монозамещенные диазаадамантанолы (LXXXVI), R = H, R' = C₆H₅, COOCH₃, в то время как ди(фенилтио)диазаадамантоны (LXIII), R = R' = C₆H₅S, в этих условиях не десульфуризуются, а лишь восстанавливаются в ди(фенилтио)диазаадамантанол (LXXXVI), R = R' = C₆H₅S [63].

Диазаадамантоны (LXIII) реагируют с метилмагнийиодидом и литийорганическими соединениями, давая соответствующие третичные спирты (LXXXVII) [104, 105].

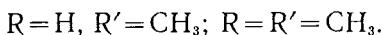
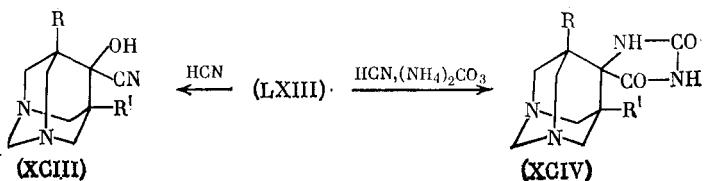
С гидразином в зависимости от строения заместителей R и R' диазаадамантоны (LXIII) взаимодействуют по-разному: метилдиазаадамантанон (LXIII), R = CH₃, R' = H, при нагревании с гидразингидратом дает в качестве устойчивого продукта лишь азин (LXXXVIII), в то время как фенил- и диметилдиазаадамантоны (LXIII), R = H, R' = C₆H₅, CH₃ или R = R' = CH₃, легко образуют соответствующие гидразоны (LXXXIX), сплавлением которых со щелочью получают диазаадамантаны (XC) [104]. Диазаадамантоны с двумя такими заместителями как фенил-, фенилтио- или *n*-толилтиогруппы, восстанавливают в диазаадамантаны (XC), R = R' = C₆H₅, C₆H₅S или R = C₆H₅, R' = C₆H₅S, CH₃C₆H₄S, по Хуанг — Минлону [59, 60, 63, 68, 104].

Монозамещенные диазаадамантоны и диметилдиазаадамантанон реагируют с гидроксиламином, давая оксимы (XCI), R = H, R' = CH₃, C₆H₅ или R = R' = CH₃, в водной среде [104], в то время как оксим ди-фенилдиазаадамантона (XCI), R = R' = C₆H₅, образуется лишь при длительном нагревании с гидроксиламином в смеси пиридина с этанолом с выходом всего 48% [106].

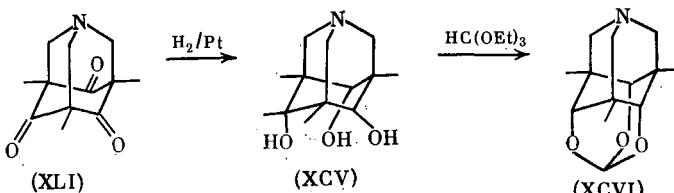


Оксими (XCI) восстанавливают в 6-амино-1,3-диазаадамантаны (XCI) сплавом никеля с алюминием в водно-щелочной среде [104].

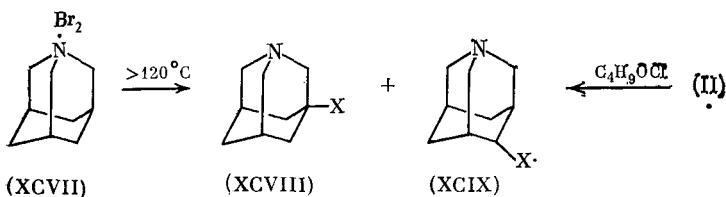
Диазаадамантоны (LXIII) с двумя объемистыми заместителями, такими, как фенильные и фенилтиогруппы, циангидринов не образуют, в то время как метил- и диметилдиазаадамантоны легко превращаются в соответствующие циангидрины (XCIII) при нагревании с ацетонциангидрином, а по Бухереру из них получены 1,3-диазаадамант-6-спиро-5'-гидантоины (XCIV) [107].



Реакционную способностьmonoазаадамантона (XLII) и (XLII) еще предстоит изучать, а пока показано, что при гидрировании триметилазаадамантантриона (XLII), R=R'=CH₃, в присутствии платинового катализатора образуется триметилазаадамантантиол (XCV), с аксиальным расположением всех трех гидроксильных групп относительно циклогексанового кольца, что подтверждается его превращением в триоксаазадамантан (XCVI) [36].

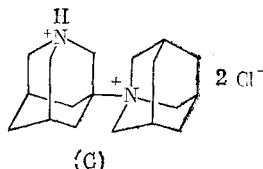


Важнейшими промежуточными продуктами в синтезе производных самого адамантана (I) являются галогенадаманты, получаемые его галогенированием [7]. В работах [108, 109] изучалось галогенирование 1-азаадамантана (II). При добавлении брома к раствору азаадамантана (II) в четыреххлористом углероде образуется комплекс (XCVII). При попытке получить из него по ионному механизму 3-бром-1-азаадамантан (XCVIII), X=Br, путем добавления хлорида или бромида алюминия и брома удается выделить лишь комплексы азаадаманта с этими солями. При нагревании же комплекса (XCVII) до 120° С образуется смесь 3- и 4-бром-1-азаадамантанов (XCVIII) и (XCIX), X=Br.



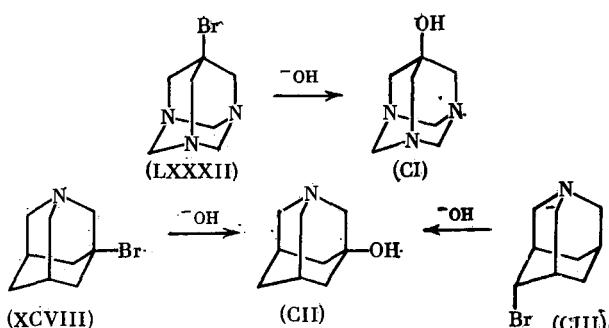
Отсутствие 2-бром-1-азаадамантана в продуктах радикального бромирования говорит, вероятно, о его нестабильности [108]. 3-Хлор- и 4-хлор-1-азаадаманты (XCVIII) и (XCIX), X=Cl, получены облучением смеси азаадамантана с *трет*-бутилгипохлоритом УФ-светом [108]. Сравнение соотношения продуктов радикального галогенирования адамантана (I) и 1-азаадамантана (II) говорит о том, что введение атома азота в адамантановое ядро существенного влияния на радикальное галогенирование не оказывает.

