

Производные адамантана, содержащие в узловых положениях гетероциклические заместители.

Синтез и свойства

М.-Г.А.Швехгеймер

Московская государственная текстильная академия им. А.Н.Косыгина
117918 Москва, ул. М.Калужская, 1, факс (095) 952–1440

Проанализированы, систематизированы и обобщены литературные данные по синтезу, превращениям и практическому использованию производных адамантана, содержащих в узловых положениях гетероциклические заместители.

Библиография — 202 ссылки.

Оглавление

I. Введение	603
II. Производные адамантана, содержащие гетероциклические ядра с атомами азота	603
III. Производные адамантана, содержащие гетероциклические ядра с атомами кислорода	627
IV. Производные адамантана, содержащие гетероциклические ядра с атомами серы	630
V. Производные адамантана, содержащие гетероциклические ядра с атомами азота и кислорода	634
VI. Производные адамантана, содержащие гетероциклические ядра с атомами азота и серы	641
VII. Производные адамантана, содержащие другие гетероциклические ядра	644

I. Введение

Адамантан был открыт в 1933 г. при исследовании нефтепродуктов.^{1,2} Адамантан — жесткая структура, состоящая из трех конденсированных 6-членных углеродных ядер, представляющая собой почти идеальный шар. Расположение атомов углерода в молекуле адамантана аналогично их расположению в ячейке кристаллической решетки алмаза. Пространственное строение, гидрофобность и липофильность адамантана создают благоприятные условия для его транспорта через биологические мембраны. Введение адамантильного радикала в органические соединения модифицирует их биологическую активность, изменяя и часто усиливая ее. Отмечается влияние адамантильного радикала на гипогликемическую, противоопухолевую, иммунодепрессивную, антибактериальную, фунгистатическую, гормональную, анальгетическую, жаропонижающую, противовоспалительную, желчегонную, противоаритмическую, седативную, нейроленическую, противомаларийную, антихолинэстеразную, а также стимулирующую центральную нервную систему активность соответствующих препаратов.³ Из разнообразных соединений ряда адамантана производные, содержащие в молекуле гетероциклические заместители, представляются одними из наиболее интересных в теоретическом плане и в плане их практического использования.

М.-Г.А.Швехгеймер. Доктор химических наук, профессор кафедры органической химии и химии красителей МГТА.
Телефон (095) 955–3596.
Область научных интересов: синтез и исследования гетероциклических соединений и алифатических нитросоединений.

Дата поступления 2 октября 1995 г.

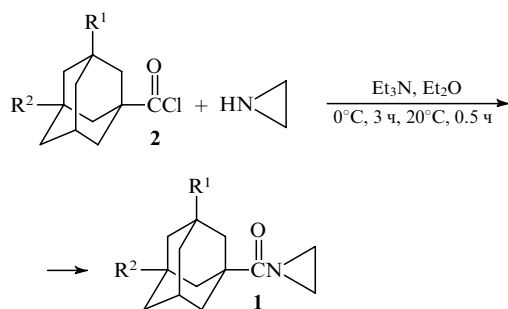
Несмотря на большое внимание исследователей к химии производных адамантана, содержащих гетероциклические заместители, и многочисленные примеры их практического использования, нет ни одной обзорной статьи, обобщающей имеющиеся литературные данные по синтезу, превращениям и практической значимости гетериладамантанов, приводятся лишь отдельные примеры синтеза или биологической активности гетериладамантанов.^{4–11} Из монографий^{12–14}, посвященных адамантану, лишь в работе¹³ приведены примеры гетериладамантанов, синтезированных до 1975 г., однако и в этом материале практически отсутствуют данные по синтезу и свойствам производных адамантана с гетероциклическими заместителями.

В предлагаемом обзоре рассмотрены имеющиеся в литературе сведения о синтезе и свойствах производных адамантана, в узловых положениях которых имеются гетероциклические радикалы, непосредственно связанные с адамантановым ядром или отделенные от него цепочкой из атомов углерода. Рассмотрены производные адамантана с остатками гетероциклических систем, содержащих в ядрах атомы азота, кислорода, серы, азота и кислорода или азота и серы, а также других гетероциклических систем.

II. Производные адамантана, содержащие гетероциклические ядра с атомами азота

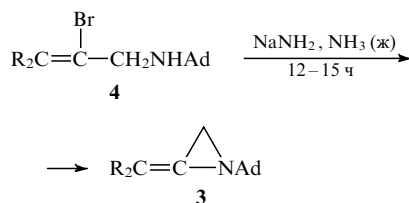
1. Соединения с трехчленными гетероциклами

В литературе описано несколько способов синтеза гетериладамантанов, содержащих остатки трехчленных азотистых гетероциклов. Серия *N*-адамантоилазиридинов **1** была получена реакцией хлорангидридов **2** с азиридином в присутствии триэтиламина.¹⁵



R ¹	R ²	R ¹	R ²
H	H	Br	H
Me	H	I	H
Ph	H	Me	Me
OH	H	Me	OH
MeO	H	EtO	Et
F	H	4-ClC ₆ H ₄	H
Cl	H		

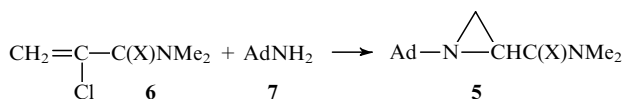
1-(Адамант-1-ил)-2-алкилиденазиридины **3** образуются с выходами 50 (R = H) и 64% (R = Me) при обработке непредельных бромидов **4** амидом натрия в жидком аммиаке.¹⁶



R = H, Me

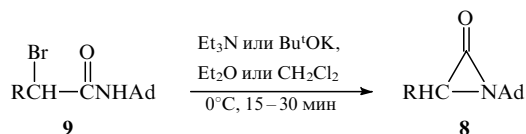
Здесь и далее Ad — C₁₀H₁₅ — адамант-1-ил.

Замещенные азиридины **5** были синтезированы взаимодействием винилхлоридов **6** с 1-аминоадамантаном (**7**).¹⁷



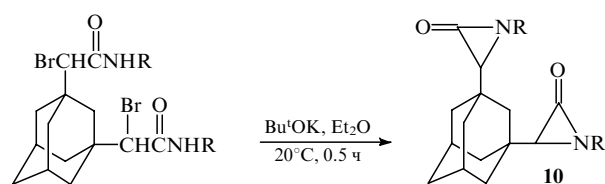
X = H₂, O

Производные 1-(адамант-1-ил)азиридин-2-она **8** образуются в результате циклоконденсации N-(адамант-1-ил)амидов α-бромкарбоновых кислот **9** с выходами 60–70%.^{18–20}



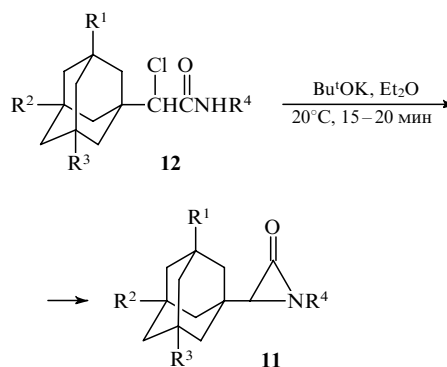
R = Ad (см.¹⁸), Bu^t (см.^{19, 20})

Этот же способ был использован для синтеза соединений **10**, содержащих два фрагмента азиридинона (выходы 60 и 64%).²¹



R = Bu^t, Ad

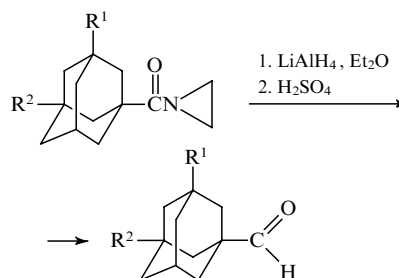
Так же легко с выходами 60–70% образуются производные азиридинона **11** при использовании вместо бромамидов соответствующих хлорамидов **12**.^{22–24}



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ссыл-ки	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ссыл-ки
H	H	H	Bu ^t	22	H	H	H	Bu ^t	24
Me	Me	Me	Bu ^t	22	Me	Me	Me	Bu	24
H	H	H	Bu ^t	23	Me	H	H	Bu ^t	24
Me	Me	Me	Bu ^t	23	Me	Me	H	Bu ^t	24
Me	Me	Me	cyclo-C ₆ H ₁₁	23	Me	Me	Me	Bu ^t	24
Me	Me	Me	Bu	23	Me	Me	Me	cyclo-C ₆ H ₁₁	24

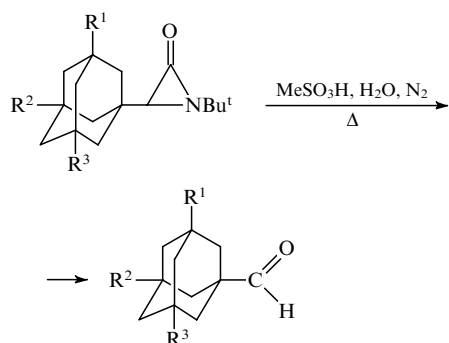
При облучении 1-(адамант-1-ил)-4,4-диметилтриазол-5-она ртутной или ртутно-ксеноновой лампой высокого давления в толуоле при 15°C в течение 4.5 ч в атмосфере азота образуется смесь продуктов, среди которых спектральными методами был обнаружен 1-(адамант-1-ил)-3,3-диметилазиридин-2-он.²⁵

Адамантоилазиридины¹⁵ (предварительно восстановленные LiAlH₄) и адамантилазиридиноны^{23, 24, 26, 27} при обработке сильными кислотами (H₂SO₄ или MeSO₃H) превращаются в альдегиды адамантанового ряда с выходами выше 90%.



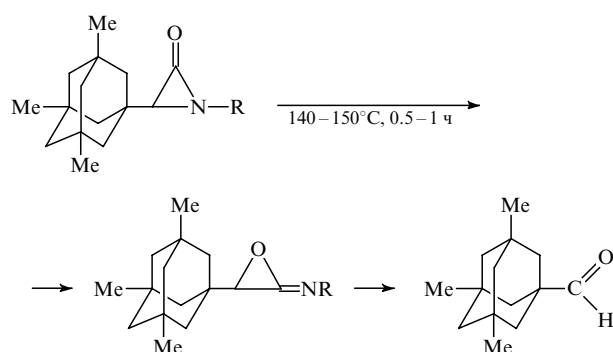
R² = H: R¹ = H, Me, Ph, OH, MeO, F, Cl, Br, I, 4-ClC₆H₄;

R¹ = R² = Me; R¹ = Me, R² = OH; R¹ = EtO, R² = Et



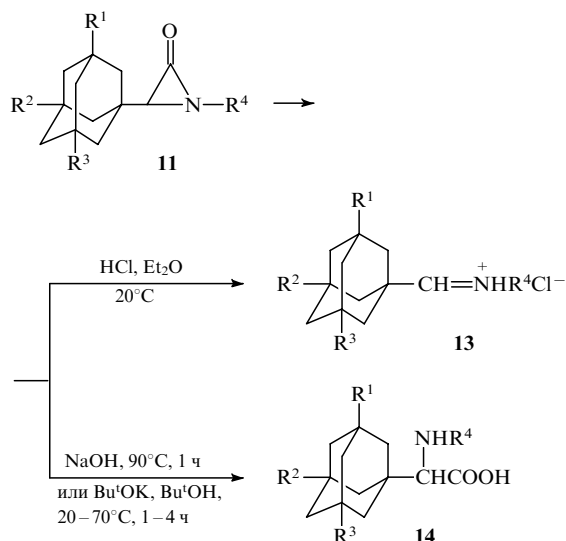
R ¹	R ²	R ³	Ссылки
H	H	H	24, 26, 27
Me	H	H	24, 26, 27
Me	Me	Me	24, 26, 27
Me	Me	H	24

Превращение адамантилсодержащих азиридинов в альдегиды можно осуществлять и в отсутствие кислот — нагреванием при 140–150°C.²³

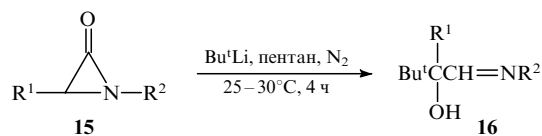


R = Bu, Bu^t, C₅H₁₁

При действии HCl в Et₂O на производные азиридиона **11** были синтезированы соли **13** (выходы 95–96%),^{23, 24} а при обработке гидроксидом натрия или *трет*-бутилатом калия получены аминокислоты **14** (выходы 63–94%).



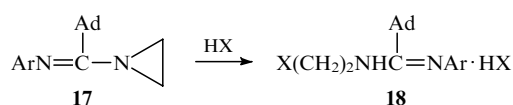
трет-Бутилат лития превращает соединения **15** в спирты **16** с выходами 75–85%.²⁸



R¹ = Ad, R² = Bu^t, Ad;

R¹ = Bu^t, R² = Ad

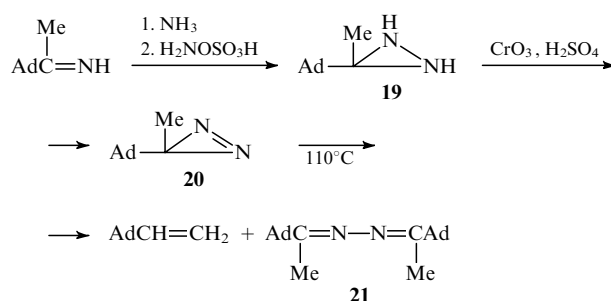
При взаимодействии азометинов **17** с галогеноводородными кислотами происходит раскрытие азиридинового цикла и образуются соли **18**.²⁹



Ar = Ph, C₆H₄R; X = Cl, Br, I

1-(Адамант-1-ил)азиридин проявляет противовоспалительную активность, стимулирует центральную нервную систему.³⁰ 1-(Адамант-1-ил)-3-*трет*-бутилазиридин-2-он обладает антивирусной активностью.²¹

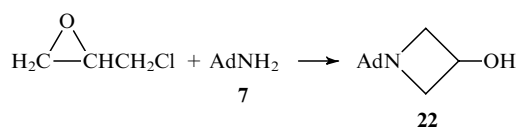
Последовательной обработкой имина 1-ацетиладамантана аммиаком, а затем гидроксиланосульфокислотой синтезирован 3-(адамант-1-ил)диазиридин **19**, который действием хромового ангидрида в серной кислоте превращен в 3-(адамант-1-ил)диазирин **20**. Последний является термически неустойчивым и при нагревании дает смесь виниладаммантана и азина **21** в соотношении 5.1 : 1.³¹



Превращение диазирина **20** в виниладаммантан и азин **21** проходит через стадию образования карбена AdCMe. Подобные диазирины представляют интерес в качестве инициаторов полимеризации или как реагенты для введения метки в липиды клеточных мембран.³¹

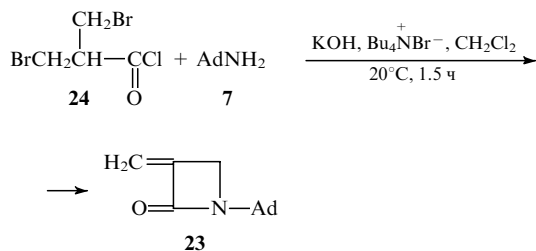
2. Соединения с четырехчленными гетероциклами

При проведении исследований по поиску соединений, имеющих антиаритмическую активность, была изучена реакция эпихлоргидрина с амином **7**, в результате которой с хорошим выходом образуется 1-(адамант-1-ил)азетидин-3-ол (**22**).³²



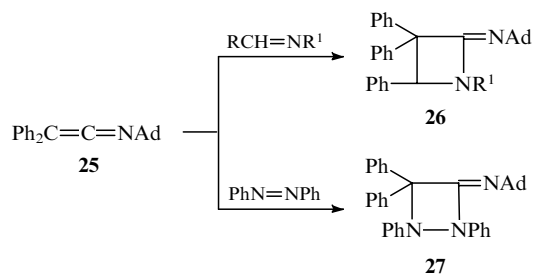
Для получения 1-(адамант-1-ил)-3-метиленазетидин-2-она (**23**) разработан способ, заключающийся в циклизации

хлорангидрида **24** с амином **7** под действием гидроксида калия в условиях межфазного катализа; выход соединения **23** — 40%.³³



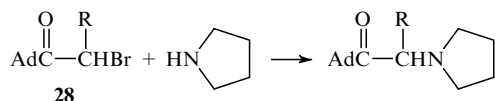
Кислород в соединении **23** при действии реагента Лавесона замещается на серу, при этом с выходом 46% образуется 1-(адамант-1-ил)-3-метиленазетидин-2-тион.³³

Кетенимин **25** вступает в реакции циклоприсоединения с азометинами или с азобензолом в результате чего образуются производные азетидина **26** или диазетидина **27**.³⁴



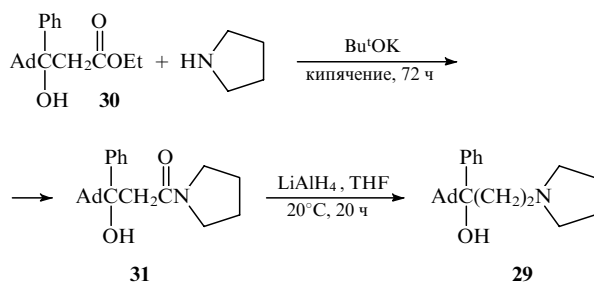
3. Соединения с пятичленными гетероциклами

Описан ряд способов введения пирролидинового цикла в адамантилсодержащие соединения. Так, при реакции бромкетонов **28** с пирролидином атом брома замещается на остаток пирролидина.³⁵



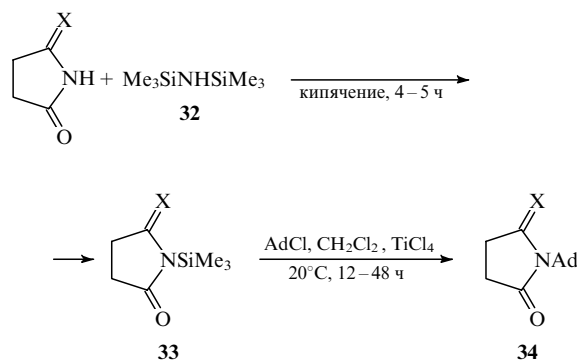
R = H, Me

Спирт **29**, вызывающий общую депрессию центральной нервной системы (ЦНС), образуется с выходом 34% при кипячении этилового эфира 3-гидрокси-3-(адамант-1-ил)-3-фенилпропановой кислоты (**30**) в пирролидине в присутствии *tert*-бутилата калия с последующим восстановлением образующегося продукта **31**.³⁶



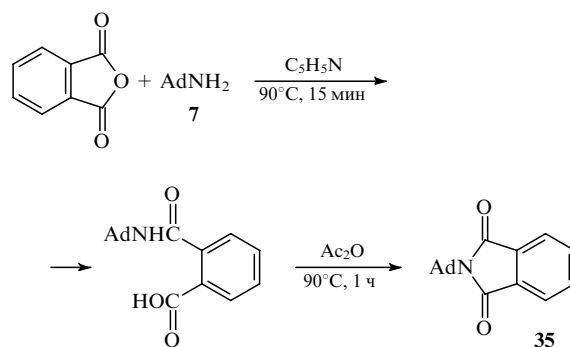
Присоединение адамант-1-ил-радикала к азоту пирролидона осуществлено в две стадии: сначала пирролидон кипятили с гексаметилдисилазаном (**32**), а затем образующееся *N*-силилированное производное **33** (X = H₂) обрабатывали 1-хлорадамантаном в присутствии хлорида титана и триме-

тилхлорсилана. Продукт реакции **34** (X = H₂) был получен с выходом 54%. Аналогично из пирролидин-2,5-диона получали *N*-силилированное производное **33** (X = O) и продукт адамантирования **34** (X = O) (выход 33%).³⁷



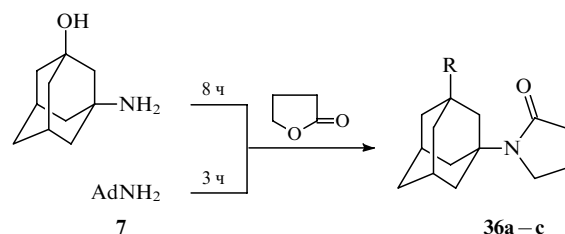
X = H₂, O

N-(Адамант-1-ил)фталимид (**35**) синтезирован с выходом 15% взаимодействием амина **7** с фталевым ангидридом и последующей циклизацией образующейся *o*-(адамант-1-ил)аминокарбонилбензойной кислоты с уксусным ангидридом.³⁸



N-(Адамант-1-ил)малеимид, обладающий противоопухолевой активностью и ингибирующий вирус *Herpes simplex*, получен в результате реакции амина **7** с малеиновым ангидридом и циклизации образующегося соединения AdNHCOCH=CHCOOH с полифосфорной кислотой.³⁹

Нагревание бутиролактона с амином **7** или с 1-амино-3-гидроксиадамантаном при 200–205°C приводит к *N*-производным пирролидона **36a** и **36b** с выходами 86.5 или 71.5% соответственно.



R = H (a), OH (b), COOH (c)

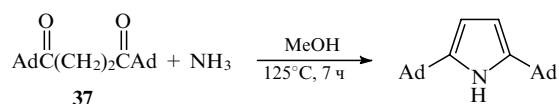
Гидроксисоединение **36b** можно также получить из адамантильного производного **36a** при действии нитрующей смеси (HNO₃, H₂SO₄, 0–5°C, 2 ч, выход 56.3%). В свою очередь, кислота **36c** (R = COOH) может быть синтезирована из гидроксипроизводного и муравьиной кислоты в присутствии серной кислоты с выходом 69.5% (20°C, 5 ч).⁴⁰

Соединения **36a** и **36b** проявляют иммуностимулирующую активность, которая выше для соединения **36a**. Введение

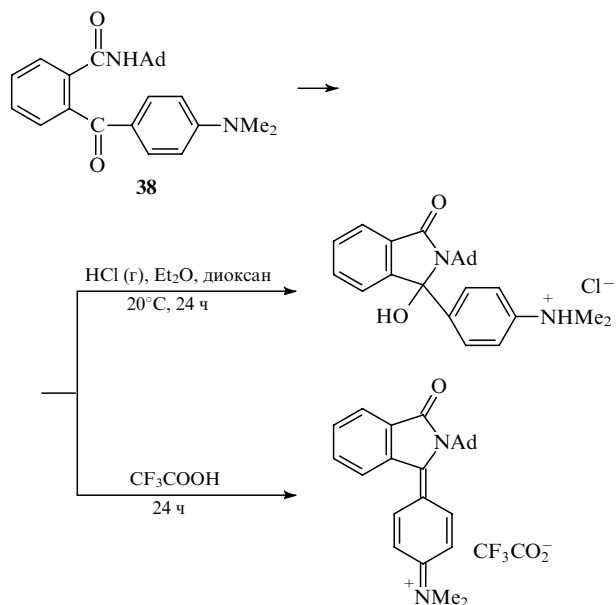
группы COOH не влияет существенно на активность, но заметно снижает токсичность.⁴⁰

N-(Адамант-1-ил)пирролидон и его гидрохлорид запатентованы как противовоспалительные агенты, а также в качестве препаратов, стимулирующих центральную нервную систему, снижающих содержание холестерина.²⁹ Гидрохлориды *N*-(2-(адамант-1-ил)этил)- и *N*-(3-(адамант-1-ил)пропил)пирролидина также рекомендуются в качестве агентов, действующих на ЦНС.⁴¹

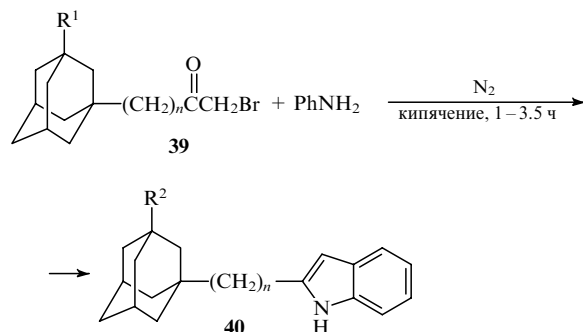
Нагревание diketона **37** с аммиаком в запаянной ампуле приводит с превосходным выходом (95%) к 2,5-ди(адамант-1-ил)пирролу.⁴²



Два различных солеобразных продукта образуются при циклизации соединения **38** в присутствии хлористого водорода или трифторуксусной кислоты.⁴³

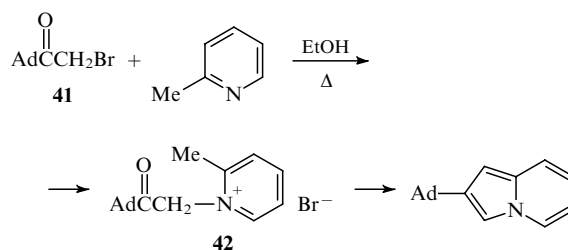


Бромметилкетоны **39** при кипячении с анилином циклизуются, давая с выходами 48–94% производные индола **40**.^{44, 45}

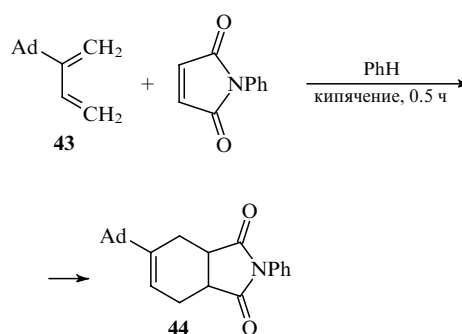


R ¹	R ²	n	Ссылки
H	H	0	44, 45
H	H	1	44
CH ₂ Br	CH ₂ Br	0	44
Cl	NHPh	0	44

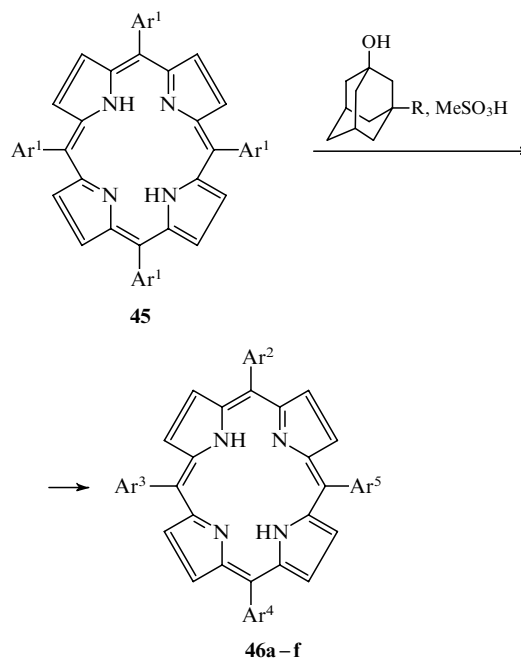
Установлено, что при реакции (адамант-1-ил)бромметилкетона (**41**) с 2-метилпиридином образуется соль **42** (выход 50%), которая затем циклизуется в 2-(адамант-1-ил)индолизин с выходом 58%.⁴⁶



2-(Адамант-1-ил)бутадиен **43** вступает в реакцию диенового синтеза с *N*-фенилмалеимидом при кипячении в бензоле и с выходом 63% дает соответствующий аддукт **44**.⁴⁷

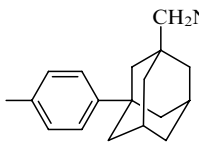
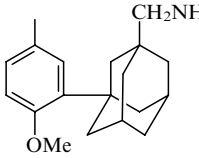
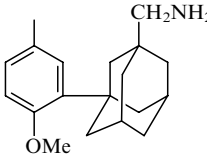
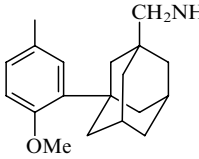
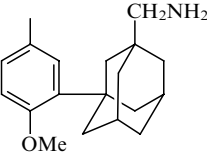
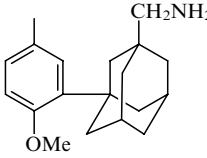
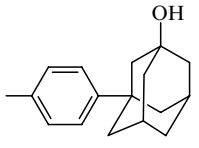
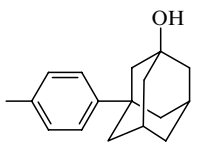


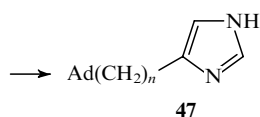
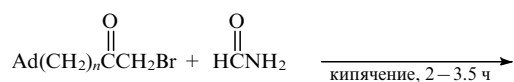
Введение адамантового ядра в производные порфирина **45** с образованием соединений **46** осуществлено действием 1-аминометил-3-гидроксиадамантана или 3-гидроксиадамантан-1-карбоновой кислоты в присутствии метансульфокислоты (таблица).⁴⁸



Бромкетоны $\text{Ad}(\text{CH}_2)_n\text{COCH}_2\text{Br}$ при кипячении с формамидом превращаются в производные имидазола **47** с выходами 43–51%.^{44, 45}

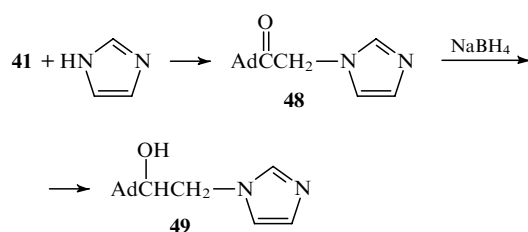
Таблица. Выходы адамантилпорфиринов 46.