При облучении раствора азаадамантана (II) в четыреххлористом углероде УФ-светом или при добавлении к нему пероксида водорода образуется соль (C), которую формально можно рассматривать как продукт алкилирования азаадамантана 3-хлор-1-азаадамантаном. Такой же продукт образуется и при фотохимическом хлорировании азаадамантана трихлормезилхлоридом [108]. При этом было показано, что 3-хлор-1-азаадамантан (ХCVIII), X=Cl, не принимает участия в образовании соли (C), так как облучение смеси

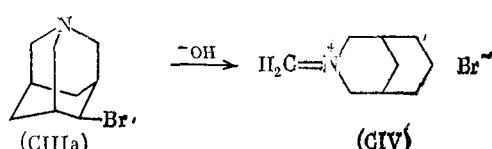


(ХCVIII), X=Cl, с азаадамантом (II) не приводит к получению соли (C). На этом основании высказано предположение, что алкилирующим агентом при образовании (C) является катион-радикал 1-азаадамантана [109].

Атомы галогенов в 1-галогенадамантах, служащих ключевыми промежуточными продуктами в химии адаманта (I), сравнительно легко замещаются на нуклеофильные реагенты. Кинетические исследования показали, что скорость гидролиза 3-бром-1-аза- и 7-бром-1,3,5-триазаадамантов (ХCVIII), X=Br, и (LXXXII) на несколько порядков ниже скорости гидролиза их аналога 1-бромадаманта [108, 110]. Пассивирующее влияние атомов азота объясняется их электроноакцепторным индуктивным эффектом и невозможностью по геометрическим причинам их анхимерного участия, как в других β -галогенаминах. Гидролиз указанных галогеназаадамантов приводит к пока недоступным другими методами 1,3,5-адамантан-7-олу (СI) и 1-азаадамантан-3-олу (СII). [110].



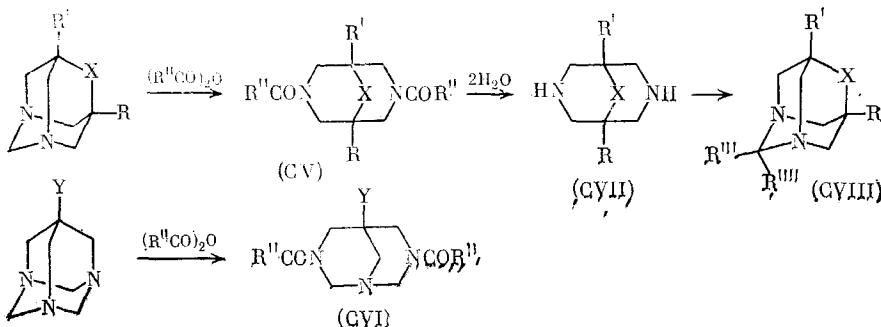
Гидролиз изомерных 4-бром-1-азаадамантов (СIII) проходит по-разному: изомер с аксиальным расположением атома брома (СIIIa) в условиях гидролиза неустойчив и превращается в метилениммониевый катион (СIV),



а изомер (СIIIb) с экваториальной ориентацией полученный действием пентабромида фосфора на 1-азаадамантан-4-ол (ХII), гидролизуясь, превращается не в 4-, а в 3-окси-1-азаадамантан (СII) [16].

2. Реакции с отщеплением аминальных метиленовых групп

Содержащие аминальные метиленовые группы ди- и триазадаманты отщепляют их под действием различных реагентов. С ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот диазадаманты дают диацилбиспидины (CV), а триазадаманты — диацилтриазабициклоноаны (CVI) [63, 64, 67, 68, 71, 112—116].



$X = \text{CO, CH}_2$; $Y = \text{NO}_2, \text{NHOH, NH}_2, \text{NHCOR}$;

$R, R' = \text{H, C}_6\text{H}_5\text{S, 4-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$;

$R'' = \text{H, CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_2\text{H}_5\text{O, ClCH}_2$;

$R''' = \text{H, R}'''' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_6\text{H}_5, 4-\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4,$

$4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, \alpha\text{-C}_4\text{H}_3\text{O, 4-(ClCH}_2\text{CH}_2)$, NC_6H_4 ,

$\text{H(CHOH)}_4, \text{H(CHOH)}_5$ или $R''R'''' = (\text{CH}_2)_4, (\text{CH}_2)_5$.

N,N -Диформилбиспидины (CV), $R'' = \text{H}$, могут быть получены взаимодействием диазадамантанов с хлороформом в щелочной среде [65, 114].

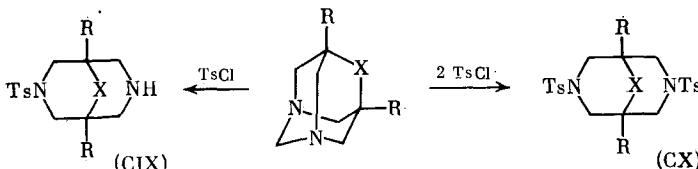
Арилтио- и диарилтиодиацетилбиспидины (CV), R и (или) $R' = \text{C}_6\text{H}_5\text{S, 4-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$, легко десульфуризируются никелем Ренея, превращаясь в диацетилбиспидины (CV), R и (или) $R' = \text{H}$, с одним или двумя свободными от заместителей узловыми положениями [12, 63, 67, 68].

Гидролизом диацетилбиспидинов (CV) получают биспидины (CVII) без заместителей у атомов азота, конденсирующиеся с различными альдегидами и кетонами в производные диазадамантана с заместителями у аминального атома углерода (CVIII) [63, 64, 68, 71, 115].

В условиях гидролиза биспидиноны (CVII), $X = \text{CO}$, могут превращаться в соответствующие диазадамантоны (LXIII) [63].

Гидрированием нитродиацетилтриазабициклоноана (CVI), $Y = \text{NO}_2$, получают гидроксиламино- и аминопроизводные (CVI), $Y = \text{NHOH, NH}_2$ [84, 85].

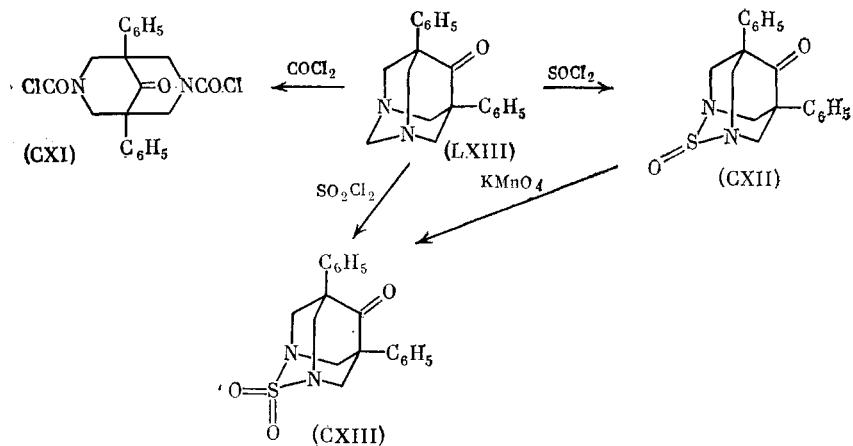
Действием на диазадаманты *n*-толуолсульфохлорида могут быть получены N -тозил- (CIX) или N,N' -дитозилбиспидины (CX) [63, 109].



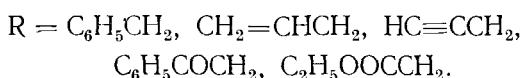
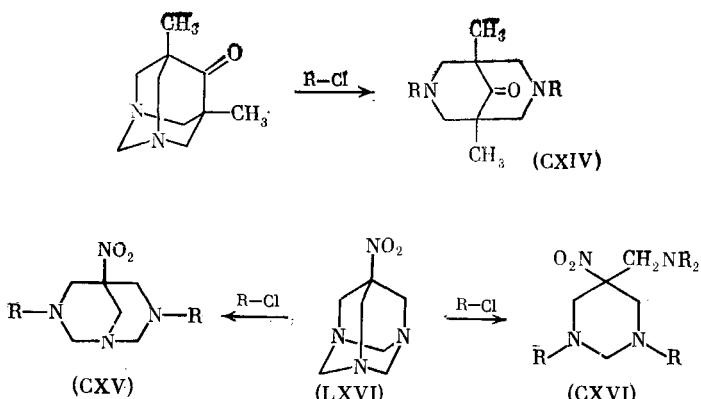
$X = \text{CO, CH}_2$; $R = \text{H, C}_6\text{H}_5$.

Попытка заменить аминальную метиленовую группу в дифенилдиазадаманоне (LXIII), $R = R' = \text{C}_6\text{H}_5$, действием на него фосгена привела к образованию лишь производного биспидина (CXI), в то время как обработка тионил- или сульфурилхлоридом в пиридине дает 2-оксид (CXII)

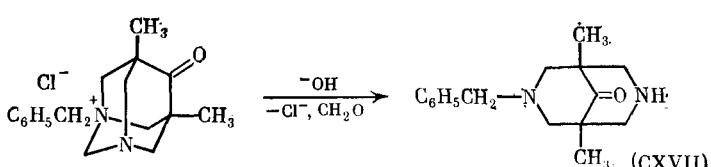
или 2,2-диоксид (CXIII) 5,7-дифенил-1,3-диаза-2-тиадамантан-6-она; первый из них может быть окислен во второй перманганатом калия.

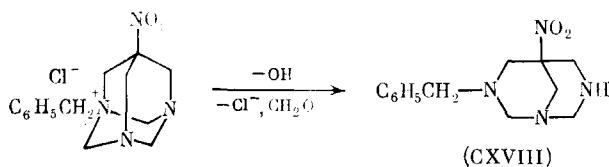


Отщеплением аминальных метиленовых групп может сопровождаться и взаимодействие ди- и триазаадамантанов с бензил-, аллил- и пропаргилхлоридами, α -хлоркетонами, эфирами хлоруксусной кислоты; при этом триазаадамантаны могут отщеплять как одну, так и две метиленовые группы, давая соответствующие производные биспидина (CXIV), триазабициклононана (CXV) и гексагидропиримидина (CXVI) [118, 119].

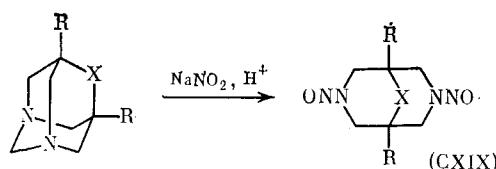


Эти реакции объясняются тем, что в четвертичных солях, образованных из ди- и триазаадамантанов связь аминальной метиленовой группы с четвертичным атомом азота ослаблена, как это было показано рентгеноструктурным анализом иодметилата дифенилтриазаадамантанона (LXIII), $R=R'=C_6H_5$ [120]. Поэтому при действии оснований аминальная метиленовая группа отщепляется, давая производные биспидина и триазабициклононана (CXVII) и (CXVIII) [118, 119].

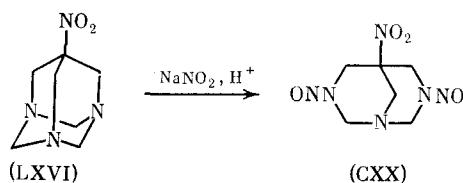




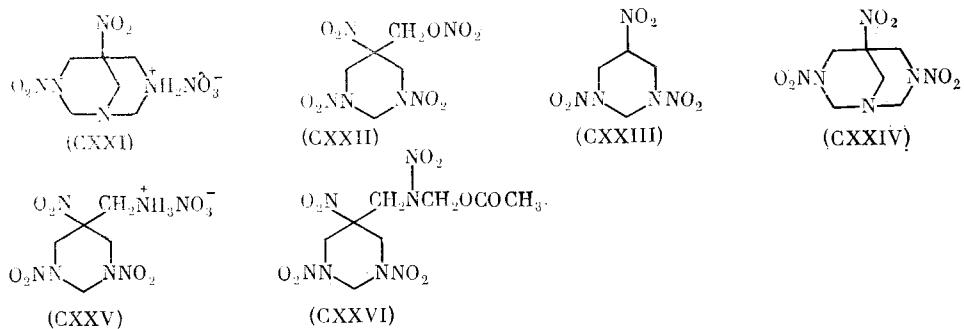
Действие на ди- и триазаадамантаны азотистой кислоты приводит к образованию динитрозопроизводных биспидина (C_{XIX}) и триазабициклононана (C_{XX}) [63, 121, 122].