Соединение	R	Ar ¹	Ar ²	Ar ³	Ar ⁴	Ar ⁵	Выход, %
46a	CH ₂ NH ₂	Ph	Ph	Ph	Ph		42
46b	CH ₂ NH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄		42
46c	CH ₂ NH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄		4-MeOC ₆ H ₄		22
46d	CH ₂ NH ₂	4-MeOC ₆ H ₄			4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	22
46e	COOH	Ph	Ph	Ph	Ph		40
46f	COOH	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄		45



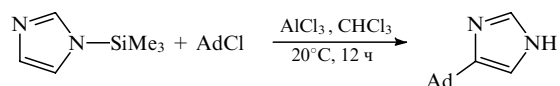
$n = 0, 1$

Кетон **48**, образующийся в результате взаимодействия бромметилкетона **41** с имидазолом, восстановлен до соответствующего спирта **49**, производные которого рекомендуются в качестве бактерицидов и фунгицидов.⁴⁹



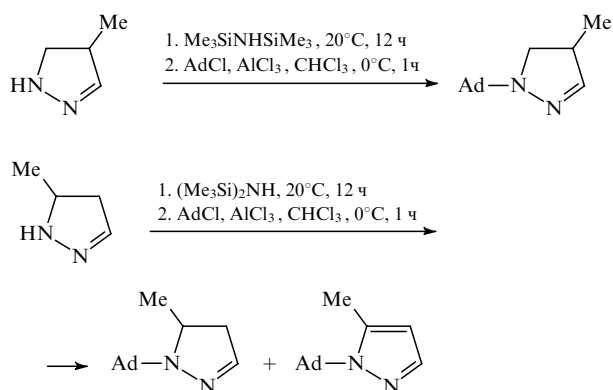
Японские исследователи^{50, 51} разработали метод введения адамантильного радикала в гетероциклические соедине-

ия, используя кремнийорганические производные последних. Так, при действии 1-хлорадамантана на *N*-(триметилсилил)имидазол в присутствии хлорида алюминия или хлорида титана с выходом 52% синтезирован 4-(адамант-1-ил)имидазол.⁵¹

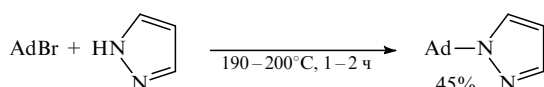


Аналогично при взаимодействии 1-(триметилсилил)-бензимидазола с 1-хлорадамантаном адамантильный радикал присоединяется не к гетероциклическому ядру, а к бензольному кольцу; продуктом реакции является 5-(адамант-1-ил)бензимидазол (выход 49%).⁵⁰

В более поздней работе³⁷ для *N*-адамантирования азотистых гетероциклов был использован тот же способ: вначале гетероциклическое соединение обрабатывали дисилазаном, а затем к реакционной смеси добавляли 1-хлорадамантан и кислоту Льюиса, завершали процесс, как правило, при комнатной температуре. Таким образом, из 4-метил-2-пиразолина был получен 1-(адамант-1-ил)-4-метилпиразолин (выход 60%), а из 5-метилпиразолина — 1-(адамант-1-ил)-5-метилпиразолин (выход 18%) и продукт дегидрирования последнего — 1-(адамант-1-ил)-5-метилпиразол (выход 37%).³⁷

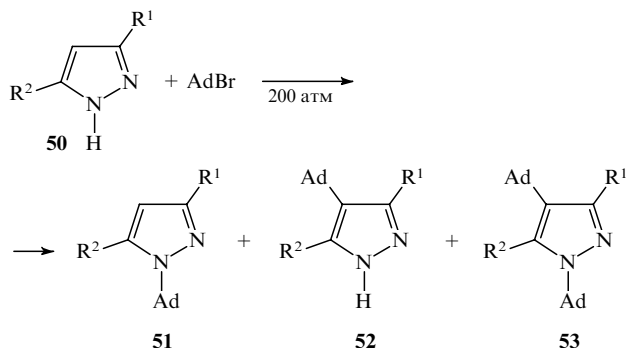


1-(Адамант-1-ил)пиразол получен при нагревании пиразола с 1-бромадамантаном.^{52, 53}



Аналогично из 1-бромадамантана и имидазола или бензимидазола синтезированы 1-(адамант-1-ил)имидазол (выход 74%) или 1-(адамант-1-ил)бензимидазол (выход 69%).⁵³

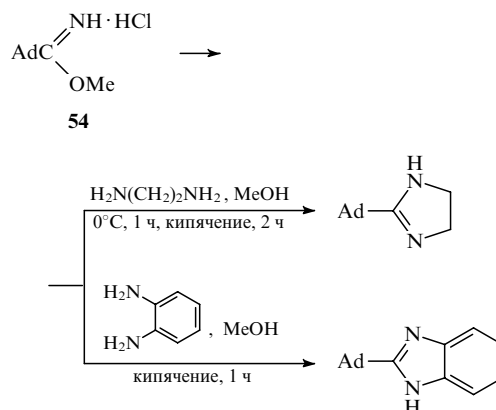
Подробно изучены реакции 1-бромадамантана с пиразолом и его алкильными аналогами **50**. Установлено, что в результате взаимодействия AdBr с пиразолом, 3-метилпиразолом или 3,5-диметилпиразолом под давлением 200 атм в зависимости от температуры и соотношения гетероциклическое соединение: бромид могут образоваться от одного до трех продуктов реакции — **51**–**53**.⁵⁴



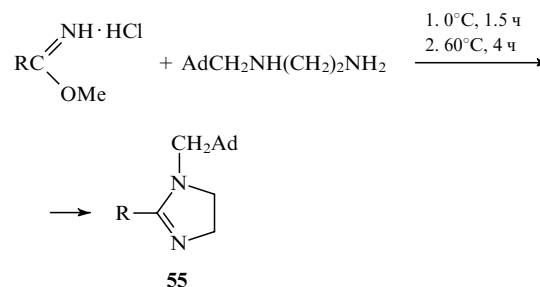
50 : AdBr	T, °C	t, ч	Состав продуктов реакции, %		
			51	52	53
R ¹ = R ² = H					
2 : 1	120	4	100	0	0
2 : 1	230	4	13	86	1
1 : 2	230	1	14	37	49
R ¹ = Me, R ² = H					
1 : 1	230	4	78	25	0
2 : 1	230	4	7	90	3
1 : 2	230	4	9	26	65
R ¹ = R ² = Me					
1 : 1	120	5.5	100	0	0
1 : 1	230	4	0	100	0

При определенном температурном режиме можно получить исключительно соединения **51**.

Гидрохлориды иминоэфиров карбоновых кислот представляют собой удобные исходные вещества для синтеза разнообразных гетероциклических соединений. При реакции гидрохлорида метилового иминоэфира адамантан-1-карбоновой кислоты (**54**) с этилендиамином с выходом 92% образуется 2-(адамант-1-ил)имидазолин, а при реакции с *o*-фенилендиамином — 2-(адамант-1-ил)бензимидазол (выход 71.5%).^{55, 56}

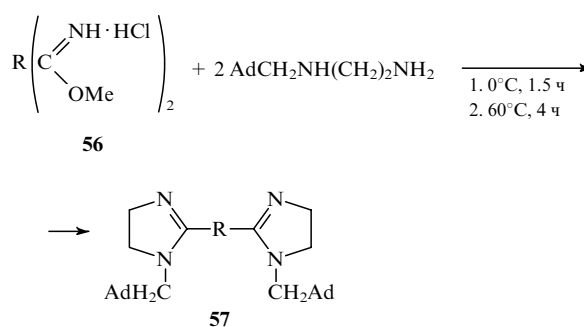


Циклоконденсацией *N*-(адамант-1-илметил)этилендиамина с гидрохлоридами метиловых иминоэфиров различных карбоновых кислот с выходом 80–94% синтезированы производные имидазолина **55**.⁵⁶



$R = \text{Me}$, Ph , PhCH_2 , 5-нитрофурил-2-, 2-(бензимидазол-1-ил)этил, 3-нитро-3-метилбутил

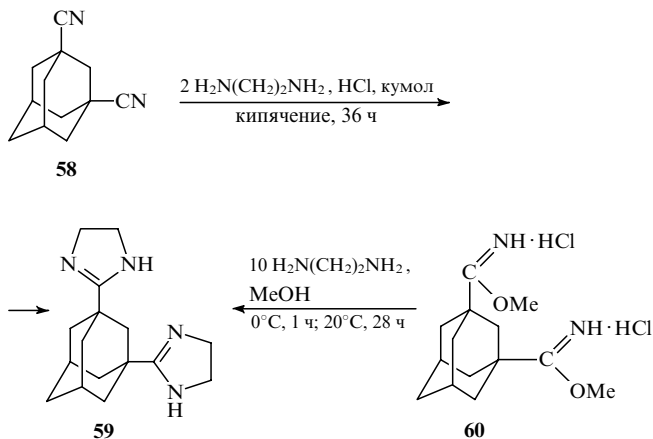
Из гидрохлоридов метиловых иминоэфиров дикарбоновых кислот **56** и двух эквивалентов *N*-(адамант-1-илметил)этилендиамина с выходами 89–95% получены соединения **57**, содержащие два фрагмента *N*-(адамант-1-илметил)имидазолина.⁵⁶



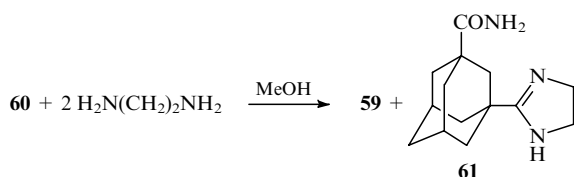
$R = (\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})(\text{NO}_2)(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{NO}_2)(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$

На основе 1,3-дицианоадамантана (**58**) осуществлен синтез ряда производных адамантана, содержащих остатки двух одинаковых или разных пятичленных гетероциклических соединений. Динитрил **58** был введен в реакцию с этилендиамином в присутствии соляной кислоты в кипящем кумоле, в результате этой реакции с выходом 86% был получен 1,3-бис(имидазолин-2-ил)адамантан (**59**).^{56, 57}

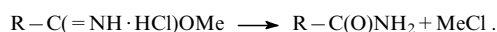
Соединение **59** также образуется с выходом 83% при взаимодействии дигидрохлорида дииминоэфира **60** с 5-кратным избытком этилендиамина в метаноле.^{56, 57}



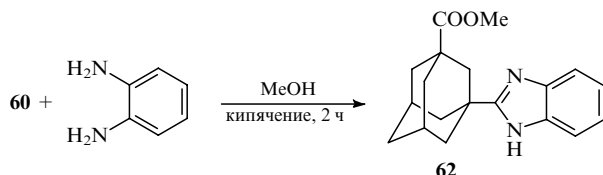
Если реакцию дигидрохлорида **60** проводить со стехиометрическим количеством этилендиамина, то образуется соединение **59** и 1-(имидазолин-2-ил)-3-(карбамоил)адамантан **61**.^{56, 57}



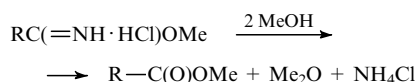
Образование амида **61** объясняется тем, что одна из иминоэфирных группировок в условиях реакции частично претерпевает перегруппировку Пиннера



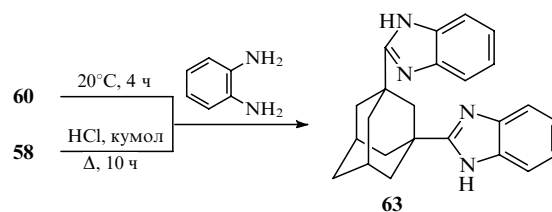
В результате реакции дигидрохлорида **60** со стехиометрическим количеством *o*-фенилендиамина, проведенной в кипящем метаноле, синтезирован 1-(бензимидазол-2-ил)-3-(метоксикарбонил)адамантан (**62**) с выходом 64%.



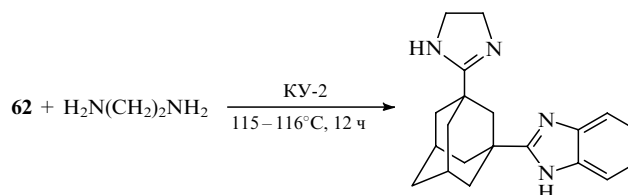
Группа $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$ образуется в результате алкоголиза иминоэфирной группировки.^{56, 57}



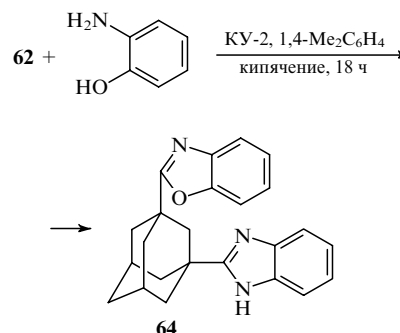
При взаимодействии дигидрохлорида **60** с 5-кратным избытком *o*-фенилендиамина при 20°C с выходом 69% образуется 1,3-бис(бензимидазол-2-ил)адамантан (**63**). Это же соединение получается с выходом 58% при кипячении динитрила **58** и *o*-фенилендиамина в кумоле в присутствии соляной кислоты.^{56, 57}



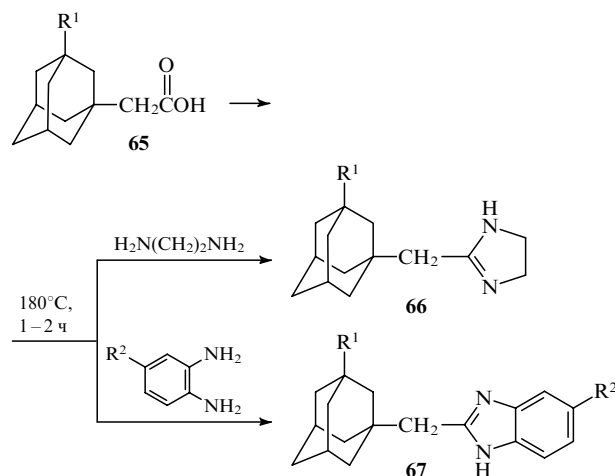
Адамантан, содержащий в положении 1 остаток бензимидазола, а в положении 3 — фрагмент имидазолина, получен с выходом 71% в результате конденсации соединения **62** с этилендиамином в присутствии катионита КУ-2.^{56, 57}



При кипячении соединения **62** с *o*-аминофенолом в *n*-ксилоле в присутствии катионита КУ-2 с непрерывной отгонкой выделяющейся воды с выходом 59% образуется 1-(бензимидазол-2-ил)-3-(бензоксазол-2-ил)адамантан (**64**).^{56, 57}



При температуре 180°C карбоновые кислоты адамантового ряда **65** реагируют с этилендиамином или *o*-фенилендиамином с образованием имидазолинов **66** (выходы 49% и 56%) или бензимидазолов (**67**) (выходы 32–42%).⁵⁸

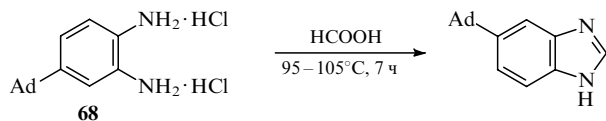


66: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{OH}$

67: $\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{OH}$

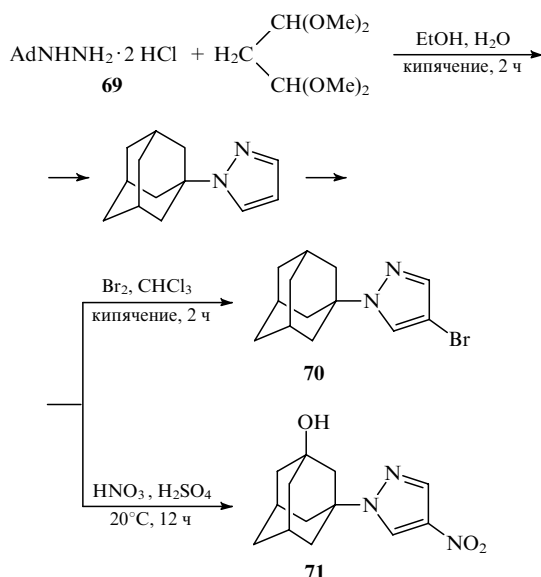
Отмечается, что некоторые из синтезированных соединений обладают антигипертензивной и антибактериальной активностью.⁵⁸

Циклоконденсацией бисгидрохлорида (**68**) с муравьиной кислотой синтезирован 6-(адамант-1-ил)бензимидазол с выходом 98%.⁵⁹

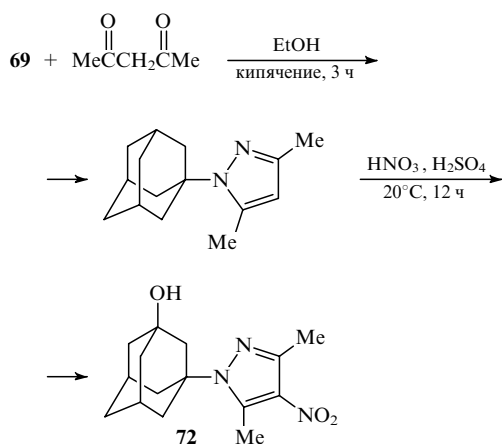


При нагревании с полифосфорной кислотой *N*-(адамант-1-илкарбонил)-*o*-фенилендиамин с выходом 96% превращается в 2-(адамант-1-ил)бензимидазол.⁶⁰

Распространенным методом синтеза соединений ряда пиразола является циклоконденсация гидразина или его производных с карбонильными соединениями. Этот метод довольно широко используется и для получения адамантилсодержащих производных пиразола. Так, при реакции дигидрохлорида *N*-(адамант-1-ил)гидразина (**69**) с тетраметилацеталем малонового диальдегида с выходом 63% образуется 1-(адамант-1-ил)пиразол, который при действии брома превращается в 4-бромпроизводное **70** (выход 95%). При действии нитрующей смеси на 1-(адамант-1-ил)пиразол происходит одновременно нитрование пиразольного ядра и окисление адамантильного фрагмента (соединение **71**, выход 86%).⁶¹

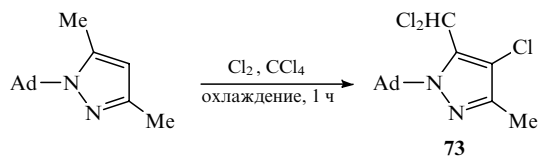


Реакция пентан-2,4-диона с дигидрохлоридом **69** приводит к 1-(адамант-1-ил)-3,5-диметилпиразолу, который при обработке смесью серной и азотной кислот с выходом 86% дает соединение **72**.⁶¹

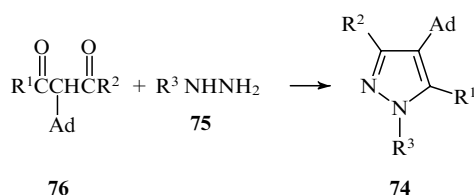


Дигидрохлорид **69** с 3-метилпентан-2,4-дионом в кипящем спирте (3 ч) образует 1-(адамант-1-ил)-3,4,5-триметилпиразол (выход 63%).⁶²

При действии хлора на 1-(адамант-1-ил)-3,5-диметилпиразол при охлаждении идет хлорирование как в пиразольное ядро, так и по одной из метильных групп, в результате чего с выходом 43% образуется 4-хлор-1-(адамант-1-ил)-3-метил-5-дихлорметилпиразол (**73**).⁶²

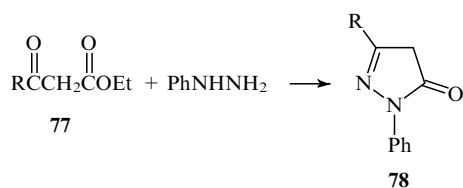


Серия производных 4-(адамант-1-ил)пиразола **74** синтезирована с выходами 71–93% конденсацией гидразинов **75** с β-кетонами **76** в спирте при кипении (1 ч) и при 20°C (12 ч) или без растворителя при 130–140°C в течение 1–1.5 ч.⁶³



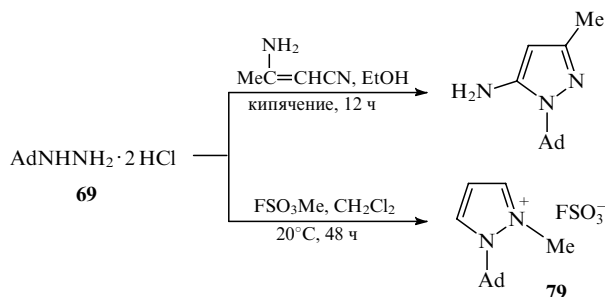
R ¹	R ²	R ³	R ¹	R ²	R ³
Me	Me	H	Me	Me	Ph
Me	Ph	H	Ph	Ph	Ph
Ph	Ph	H			

В более ранних работах^{42,64} продукты взаимодействия β-кетозэфиров **77** с фенилгидразином описаны как производные пиразол-5-она **78** (выходы 67–80%). Реакции проводились при 20°C в течение 3 ч в водной уксусной кислоте в случае кетозэфира с R = Ad (см.⁴²), и без растворителя — в случае кетозэфира с R = AdCH₂ (см.⁶⁴).

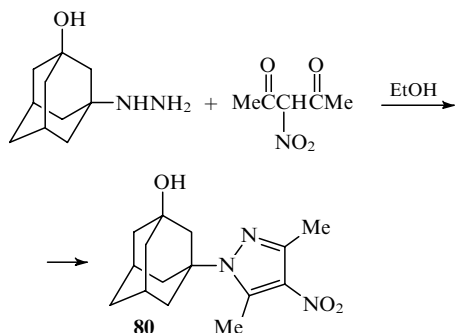


R = Ad, AdCH₂

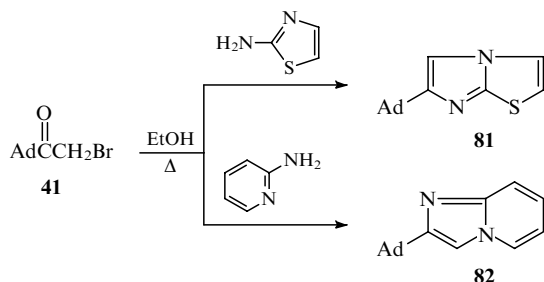
При взаимодействии дигидрохлорида **69** с нитрилом β-аминокротоновой кислоты с выходом 40% образуется 5-амино-1-(адамант-1-ил)-3-метилпиразол, а с метиловым эфиром фторсульфоновой кислоты — соль **79** (выход 90%).⁶¹



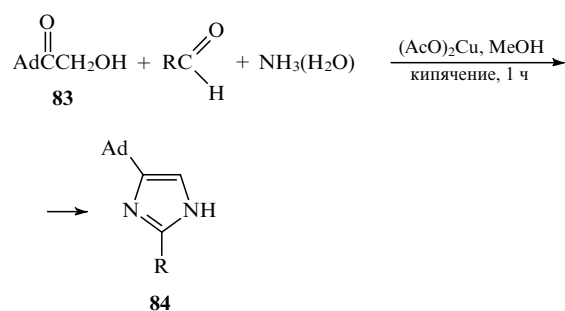
Циклоконденсация (3-гидроксиадамант-1-ил)гидразина с 3-нитропентан-2,4-дионом приводит к соединению **80**, проявляющему активность против анаэробных бактерий.⁶⁵



В качестве исходных соединений в синтезе гетериладамантанов использованы производные 1-ацетиладамантана, в метильной группе которых один или два атома водорода замещены на бром или функциональную группу. Бициклические соединения **81** и **82** синтезированы конденсацией кетона **41** с 2-аминотиазолом и 2-аминопиридином соответственно.⁴⁶

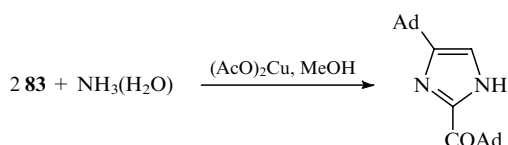


Гидроксикетон **83** в присутствии ацетата меди реагирует с альдегидами и аммиаком в кипящем метиловом спирте с образованием производных имидазола **84**.⁶⁶



R = H (54%), Prⁱ (46%), Ph (54%)

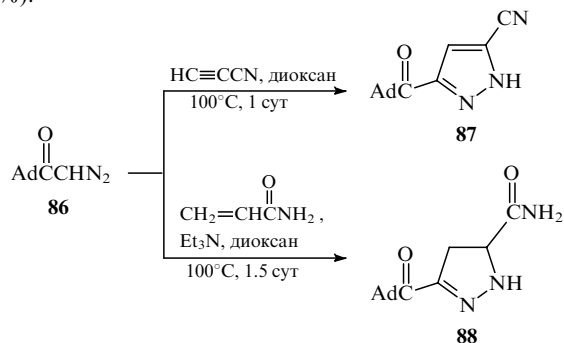
Если реакцию гидроксикетона **83** с аммиаком проводить в отсутствие альдегидов, то с выходом 72.5% получается 2-(адамантилкарбонил)-4-(адамант-1-ил)имидазол.⁶⁶



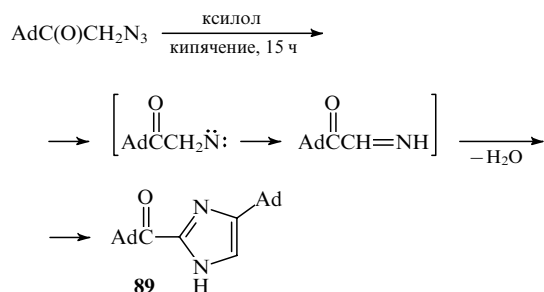
2-Меркапто-4-(адамант-1-ил)имидазол (**84**, R = SH) синтезирован с выходом 35% в результате кипячения гидробромида **85** с NH₄SCN в воде.⁶⁶



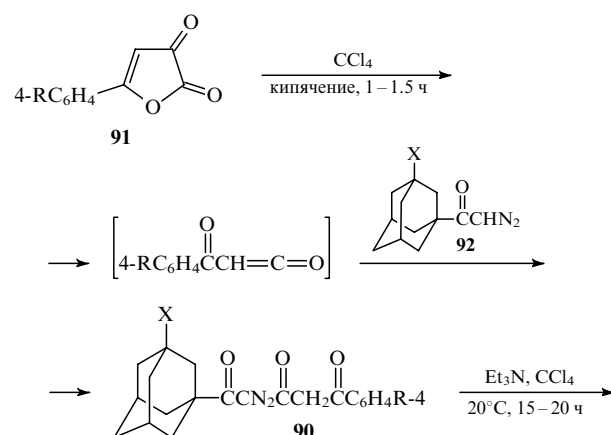
Ряд авторов для получения адамантилсодержащих производных пиразола и пиразолина использовали в качестве исходных соединений адамантилдиазометилкетоны. При конденсации (адамант-1-ил)диазометилкетона (**86**) с нитрилом пропиоловой кислоты или с амидом акриловой кислоты образуются 3-адамантоил-5-цианопиразол (**87**) (выход 92%) или 3-адамантоил-5-карбамоилпиразолин (**88**) (выход 14%).⁶⁰

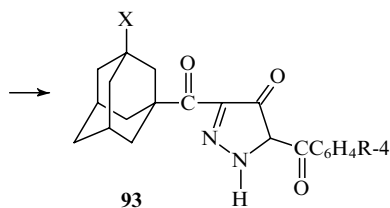


Интересно протекает превращение (адамант-1-ил)азидометилкетона при нагревании в ксилоле, в результате которого получается 2-(адамантоил)-4-(адамант-1-ил)имидазол (**89**) (выход 73%). Авторы⁶⁷ считают, что процесс включает промежуточное образование нитрена, который переходит в имин, а последний димеризуется с межмолекулярным отщеплением воды.