R=H, C₆H₅; X=CO, CH₂.

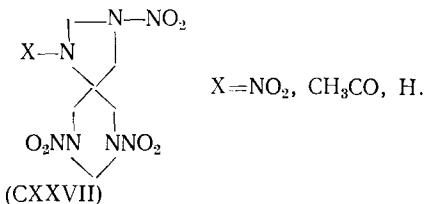


Нитрование нитротриазаадамантана (LXVI) [123] напоминает нитрование гексаметилентетрамина [124, 125] и приводит к следующим продуктам (в зависимости от условий):

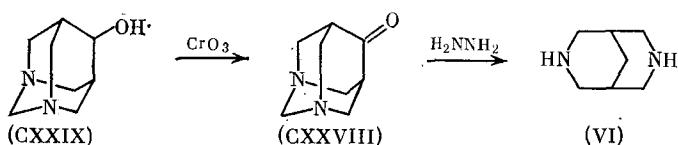


Бициклический продукт (CXXI) образуется при нитровании (LXVI) дымящей азотной кислотой при -40°C , а при повышении температуры до -10°C происходит более глубокое разрушение триазаадамантанового скелета с образованием моноциклического продукта (CXXII). Этот продукт устойчив при нагревании в спиртах, но при кипячении в воде превращается в 1,3,5-тринитрогексагидропиримидин (CXXIII). При нитровании смесью концентрированных азотной и серной кислот образуется 3,5,7-тринитро-1,3,7-триазабицикло[3.3.1] nonан (CXXIV). Нитрование (LXVI) смесью концентрированной азотной кислоты с нитратом аммония дает продукт (CXXV), а смесью дымящей азотной кислоты, уксусного ангидрида и уксусной кислоты при обычной температуре — продукт (CXXVI).

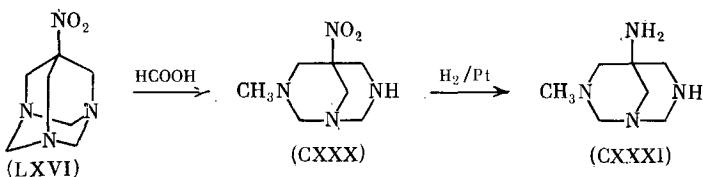
При нитровании аминотриазаадамантана (LXVII) дымящей азотной кислотой образуются тетраазабициклические продукты (СХХVII).



В жестких условиях аминальные метиленовые группы могут отщепляться и при действии гидразина. Так, при попытке восстановить 1,3-диазаадамантан-6-он (CXXVIII), полученный окислением диазаадамантанола (CXXIX) трехокисью хрома [126], по Хуанг – Минлону вместо диазаадамантана (III) был синтезирован биспидин (VI) [127].



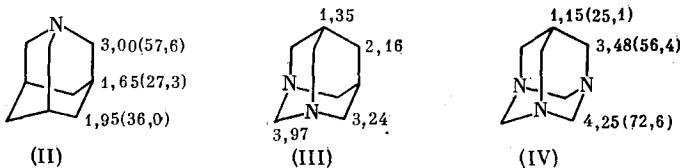
Раскрытие одного из циклов нитротриазаадамантана (LXVI) с одновременным восстановлением метиленовой группы в метильную происходит при его нагревании с муравьиной кислотой в условиях реакции Лейкарта. Образующийся при этом 3-метил-5-нитро-1,3,7-триазабицикло[3.3.1]нонан (CXXX) был прогидрирован в амин (CXXXI) в присутствии платинового катализатора [23].



IV. ФИЗИЧЕСКИЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА

Атомы азота практически не нарушают шарообразной формы (диаметр сферы 6,71 Å [7]) адамантанового ядра, представляющего собой элементарную ячейку кристаллической решетки алмаза. Такая геометрия молекул определяет многие физические и спектральные характеристики азаадамантанов.

Благодаря высокой симметрии молекул спектры ЯМР азаадамантанов исключительно просты и характеристичны. Ниже приводятся значения химических сдвигов δ (в м.д.) протонов в CCl_4 [8] (в скобках даны химические сдвиги ^{13}C [128]):



Спектры различных производных азаадамантов приводятся во многих работах и в том числе в [73, 74, 80, 112, 129–131].

Протоны узловых положений проявляются во всех случаях в виде уширивших синглетов в тем более сильном поле, чем больше атомов азота в молекуле.

Спектры моно- и триазаадамантанов (II), (IV) с одинаковой симметрией молекул похожи и состоят из синглетов от протонов групп NCH_2C и АВ-систем от остальных протонов. По расщеплению на дублетах АВ-систем, вызванному взаимодействием с протонами групп NCH_2C , соответствующим им протонам можно приписать определенную ориентацию относительно осей симметрии молекул.

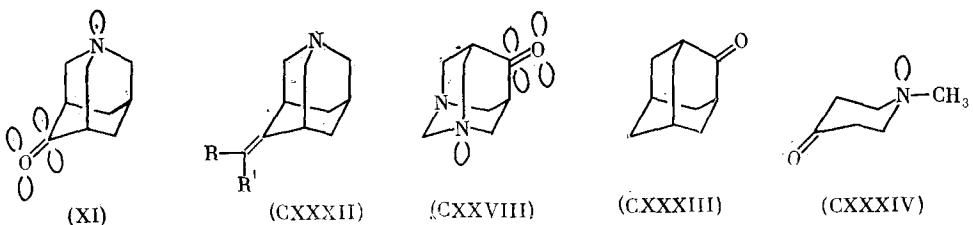
В спектре диазаадамантана (III) протоны у атома С(6) и аминальной метиленовой группы проявляются в виде синглетов, а протоны групп NCH_2C – в виде АВ-системы.

Следует отметить, что если атомы азота экранируют протоны узловых положений (у метинового протона адамантана (I) $\delta = 1,87$ м. д.), то протоны метиленовых групп в β -положении сильно дезэкранируются (у метиленовых протонов адамантана (I) $\delta = 1,74$ м. д.).

В масс-спектрах триазаадамантана (IV) и его производных имеются интенсивные пики молекулярных ионов, распадающиеся далее в зависимости от характера заместителей по двум независимым направлениям. Если заместителями у атома С(7) являются Н, Cl, Br, NO_2 , то они легко отрываются, и спектры различных производных мало отличаются друг от друга. Если же заместителями являются электронодонорные группы, такие как аминогруппа, то они не отщепляются, а сохраняются во всех главных ионах масс-спектра. Молекулярные ионы галогентриазаадамантанов кроме атомов галогенов могут отщеплять и молекулы галогеноводородов, хотя и с меньшей вероятностью. Самым интенсивным ионом в масс-спектрах триазаадамантанов является, как и в случае гексаметилентетрамина, ион $[\text{C}_2\text{H}_4\text{N}]^+$ [132].

Масс-спектры диазаадамантанов (LXII) рассматриваются в работе [74]. Распад молекулярных ионов сопровождается разрушением адамантанового ядра с образованием ионов $[\text{C}_2\text{H}_4\text{N}]^+$, $[\text{M}–\text{C}_2\text{H}_4\text{N}]^+$, $[\text{C}_3\text{H}_2\text{RCO}]^+$ и $[\text{M}–\text{C}_2\text{H}_5\text{N}]^+$, причем последний из них, как правило, является наиболее интенсивным.

Особый интерес представляют УФ-спектры азаадамантанона (XI), диазаадамантанона (CXXVIII) [80, 127, 129] и замещенных 6-метиленазаадамантанов (CXXXII), $\text{R}=\text{R}'=\text{H}$, CN; $\text{R}=\text{COOC}_2\text{H}_5$, $\text{R}'=\text{H}$, CN [131]. Последние получены из кетона (XI) по реакциям Виттига, Хорнера или Кневенагеля [17].



Дело в том, что в этих соединениях в основном соблюдаются условия, при которых n -электроны атомов азота могут взаимодействовать с π -системами кратных связей: орбитали этих электронов почти параллельны друг другу и центральным из разделяющих их σ -связей [133–138]. Такое взаимодействие, получившее название « σ -связанного взаимодействия» или « σ -сопряжения» [133], приводит к появлению в ближней УФ-области спектра поглощения этих соединений интенсивных полос, не характерных для соответствующих хромофоров, взятых в отдельности. Так, если в спектре адамантанона (CXXXIII) наблюдается лишь слабое поглощение с $\lambda_{\max} = 290$ нм ($\epsilon \approx 19$), обусловленное $n \rightarrow \pi^*$ -переходом в кетогруппе, то в случае азаадамантанов (XI) и (CXXVIII) обнаруживается сильное поглощение с $\lambda_{\max} = 243$ ($\epsilon = 1366$) (в гексане) и 255 нм ($\epsilon \approx 1700$) (в диоксане) соответственно, причем родственный по расположению хромофоров N-метилпиперидон (CXXXIV), в котором неподеленная пара электронов занимает аксиальное положение, в ближней УФ-области вообще не поглощает.

Основность азаадамантанов (II) — (IV) в воде (см. стр. 1815) и в диметилсульфоксиде определялась методом потенциометрического титрования [8]. В работе [13] приводятся значения pK в воде при 22°C для 1-азаадамантана (IV) (2,96), 4-метилен-1-азаадамантана (СXXXII), $R=R'=\text{H}$ (4,16) и 1-азаадамантан-4-она (XI) (5,43). Основность тех же производных азаадамантана в газовой фазе определялась в работе [135] методом циклотронного магнитного резонанса.

Более низкая основность метиленазаадамантана и азаадамантанона по сравнению с самим азаадамантаном обусловлена не только « σ -связанным взаимодействием», так как 1-метилпиперидон-4 (СXXXIV) ($pK=6,01$), в котором σ -сопряжение невозможно, также менее основен, чем N-метилпиперидин ($pK=3,92$) [131].

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка, особенно в последние годы, простых и удобных методов получения азаадамантанов делает их вполне доступными для широкого изучения и практического применения.

Опубликованных сведений о практически полезных свойствах и возможных областях применения азаадамантанов пока немного. Имеются патентные данные [139] о том, что алкиламинотриазаадамантаны (LXX) и (LXXI) могут использоваться в качестве твердого, а их растворы в углеводородах — в качестве жидкого ракетного топлива. Амино-триазаадамантан (LXVII), а также получаемые из него азометины (LXIX) и мочевины (LXXVII) предложено использовать в качестве стабилизаторов теплового и светового старения различных полимеров [91, 95, 98, 100, 140]. Диацетилтриазабициклоноаны (CVI) катализируют процесс образования полиуретановых смол и предотвращают фазовое разделение жидких эпоксидных смол в спирте [115]. Некоторые производные триазаадамантана предложено использовать в качестве модификаторов резин [141—145].

Термическая стабильность и способность азаадамантанов к комплексообразованию с солями различных металлов позволяют применять их в качестве добавок к горюче-смазочным материалам, ингибиторов коррозии, высокотемпературных загустителей масел, эмульгаторов, а также для регенерации ионнообменных смол [82].

Азаадамантаны могут использоваться в качестве катализаторов в различных процессах [8], например в процессе доочистки газа от серы [146, 147].

Особенно перспективно применение азаадамантанов для создания лекарственных средств для медицины и ветеринарии. Сообщалось, что дифенилдиазаадамантанол (LXXXVI), $R=R'=C_6H_5$, и другие диазаадамантанолы обладают стрихниноподобной активностью [148], а дифенилдиазаадамантан (XC), $R=R'=C_6H_5$, и некоторые его производные — конвульсантной активностью (см. [8, с. 348, 349]). Кардиоваскулярной и антиаритмической активностью обладают производные триметилазаадамантана (XLVII), $X=COR$ (R =алкил, арил, пиридил, нафтил, кумарил и др.) [149, 150].

В опытах на мышах было показано, что 7-амино-1,3,5-триазаадамантан (LXVII) по противовирусному действию близок к известному препарату мидантану [151, 152].

Имеющиеся данные о практически полезных свойствах азаадамантанов и обнаруженные у них специфические химические и физико-химические свойства выделяют их в отдельный новый класс органических соединений, представляющий интерес не только для химиков, но и представителей других областей науки и техники.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stetter H.//Angew. Chem. 1962. B. 74. S. 361.
2. Gelbard G.//Ann. chim. 1969. V. 4. P. 331.
3. Sasaki T.//Kagaku no Ryoiki. 1971. V. 25. P. 27.