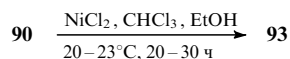
2-Диазо-1-(адамант-1-ил)-5-арилпентан-1,3,5-трионы **90**, полученные из 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **91** и диазокетонов **92** при нагревании в четыреххлористом углероде, в присутствии триэтиламина превращаются с выходами 63–92% в производные пиразолин-4-она **93**.⁶⁸





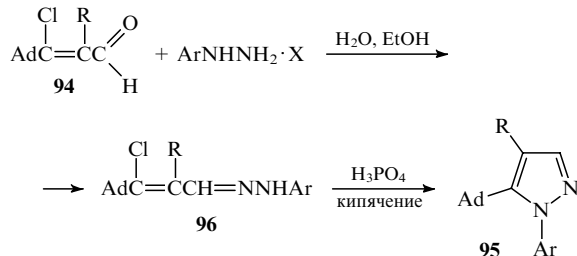
X = H, R = H, Me, OMe, Br, Cl; X = ONO₂; R = H, Br

Превращение производных **90** в соответствующие пиразолин-4-оны **93** можно проводить, используя в качестве катализатора хлорид никеля.⁶⁹

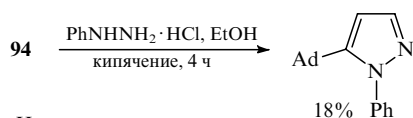


X = H, R = Cl, X = ONO₂, R = H

Богатым синтетическим потенциалом обладают производные β-хлоракролеина R¹C(Cl)=C(R²)CHO. Эти соединения широко используются в синтезе различных гетеро-циклических соединений, в том числе и для получения гетериладамантанов. Так, с использованием двух различных методик,^{70, 71} исходя из альдегидов **94**, были синтезированы производные пиразола **95**. Согласно методике,⁷⁰ из альдегидов **94** с арилгидразонами (Ar = 2,4,6-(NO₂)₃C₆H₂ и C₅H₅) получали соответствующие гидразоны **96**, которые затем превращали в целевые соединения **95**,⁷⁰ а согласно методике⁷¹, 1-фенил-5-(адамант-1-ил)пиразол получали без выделения промежуточно образующегося гидразона **96** (R = H, Ar = Ph).⁷¹

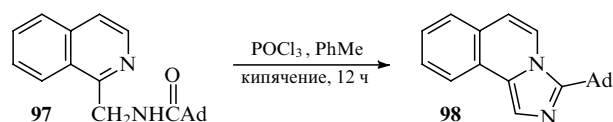


R	Ar	X	Время, ч		Температура, °C	Выход, %		
			95	96		95	96	96
H	Ph	HCl	2	24	160	20	48	73
H	2,4,6-(NO ₂) ₃ C ₆ H ₂	—	6	0.25	Кипячение (AcOH)	100	41	77
Me	2,4,6-(NO ₂) ₃ C ₆ H ₂	—	6	0.2	Кипячение (AcOH)	100	54	62

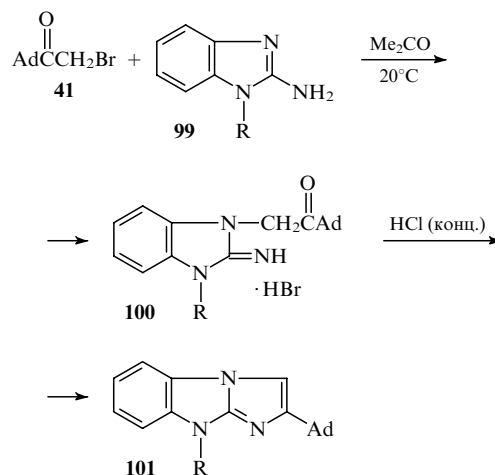


R = H

Производное изохинолина **97** при нагревании с 18% оксихлоридом фосфора в толуоле с выходом 90% превращается в 3-(адамант-1-ил)имидазо[5,1-а]изохинолин **98**.⁷²

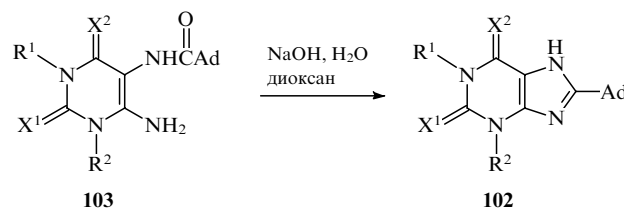


При взаимодействии кетона **41** с 2-амино-1-R-бензимидазолами **99** с количественными выходами образуются гидробромиды **100**, которые при нагревании с концентрированной соляной кислотой превращаются в трициклические соединения **101**, являющиеся иммунодепрессантами, психотропными ингибиторами цитохрома P-450.⁷³



R = Alk, PhCH₂, (CH₂)₂NEt₂, (CH₂)₂N(CH₂)₂OCH₂CH₂

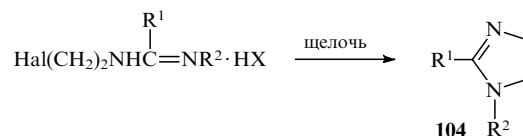
Производные 8-(адамант-1-ил)ксантина или 8-(адамант-1-ил)тиоксантина **102** получены циклизацией амидов **103** при действии водного гидроксида натрия в диоксане.⁷⁴



X¹, X² = O, S; R¹, R² = H, Alk, CH₂CH=CH₂, CH₂C≡CH

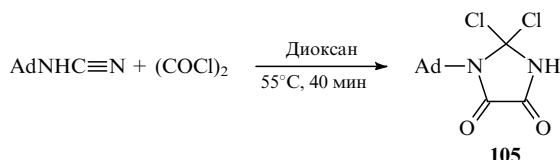
8-(Адамант-1-ил)-1,3-дипропилксантин — антагонист аденозина А1 — образуется при нагревании 6-амино-5-(норадамантанкарбониламино)-1,3-дипропилаурицила с оксихлоридом фосфора.⁷⁵

Соли HalCH₂CH₂NHC(R¹)=NR²·HX в присутствии щелочи циклизуются в производные имидазолина **104**.³⁰



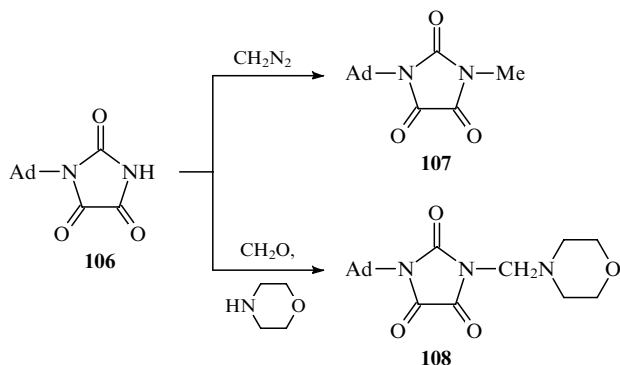
R¹ = Ad; R² = Ph, C₆H_{4-n}R_n

Перспективным синтоном для получения адамантил-содержащих производных имидазолидин-4,5-диона является 2,2-дихлор-1-(адамант-1-ил)имидазолидин-4,5-дион **105**, образующийся из (адамант-1-ил)цианамиды и оксалилхлорида.⁷⁶

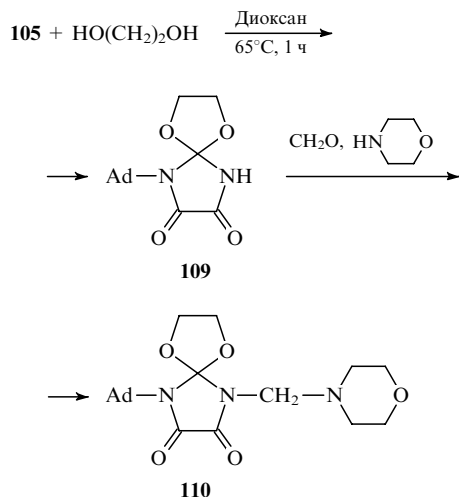


Дихлорпроизводное **105** при обработке водой с выходом 97% превращается в 1-(адамант-1-ил)имидазолин-2,4,5-трион (**106**).⁷⁶

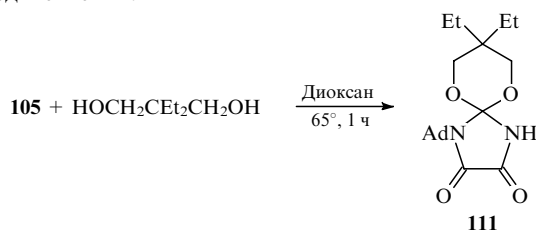
Для синтеза производных имидазолинтриона **106** — соединений **107** и **108** (выходы 62 и 92%) — продукт гидролиза дихлорида **105** *in situ* вводили в реакцию с диазометаном или с формальдегидом и морфолином.⁷⁶



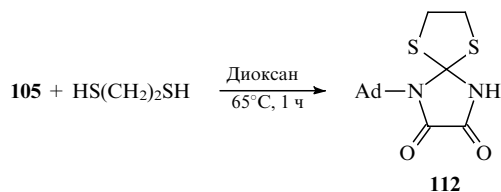
В результате реакции адамантилцианамид с оксалилхлоридом в отсутствие влаги и обработки образующегося дихлорида этиленгликолем получен кеталь **109** (выход 48%), который при действии формальдегида и морфолина с выходом 77% превращается в кеталь **110**.⁷⁶



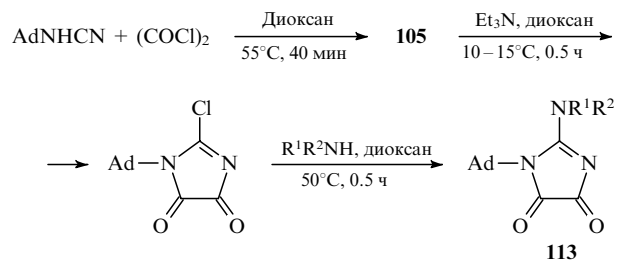
В аналогичных условиях из дихлорпроизводного **105** и 2,2-диэтилпропандиола-1,3 с выходом 11% синтезировано соединение **111**.⁷⁶



Спиросоединение **112** синтезировано с выходом 4% при нагревании дихлорида **105** с этан-1,2-дитиолом в абсолютном диоксане.⁷⁶

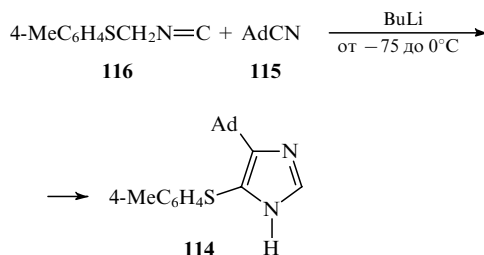


При последовательной обработке (адамант-1-ил)цианамид оксалилхлоридом в абсолютном диоксане, триэтил-амином, а затем вторичными аминами с выходами 65–90% были получены соединения **113**.⁷⁶

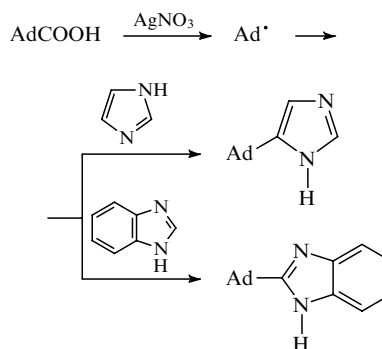


$\text{R}^1 = \text{R}^2 = (\text{PhCH}_2)_2, (\text{Pr}^i\text{CH}_2)_2, \text{R}^1, \text{R}^2 = -\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2-, -(\text{CH}_2)_5-$

Производное имидазола **114** образуется с выходом 91% в результате реакции нитрила **115** с изоцианидом **116** при низкой температуре.⁷⁷

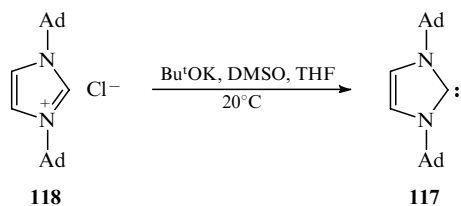


Образование 2-(адамант-1-ил)имидазола или 2-(адамант-1-ил)бензимидазола из адамантан-1-карбоновой кислоты и имидазола (или бензимидазола) в присутствии нитрата серебра представляет собой гомолитическую реакцию. Радикал $\text{Ad}^\bullet$ генерируется из адамантан-1-карбоновой кислоты.⁷⁸

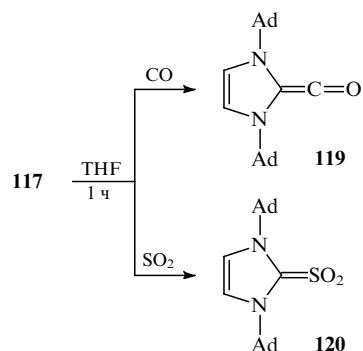


Сообщается,⁷⁸ что 1-метил-2-(адамант-1-ил)имидазол проявляет антивирусную активность.

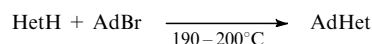
Устойчивый в отсутствие кислорода и влаги кристаллический карбен **117** синтезирован с выходом 96% в результате обработки 1,3-ди(адамант-1-ил)имидазолий хлорида **118** *трет*-бутилатом калия в диметилсульфоксиде.⁷⁹



Карбен **117** реагирует с монооксидом углерода или с диоксидом серы⁸⁰ в ТГФ, превращаясь в кетен **119** (выход 34%) или в 1,3-ди(адамант-1-ил)имидазол-2-тион-*S,S*-диоксид (**120**).

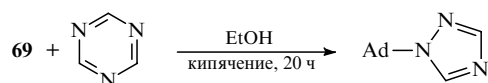


Введение адамантильного остатка к атомам азота 1,3,4-, 1,2,4-триазола или бензтриазола осуществлено действием бромпроизводного адамантана при нагревании.⁵³

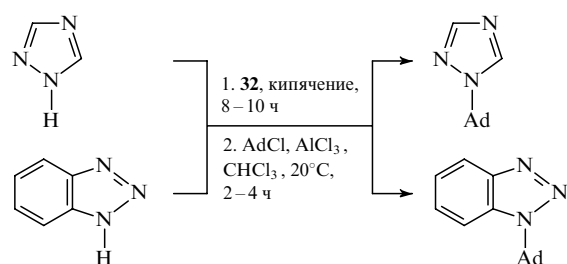


Het = 1,2,4-триазол-1-ил (59%), 1,3,4-триазол-1-ил (3%), бензтриазол-1-ил (45%), бензтриазол-2-ил (34%)

1-(Адамант-1-ил)-1,2,4-триазол образуется с выходом 30% при нагревании *симм*-триазины с гидрохлоридом **69** в спирте.⁵³

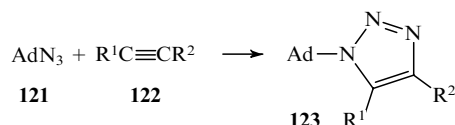


Двухстадийным синтезом получены 1-(адамант-1-ил)-1,2,4-триазол (выход 70%) и 1-(адамант-1-ил)бензтриазол (выход 60%). Первая стадия — *N*-силилирование гетероциклических соединений кипячением с дисилазаном **32**. Вторая стадия — обработка продуктов *N*-силилирования хлорпроизводным адамантана в присутствии хлорида алюминия при 20°C.³⁷



Японские ученые⁸¹ систематически исследовали реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения 1-азидаадамантана **121** к алкинам, а также к ациклическим и алициклическим

алкенам. Реакцию азида **121** с алкинами **122** проводили при 110°C. Выходы производных 1,2,3-триазола **123** колеблются от 5 до 84%.

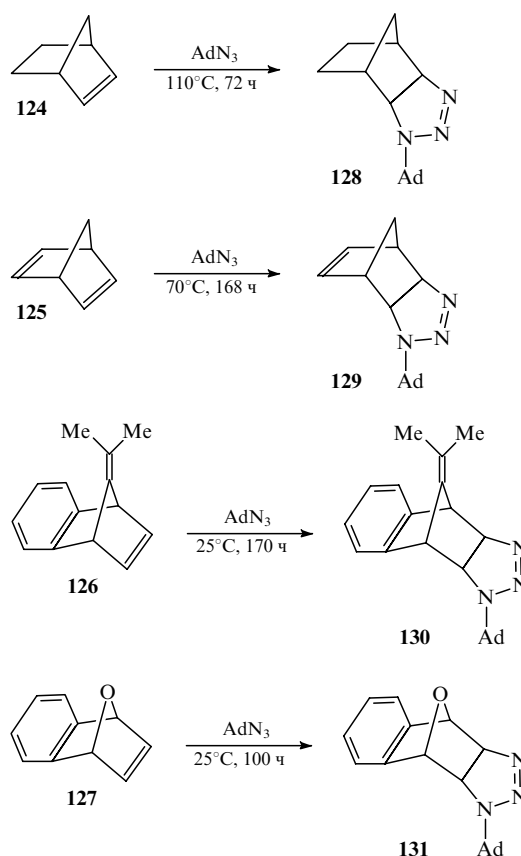


R ¹	R ²	Время реакции, ч	Выход 123 , %
Ph	H	35	21 ^a
H	Ad	30	67
H	COOMe	11	84
H	CH ₂ OH	5	80 ^b
H	COOEt	50	77
CH ₂ OH	CH ₂ OH	90	32
Ph	Ph	500	17
C(Me)(Et)OH	C(Me)(Et)OH	180	5
COOMe	COOMe	24	77

^a С выходом 60% образуется аналог **123** с R¹ = H, R² = Ph

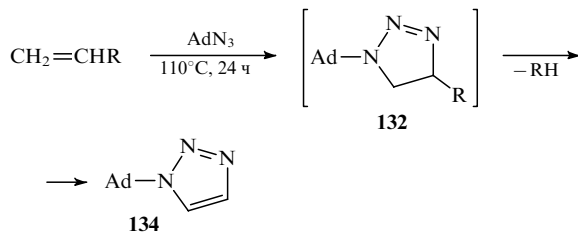
^b С выходом 11% образуется аналог **123** с R¹ = CH₂OH, R² = H

Алициклические алкены **124–127** вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с азидом адамантана, образуя производные 1,2,3-триазолина **128–131** с выходами от 40 до 70%.⁸¹

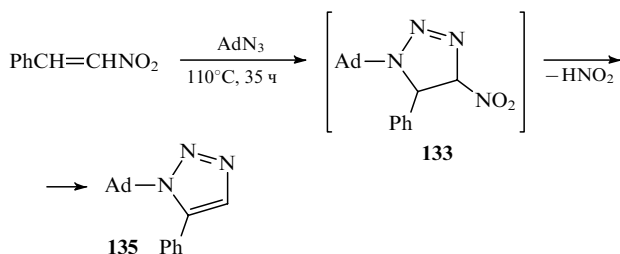


Азид **121** при взаимодействии с эфиром $\text{CH}_2=\text{CHCOOEt}$ при 20°C в течение 336 ч дает с выходом 85% 1-(адамант-1-ил)-4-этоксикарбонил-1,2,3-триазолин.⁸¹

Более сложно протекает реакция азидов **121** с алкенами $\text{CH}_2=\text{CHNO}_2$, $\text{PhCH}=\text{CHNO}_2$ и $\text{PhSOCH}=\text{CH}_2$. Во всех этих случаях от первоначально образующихся аддуктов **132** и **133** *in situ* отщепляются молекулы HNO_2 или PhSOH и продуктами реакций являются соответствующие производные 1,2,3-триазола **134** (выходы 73 и 88%) и **135** (выход 66%).⁸¹

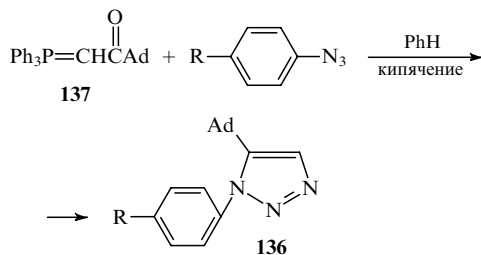


$\text{R} = \text{NO}_2, \text{SOPh}$



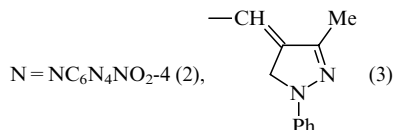
Аддукт **131** легко отщепляет молекулу $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}$, превращаясь в 1-(адамант-1-ил)-1,2,3-триазол **134** (выход 71%).⁸¹

При получении производных 1,2,3-триазола **136** в качестве второй компоненты в реакции с азидом 4- $\text{RC}_6\text{H}_4\text{N}_3$ может быть использован ирид фосфора **137**. Выходы аддуктов **136** — от 60 до 99%.⁸²

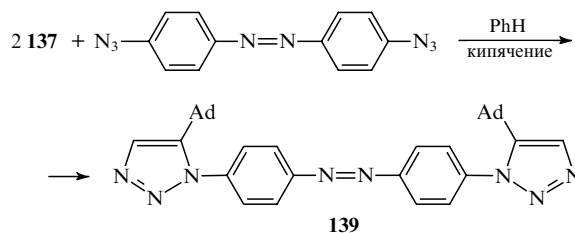
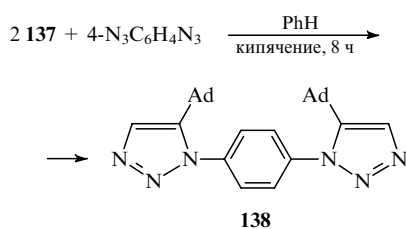


R (время реакции, ч) = H (8), F(7), COOMe (3.5), COMe (1.5),

CHO (1), NO_2 (0.5), SO_2CF_3 (0.5), $\text{N}=\text{NPh}$ (5),



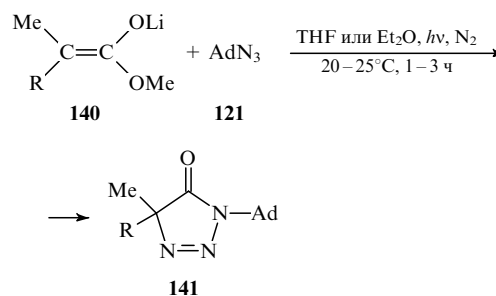
Соединения **138** и **139**, содержащие по два ядра 1,2,3-триазола, образуются с выходами 98 и 93% в результате



таже взаимодействия ирида **137** с 1,4-бис(азидо)бензолом или с 4,4'-бис(азидо)азобензолом.⁸²

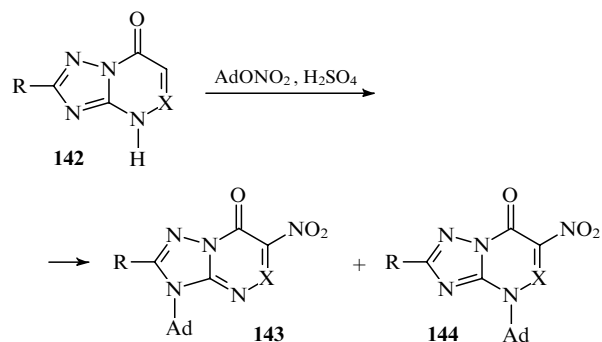
Если в пара-положении к азидной группе находятся электронодонорные заместители, то такие арилазиды трудно реагируют или вообще не вступают в реакцию с иридом **137**.⁸²

Эфиреноляты **140** при облучении ртутной или ртутно-ксеноновой лампой высокого давления при комнатной температуре вступают в реакцию с азидом **121**, давая с выходами 60–70% производные 1,2,3-триазол-5-она **141**.^{25, 83}



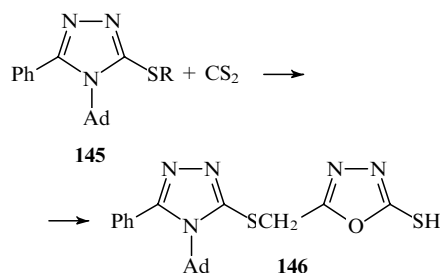
$\text{R} = \text{Me, Bu}^t$

Одновременное введение адамантильного радикала и нитрогруппы осуществили авторы работы⁸⁴, действуя 1-нитроксиадамантаном на бициклическое соединение **142** в присутствии концентрированной серной кислоты. В результате реакции была получена смесь двух соединений **143** и **144** с общим выходом $> 70\%$.⁸⁴



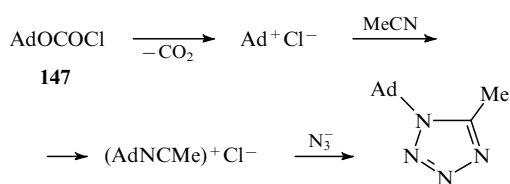
$\text{R} = \text{H, Me; X} = \text{N, CH, CMe, CCF}_3$

Производные 1,3,4-триазола **145**, в положении 2 которых содержится остаток гидразида тиогликолевой кислоты, при реакции с сероуглеродом превращаются в соединения **146**.⁸⁵

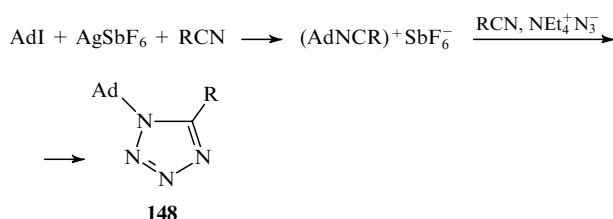


$\text{R} = \text{CH}_2\text{CONHNH}_2$

1-(Адамант-1-ил)-5-метилтетразол получен с выходом 46% в реакции хлоругольного эфира **147** с ацетонитрилом и азидом натрия, протекающей при комнатной температуре в течение 20 ч.⁸⁶



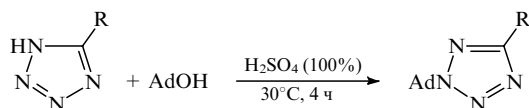
Тетразолы **148**, содержащие в положении 5 алкильные, алкенильные или ароматические заместители, получены взаимодействием 1-иодадамтана с гексафторантимонатом серебра и соответствующими натриями карбоновых кислот в присутствии четвертичной соли $\text{NEt}_4^+\text{N}_3^-$ (см.⁸⁶).



R = Me (71%), Et (29%), Pr (64%), Pri (43%), Ph (21%),
CH₂=CH (20%), CH=CMe₂ (14%), PhCH=CH (49%)

При нагревании тетразола с бромпроизводным адамантана при 190–200°C образуются два соединения — 1-(адамант-1-ил)тетразол (выход 24%) и 2-(адамант-1-ил)тетразол (выход 30%).⁵³

Прямое адамантирование тетразольного ядра осуществлено действием адамантан-1-ола на 5-метил- или 5-фенилтетразол в присутствии серной кислоты.⁸⁷

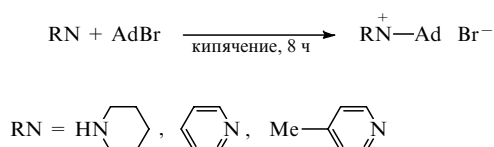


R = Me (57%), Ph (84%)

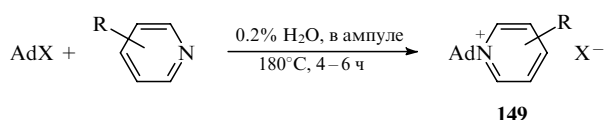
4. Шестичленные гетероциклы

4,4-Диарил-1-(адамант-1-ил)пиперидины⁸⁸ и гидрохлорид *N*-(2-(адамант-1-ил)этил)пиперидина⁴¹ запатентованы в качестве стимуляторов ЦНС.

Кипячением AdBr с пиперидином, пиридином или 4-пиколоном синтезированы соответствующие соли, рекомендуемые как противовирусные агенты.⁸⁹



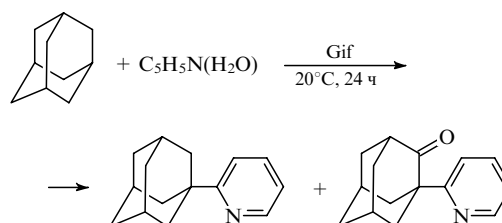
При изучении реакции пиридина и его производных с 1-бром- и 1-иодадамантаном было установлено, что для успешного образования солей **149** необходимо присутствие в реакционной смеси небольшого количества воды.⁹⁰



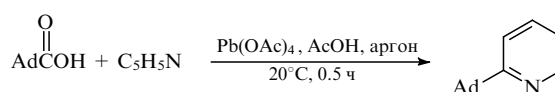
X	R	Выход, %
Br	H	97
I	H	96
Br	3-Me	62
Br	4-Me	80
Br	3-CONEt ₂	70
Br	4-(пиридил-4)	98

При проведении реакции в отсутствие воды выходы солей **149** низкие. Процесс необходимо проводить при температуре 230–250°C. Не удалось получить соответствующую соль с хинолином.⁹⁰ Существенную роль в этой реакции играют пространственные факторы: так, не удастся получить соли **149** из галогенопроизводных адамантана и 2-пиколина, 2,3-лутидина или 2,4,6-коллидина.