4. Аверина А. В., Зефиров Н. С.//Успехи химии. 1976. Т. 45. С. 1077.
5. Kafka Z., Galik V.//Sborník vysoké školy chem.-technol. v Praze. Technologie paráliv. 1981. D. 44. S. 349.
6. Sasaki T.//Adv. Heterocycl. Chem. 1982. V. 30. P. 79.
7. Fort R. S. Adamantane. The chemistry of diamand molecules. New York; Basel: Decker, 1976. 354 p.
8. Meurling L.//Chemica Scripta. 1975. № 7. P. 23.
9. Lukes R., Galik V.//Collect. Czech. Chem. Commun. 1954. V. 19. P. 712.
10. Newman M. S., Lowrie H. S.//J. Amer. Chem. Soc. 1954. V. 76. P. 4598.
11. Fusco R., Bianchetti G.//Gazz. chim. ital. 1956. V. 86. P. 500.
12. Galik V., Kafka Z., Safar M., Landa S.//Collect. Czech. Chem. Commun. 1974. V. 39. P. 895.
13. Speckamp W. N., Dijkink J., Huisman H. O.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1970. P. 196.
14. Speckamp W. N., Dijkink J., Dekkers A. W., Huisman H. O.//Tetrahedron. 1971. V. 27. P. 3143.
15. Speckamp W. N., Dijkink J., Huisman H. O.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1970. P. 197.
16. Speckamp W. N., Dijkink J. D.//Heterocycles. 1974. V. 2. P. 291.
17. Dekkers A. W., Speckamp W. N., Huisman H. O.//Tetrahedron Lett. 1971. P. 489.
18. Reints B. Th., Speckamp W. N.//Tetrahedron. 1979. V. 35. P. 267.
19. Speckamp W. N., van Oosterhout H.//Heterocycles. 1977. V. 7. P. 165.
20. Wahl G. H., Zeinyan S.//Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. P. 4545.
21. Speckamp W. N., Dijkink J. D.//Heterocycles. 1974. V. 2. P. 291.
22. Mikhailov B. M., Shagova E. A.//J. Organometal. Chem. 1983. V. 258. P. 131.
23. Severin T., Schmitz R.//Chem. Ber. 1962. B. 95. S. 1417.
24. Kaplan L. A.//J. Amer. Chem. Soc. 1964. V. 86. P. 740.
25. Багал Л. И., Болдырев М. Д., Георгиевская Г. Д.//Журн. орг. химии. 1970. Т. 6. С. 1342.
26. Соколова В. А., Болдырев М. Д., Гиспаров Б. В., Тимофеева Т. Н.//Там же. 1972. Т. 8. С. 1243.
27. Severin T., Schmitz R.//Chem. Ber. 1963. B. 96. S. 3081.
28. Соколова В. А., Болдырев М. Д., Гиспаров Б. В.//Журн. орг. химии. 1976. Т. 12. С. 1525.
29. Severin T., Schmitz R., Temme H.-L.//Chem. Ber. 1964. B. 97. S. 467.
30. Foreman M. J., Foster R., Strause M. J.//J. Chem. Soc., B, 1970. P. 147.
31. Severin T., Batz D., Kramer H.//Chem. Ber. 1971. B. 104. S. 950.
32. Георгиевская Г. Д., Болдырев М. Д., Багал Л. И.//Журн. орг. химии. 1971. Т. 7. С. 1618.
33. Багал Л. И., Болдырев М. Д., Георгиевская Г. Д., Бойко В. П.//Там же. 1969. Т. 5. С. 28.
34. Багал Л. И., Болдырев М. Д., Георгиевская Г. Д.//Там же. 1970. Т. 6. С. 731.
35. Risch N.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1983. P. 532.
36. Risch N.//Chem. Ber. 1985. B. 118. S. 4849.
37. Risch N., Saak W.//Angew. Chem. 1982. B. 94. S. 926.
38. Risch N.//Chem. Ber. 1985. B. 118. S. 4073.
39. Risch N.//Z. Naturforsch. 1986. B. 41b. S. 787.
40. Black R. M.//Synthesis. 1981. V. 10. P. 829.
41. Krapcho A. P.//Ibid. 1982. V. 11. P. 893.
42. Rosennund P., Haase W. H., Bauer J., Friske R.//Chem. Ber. 1975. B. 108. S. 1871.
43. Musso R., Naumann K., Crychtol K.//Ibid. 1967. B. 100. S. 3614.
44. Плат. 2358404 Франция//C. A. 1978. V. 89. 197343.
45. Delpach B., Khuong Q.//J. Org. Chem. 1978. V. 43. P. 4808.
46. Pancrazi A., Kabore I., Delpach B., Khuong-Huu Q.//Tetrahedron Lett. 1979. P. 3729.
47. Delpach B., Khuong-Huu Q.//J. Org. Chem. 1978. V. 43. P. 4899.
48. Pancrazi A., Kabore I., Khuong-Huu Q.//Bull. Soc. chim. France. 1977. P. 162.
49. Зефиров Н. С., Рогозина С. В.//Успехи химии. 1973. Т. 42. С. 423.
50. Chiavarelli S., Toffler F., Misiti D.//Ann. Inst. Super Sanita. 1968. № 4. P. 157.
51. Galik V., Landa S.//Collect. Czech. Chem. Commun. 1973. V. 38. P. 1101.
52. Оразилдыев К. О., Асланов Х. А., Садыков А. С.//Сб. науч. тр. Туркмен. НИИ селекции и семеноводства тонковолокнистого хлопчатника. 1976. Вып. 14. С. 156.
53. Ruenitz P. C., Smissman E. E.//J. Heterocycl. Chem. 1976. V. 13. P. 1111.
54. Chiavarelli S., Settimi G., Rabagliati Canessa F. M.//Gazz. chim. ital. 1960. V. 90. P. 311.
55. Kafka Z., Galik V., Safar M.//Collect. Czech. Chem. Commun. 1975. V. 40. P. 174.
56. Baliah V., Usha R.//Indian J. Chem. 1977. V. 158. P. 684.
57. Quast H., Muller B.//Chem. Ber. 1980. B. 113. S. 2959.
58. Quast H., Muller B., Peters E.-M. et al.//Ibid. 1982. B. 115. S. 3631.
59. Азэрбаев И. Н., Омаров Т. Т., Байсалбаева С. А., Базалицкая В. С.//Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1976. № 4. С. 55.
60. Азэрбаев И. Н., Омаров Т. Т., Альмуханова К., Байсалбаева С. А.//Журн. орг. химии. 1976. Т. 12. С. 1207.
61. Baliah V., Usha R.//Indian J. Chem. 1972. V. 10. P. 319.
62. Азэрбаев И. Н., Омаров Т. Т., Байсалбаева С. А.//Журн. орг. химии. 1975. Т. 45. С. 1404.
63. Stettler H., Schafer J., Dieminger K.//Chem. Ber. 1958. B. 91. S. 598.
64. Chiavarelli S., Settimi G.//Gazz. chim. ital. 1958. V. 88. P. 1234.