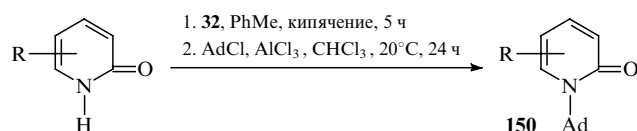
Атом водорода в молекуле адамантана можно заместить на пиридинильный радикал в присутствии системы Gif ($\text{Fe}-\text{O}_2-\text{Zn}-\text{AcOH}-\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$). Так, в результате взаимодействия адамантана с пиридином в присутствии этой системы при 20°C образуются два продукта — 2-(адамант-1-ил)пиридин и 1-(пирид-2-ил)адамант-2-он.⁹¹



Замещение атома водорода в положении 2 пиридина на остаток адамантана можно осуществить по радикальному механизму. 2-(Адамант-1-ил)пиридин образуется с выходом 20% при облучении лампой Hanovia (мощность 100 Вт) смеси адамантан-1-карбоновой кислоты и пиридина в присутствии тетраацетата свинца в атмосфере аргона.⁹¹



Разработан способ замещения атома водорода, находящегося у атома азота, в производных пиридона-2 на адамантильный фрагмент,³⁷ для чего вначале водород у атома азота замещают на группу SiMe_3 действием дисилазана **32**, а затем обрабатывают *N*-силилированные продукты хлорпроизводным адамантана в присутствии хлорида алюминия. На выходы продуктов реакции решающее влияние оказывает электронная природа заместителей в гетероциклическом ядре исходного соединения. При наличии электроноакцепторных заместителей (Cl или NO_2) в положении 5 выходы соединений **150** составляют 53 или 77%. Если в исходном



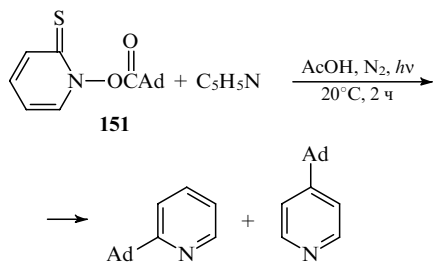
R = 5-Cl, 5-NO₂, 3-Me, 4-Me, 5-Me

соединении в положениях 3, 4 или 5 находятся электронодонорные метильные группы, то выходы продуктов **150** значительно ниже (25, 30 и 30% соответственно).³⁷

Взаимодействие хинол-2-она с хлорпроизводным адамантана в аналогичных условиях приводит с выходом 72% к (адамант-1-ил)хинол-2-ону (положение адамантильного радикала не указывается).³⁷

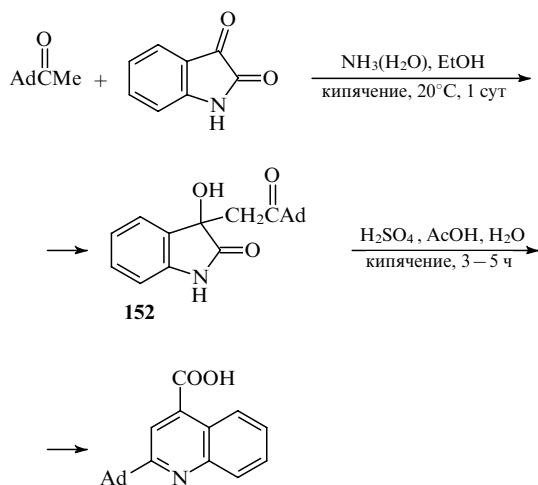
С выходом 30–52% получен 1-(адамант-1-ил)-2-пиридон — продукт реакции хлорпроизводного адамантана с 2-(триметилсилил)пиридином. Реакцию проводят в присутствии хлорида алюминия при 20°C в течение 12 ч.^{50, 51}

При взаимодействии соединения **151** с пиридином в присутствии уксусной кислоты при облучении двумя вольфрамовыми лампами (300 Вт) образуется сложная смесь продуктов, среди которых идентифицированы 2-(адамант-1-ил)пиридин (выход 27.5%) и 4-(адамант-1-ил)пиридин (выход 14%).⁹²



Соли *N*-(адамант-1-ил)пиридиния получают из бромадамантана и пиридина. Если реакцию проводить в запаянной ампуле при 230°C в течение 30 ч, то выход бромид адамантилпиридиния составляет 69%,⁹³ а при проведении реакции при 180°C в течение 6 ч выход достигает 97%.⁹⁴ При взаимодействии бромадамантана и пиридина в присутствии перхлората натрия в нитрометане при 0°C в течение 4 ч, а затем при 20°C в течение 14 ч с выходом 54% получается перхлорат *N*-(адамант-1-ил)пиридиния.⁹⁵

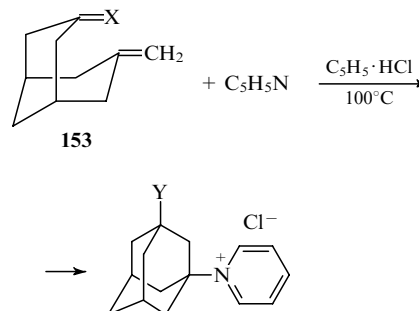
(Адамант-1-ил)метилкетон в присутствии аммиака конденсируется с изатинном с образованием дикетоспирта **152**, который в присутствии серной кислоты с выходом 94% превращается в 2-(адамант-1-ил)хинолин-4-карбоновую кислоту. Если реакцию проводить без выделения соединения **152**, то эта кислота получается с выходом лишь 5–10%.⁹⁶



2-(Адамант-1-ил)хинолин синтезирован с выходом 75% кипячением смеси (адамант-1-ил)метилкетона с 2-аминобензальдегидом в спиртовом растворе гидроксида калия в течение 1 ч.⁹⁶

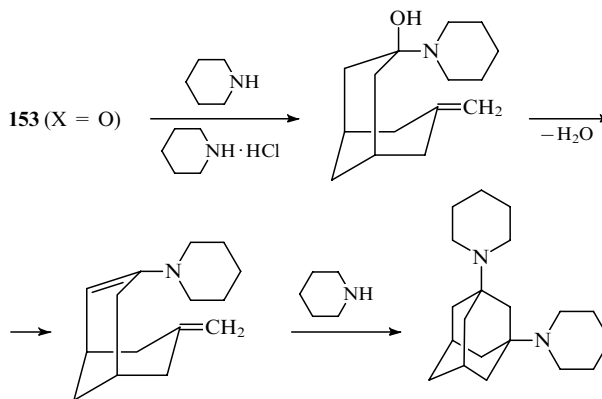
В присутствии слабой протонной кислоты — гидрохлорида пиридина — 3,7-диметиленбицикло[3.3.1]нонан (**153**,

$X = CH_2$) и 3-метиленбицикло[3.3.1]нонан-7-он (**153**, $X = O$) реагируют с пиридином, образуя соответствующие соли пиридиния.⁹⁷

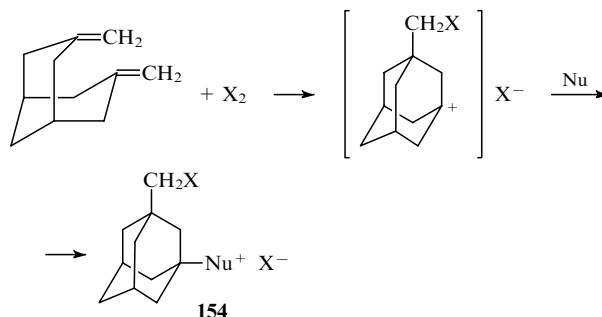


$X = CH_2$, $Y = Me$; $X = O$, $Y = OH$

Иначе протекает реакция соединения **153** ($X = O$) с пиперидином в присутствии гидрохлорида пиперидина: пиперидин присоединяется к кетогруппе, затем отщепляется молекула воды и завершается процесс замыканием цикла.⁹⁸



Соли гетериладамантанов можно получать из предшественников адамантана — из соединений **153** ($X = CH_2$) или 1,3-дегидроадамантана — реакцией сопряженного межмолекулярного галогенаминирования. Ряд солей 1-гетерил-3-галогенометиладамантанов **154** был синтезирован взаимодействием соединения **153** ($X = CH_2$) с пиридиновыми основаниями или хинолином.⁹⁹

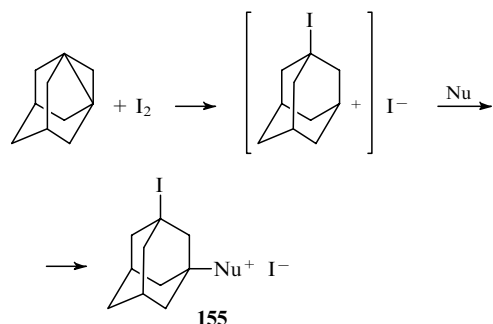


$X = I$: Nu — пиридин, хинолин;

$X = Br$: Nu — пиридин, 2-пиколин, хинолин

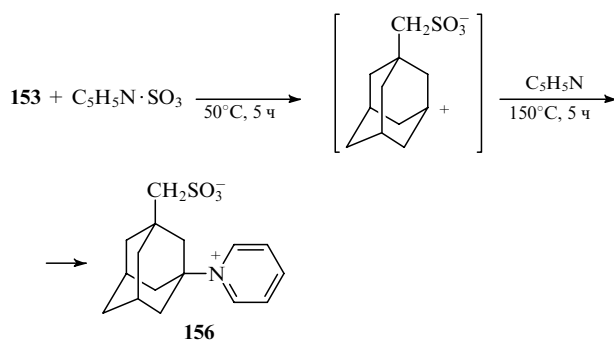
Реакции с бромом проводили при $-10 \div 0^\circ C$ в течение 10 сут, а реакции с иодом — при 20°C в течение 10 сут. Выходы солей **154** составляли 44–84%.⁹⁹

Соли **155** получены с выходами 28–68% при взаимодействии 1,3-дегидроадамантана с гетероциклическими аминами и иодом.^{99, 100}

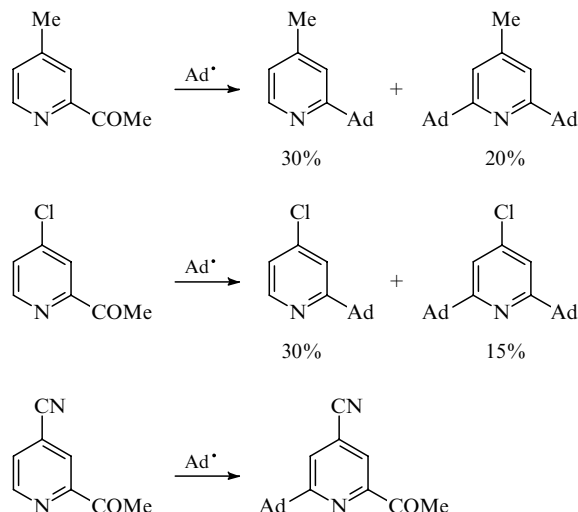
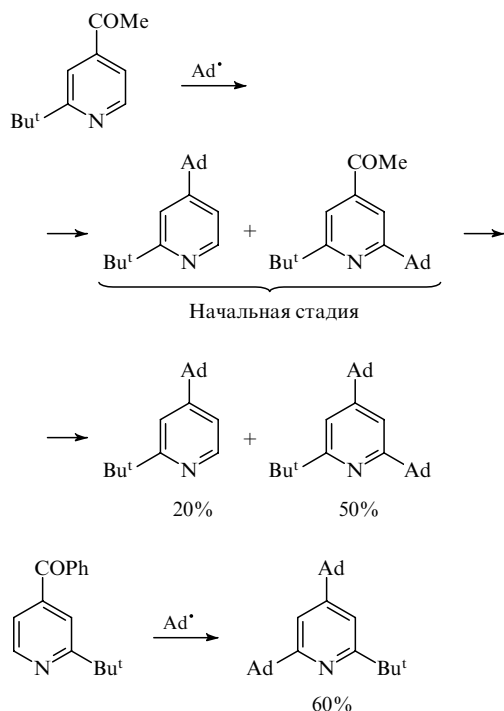


Nu — пиридин, 3-пиколин, хинолин, $\text{MeNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$

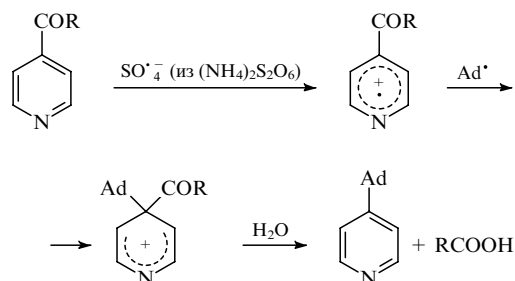
В результате реакции диена **153** ($\text{X} = \text{CH}_2$) с пиридин-сульфотриоксидом в пиридине с выходом 70% образуется соль **156**.¹⁰¹



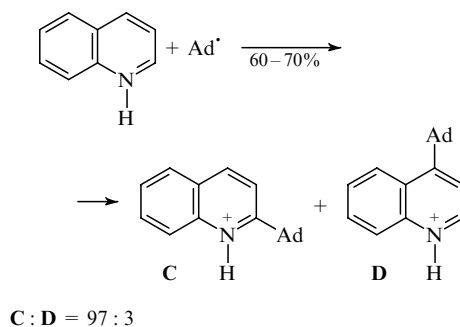
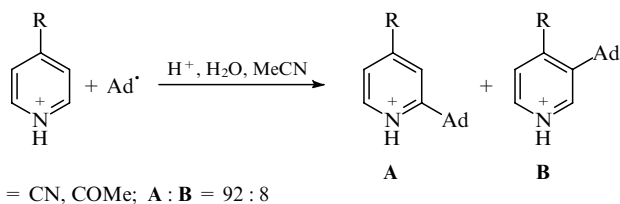
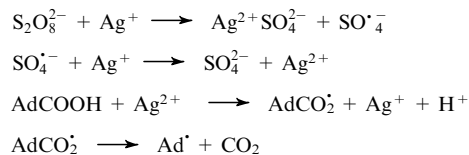
В 1976 г. появилась статья¹⁰², в которой описана новая S_R -реакция с участием радикала $\text{Ad}^\bullet$. При взаимодействии кетонов пиридинового ряда с адамантан-1-карбоновой кислотой в присутствии пероксидисульфата аммония и нитрата серебра при 80°C в водном аммиаке и ацетонитриле радикал, генерирующийся из AdCOOH , замещает в пиридиновых основаниях ацильные группы, атомы водорода или и те и другие.



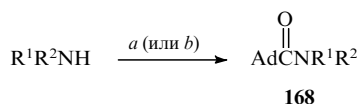
Авторы работы¹⁰² предлагают следующую схему гомолитического *ipso*-замещения:



В более поздней работе¹⁰³ эта реакция была изучена на других примерах и предложена схема образования радикала $\text{Ad}^\bullet$ и анион-радикала $\text{SO}_4^{\bullet-}$.



2-Этоксикарбонил-4-(адамант-1-ил)пиридин синтезирован с выходом 42% циклоприсоединением диена **43** к нитрилу **157**.⁴⁷



$R^1 = \text{Et}, R^2 = \text{Et};$

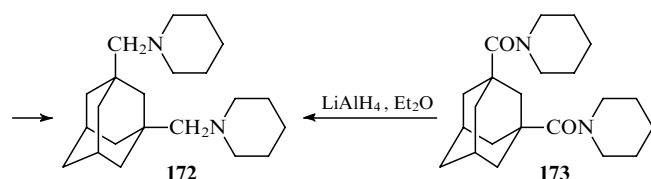
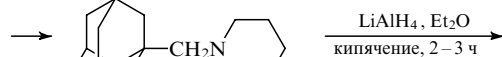
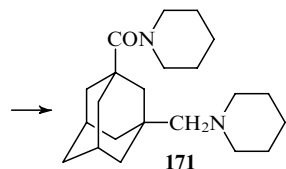
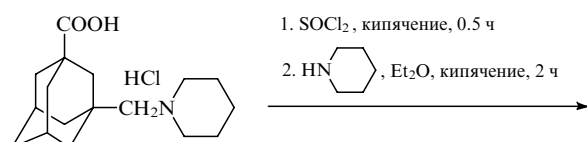
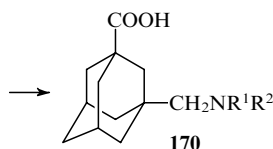
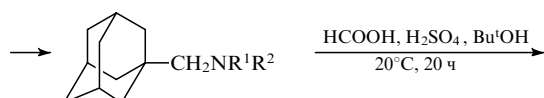
$R^1 + R^2 = -(\text{CH}_2)_4-, -(\text{CH}_2)_5-, -(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}-;$

$R^3 = \text{Me}, \text{H}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array};$

$a: \text{AdCOCl}, \text{Et}_2\text{O} (0-20^\circ\text{C}, 1-12 \text{ ч})$

$b: \text{AdCSR}^3 \text{ (169) (кипение, 4-6 ч)}$

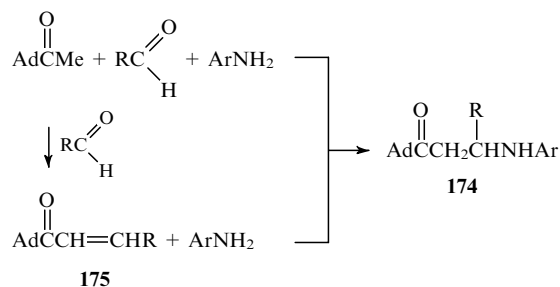
На основе амидов **168** в результате различных превращений получены биологически активные соединения **170**. Амиды **168** восстанавливают действием алюмогидрида лития до аминов (выходы 94–97%), а затем превращают в карбоновые кислоты **170**. Гидрохлорид аминокислоты **170** ($R^1 + R^2 = -(\text{CH}_2)_5-$) реакцией с тионилхлоридом и с пиперидином переводят в амид **171** (выход 91%), а затем восстанавливают алюмогидридом лития в диамин **172**. Последний получают также восстановлением диамида **173** (выход 79%).¹⁰⁷



Гидрохлориды кислот **170** обладают анальгетической и противовоспалительной активностью.¹⁰⁷

Для синтеза аминокетонов **174** предложено два способа: реакция Манниха 1-ацетиладамнтана с альдегидами и ариламинами и присоединение ариламинов к α,β -непредельным

кетонам **175**, образующимся из ацетиладамнтана и альдегидов.¹⁰⁹

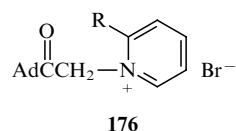


$R = \text{пиридил-3, пиридил-4, хинолил-2, хинолил-6, хинолил-7};$

$\text{Ar} = \text{Ph, 2-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{нафтил-2}$

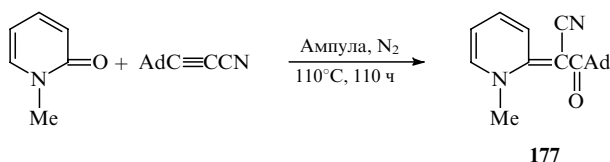
Аминокетоны **174** обладают широким спектром биологической активности: нейротропной, кардиотропной, антивирусной, антибактериальной, противогрибковой, психотропной и гепатопротекторной.¹⁰⁹

При нагревании кетона **41** с 2-аминопиридином или с 2-пиколином в спирте образуются соответствующие соли **176** (выходы 96 или 50%).⁴⁶

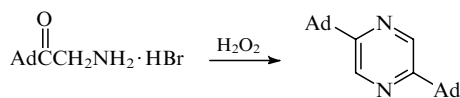


$R = \text{NH}_2, \text{Me}$

Удивительный результат был получен при нагревании 1-метилпиридон-2 с нитрилом β -(адамнт-1-ил)пропиоловой кислоты: среди продуктов реакции обнаружено соединение **177**.¹¹⁰



Гидробромид **85** при обработке пероксидом водорода превращается в 2,5-ди(адамнт-1-ил)пиазин с выходом 30.5%.⁶⁶

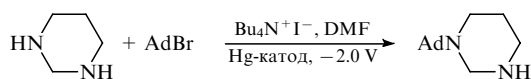


Производные пиперазина **178**, проявляющие антивирусную активность, синтезированы кипячением бромадамнтана с пиперазином или его N -монозамещенными.⁸⁹



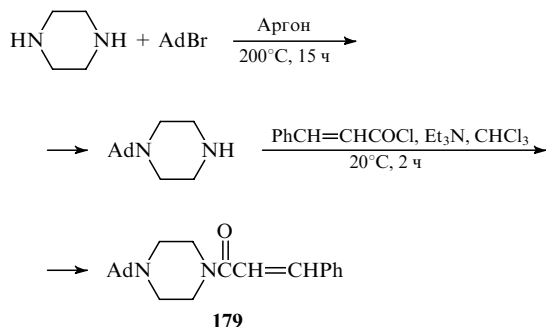
$R = \text{H, HOCH}_2\text{CH}_2, \text{Ad, Ph, 3-Cl, 4-MeC}_6\text{H}_3$

Гексагидропиримидин в реакции с AdBr в условиях межфазного катализа с использованием Hg -катода в ячейке с двойной G-5 диафрагмой с выходом 70% дает N -адамнтальное производное.¹¹¹

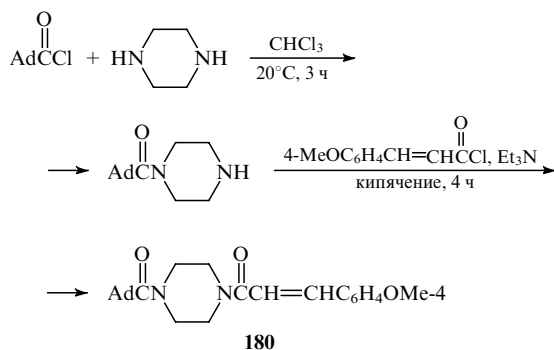


N-(Адамант-1-ил)гексагидропиримидин и полученные в аналогичных условиях *N*-адамантилсодержащие производные других пиримидинов, пиридазинов и пиазинов активны против вируса гриппа типа H2N₂A/Сингапур.¹¹¹

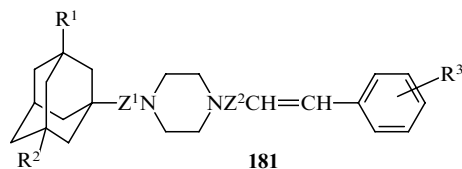
N-(Адамант-1-ил)пиперазин, синтезированный с выходом 85% нагреванием пиперазина с бромпроизводным адамантана в автоклаве, был введен в реакцию с хлорангидридом коричной кислоты в присутствии триэтиламина. Полученное в результате этой реакции соединение **179** (выход 85%) улучшает мозговое кровообращение.¹¹²



В патенте¹¹³ сообщается о синтезе *N*-(адамант-1-илкарбонил)пиперазина (выход 40%) ацилированием пиперазина хлорангидридом AdCOCl и превращении продукта ацилирования в *N,N'*-диацилпиперазин **180** с выходом 90%.¹¹³

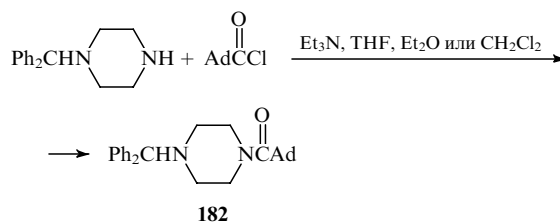


Соединения общей формулы **181** запатентованы как вещества, оказывающие воздействие на ЦНС.¹¹³

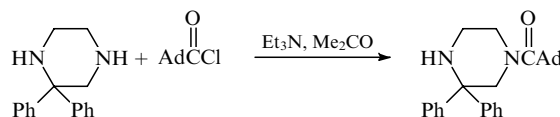


R¹ = H, Me, MeO; R² = H, Me; R³ = H, Me, MeO, Cl, F
Z¹, Z² = CO, CH₂

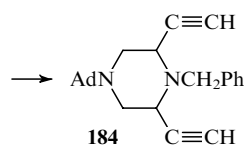
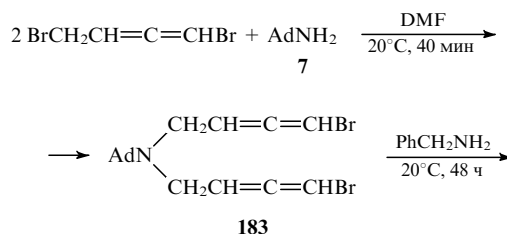
Ацилирование *N*-(дифенилметил)пиперазина хлорангидридом AdCOCl приводит к соединению **182**, имеющему высокую антигистаминную и антиаллергическую активность.¹¹⁴



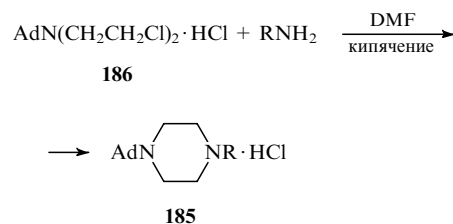
1-Адамантоил-3,3-дифенилпиперазин синтезирован из 3,3-дифенилпиперазина и хлорангидрида адамантан-1-карбоновой кислоты в присутствии триэтиламина.¹¹⁵



1,4-Дибромбута-1,2-диен легко реагирует с амином **7**, образуя дибромпроизводное **183**, которое при обработке бензиламином превращается в 1,4-дизамещенный пиперазин **184**.¹¹⁶



В 1972 г. был запатентован новый способ синтеза *N*-адамантилпиперазинов **185**, заключающийся в циклизации гидрохлорида (адамант-1-ил)бис(2-хлорэтил)амин (186) под действием первичных аминов (выход соединений **185** от 53 до 70%).¹¹⁷



R = *cyclo*-C₆H₁₁, Pr, Prⁱ, Bu, Bu^t, Ph, PhCH₂, H

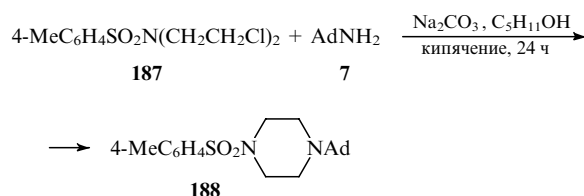
В дальнейшем этот способ был использован для получения более широкого набора 1-(адамант-1-ил)-4-*R*-пиперазинов с R = H, Me, Et, Pr, Prⁱ, Bu^t, C₅H₁₁, *cyclo*-C₅H₉, *cyclo*-C₆H₁₁, *cyclo*-C₈H₁₅, Ad, Ph, PhCH₂, CH₂CH₂OH.

Большинство гидрохлоридов **185** повышают кровяное давление. Соединения с R = Et или CH₂CH₂OH имеют гипотензивный эффект, соединения с R = *cyclo*-C₆H₁₁ замедляют сердечную деятельность, а соединение с R = Bu^t обла-

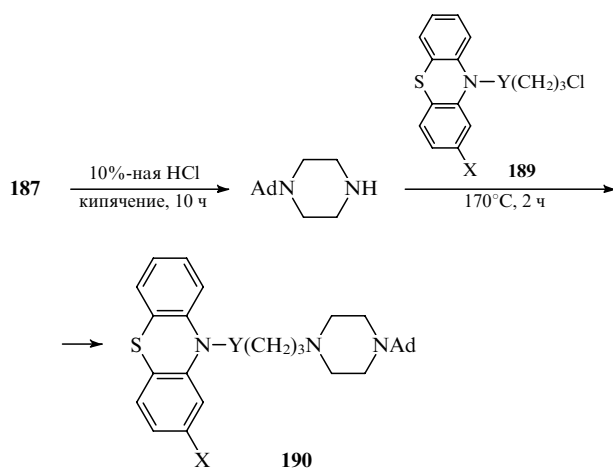
дает сосудорасширяющей активностью и адренолиноблокирующим действием.¹¹⁸

Соединения типа **185** влияют на ЦНС, проявляют анальгетическое и гипотермическое действие, изменяют снотворные эффекты гексанала, минала и хлоральгидрата.¹¹⁹

1-(Адамант-1-ил)-4-(*n*-толилсульфонил)пиперазин (**188**) синтезирован с выходом 87.5% конденсацией дихлорпроизводного **187** с амином **7**.¹²⁰

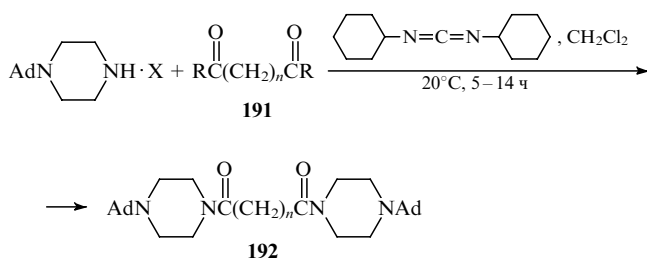


Соединение **188** при кипячении в соляной кислоте превращается с выходом 84% в 1-(адамант-1-ил)пиперазин, реакция которого с хлорпроизводными **189** приводит к фенотиазинам **190** (выходы 49–50%),¹²⁰ обладающим сосудорасширяющим и психотропным действием.



X = CF₃, Cl; Y = CH₂, CO

1-(Адамант-1-ил)пиперазин или его гидрохлорид реагирует с дикарбоновыми кислотами **191** (в присутствии циклогексилкарбодиимида) или их хлорангидридами с образованием диамидов **192** (выходы 58 и 60%).¹²¹

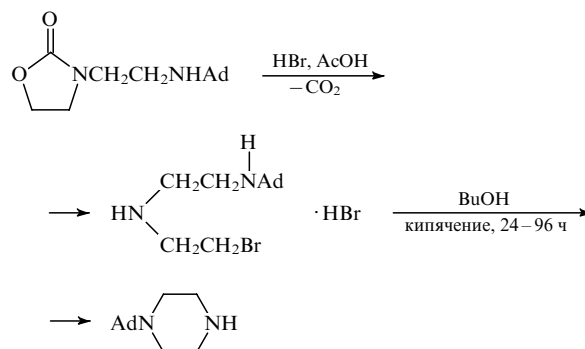


<i>n</i>	R	X
2	OH	–
8	Cl	HCl

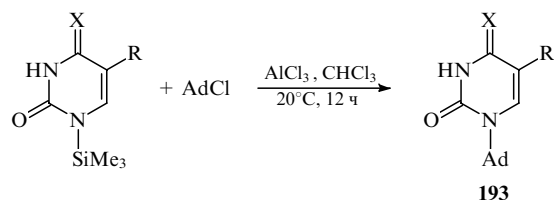
Диамида **192** (*n* = 8) обладает иммунодепрессивной активностью.¹²¹

3-(2-(Адамант-1-иламино)этил)оксазолидин-2-он при действии бромистоводородной кислоты в ледяной уксусной

кислоте дает соль, которая при нагревании в бутиловом спирте циклизуется в 1-(адамант-1-ил)пиперазин.¹²²

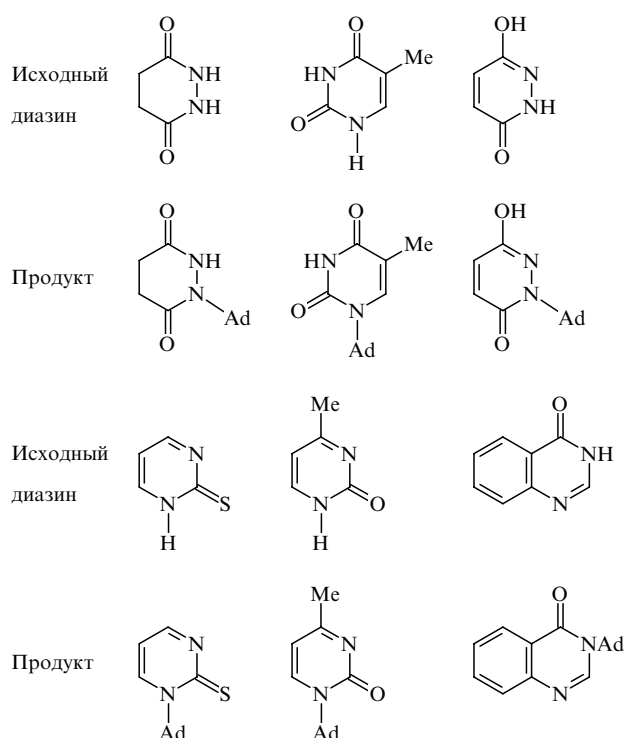


Для введения адамантильного радикала к атому азота циклических диазинов разработано два способа. Согласно первому из них сначала получают триметилсилильные производные диазина, которые затем обрабатывают хлорпроизводными адамантана в присутствии хлорида алюминия. Этим способом с выходами 38–53% были синтезированы соединения **193**.⁵⁰

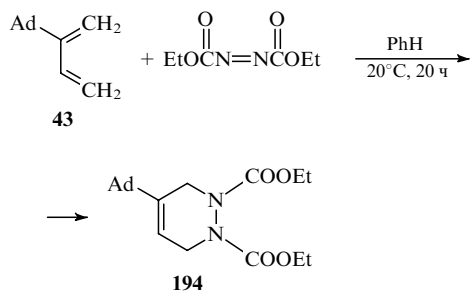


X = O, R = H, F; X = S, R = H

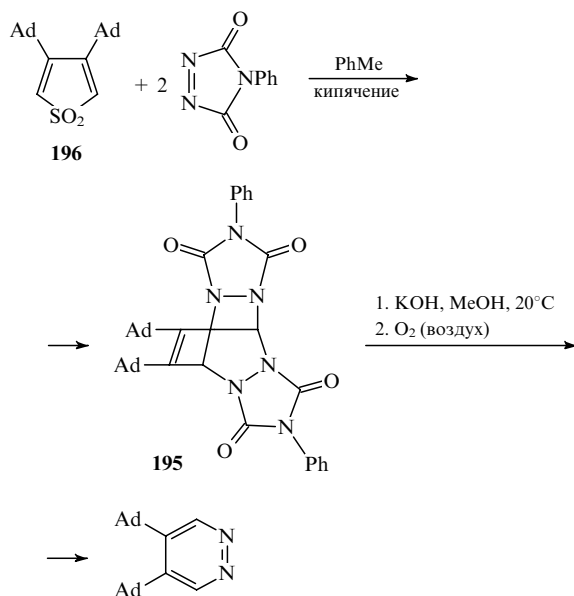
Более широко для синтеза *N*-адамантилдиазининов использовался второй способ. Кипячением дисилазана **32** с диазином получали *N*-триметилсилильное производное диазина, которое *in situ* вводили в реакцию с хлорпроизводным адамантана в присутствии хлорида алюминия (растворитель CHCl₃, 20°C).³⁷ Ниже приведены примеры *N*-(адамант-1-ил)диазининов, полученных по этому способу (выходы 38–61%).³⁷



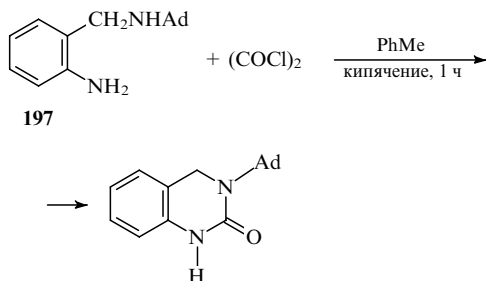
Производное пиридазина **194** получено с выходом 87% в результате диеновой конденсации соединения **43** с азобис-эфиром при комнатной температуре.⁴⁷



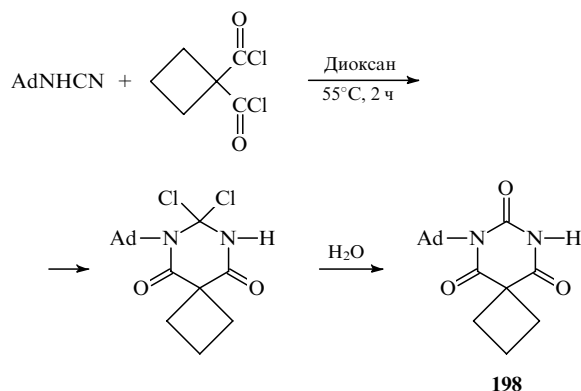
Бисаддукт **195**, образующийся из циклического сульфона **196** и избытка 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона, при действии гидроксида калия и последующем окислении на воздухе превращается с выходом 56% в 4,5-ди(адамант-1-ил)пиридазин.¹²³



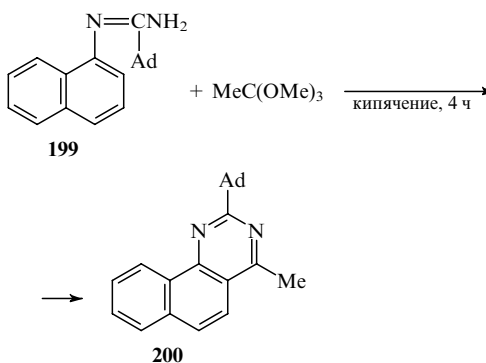
При кипячении диамина **197** с оксалилхлоридом в толуоле образуется 3-(адамант-1-ил)-1,4-дигидрохиназolon-2, проявляющий противовоспалительную активность.¹²⁴



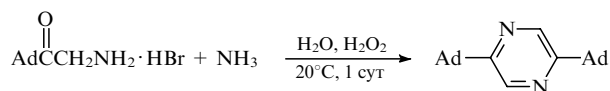
Производное барбитуровой кислоты **198** синтезировано с выходом 7% конденсацией (адамант-1-ил)цианамида с хлорангидридом циклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты в абсолютном диоксане с последующей обработкой водой.⁷⁶



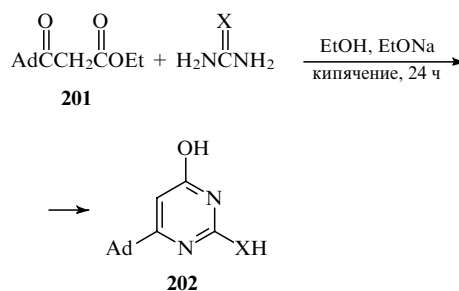
Амидин **199** при реакции с ортоэфиром MeC(OMe)₃ дает трициклические соединения **200** (выход 60%).¹²⁵



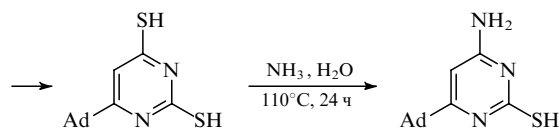
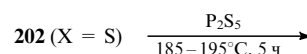
Гидробромид (адамант-1-ил)аминометилкетона под действием водного аммиака в присутствии пероксида водорода превращается с выходом 30.5% в 2,5-ди(адамант-1-ил)пиримидин.⁶⁶



Разработано несколько других подходов к синтезу производных пиримидина, содержащих ядро адамантана. Циклоконденсацией эфира **201** с мочевиной или тиомочеви-

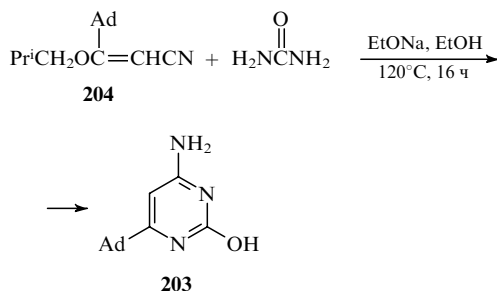


X = O, S

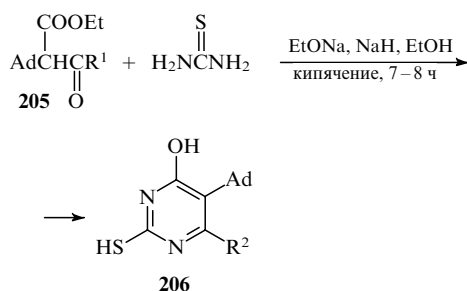


ной в присутствии этилата натрия синтезированы 6-(адамант-1-ил)урацил (**202**, X = O) (выход 21.5%) или 6-(адамант-1-ил)тиоурацил (**202**, X = S) (выход 60.3%). Последний действием пентасернистого фосфора превращен в 6-(адамант-1-ил)-2,4-димеркаптопиримидин и при нагревании с водным аммиаком в 2-меркапто-4-амино-6-(адамант-1-ил)пиримидин (выход 60.5%).¹²⁶

6-(Адамант-1-ил)цитозин **203** получен с выходом 33% конденсацией нитрила **204** с мочевиной в присутствии этилата натрия.¹²⁶

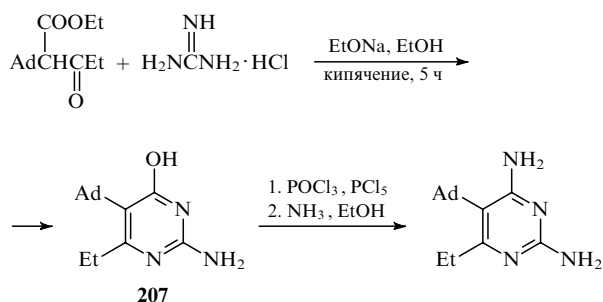


Чешские ученые¹²⁷ исследовали конденсацию соединений общей формулы $\text{R}^1\text{OCC}(\text{R}^2)(\text{Ad})\text{COR}^3$ с мочевиной, тиомочевиной и гуанидином. В результате взаимодействия соединений **205** с тиомочевиной в присутствии этилата натрия и гидрида натрия с выходами 27–68% были получены производные тиюрацила **206**.



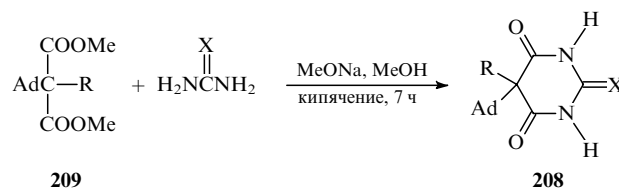
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^1 = \text{OEt}, \text{R}^2 = \text{OH}; \text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Me}$

Реакцией кетозфира **205** ($\text{R}^1 = \text{Et}$) с гидрохлоридом гуанидина в присутствии этилата натрия получено соединение **207** (выход 41%), которое последовательной обработкой оксихлоридом фосфора и пятихлористым фосфором, а затем спиртовым раствором аммиака превращено в 2,4-диамино-5-(адамант-1-ил)-6-этилпиримидин.



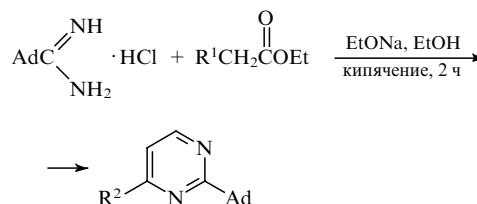
Полученное соединение в 30 раз активнее ингибирует рост клеток карциномы молочной железы, чем соединение **206**.¹²⁸

Биологически активные соединения **208** с низкой токсичностью синтезированы с выходами более 80% циклоконденсацией бисэфиров **209** с мочевиной или с тиомочевиной в присутствии метилата натрия.¹²⁹



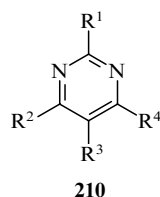
X = O, S; R = H, Me, Et, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Гидрохлорид амидина адамантан-1-карбоновой кислоты в присутствии этилата натрия вступает в реакцию с малоновым и циануксусным эфирами с образованием 6-гидроксиз- и 6-амино-2-(адамант-1-ил)пиримидина соответственно.¹³⁰



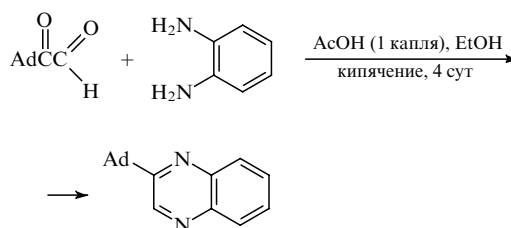
$\text{R}^1 = \text{COOEt}, \text{R}^2 = \text{OH}; \text{R}^1 = \text{CN}, \text{R}^2 = \text{NH}_2$

Производные пиримидина **210** ($\text{R}^1 = \text{OH}, \text{NH}_2, \text{R}^2 = \text{OH}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{Ad}$) ингибируют печеночную фолат-редуктазу, проявляют цитостатический эффект на опухолевые клетки,¹³¹ а соединение **210** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{NH}_2, \text{R}^3 = \text{Ad}, \text{R}^4 = \text{Me}$) рекомендуется в качестве противоопухолевого препарата.¹³²

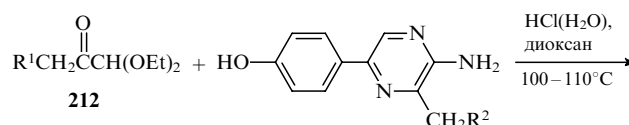


В результате окисления гидробромида (адамант-1-ил)аминометилкетона пероксидом водорода с выходом 30.5% образуется 2,5-ди(адамант-1-ил)пиазин.⁶⁶

1,2-Диаминобензол вступает в реакцию с (адамант-1-ил)глиоксалем при нагревании в спирте в присутствии уксусной кислоты и с выходом 35% дает 2-(адамант-1-ил)хиноксалин.⁶⁰

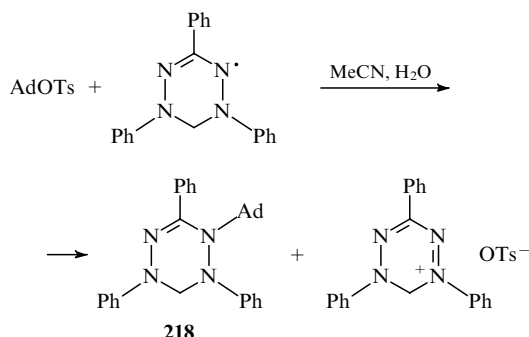


Производные имидазопиазина **211** синтезированы конденсацией диэтилацеталей **212** с 2-амино-5-(4-гидроксифенил)-3-бензил- или 2-амино-5-(4-гидроксифенил)-3-(адамант-1-илметил)пиазином в присутствии разбавленной соляной кислоты.¹³³



дом был получен 3-(адамант-1-ил)-3,4-дигидро-1,2,3-бензотриазин-4-он.^{136, 137}

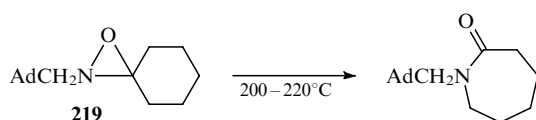
Имеется единственное сообщение¹³⁸ о синтезе адамантного производного 1,2,4,5-тетразина. Так, 1,3,5-трифенил-2-(адамант-1-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,2,4,5-тетразин **218** получен в результате реакции тозилата адамантан-1-ола с 1,3,5-трифенилвердазидом.¹³⁸



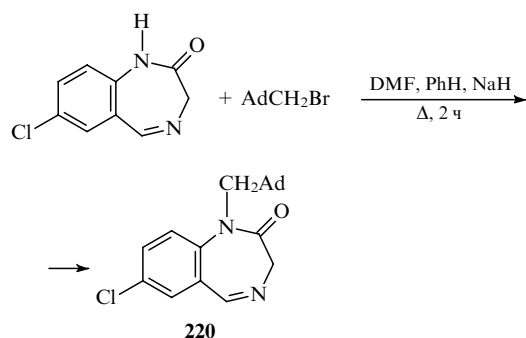
5. Соединения с семичленными гетероциклами

В патенте²⁹ описано получение гидрохлорида *N*-(адамант-1-ил)капролактама и указывается, что он обладает противовоспалительной активностью, стимулирует ЦНС, снижает содержание холестерина, понижает аппетит.

Производное оксазаридина **219** при нагревании выше 200°C изомеризуется с выходом 70% в *N*-(адамант-1-илметил)капролактаме.¹³⁹



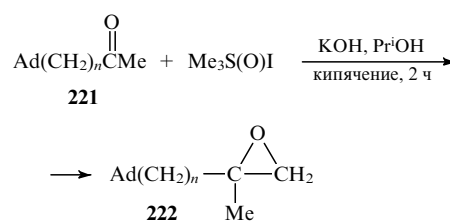
При взаимодействии 1-бромметиладамантана с 7-хлор-1,4-бензодиазепин-2-оном в присутствии гидроксида натрия с выходом 30% образуется продукт алкилирования по атому азота **220**.¹⁴⁰



III. Производные адамантана, содержащие гетероциклические ядра с атомами кислорода

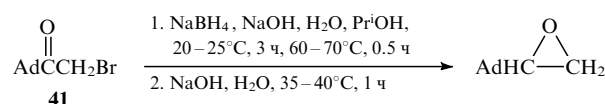
1. Соединения с трехчленными и четырехчленными гетероциклами

Кетоны адамантанового ряда **221** при реакции с оксодиметилсульфонийметилидом (образуется из иодида триметиллоксосульфония под действием гидроксида калия) превращаются с выходами 88 и 83% в производные оксирана **222**.¹⁴¹

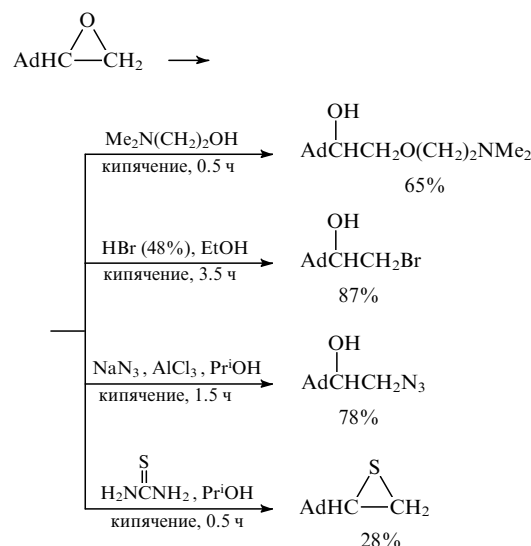


$n = 0, 1$

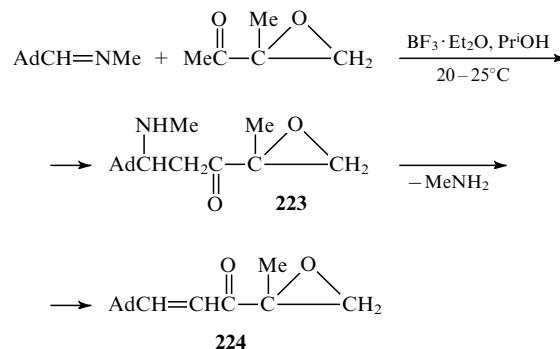
2-(Адамант-1-ил)оксиран синтезирован с выходом 86% в две стадии: реакцией кетона **41** с боргидридом натрия в щелочной среде с последующей обработкой водным гидроксидом натрия.¹⁴²



Эти же авторы¹⁴² изучили превращения полученного оксирана в реакциях с нуклеофильными и электрофильными реагентами.



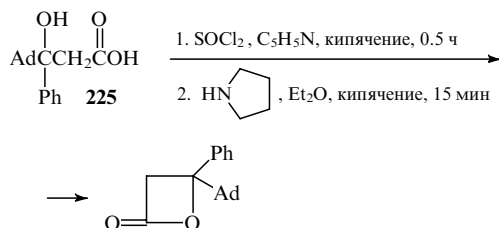
В присутствии эфира трехфтористого бора 1-ацетил-1-метилоксиран присоединяется к имину AdCH=NMe с образованием неустойчивого аминокетона **223**, который в условиях реакции отщепляет молекулу метиламина, превращаясь в непредельное соединение **224**.¹⁴³



В статье¹⁴⁴ проанализированы методы синтеза оксиранов, содержащих адамантановое ядро: эпексидирование

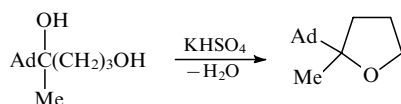
непределенных соединений ряда адамантана и превращение адамантилсодержащих кетонов. Показано, что введение адамантильного фрагмента в эпоксиполимеры повышает их термическую устойчивость и улучшает технологические характеристики композиций на их основе.

Известна только одна работа³⁶, посвященная синтезу производных адамантана, содержащих четырехчленные гетероциклы с атомами кислорода. В ней описано получение 2-(адамант-1-ил)-2-фенилоксетан-4-она из оксикислоты **225**, тионилхлорида и пирролидина (выход 95%).

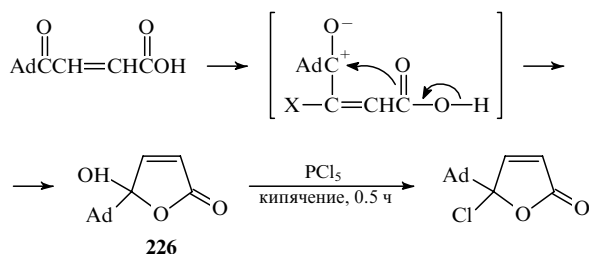


2. Соединения с пятичленными гетероциклами

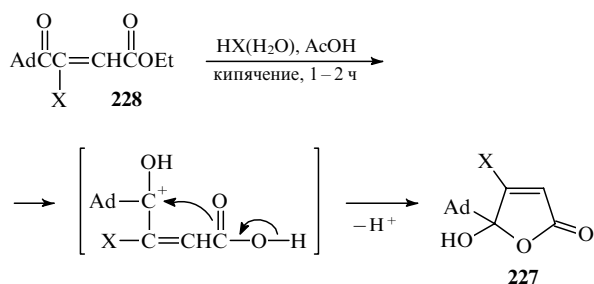
4-(Адамант-1-ил)пентан-1,4-диол в присутствии бисульфита калия подвергается внутримолекулярной дегидратации с образованием 2-(адамант-1-ил)-2-метилтетрагидрофурана.¹⁴⁵



При освещении солнечным светом 3-(адамантоил)акриловая кислота циклизуется, превращаясь с выходом 85.5% в соединение **226**, гидроксильная группа в котором замещается на атом хлора под действием пятихлористого фосфора (выход 39.5%).¹⁴⁶

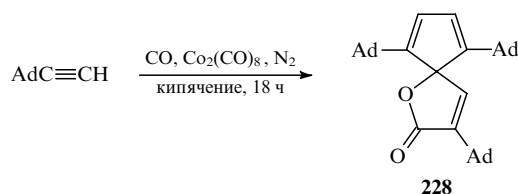


Производные фуранона **227** (выходы 84 и 98%) синтезированы нагреванием этиловых эфиров 2-галогено-2-(адамантоил)акриловых кислот с галогеноводородными кислотами.¹⁴⁷

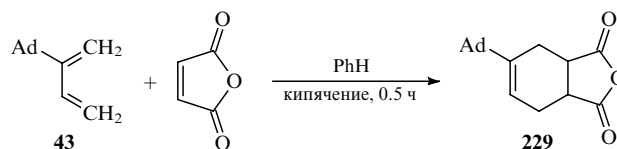


X = Cl, Br

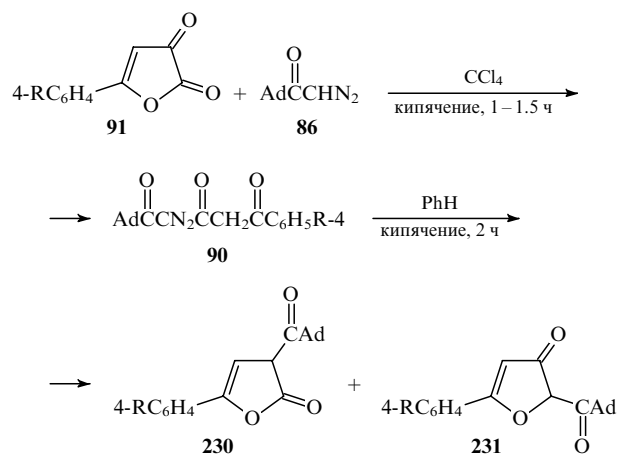
3,6,9-Три(адамант-1-ил)-1-оксапиро[4.4]нон-3,6,8-триен-2-он **228** образуется при нагревании 1-этиниладамантана с карбонилем кобальта в петролейном эфире в токе оксида углерода.¹⁴⁸



При нагревании в бензоле диен **43** вступает в диеновую конденсацию с малеиновым ангидридом, в результате которой с выходом 70% образуется аддукт **229**.⁴⁷

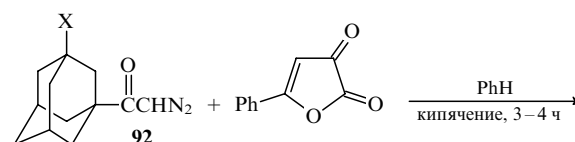


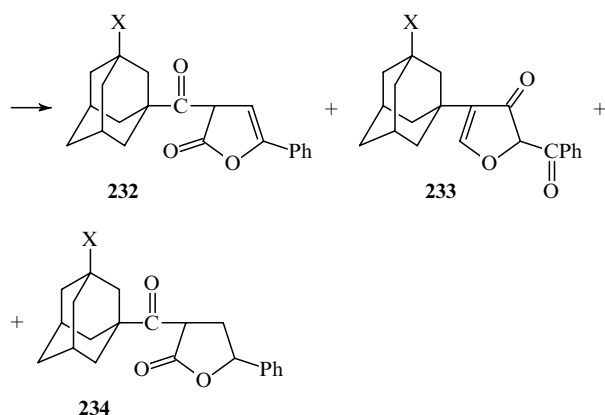
Смесь адамант-1-илкарбонильных производных 2,3-дигидрофуран-2-она **230** и 2,3-дигидрофуран-3-она **231** синтезирована в бензоле нагреванием в течение 2 ч трикетонов **90**, которые образуются из диазокетона **86** и дигидрофурандионов **91**. Соединения **230** и **231** могут быть получены и без выделения трикетонов **90** кипячением смеси дигидрофурандионов **91** и диазокетона **86** в бензоле в течение 3 ч.⁶⁸



R	Выходы, %	
	230	231
H	38	7
Me	71	10
OMe	47	6
Br	14	9

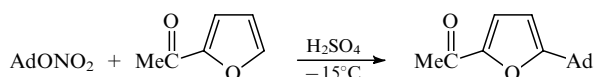
В патенте¹⁴⁹ описана реакция 5-фенил-2,3-дигидрофуран-2,3-диона с диазокетонами **92**, в результате которой образуются одно, два или три соединения, в зависимости от природы заместителя X в диазокетоне: при X = Br получают три соединения **232–234**, при X = H — два соединения **233** и **234**; при X = ONO₂ выделено только соединение **232**.