65. Sasaki T., Eguchi S., Kirigama T., Sakito Y.//J. Org. Chem. 1973. V. 38. P. 1548.
 66. Kuthan J., Paleck J.//Collect. Czech. Chem. Commun. 1963. V. 28. P. 2260.
 67. Кузнецов А. И., Якушев П. Ф., Унковский Б. В.//Журн. орг. химии. 1974. Т. 10. С. 341.
 68. Кузнецова А. И., Якушев П. Ф., Унковский Б. В.//Химия и перспективы применения углеводородов ряда аламантана и родственных соединений: Тез. докл. Киев, 1974. Т. 74.
 69. Якушев П. Ф., Кузнецов А. И., Толстиков В. В., Унковский Б. В.//Журн. орг. химии. 1977. Т. 19. С. 2452.
 70. Кузнецов А. И., Бойко И. П., Соколова Т. Д. и др./Химия гетероциклических соединений. 1985. С. 661.
 71. Агаджанян Ц. Е., Арутюнян Г. Л.//Арм. хим. журн. 1981. Т. 34. С. 963.
 72. Кузнецов А. И., Басаргин Е. Б., Унковский Б. В. А. с. 1225843 СССР//Б. И. 1986. № 15.
 73. Кузнецов А. И., Басаргин Е. Б., Ба М. Х. и др./Журн. орг. химии. 1985. Т. 21. С. 2607.
 74. Кузнецов А. И., Басаргин Е. Б., Московкин А. С. и др./Химия гетероциклических соединений. 1985. С. 1679.
 75. Chiavarelli S., Toffler F., Mazzeo P., Gramicciomi L.//Farmaco, Ed. Sci. 1968. V. 23. P. 360.
 76. Lukes R., Syhora K.//Chem. listy. 1952. V. 46. P. 731.
 77. Fleischer E. B., Gebala A. E., Levy A., Tasker P. A.//J. Org. Chem. 1971. V. 36. P. 3042.
 78. Stetter H., Bochmann W.//Chem. Ber. 1951. B. 84. S. 834.
 79. Durham D. A., Hart F. A., Shaw D.//J. Inorg. and Nucl. Chem. 1967. V. 29. P. 509.
 80. Edwards H., Webb G. A.//Org. Magn. Res. 1984. V. 22. P. 352.
 81. Skarzewski J., Daniluk E.//Monatsh. Chem. 1983. B. 114. S. 1071.
 82. Пат. 3301854 США//С. А. 1967. V. 67. 21936.
 83. Кузнецов А. И., Бурделев О. Т., Унковский Б. В.//Тр. Юбилейной конференции, посвященной 70-летию МИГХТ им. М. В. Ломоносова. М., 1970. С. 163.
 84. Hodge E. B.//J. Org. Chem. 1972. V. 37. P. 320.
 85. Пат. 35759474 США//С. А. 1970. V. 73. 666330.
 86. Nielsen A. T.//J. Heterocycl. Chem. 1975. V. 12. P. 161.
 87. Galik V., Safar M., Kafka Z., Landa S.//Collect. Czech. Chem. Commun. 1975. V. 40. P. 442.
 88. Пат. 163520 ЧССР//С. А. 1977. V. 86. 55494.
 89. Safar M., Galik V., Kafka Z., Landa S.//Collect. Czech. Chem. Commun. 1975. V. 40. P. 2179.
 90. Wiezer H. Пат. 2831632 ФРГ//С. А. 1980. V. 93. 8219.
 91. Wiezer H. Пат. 2834476 ФРГ//С. А. 1980. V. 93. 8215.
 92. Kafka Z., Galik V., Safar M.//Sbornik vysoké školy chem.-technol. Praze, 1976. D. 32. Р. 127.
 93. Кузнецов А. И., Космаков В. А., Закгейм А. Ю. и др./Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 1985. Т. 28. С. 111.
 94. Кузнецов А. И., Космаков В. А., Унковский Б. В.//Химия гетероциклических соединений. 1985. С. 837.
 95. Пат. 2637193 ФРГ//С. А. 1978. V. 88. 171138.
 96. Kafka Z., Galik V., Vodicka L.//Collect. Czech. Chem. Commun. 1978. V. 43. P. 151.
 97. Мусеев И. К., Кузнецов А. И., Молевич Л. П., Павский В. И.//Науч. конф. по химии органических полиэфранов: Тез. докл. Волгоград, 1981. С. 28.
 98. Пат. 2616799 ФРГ//С. А. 1978. V. 88. 153558.
 99. Волков В. И., Андреева О. Т., Кицара М. С. и др./Физиологически активные вещества. 1978. Вып. 10. С. 88.
 100. Пат. 2702205 ФРГ//С. А. 1978. V. 89. 147668.
 101. Galik V., Kafka Z., Vodicka L.//Sborník vysoké školy chem.-technol. Praze, 1977. D. 36. P. 109.
 102. Агаджанян Ц. Е., Мовсесян Р. А.//Арм. хим. журн. 1982. Т. 35. С. 398.
 103. А. с. 1373707 СССР//Б. И. 1987. № 6.
 104. Кузнецов А. И., Басаргин Е. Б., Ба М. Х. и др./Перспективы развития химии каркасных соединений и их применение в отраслях промышленности: Тез. докл. Киев, 1986. С. 109.
 105. Chiavarelli S., Fennoy L. V.//J. Org. Chem. 1961. V. 26. P. 4895.
 106. Hickmott P. W., Wood S., Murray-Rust P.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1985. P. 2033.
 107. Унковский Б. В., Кузнецов А. И., Соколова Т. Д., Дьяков М. Ю.//Перспективы развития химии каркасных соединений и их применение в отраслях промышленности: Тез. докл. Киев, 1986. С. 110.
 108. Speckamp W. N., Dijkink J., Dekkers A. W. J. D.//Tetrahedron Lett. 1974. P. 1853.
 109. Speckamp W. N., Dekkers A. W. J. D.//Tetrahedron Lett. 1974. P. 1857.
 110. Кузнецов А. И., Космаков В. А., Тюриков В. А. и др./Перспективы развития химии каркасных соединений и их применение в отраслях промышленности: Тез. докл. Киев, 1986. С. 104.
 111. Chiavarelli S., Settimi G.//Gazz. chim. ital. 1958. V. 88. P. 1253.
 112. Chiavarelli S., Toffler S., Misiti D.//Ann. Ist. Super Sanita. 1968. № 4. P. 157.
 113. Агаджанян Ц. Е., Арутюнян Г. Л., Минасян Г. Г., Мовсесян Р. А.//Арм. хим. журн. 1983. Т. 36. С. 669.