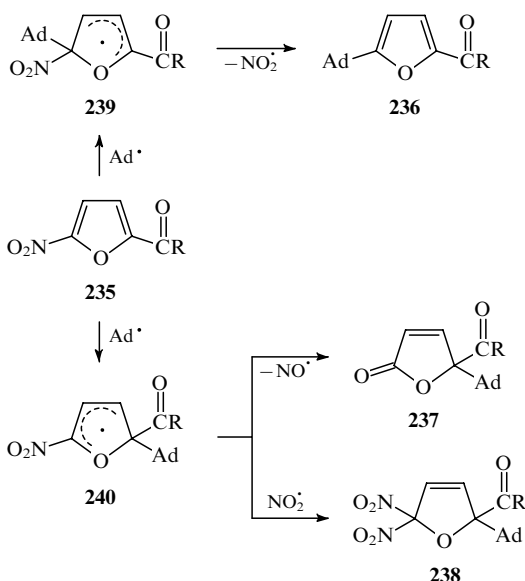


X = H, Br, ONO₂

В присутствии серной кислоты уже при температуре –15°С в 2-ацетилфуране атом водорода в положении 5 замещается на адамантильный радикал при взаимодействии с нитратом адамантан-1-ола; выход 5-(адамант-1-ил)-2-ацетилфурана — 32%.¹⁵⁰

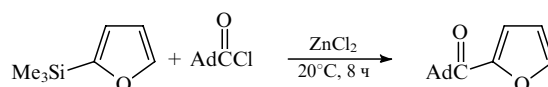


Изучено гомолитическое *unco*-замещение в 2-ацил-5-нитрофуранах **235**.¹⁵¹ Реакция производных фурана **235** с радикалом Ad[•] (генерируется из AdCOOH в присутствии (NH₄)₂S₂O₈ и AgNO₃)¹⁰³ приводит к смеси трех соединений — 2-ацил-5-(адамант-1-ил)фуранов **236**, 2-ацил-2-(адамант-1-ил)-2,5-дигидрофуран-5-онов **237** и 2-ацил-2-(адамант-1-ил)-5,5-динитро-2,5-дигидрофуранов **238**. Авторы работы¹⁵¹ дают следующую схему превращений: при реакции соединений **235** с радикалом Ad[•] образуются пары более сложных радикалов **239** и **240**. Из радикалов **239** удаляется NO₂[•] и образуются соединения **236**. Превращение радикалов **240** протекает по двум направлениям — либо с потерей NO₂[•] и образованием соединений **237**, либо, наоборот, с присоединением NO₂[•], приводящим к соединениям **238**.

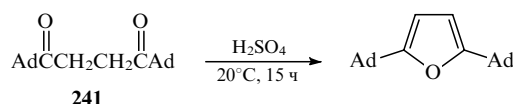


R	Выходы, %		
	236	237	238
H	35	25	15
OMe	31.5	32	10

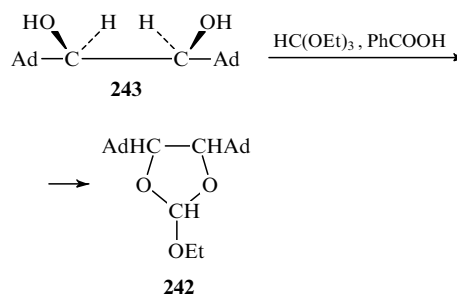
При взаимодействии 2-(триметилсилил)фурана с хлорангидридом AdCOCl в присутствии хлорида цинка триметилсилильная группировка замещается на адамантилкарбонильную и с выходом 61% образуется фурил-2-(адамант-1-ил)кетон.¹⁵²



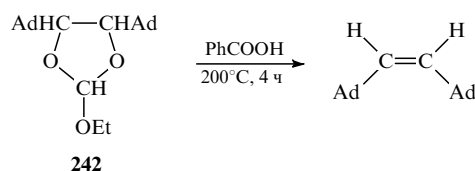
Циклоконденсация дикетона **241** под действием концентрированной серной кислоты приводит к 2,5-ди(адамант-1-ил)фурану с выходом 84%.⁴²



Смесь диастереомеров 2-этокси-4,5-ди(адамант-1-ил)-1,3-диоксолана (**242**) получена в результате нагревания мезодиола **243** с ортоэфиром HC(OEt)₃ в присутствии бензойной кислоты.¹⁵³

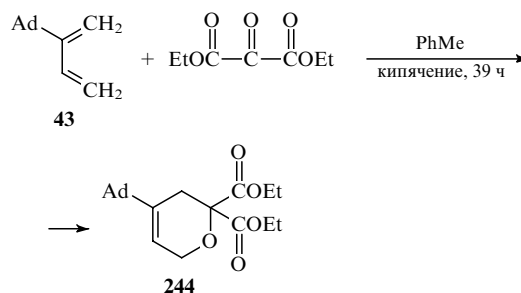


При нагревании диоксолана **242** в бензойной кислоте при 200°С происходит стереоселективное *cis*-элиминирование и с выходом 90% образуется *cis*-1,2-ди(адамант-1-ил)этилен.¹⁵³



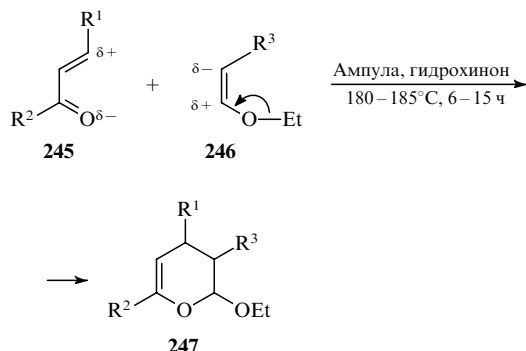
3. Соединения с шестичленными гетероциклами

В кипящем толуоле диен **43** вступает в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с кетогруппой диэтилового эфира мезоксалево́й кислоты, в результате почти с количественным выходом образуется аддукт **244**.⁴⁷



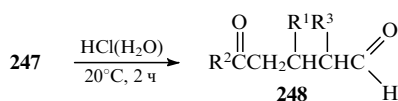
Распределение электронной плотности в α,β-непредельных кетонах **245** и виниловых эфирах **246** благоприятно для вступления их в реакцию [4+2]-циклоприсоединения. При

нагревании этих соединений при 180–185°C в запаянных ампулах с выходами 50–88% синтезированы производные дигидропирана **247**.¹⁵⁴

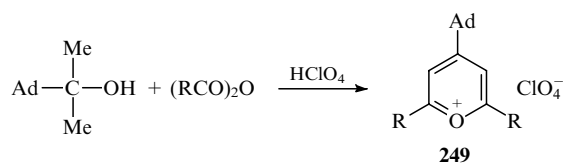


R ¹	R ²	R ³
H	H	Ad
H	H	AdCH ₂
AdCH ₂	H	H
H	Ad	H

При обработке дигидропиранов **247** разбавленной соляной кислотой при 20°C гетероциклическое кольцо раскрывается и с выходами 84–92% образуются 1,5-дикарбонильные соединения **248**.¹⁵⁴

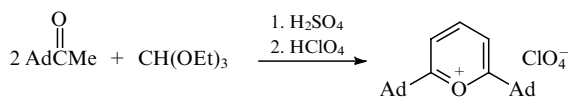


Третичный спирт — 2-(адамант-1-ил)пропан-2-ол — при реакции с хлорной кислотой и ангидридами карбоновых кислот дает перхлораты 2,6-диалкил-4-(адамант-1-ил)пирилия **249**.¹⁵⁵

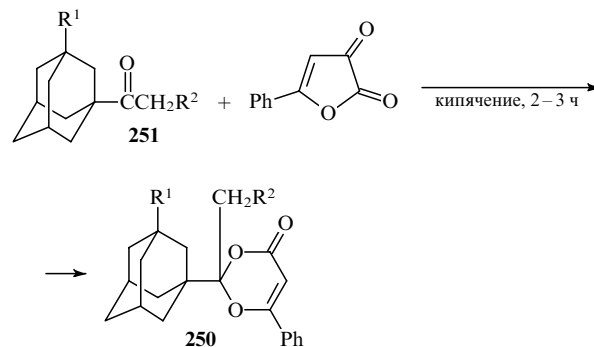


R = Me, Et, Pr

Перхлорат 2,6-ди(адамант-1-ил)пирилия образуется с выходом 22% в результате конденсации 1-ацетиладамантана с ортомуравьиным эфиром в присутствии серной кислоты с последующей обработкой продукта реакции хлорной кислотой.¹⁵⁵

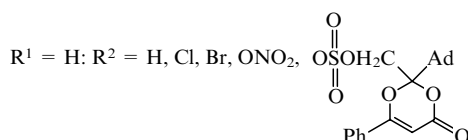


Серия адамантилсодержащих гетероциклических соединений **250** с двумя атомами кислорода в гетероциклическом кольце синтезирована с выходами 29–78% конденсацией кетонов **251** с 5-фенил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионом.¹⁵⁶



R¹ = Br; R² = Br, NO₂; R¹ = NO₂; R² = ONO₂;

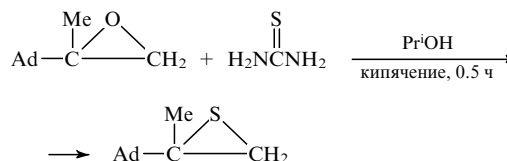
R¹ = Ph; R² = ONO₂; R¹ = ONO₂; R² = Br;



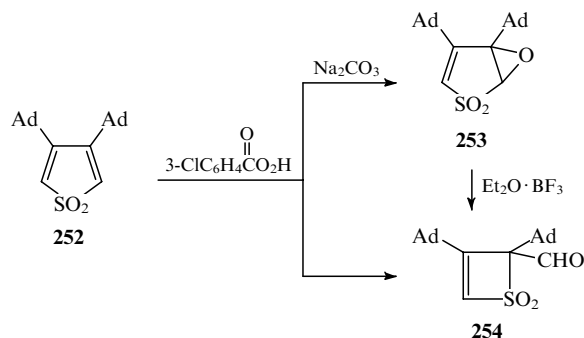
IV. Производные адамантана, содержащие гетероциклические ядра с атомами серы

1. Соединения с трех- и четырехчленными гетероциклами

2-(Адамант-1-ил)-2-метилтиран образуется с выходом 28% при кипячении смеси 2-(адамант-1-ил)-2-метилоксирана и тиомочевны в изопропиловом спирте.¹⁴²

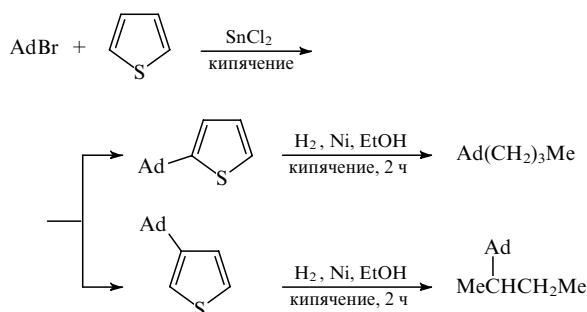


В единственной работе¹⁵⁷, в которой сообщается о синтезе соединения ряда адамантана с четырехчленным гетероциклом, содержащим в гетероциклическом ядре атом серы, предложено два пути превращения пятичленного цикла в четырехчленный. Циклический сульфоксид **252** реакцией с 3-хлорнадбензойной кислотой в присутствии соды превращен в эпиксид **253**, который при действии эфира трехфтористого бора изомеризуется в производное тиепдиоксида **254**. Интересно, что последний синтезирован с выходом 78% в результате реакции исходного сульфоксидов **252** с 3-хлорнадбензойной кислотой в отсутствие воды. Авторы¹⁵⁷ объясняют этот факт тем, что надкислота катализирует изомеризацию образующегося эпиксида **253** в тиепдиоксид **254**.

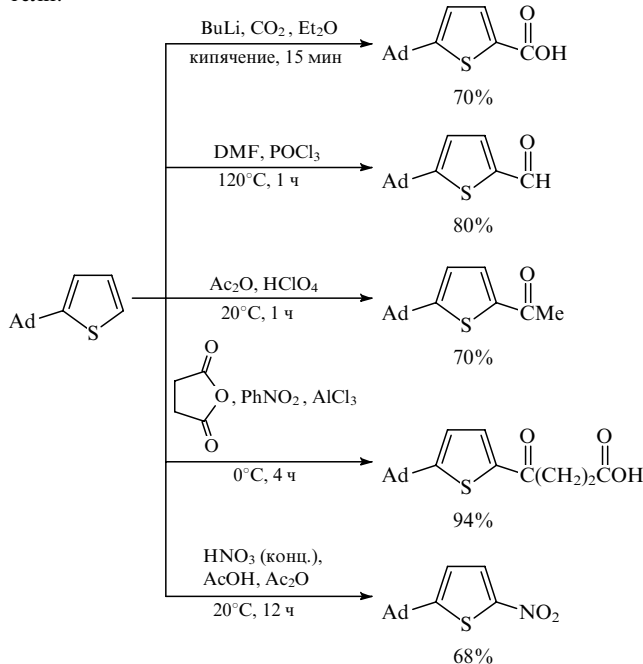


2. Соединения с пятичленными гетероциклами

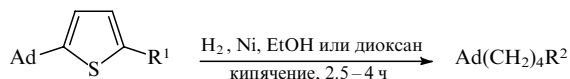
В присутствии хлорида олова тиофен реагирует с бромпроизводным адамантана с образованием двух продуктов адамантирования — 2- (выход 52%) и 3-(адамант-1-ил)тиофена (выход 7%). Полученные адамантилтиофены при обработке водородом над скелетным никелевым катализатором W-7 десульфируются, превращаясь в 1- (выход 80%) и 2-(адамант-1-ил)бутаны (выход 85%).¹⁵⁸



Изучены реакции замещения у 2-(адамант-1-ил)тиофена и получены производные тиофена, содержащие в положении 2 адамантильный радикал, а в положении 5 разные заместители.¹⁵⁹



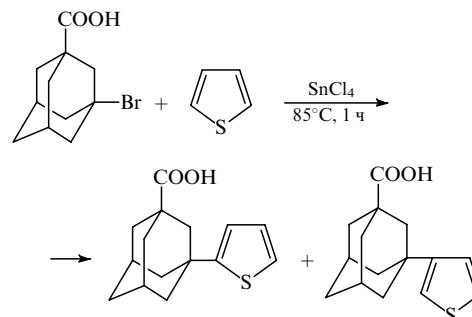
Все синтезированные соединения десульфируются в присутствии катализатора W-7 в спирте или диоксане и превра-



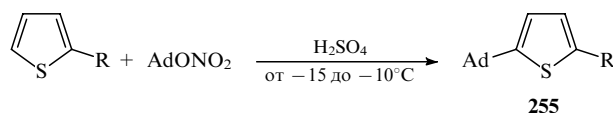
R ¹	R ²	Выход, %
COOH	COOH	66
CHO	CH ₂ OH	60
COMe	CH(OH)Me	75
CO(CH ₂) ₂ COOH	CH(CH ₂) ₂ CO + CO(CH ₂) ₂ COOH	75
NO ₂	NH ₂	70

щаются в соответствующие производные адамантана, не содержащие гетероциклических ядер.¹⁵⁹

Два соединения — 3-(тиенил-2)- и 3-(тиенил-3)-адамантан-1-карбоновые кислоты — получены в отношении 2:1 с общим выходом 47% в результате реакции 3-бромаадамантан-1-карбоновой кислоты с тиофеном в присутствии хлорида олова.¹⁶⁰

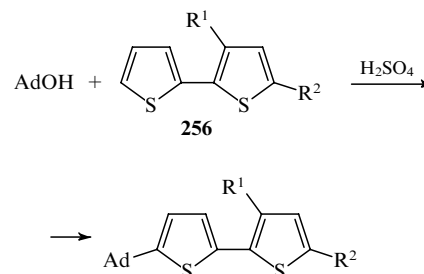


В присутствии концентрированной серной кислоты нитрат адамантан-1-ола реагирует с производными тиофена, содержащими электроноакцепторные заместители в положении 2, с образованием соединений **255** (выходы 41 и 44%).¹⁵⁰



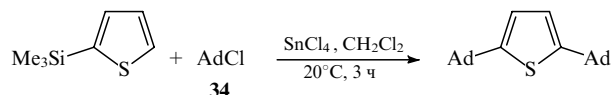
R = NO₂, COOH

С помощью адамантан-1-ола адамантильный радикал был введен в производные 2,2'-дитиенила **256**.¹⁶¹

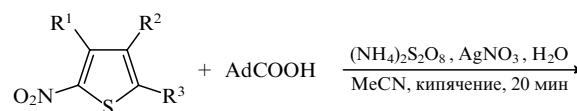


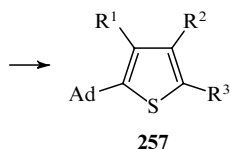
R¹ = H, R² = COMe, CHO, COOH; R¹ = NO₂, R² = H

Интересно, что уже при 20°C в реакции 2-(триметилсил)тиофена с хлорадамантаном **34** получается 2,5-ди(адамант-1-ил)тиофен (выход 65%).³⁷



В работах^{162, 163} изучено гомолитическое *unco*-замещение в ряду нитропроизводных тиофена под действием радикала Ad• (генерируется из AdCOOH (см.¹⁰³)). В работе¹⁶² описано взаимодействие радикала Ad• с производными 2-нитротииофена, содержащими электроноакцепторные заместители в различных положениях тиофенового цикла, в результате которого были получены соединения **257** (выходы 43–55%).

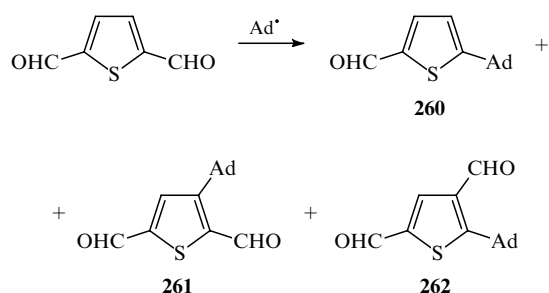




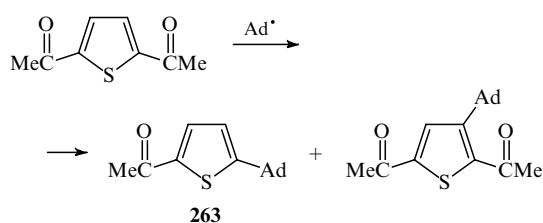
R ¹	R ²	R ³
H	H	SO ₂ Ph
H	H	CHO
H	NO ₂	COOMe
NO ₂	H	COOMe

Так, в реакции $\text{Ad}^\bullet$ с 3-нитро-5-(метоксикарбонил)тиофеном с выходом 50% образуется 2-(адамант-1-ил)-3-нитро-5-(метоксикарбонил)тиофен,¹⁶² а при взаимодействии с 2-нитро-5-(метоксикарбонил)тиофеном получено два соединения: нормальный продукт *ipso*-замещения **258** (выход 55%) и «необычный» продукт **259** (выход 8%). Для объяснения полученных результатов авторы работы¹⁶³ предлагают схему 1.

Более сложная картина наблюдалась при изучении реакций радикала $\text{Ad}^\bullet$ с производными тиофена, содержащими в различных положениях тиофенового цикла формильные, ацильные или метоксикарбонильные группы.¹⁶³ Так, среди продуктов реакции радикала $\text{Ad}^\bullet$ с 2,5-диформилтиофеном были выделены три соединения — **260** (выход 19%), **261** (выход 10%) и **262** (выход 56%), а в результате реакции 2,4-диформилтиофена с радикалом $\text{Ad}^\bullet$ получено только соединение **262** (выход 60%).¹⁶³

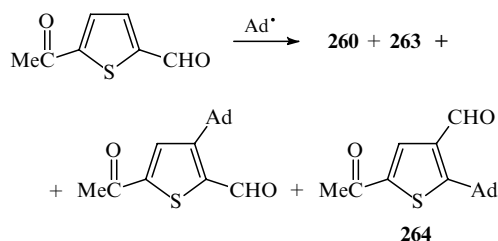


2,5-Диацетилтиофен при взаимодействии с радикалом $\text{Ad}^\bullet$ дает два соединения — 2-ацетил-5-(адамант-1-ил)тиофен (**263**) (выход 33%) и 2,5-диацетил-3-(адамант-1-ил)тиофен (выход 16%).¹⁶³



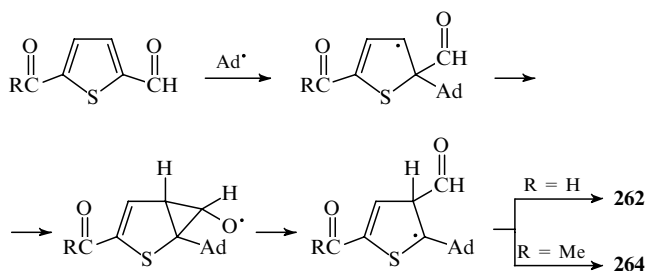
2,5-Ди(метоксикарбонил)тиофен при реакции с радикалом $\text{Ad}^\bullet$ превращается в 2,5-ди(метоксикарбонил)-3-(адамант-1-ил)тиофен (выход 25%).¹⁶³

Наиболее неоднозначно протекает реакция радикала $\text{Ad}^\bullet$ с 2-ацетил-5-формилтиофеном: среди продуктов этой реакции было выделено и идентифицировано четыре соединения: **260** (выход 10%), **263** (выход 17%), 2-ацетил-5-формил-4-(адамант-1-ил)тиофен (выход 11%) и 2-ацетил-4-формил-5-(адамант-1-ил)тиофен (**264**) (выход 13%).¹⁶³



в то время как продуктом реакции 2-ацетил-4-формилтиофена с радикалом $\text{Ad}^\bullet$ является единственное соединение **264** (выход 56%).¹⁶³

Для объяснения образования «необычных» продуктов **262** и **264** в реакциях радикала $\text{Ad}^\bullet$ с производными 2-формилтиофена авторы работы¹⁶³ приводят схему, включающую 1,2-сдвиг формильной группы.



В результате циклоконденсации альдегида **94** ($\text{R} = \text{H}$) с тиогликолевой кислотой **265** в кипящем спирте в присутствии триэтиламина в течение 5 ч были получены 5-(адамант-1-ил)тиофен-2-карбоновая кислота **266** (выход 4.5%) и 2-(адамант-1-ил)тиофен (выход 34%). Последний образуется, очевидно, в результате декарбоксилирования кислоты **266** в условиях реакции.¹⁶⁴ Проведение этой же реакции в ДМФА в токе аргона позволяет значительно повысить выходы продуктов: до 24.6% — для кислоты **266**, и до 53.4% для адамантилтиофена.¹⁶⁵

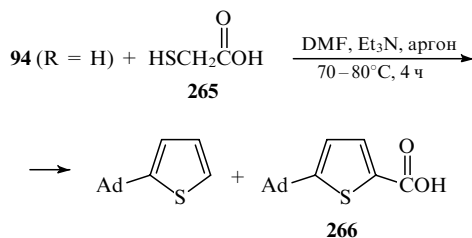
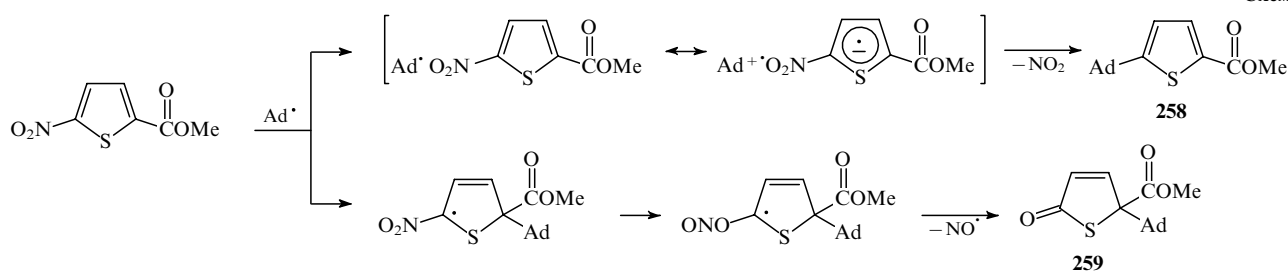
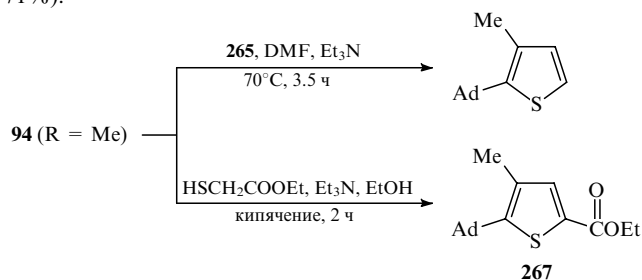


Схема 1

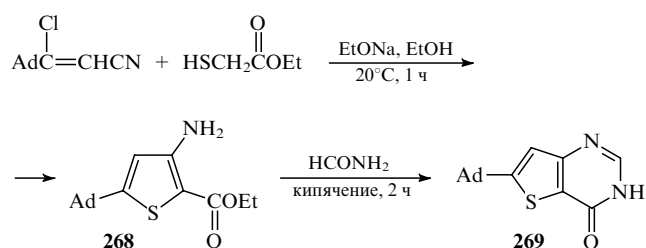


Конденсацией альдегида **94** ($R = H$) с анилидом тиогликолевой кислоты в ДМФА в присутствии триэтиламина при $60^\circ C$ в течение 3.5 ч синтезирован анилид кислоты **266** (выход 45.5%).¹⁶⁵

При взаимодействии альдегида **94** ($R = Me$) с кислотой **265** был выделен только продукт декарбоксилирования — 2-(адамант-1-ил)-3-метилтиофен (выход 43%). Из альдегида **94** ($R = Me$) и этилового эфира тиогликолевой кислоты с выходом 71% синтезирован этиловый эфир 5-(адамант-1-ил)-4-метилтиофен-2-карбоновой кислоты **267** (выход 71%).⁷¹

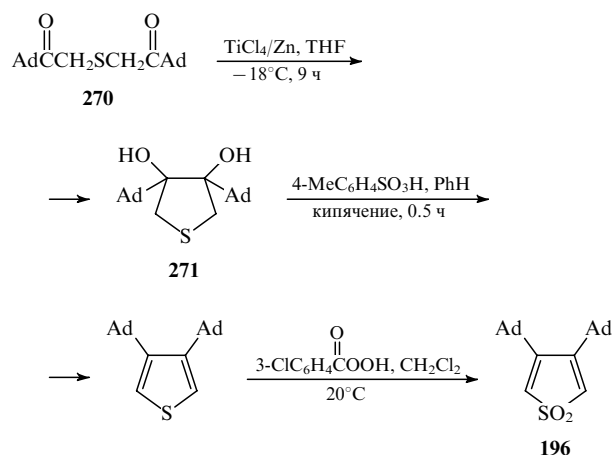


Использование в реакции с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты 3-хлор-3-(адамант-1-ил)акрилонитрила дает в качестве продукта реакции аминокислоту **268** (выход 40%), который при нагревании с формамидом в присутствии этилата натрия превращается в 6-(адамант-1-ил)тиено[2.3-*e*]-пиримидин-4-он (**269**) (выход 86.5%).⁷⁰

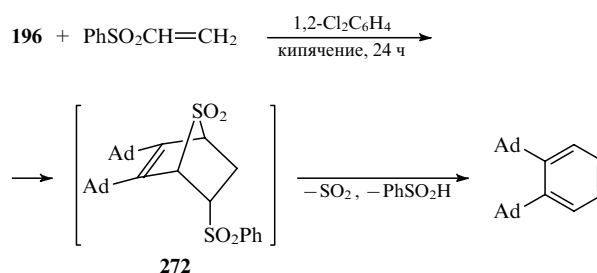


В присутствии хлорида цинка группа Me_3Si в 2-(триметилсилил)тиофене при обработке хлорангидридом $AdCOCl$ замещается на группу $AdCO$, в результате с выходом 82% образуется 2-(адамант-1-илкарбонил)тиофен.¹⁵²

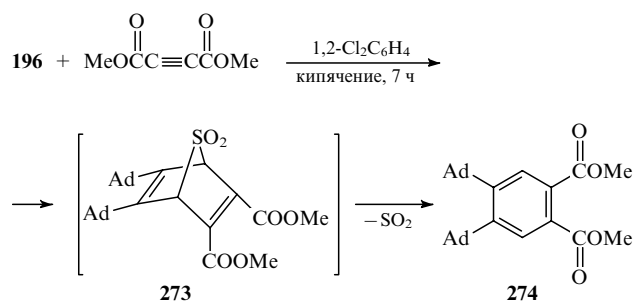
В 1990 г. появилась интересная статья¹²³, в которой описан синтез и некоторые превращения 3,4-ди(адамант-1-ил)тиофен-1,1-диоксида (**196**). Дикетосульфид **270** восстанавливается до диола **271** (выход 34%), который при нагревании с *n*-толуолсульфокислотой превращается в 3,4-ди(адамант-1-ил)тиофен (выход 60%). Последний окисляется 3-хлорнадбензойной кислотой в циклический сульфен **196** с выходом 75%.¹²³



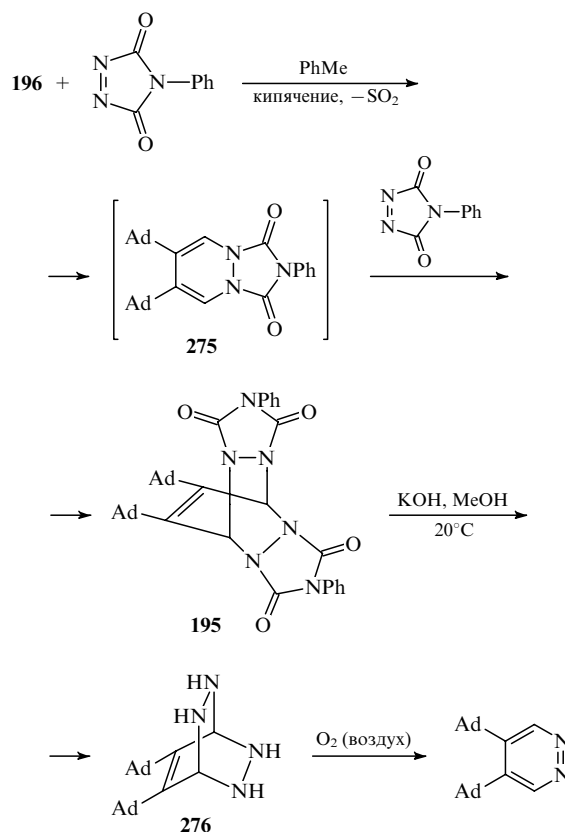
При диеновой конденсации сульфена **196** с фенилвинилсульфоном получается аддукт **272**, который в условиях реакции распадается на диоксид серы, фенилсульфиновую кислоту и 1,2-ди(адамант-1-ил)бензол (выход 92%).¹²³



В результате циклоприсоединения сульфена **196** к диметилвому эфиру ацетилендикарбоновой кислоты также образуется неустойчивый аддукт **273**, теряющий в условиях реакции диоксид серы и превращающийся с выходом 90% в диметилвый эфир 4,5-ди(адамант-1-ил)фталевой кислоты (**274**).¹²³



Более сложная картина наблюдается при реакции сульфена **196** с избытком 4-фенил-1,2,4-триазалин-3,5-диона. Вначале образуется аддукт **275** состава 1:1, который затем

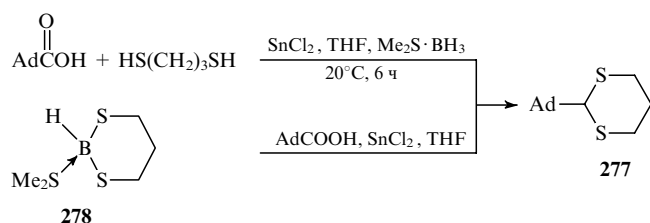


реагирует еще с одной молекулой триазиолидинона, превращаясь в аддукт **195** состава 1 : 2 (выход 71%). Последний при действии гидроксида калия в метаноле дает бициклическое соединение **276** (выход 82%), превращающееся с выходом 82% при стоянии на воздухе в 4,5-ди(адамант-1-ил)пиримидин.¹²³

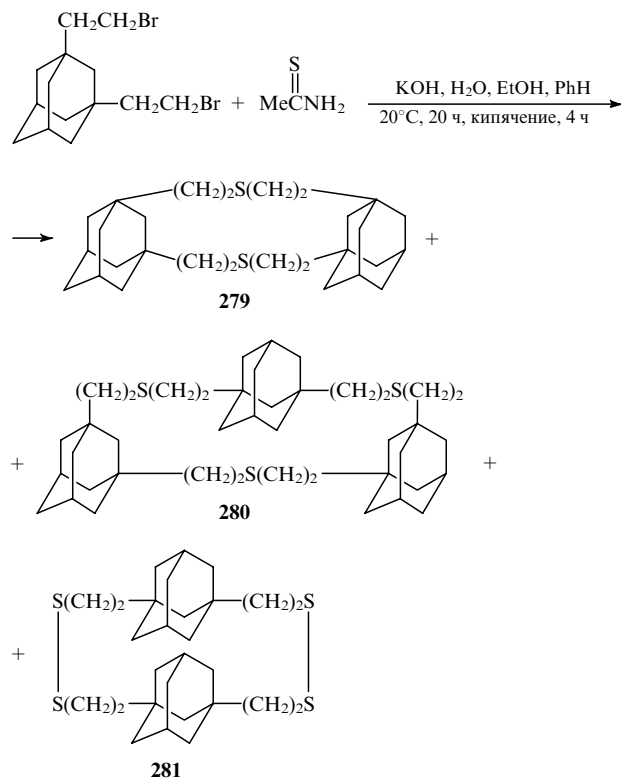
3,4-Ди(адамант-1-ил)тиофен с количественным выходом превращается в 2,4-ди(адамант-1-ил)тиофен в сероуглероде в присутствии хлорида алюминия при 20°C в течение 6 сут.¹²³

3. Соединения с шестью и более атомами в гетероцикле

Описано два способа синтеза 2-(адамант-1-ил)гексагидро-1,3-дитиана (**277**): циклоконденсацией адамантан-1-карбоновой кислоты с 1,3-димеркаптопропаном в присутствии хлорида олова и комплекса $\text{Me}_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$ или реакцией той же кислоты с предварительно полученным из $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$ и $\text{Me}_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$ комплексом **278** в присутствии хлорида олова (выход 80%).¹⁶⁶



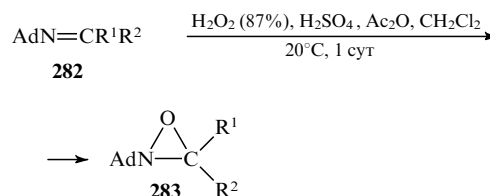
Гетероциклические соединения **279** (выход 34%), **280** (выход 17%) и **281** (выход 3%), содержащие несколько фрагментов адамантана и несколько атомов серы, синтезированы нагреванием 1,3-ди-(2-бромэтил)адамантана с тиоацетамидом в присутствии гидроксида калия.¹⁶⁷



V. Производные адамантана, содержащие гетероциклические ядра с атомами азота и кислорода

1. Соединения с трехчленными гетероциклами

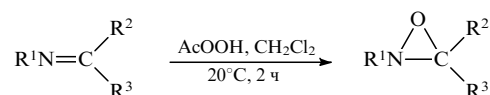
Общим методом синтеза производных оксазиридина является эпексидирование оснований Шиффа. Основания Шиффа **282** превращают в оксазиридины **283** (выход 44–75%), действуя на них пероксидом водорода в уксусном ангидриде в присутствии серной кислоты.¹⁶⁸



$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{H, Ph}; \text{R}^1 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}, \text{R}^2 = \text{Me};$

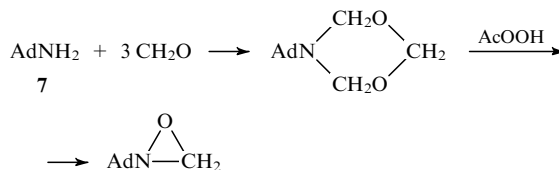
$\text{R}^1 + \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$

Для получения производных оксазиридина было использовано окисление оснований Шиффа надуксусной кислотой; выходы продуктов окисления составляли от 47 до 56%.^{31, 139}

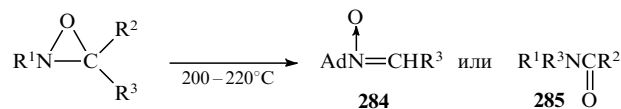


R^1	R^2	R^3
Ad	Ph	H
Ad	фурил-2	H
AdCH ₂	Ph	H
AdCH ₂	$-(\text{CH}_2)_5-$	

Оксазиридин, не содержащий заместителей у атома углерода, синтезирован с выходом 29% окислением продукта конденсации амина **7** с формальдегидом.¹³⁹



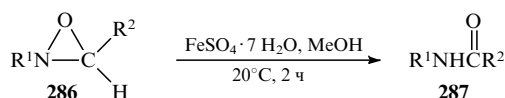
Адамантилоксазиридины — **283** — термически достаточно устойчивые соединения. Однако при температуре



R^1	R^2	R^3	Продукт	Выход, %
Ad	H	Ph	284	63
Ad	H		284	63
Ad	H	H	285	91
AdCH ₂	H	Ph	285	53
AdCH ₂	$-(\text{CH}_2)_5-$		285	70

выше 200°C они подвергаются изомеризации с образованием нитронов **284** или амидов **285**.¹³⁹

Оксазиридины **286** в присутствии сульфата железа при комнатной температуре изомеризуются с выходами 70–76% в амиды **287**.¹³⁹

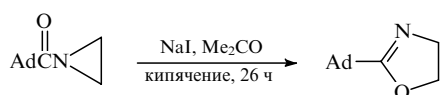


$\text{R}^1 = \text{Ad}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, фурил-2; $\text{R}^1 = \text{AdCH}_2$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$; $\text{R}^3 = \text{Alk}$

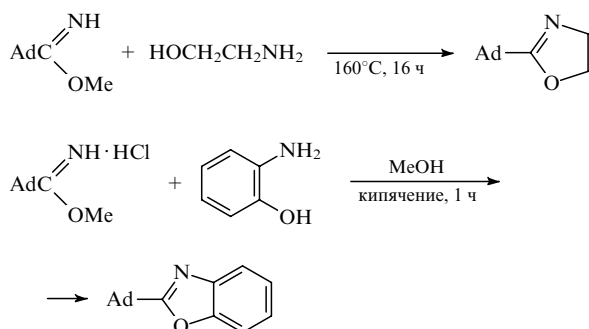
Соединений, содержащих непосредственно у оксазетидинового цикла адамантильный радикал, в литературе не обнаружено.

2. Соединения с пятичленными гетероциклами

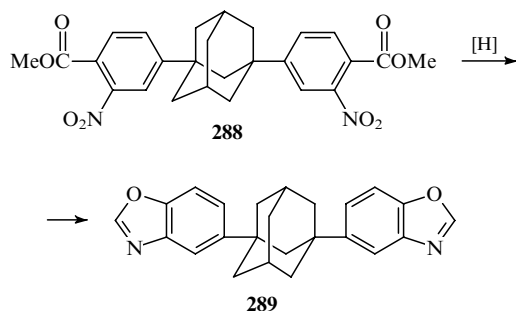
При нагревании с иодидом натрия в ацетоне 1-адамантоил-азиридин изомеризуется в 2-(адамант-1-ил)оксазолин (выход 43%).⁶⁰



Конденсацией метилового иминоэфира адамантан-1-карбоновой кислоты с этаноламином синтезирован 2-(адамант-1-ил)оксазолин (выход 93%), а реакцией гидрохлорида этого же иминоэфира с 2-аминофенолом — 2-(адамант-1-ил)бензоксазол (выход 76%).⁵⁵

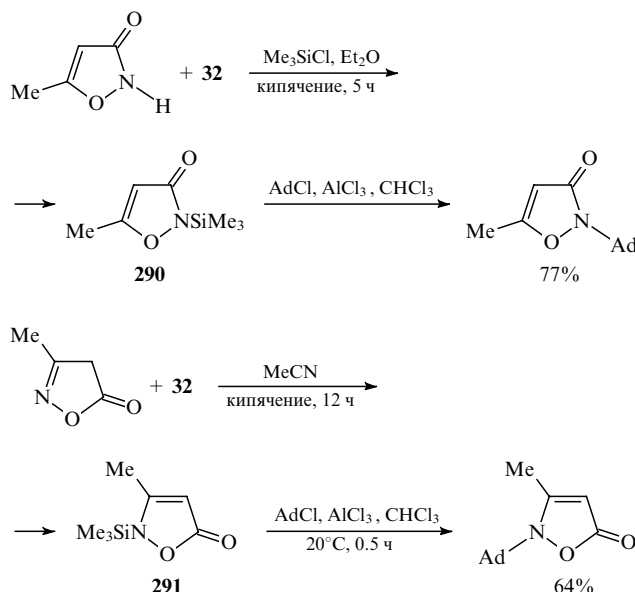


Восстановлением производного адамантана **288**, содержащего в положениях 1 и 3 остатки метилового эфира 2-нитробензойной кислоты, получен 1,3-ди(бензоксазол-5-ил)адамантан (**289**).¹⁶⁹

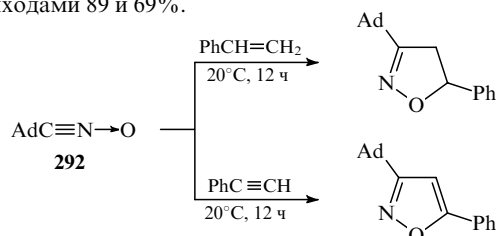


Двухстадийный процесс введения адамантильного радикала к атомам азота 5-метилизоксазолин-3-она или 3-метилизоксазолин-5-она включает *N*-силилирование гетероциклических соединений действием диметилсульфата и последующую обработку *in situ* полученных силилированных продуктов **290**

или **291** хлорпроизводным адамантана в присутствии хлорида алюминия.³⁷

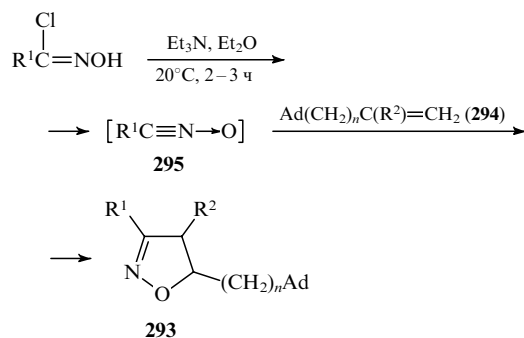


Одним из наиболее общих методов синтеза производных изоксазолина и изоксазола является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-оксидов нитрилов карбоновых кислот к алкенам и алкинам. В 1972 г. итальянские ученые¹⁷⁰ впервые описали получение *N*-оксида нитрила адамантан-1-карбоновой кислоты **292** и осуществили реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрила **292** к стиролу и фенил-ацетилену. Соответствующие аддукты были получены с выходами 89 и 69%.



Альтернативный подход к синтезу изоксазолинов и изоксазолов, содержащих адамантильный заместитель, заключается в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-оксидов нитрилов алифатических или ароматических кислот к непредельным производным адамантана. *N*-Оксиды нитрилов, используемые *in situ* в этих реакциях, получают либо из хлорангидридов гидроксисоединений, либо термическим путем.

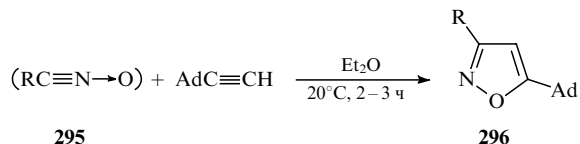
Производные изоксазолина **293** синтезированы с выходами 63–98% из алкенов ряда адамантана **294** и *N*-оксидов



$n = 0, 1$; $\text{R}^1 = \text{Ph}$, 4-MeOC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 5-нитрофурил-2; $\text{R}^2 = \text{H}$, Me

нитрилов ароматических и гетероциклических кислот **295**, полученных из хлорангидридов гидроксамовых кислот действием триэтиламина.^{171, 172}

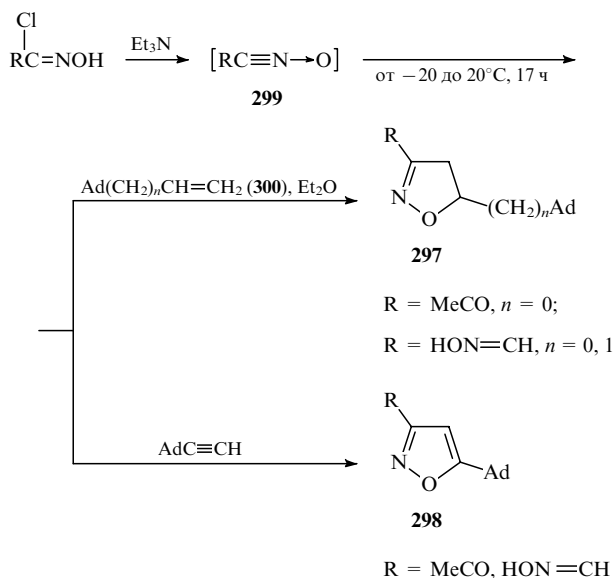
В аналогичных условиях из 1-этиниладамантана и *N*-оксидов нитрилов **295** с выходами 68–95% получены производные изоксазола **296**.^{171, 172}



R = Ph, 4-MeOC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 5-нитрофурил-2

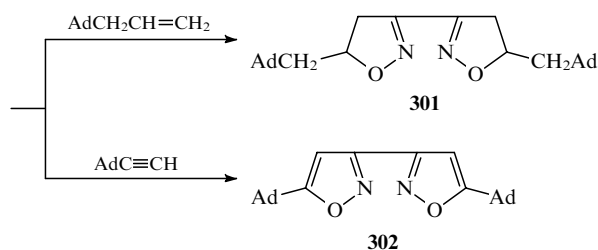
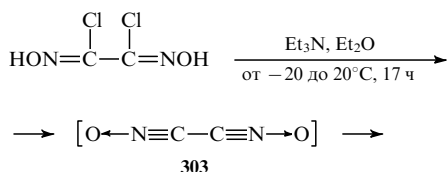
Использование описанной выше методики позволяет получать производные изоксазолина и изоксазола из непредельных производных адамантана и *N*-оксидов нитрилов алифатических карбоновых кислот с выходами от 20 до 40%. Были найдены условия, в которых выходы изоксазолинов и изоксазолов повышались до 65%.¹⁷²

Изоксазолины **297** и изоксазолы **298** синтезированы с выходами 50–65% взаимодействием *N*-оксида нитрила пировиноградной кислоты (**299**, R = MeCO) или *N*-оксида нитрила оксиминоуксусной кислоты (**299**, R = HON=CH) с алкенами **300** и 1-этиниладамантаном соответственно.¹⁷¹

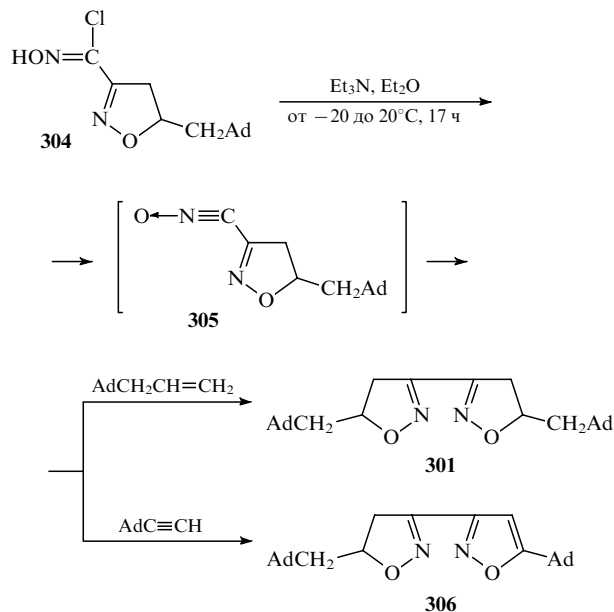


Если при получении изоксазолина **297** (R = HON=CH, *n* = 0) вместо триэтиламина использовать водный бикарбонат натрия, то можно повысить выход изоксазолина до 92%.¹⁷¹

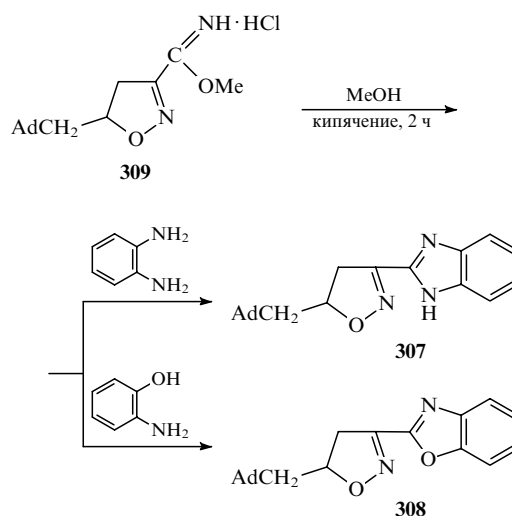
Соединения, содержащие два изоксазолиновых ядра **301** или два изоксазольных ядра **302**, были получены циклоприсоединением бис-(*N*-оксида)динитрила щавелевой кислоты (**303**) к 1-аллиладамантану или 1-этиниладамантану (выходы 50 и 42% соответственно).¹⁷²



Хлорангидрид гидроксамовой кислоты **304** при обработке триэтиламином превращается в *N*-оксид нитрила **305**, который при реакции с 1-аллил- и 1-этиниладамантаном дает соединения **301** и **306** (выходы 65 и 35%).¹⁷²



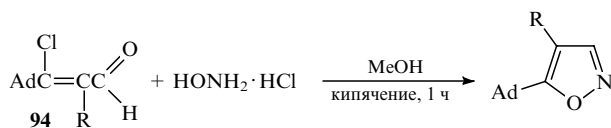
Соединения, содержащие изоксазолиновое и бензимидазольное ядра **307** или имидазолиновое и бензоксазольное ядра **308** образуются с выходами 75 и 72% в результате конденсаций гидрохлорида иминоэфира **309** с *o*-диаминобензолом или *o*-аминофенолом.¹⁷²



Большинство соединений, синтезированных из *N*-оксидов нитрилов и непредельных производных адамантана, проявляют бактериостатическую активность. Так, адамантановое производное изоксазолина **293** с R¹ = 5-нитрофурил-2, R² = Me, *n* = 0 активно против возбудителей дифтерии и туберкулеза, производное с R¹ = Ph, R² = Me и *n* = 0

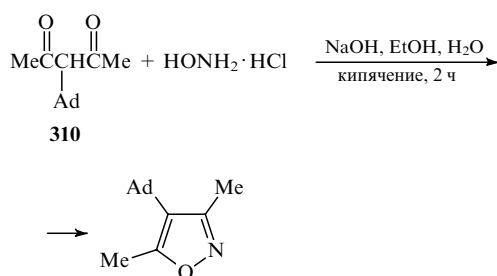
проявляет высокую туберкулезостатическую активность, а соединение с $R^1 = 3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$ и $n = 0$ обладает высокой антивирусной активностью.¹⁷²

5-(Адамант-1-ил)- и 4-метил-5-(адамант-1-ил)изоксазолы синтезированы при реакции альдегидов **94** с гидрохлоридом гидросиламина в кипящем метаноле (выход 90%).¹⁶⁵

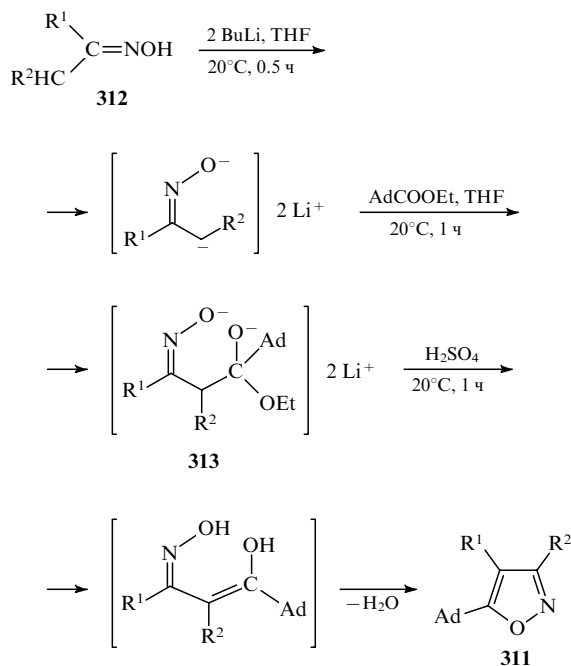


$R = \text{H, Me}$

3-(Адамант-1-ил)пентан-2,4-дион (**310**) при кипячении с гидрохлоридом гидросиламина в водно-спиртовом растворе превращается в 4-(адамант-1-ил)-3,5-диметилизоксазол (выход 70%).⁶⁰

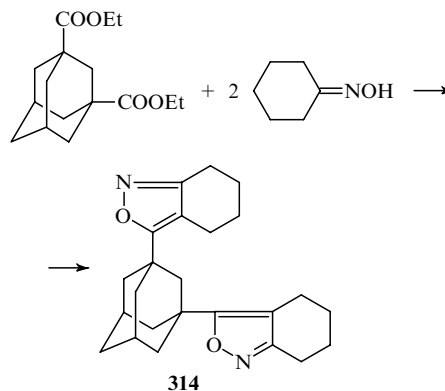


Оригинальный способ синтеза производных изоксазола **311** предложен в работе¹⁷³. Оксимы кетонов **312** действием бутиллития превращают в дианионы, которые *in situ* вводят в реакцию с этиловым эфиром адамантан-1-карбоновой кислоты. Образующиеся соли **313** циклизуются в изоксазолы **311** под действием серной кислоты.¹⁷³

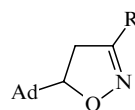


$R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{H}; R^1 + R^2 = -(\text{CH}_2)_3-, -(\text{CH}_2)_4-$

Аналогично из диэтилового эфира адамантан-1,3-дикарбоновой кислоты и оксима циклогексанона с выходом 64% синтезировано соединение **314**.¹⁷³

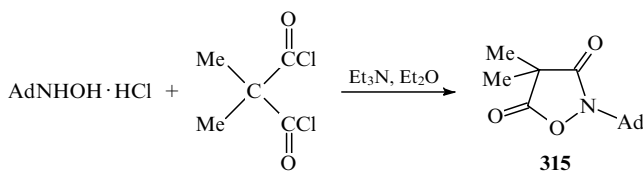


Изучена биологическая активность производных изоксазолина.

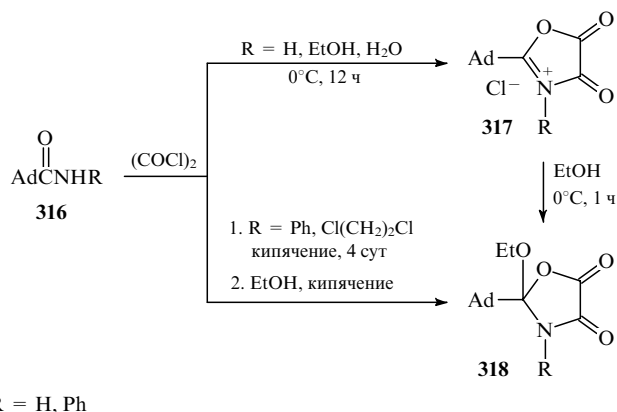


Установлено, что при $R = \text{Ph}$ эти соединения проявляют туберкулезостатическую активность, а при $R = 5\text{-нитрофурил-2}$ и 5-нитротииенил-2 — антибактериальную активность.¹⁷⁴

Конденсацией гидрохлорида *N*-(адамант-1-ил)гидроксилана с дихлорангидридом диметилмалоновой кислоты получен 2-(адамант-1-ил)-4,4-диметилизоксазолидин-3,5-дион (**315**) с выходом 94%.¹⁷⁵



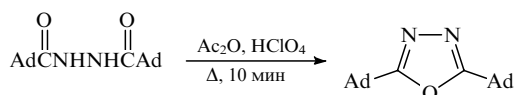
Амид $\text{AdC}(\text{O})\text{NH}_2$ действием оксалилхлорида сначала превращают в соль **317** (выход 72.5%), которая затем при обработке спиртом дает этоксильное производное **318** ($R = \text{H}$, выход 91%), а анид $\text{AdC}(\text{O})\text{NHPh}$ переводят в соединение **318** ($R = \text{Ph}$, выход 56%) без выделения соответствующей соли.^{176, 177}



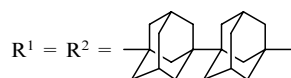
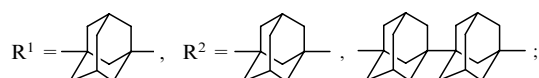
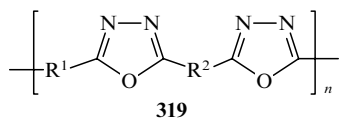
$R = \text{H, Ph}$

Соединение **318** с $R = \text{H}$ при обработке аммиаком превращается в диамид AdCONHCOCONH_2 , а при кипячении в дихлорметане в течение 28 ч — в ацилизоцианат AdCONCO (см.¹⁷⁶).