114. Dehmlow E. V. Two-phase reactions in preparative organic chemistry. New synthetic methods. V. I. Weinheim: Verl. Chem., 1975. P. 1.
115. Пат. 3904626 США//С. А. 1976. В. 84. 5019.
116. Vitorry R. L., Settimi G., Gatta E. et al.//Gazz. chim. ital. 1967. V. 97. P. 1294.
117. Misiti D., Chiavarelli S.//Ibid. 1966. V. 96. P. 1696.
118. Агаджанян Ц. Е., Минасян Г. Г., Мовсесян Р. А.//Арм. хим. журн. 1984. Т. 37. С. 530.
119. Минасян Г. Г., Мкртчян М. Б., Агаджанян Ц. Е.//Там же. 1971. Т. 24. С. 48.
120. Куркутова Е. Н., Гончаров А. В., Зефиров Н. С., Палюлин В. А.//Журн. структур. химии. 1976. Т. 17. С. 687.
121. Stetter H., Merten R.//Chem. Ber. 1957. B. 90. S. 868.
122. Farmer A. F., Webb G. A.//J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1. 1967. P. 940.
123. Edward A., Webb G. A.//J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1. 1977. P. 1989.
124. Bell J. A., Dunstan I.//J. Chem. Soc. (C). 1969. P. 1559.
125. Blazévic N., Kolbah D., Belin B. et al.//Synthesis. 1979. P. 161.
126. Kuthan J., Palecek J., Musil L.//Collect. Czech. Chem. Commun. 1974. V. 39. P. 760.
127. Kuthan J., Palecek J., Musil L.//Ibid. 1974. V. 39. P. 750.
128. Trska P., Hajek M., Kajka Z., Sklenar V.//Org. Magn. Res. 1984. V. 22. P. 352.
129. Morishima I., Yoshikawa K., Okada K.//J. Amer. Chem. Soc. 1976. V. 98. P. 3787.
130. Duddeck H., Wolf P.//Org. Magn. Res. 1976. V. 8. P. 593.
131. Dekkers A. W., Werhoeven J. W., Speckamp W. N.//Tetrahedron. 1973. V. 29. P. 1691.
132. Московкин А. С., Кузнецов А. И., Мирошниченко И. В.//Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 1985. Т. 28. Вып. 10. С. 111.
133. Cookson R. C., Henstock J., Hudec J.//J. Amer. Chem. Soc. 1966. V. 88. P. 1060.
134. Hoffman R., Imamura A., Hehz W. J.//Ibid. 1968. V. 90. P. 1499.
135. Theissling C. B., Nibbering N. M.//Adv. Mass. Spectrom. 1974. P. 725.
136. Gleiter R., Kobayashi M., Kuthan J.//Tetrahedron. 1976. V. 32. P. 2775.
137. Pasman P., Verhoeven J. W., Boer Th.//Ibid. 1976. V. 32. P. 2827.
138. Pasman P., Rob. F., Verhoeven J. W.//J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 5127.
139. Пат. 4012384 США//С. А. 1978. В. 89. 43493.
140. Пат. 2545292 ФРГ//С. А. 1977. В. 87. 24201.
141. Мейлахс Л. А., Горелик Р. А., Гридунов И. Т., Унковский Б. В. А. с. 658150 СССР//Б. И. 1979, № 15.
142. Мейлахс Л. А., Гридунов И. Т., Кузнецов А. И. и др. А. с. 810738 СССР//Б. И. 1981, № 9.
143. Гридунов И. Т., Татаринова Е. Л., Кузнецов А. И., Мейлахс Л. И.//Каучук и резина. 1977. № 2. С. 19.
144. Гридунов И. Т., Татаринова Е. Л., Мейлахс Л. А., Унковский Б. В.//Производство шин, резинотехнических и асбестотехнических изделий. 1976. № 12. С. 1.
145. Блох Г. А. Органические ускорители вулканизации и вулканизующие системы для эластомеров. Л.: Химия, 1978. С. 61.
146. Беневоленская Г. В., Кузнецов А. И., Перевозчикова З. Я. А. с. 638352 СССР//Б. И. 1978, № 7.
147. Беневоленская Г. В., Перевозчикова З. Я., Кузнецов А. И.//Подготовка и переработка газа и газового конденсата. М.: ВНИИЭгазпром, 1978. Вып. 7. С. 13.
148. Chiavarelli S., Fennoy L. V., Settimi G., De-Barun L.//J. Med. Pharm. Chem. 1962. V. 5. P. 1293.
149. Пат. 76755 Европа//С. А. 1983. В. 99. 88055.
150. Пат. 243954 Франция//С. А. 1985. В. 102. 131937.
151. Вицканова С. А., Горюнова Л. В., Кузнецов А. И. и др.//Фармакология и токсикология. 1974. Т. 37. С. 76.
152. Обросова-Серова Н. П., Пушкинская Н. Л., Лавров С. В., Кузнецов А. И.//Вопр. вирусологии. 1976. С. 689.

Московский институт тонкой
химической технологии
имени М. В. Ломоносова