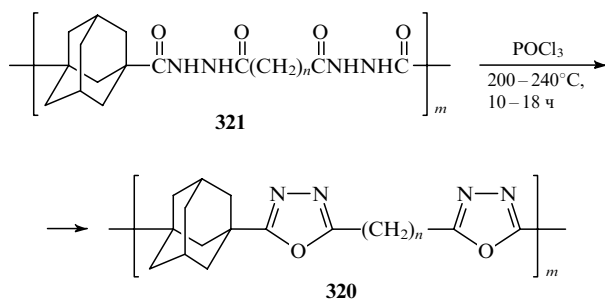
N,N'-Ди(адамант-1-карбонил)гидразин при нагревании в уксусном ангидриде в присутствии хлорной кислоты дает с выходом 50% 2,5-ди(адамант-1-ил)-1,3,4-оксадиазол.⁶⁰



Высокомолекулярные, термостойкие и хорошо прессующиеся при температурах выше температур размягчения соединения **319**, содержащие адамантильный и 1,3,4-оксадиазольный фрагменты, синтезированы нагреванием адамантан-1,3-дикарбоновой кислоты, диадамант-1,1'-ил-3,3'-дикарбоновой кислоты или их дихлорангидридов с дигидразидами этих же кислот в полифосфорной кислоте (содержание P_2O_5 — 85–86%) при 140–160°C в течение 6 ч.¹⁷⁸

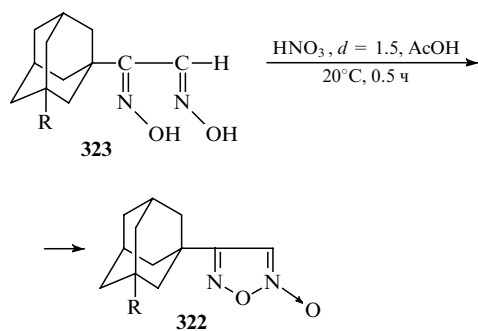


Термостойкие полимеры образуются с выходами 73–89% при нагревании N,N' -диацилполигидразидов **321** с оксихлоридом фосфора в вакууме.¹⁷⁹



$n = 1-4, 7, 8$

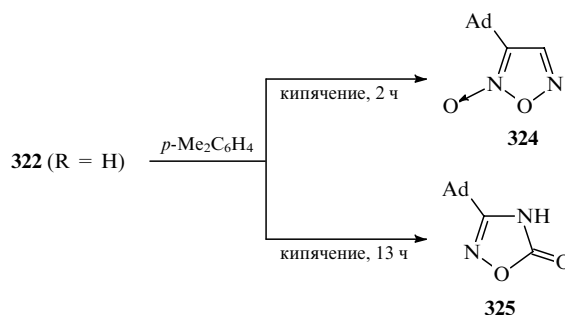
Для синтеза фуруксанов **322**, содержащих в положении 4 адамантильный радикал, использован известный метод — реакция антиглиоксимонов **323** с дымящей азотной кислотой в ледяной уксусной кислоте. Выходы фуруксанов **322** — 60–70%.¹⁸⁰



$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

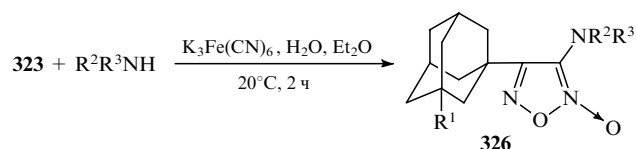
Фуруксан **322** ($\text{R} = \text{H}$) при кипячении в n -ксилоле в течение 2 ч изомеризуется в фуруксан **324** (выход 22%), а

при более продолжительном кипячении (13 ч) — в 3-(адамант-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-он (**325**) (выход 50%).¹⁸⁰



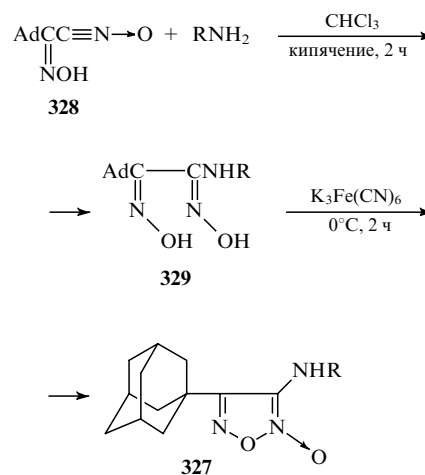
Фуруксан **322** ($\text{R} = \text{H}$) под действием азотной кислоты ($d = 1.5$) при 20°C в течение 2 ч превращается в фуруксан **322** ($\text{R} = \text{ONO}_2$) с выходом 78%.¹⁸⁰

Глиоксимины **323** в присутствии $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ реагируют с вторичными аминами, образуя фуруксаны **326**, содержащие в положении 5 остатки вторичных аминов (выходы 33–64%).¹⁸¹



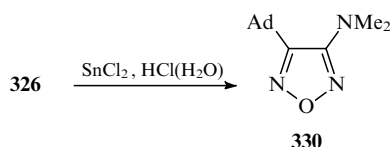
R^1	R^2	R^3	R^1	R^2	R^3
H	Me	Me	OH	Me	Me
Me	Me	Me	H	Et	Et
4-MeC ₆ H ₄	Me	Me	H	—(CH ₂) ₅ —	
Cl	Me	Me	H	(CH ₂ CH ₂) ₂ O	

Фуруксаны **327** получены реакцией N -оксида нитрила **328** с аммиаком или метиламином с последующей обработкой образующихся глиоксимонов **329** гексацианоферритом калия. Выходы фуруксанов **327** составляют 37 ($\text{R} = \text{H}$) и 30% ($\text{R} = \text{Me}$).¹⁸¹



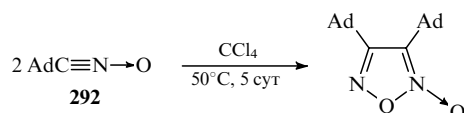
$\text{R} = \text{H}, \text{Me}$

Фуруксан **326** ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$) реакцией с дихлоридом олова в соляной кислоте восстановлен в производное фуразана — 3-(адамант-1-ил)-4-диметиламино-1,2,5-оксадиазол (**330**).¹⁸¹ Выход фуразана **330** — 66%.

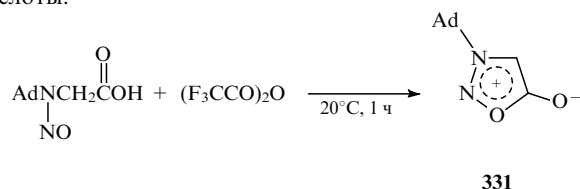


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$

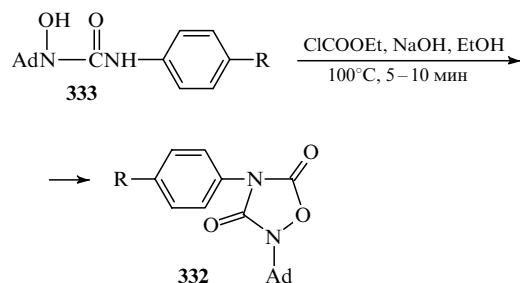
N-Оксид нитрила **292** в мягких условиях димеризуется с образованием 4,5-ди(адамант-1-ил)фуруксана (выход 78%).¹⁷⁰



Описан единственный пример производного 1,2,3-оксадиазолидина — 3-(адамант-1-ил)сиднон (**331**). Это соединение получено с выходом 80% в реакции *N*-нитрозо-*N*-(адамант-1-ил)глицина с ангидридом трифторуксусной кислоты.¹⁸²

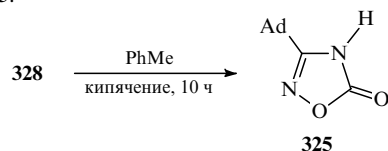


Производные 1,2,4-оксадиазолидин-3,5-диона **332** с адамантильным радикалом получены конденсацией амидов **333** с этилхлорформиатом в присутствии спиртового раствора гидроксида калия (выходы 75 и 58%).¹⁸³



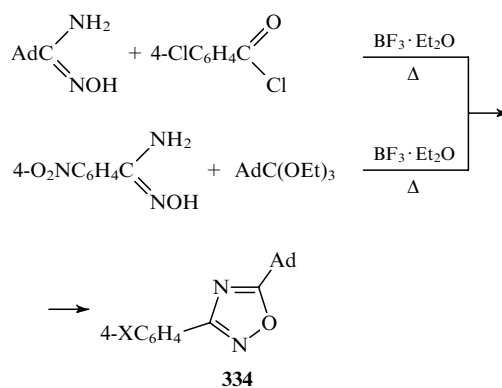
$\text{R} = \text{H}, \text{Cl}$

N-Нитрилоксид **328** при нагревании в толуоле с выходом 63% превращается в 3-(адамант-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-он **325**.¹⁸⁰



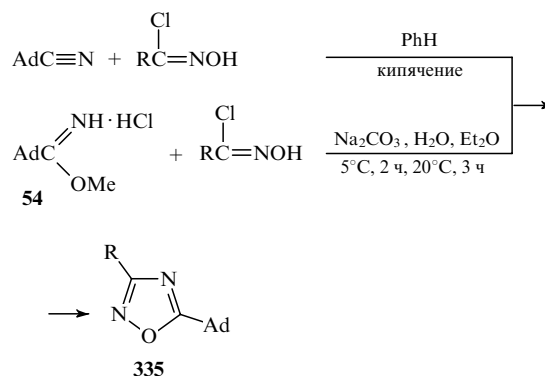
Установлено, что процесс образования соединения **325** включает раскрытие фуруксанового цикла, изоцианатную перегруппировку промежуточно генерирующегося *N*-оксида нитрила **328** и его последующую циклизацию.¹⁸⁰

В присутствии эфира трехфтористого бора из амидоксимов и хлорангирида *n*-хлорбензойной кислоты¹⁸⁴ или ортоэфира $\text{AdC}(\text{OEt})_3$ (см.¹⁸⁵) при нагревании получены производные 1,2,4-оксадиазола **334** (выход 40%).



$\text{X} = \text{Cl}, \text{NO}_2$

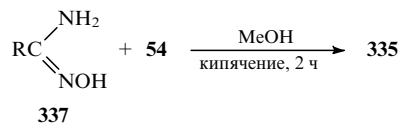
Описано несколько способов синтеза адамантилсодержащих оксадиазолов. 3-*R*-5-(Адамант-1-ил)-1,2,4-оксадиазолы **335** получены с выходами 56–98% двумя способами: либо термической конденсацией хлорангидридов гидроксамовых кислот $\text{RC}(\text{Cl})=\text{NOH}$ с 1-цианоадамантаном, либо взаимодействием гидрохлорида метилового иминоэфира **54** с хлорангиридами в присутствии углекислого натрия.^{56, 186}



R (время кипячения, ч) = Ph (40), 3- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (80),

4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (110), O_2N -содержащий (110)

Другие два способа синтеза производных 1,2,4-оксадиазола **335** и **336** основаны на реакции амидоксимов **337** с гидрохлоридом иминоэфира **54** (выходы соединений — от 40 до 88%) или на циклоконденсации амидоксимов **337** с нитрилами карбоновых кислот **338**.^{56, 186, 187}

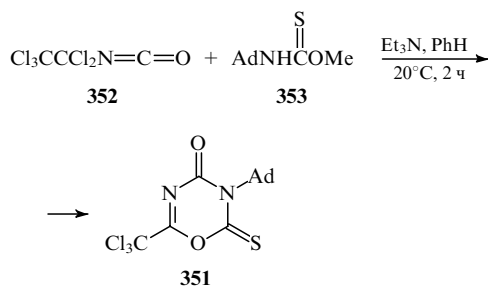


$\text{R} = \text{Me}, \text{PhCH}_2, \text{Ad}$

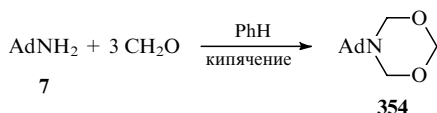


$\text{R}^1 = \text{Ad}; \text{R}^2 = \text{CCl}_3, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{Ad};$

$\text{R}^2 = \text{Ad}; \text{R}^1 = \text{Me}, \text{ClCH}_2, \text{CCl}_3, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$



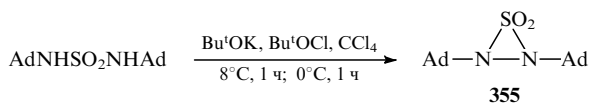
При нагревании в бензоле AdNH_2 конденсируется с тремя молекулами формальдегида, в результате чего образуется производное 1,3,5-диоксазина **354** (выход 49%).¹³⁹



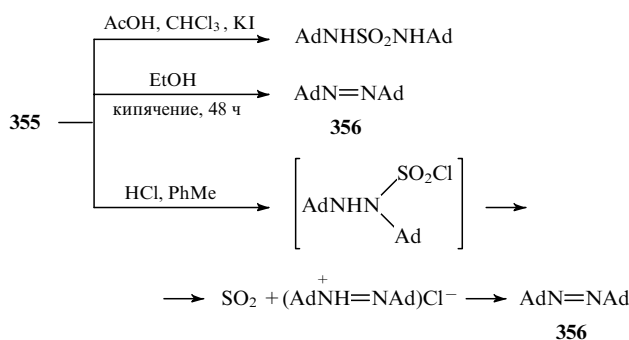
VI. Производные адамантана, содержащие гетероциклические ядра с атомами азота и серы

1. Соединения с трехчленными и четырехчленными гетероциклами

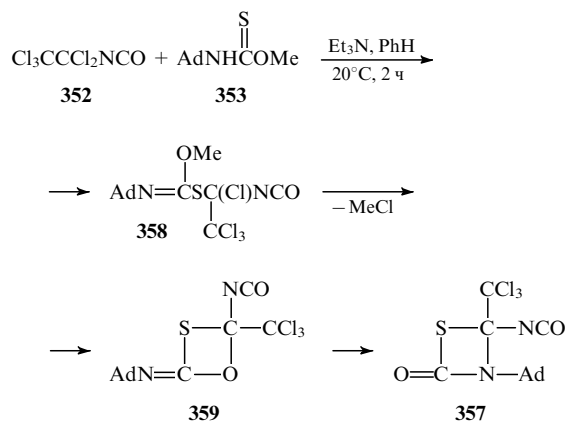
N,N'-Бис(адамант-1-ил)сульфамид с выходом 92% превращен в 2,3-ди(адамант-1-ил)тиадиазирдин-1,1-диоксид (**355**) при обработке *трет*-бутилатом калия и *трет*-бутилгипохлоритом в четыреххлористом углероде.¹⁸⁹



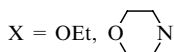
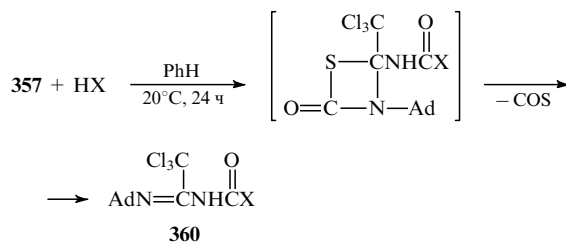
Азоадамантан **356** получен из диоксида **355** при действии хлористого водорода в толуоле (выход 100%) или при кипячении в этиловом спирте (выход 84%). Обработка диоксида **355** иодидом калия в уксусной кислоте приводит к исходному *N,N'*-бис(адамант-1-ил)сульфамиду с выходом 72%.¹⁸⁹



При взаимодействии изоцианата **352** с тиоуретаном **353** наряду с производным 1,3,5-оксадиазина **351** (см. выше) образуется 2-изоцианато-2-трихлорметил-3-(адамант-1-ил)-1,3-тиазетидин-4-он (**357**) (выход 28%). Авторы работы¹⁸⁸ считают, что образование тиазетидина **357** начинается с *S*-алкилирования тиоуретана изоцианатом и протекает через образование нестабильных продуктов **358** и **359**. Такое направление реакции обусловлено наличием объемного адамантильного ядра. Действительно, соответствующие *N*-алкил(арил)тиоуретаны в этих условиях не дают аналогов соединения **357**.

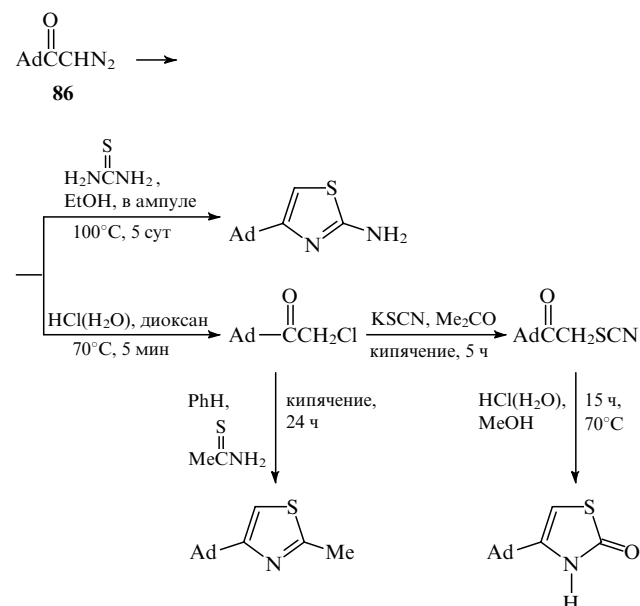


Тиазетидин-4-он **357** при реакции с этиловым спиртом или морфолином при 20°C превращается в соединения **360** с выходами 65 и 78% соответственно.¹⁸⁸

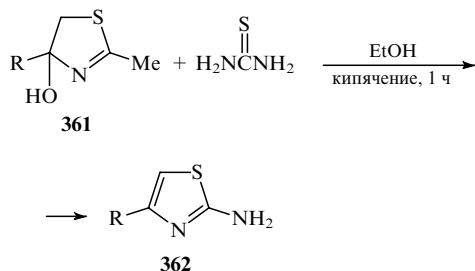


2. Соединения с пятичленными гетероциклами

Кетон **86** при нагревании с тиомочевинной в спирте превращается в 2-амино-4-(адамант-1-ил)тиазол (выход 20%).^{60, 190} Обработка этого же кетона концентрированной соляной кислотой дает (адамант-1-ил)хлорметилкетон (выход 84%), который при взаимодействии с тиоацетамидом с выходом 45.5% превращается в 4-(адамант-1-ил)-2-метилтиазол.⁶⁰ При реакции (адамант-1-ил)хлорметилкетона с тиоцианатом калия образуется кетон $\text{AdCOCH}_2\text{SCN}$, который под действием концентрированной соляной кислоты переходит в 4-(адамант-1-ил)тиазол-2-он (выход 42.5%).⁶⁰



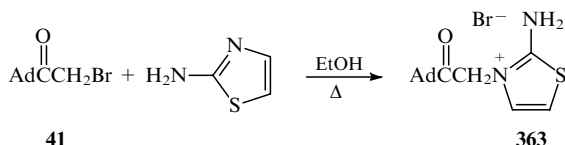
Интересно, что при кипячении производных 1,3-тиазолина **361** с тиомочевинной в спирте с выходами 85–98% образуются 2-амино-4R-тиазолы (**362**).¹⁹¹



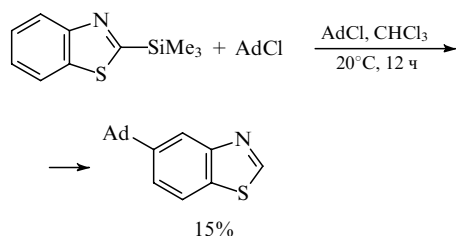
R = Ad, AdCH₂, 3-ClAd, 3-BrAd

3-Амино-5-(адамант-1-ил)тиазол синтезирован из альдегида AdCH(Br)CHO и тиомочевинной при нагревании при 200°C в течение 10 мин, а затем при кипячении в спирте в течение 10 мин (выход 55%).¹⁹¹

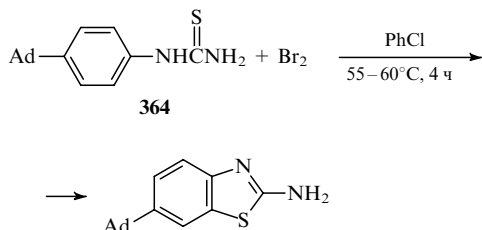
Соль **363** получена с выходом 43% нагреванием 2-амино-тиазола с кетоном **41**.⁴⁶



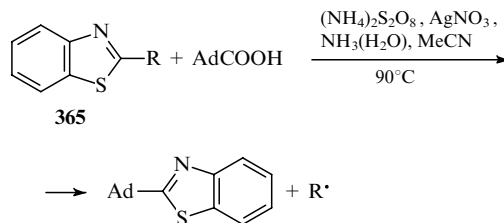
При реакции 2-(триметилсилил)бензотиазола с AdCl в присутствии хлорида алюминия адамантильный радикал замещает атом водорода в положении 5 бензольного кольца; Me₃Si-группа замещается на атом водорода.⁵⁰



2-Амино-6-(адамант-1-ил)бензотиазол образуется в реакции производного тиомочевинной **364** с бромом (выход 40%).⁴⁵

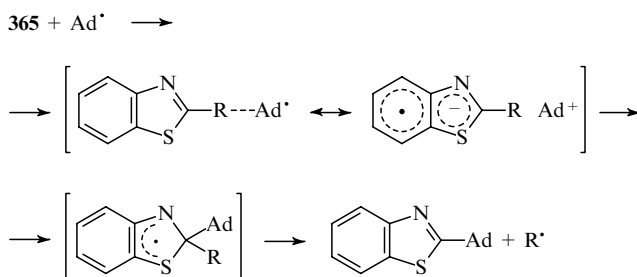


Довольно подробно изучен процесс гомолитического *in situ*-замещения в ряду производных бензотиазола.^{192–194} Производные бензотиазола **365** и кислота AdCOOH были обработаны в ацетонитриле пероксидисульфатом аммония и нитратом серебра в присутствии водного раствора аммиака при 90°C в течение 20 мин. Последняя стадия реакции — вытеснение заместителя в положении 2 бензотиазольного ядра и замена его на адамантильный радикал.^{192–194}

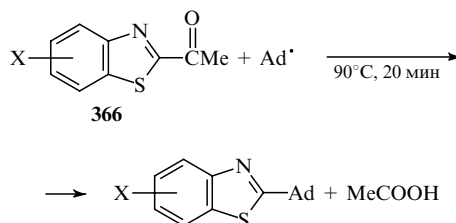


R (выход, %) = PhSO₂ (80), PhSO (80), PhCO (55), MeCO (60), CHO (40), MeS (60), MeO (40), Br (70), Cl (50), F (50),¹⁹² CHO (40), MeCO (60), COEt (60), PhCO (55), 4-ClC₆H₄ (56), 4-MeC₆H₄CO (52), 4-MeOC₆H₄ (50),¹⁹³ NO₂ (100)¹⁹⁴

В работах^{192, 193} предложена вероятная схема протекания реакции.

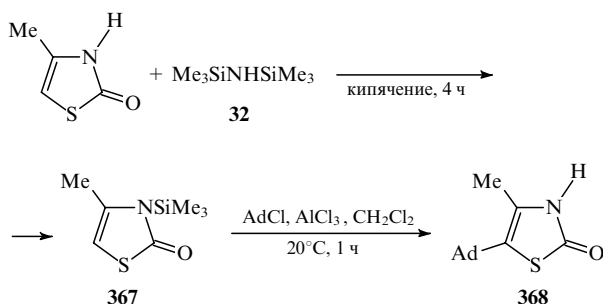


Наличие электроноакцепторных заместителей в положении 5 или 6 облегчает протекание реакции. Были изучены относительные скорости реакции (v) замещения ацетильного радикала на адамантильный в производных 2-ацетилбензотиазола **366**.¹⁹³

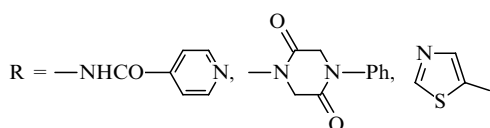
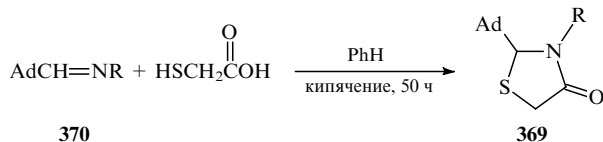


X (v) = 6-CN (10.92), 6-Cl (2.30), 5-Cl (2.18), 5-MeO (1.26), H (1.0), 5-Me (0.86), 6-Me (0.6), 6-MeO (0.46)

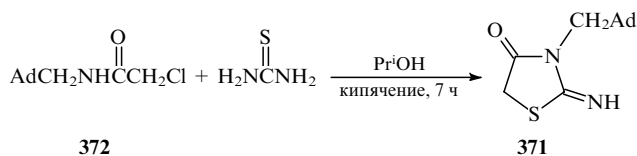
Обработкой продукта силилирования **367**, полученного из 4-метил-3H-тиазолин-2-она и дисилазана **32**, хлористым адамантилом в присутствии AlCl₃ синтезирован 5-(адамант-1-ил)-4-метил-3H-тиазолин-2-он (**368**).³⁷



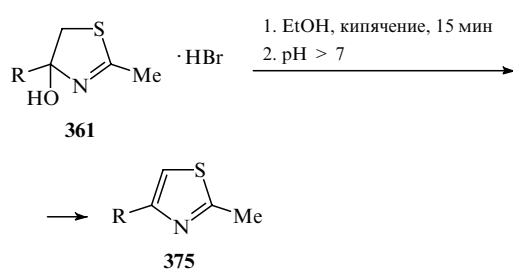
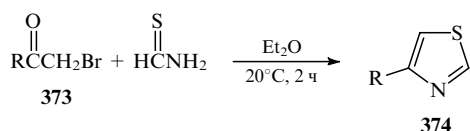
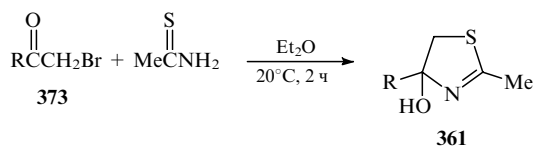
Производные тиазолидин-4-она **369**, ингибирующие рост грамположительных и грамотрицательных бактерий и являющиеся фунгицидами, синтезированы циклоконденсацией оснований Шиффа **370** с тиогликолевой кислотой.¹⁹⁵



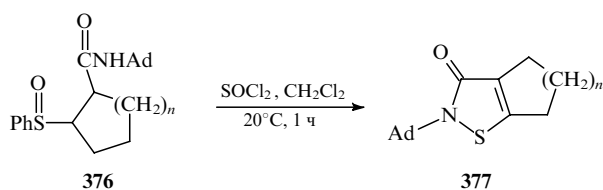
2-Имино-3-(адамант-1-илметил)тиазолидин-4-он (371) образуется при кипячении амида хлоруксусной кислоты (372) и тиомочевины в изопропиловом спирте (выход 58%).¹⁹⁶



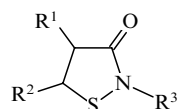
Природа радикала R в тиамидах RC(S)NH₂ играет определяющую роль в их реакции с кетонами **373**. Так, в результате реакции MeC(S)NH₂ с кетонами **373** образуются 4-гидрокситиазолины **361**, а продуктами взаимодействия HC(S)NH₂ с кетонами **373** являются производные тиазола **374**. Выходы всех полученных соединений — от 70 до 97%. Гидробромиды гидрокситиазолинов при кипячении в спирте превращаются в производные тиазола **375**.¹⁹¹


$$R = \text{Ad}, \text{AdCH}_2, 3\text{-ClAd}, 3\text{-BrCH}_2\text{Ad}$$

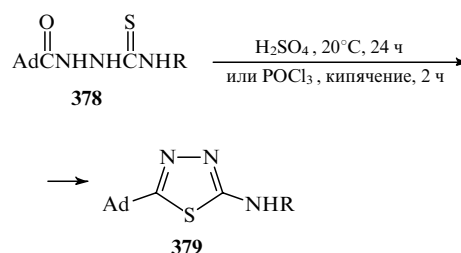
Соединения **376** при реакции с тионилхлоридом при обычной температуре циклизуются с образованием производных изотиазолин-3-она **377**, рекомендуемых в качестве бактерицидов и фунгицидов.¹⁹⁷


$$n = 1, 2$$

В этом же патенте¹⁹⁷ заявлены в качестве бактерицидов и фунгицидов соединения общей формулы

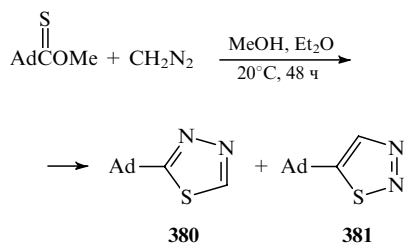

$$R^1, R^2 = H, Hal; R^3 = Ad, AdCH_2.$$

Для превращения производных адамант-1-илкарбонилтиосемикарбазида **378** в 2,5-дизамещенные 1,3,4-тиадиазолы **379** были использованы такие циклизующие агенты, как концентрированная серная кислота и оксихлорид фосфора.¹⁹⁸ При использовании концентрированной серной кислоты в случае R = Me и Et выходы продуктов **378** составляли 51 и 55%, а при использовании оксихлорида фосфора в случае R = Me, Et, 4- XC_6H_4 (X = F, Cl, Br) и PhCH_2 выходы составляли 61–68%.

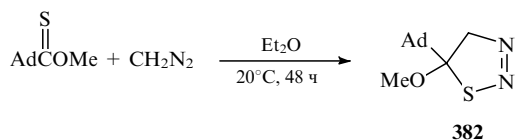


R = H, Me, Et, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, PhCH₂

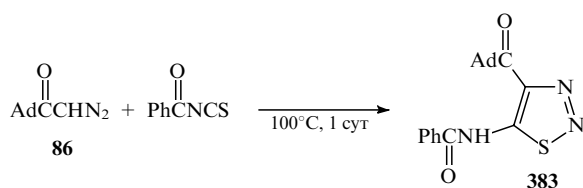
При взаимодействии метилового эфира адамантан-1-тиокарбоновой кислоты с диазометаном в эфире и метаноле в темноте образуются два соединения — производные **1,3,4-380** и **1,2,3-тиадиазола 381** (выходы 7 и 32%).¹⁰⁸



Если эту же реакцию проводить в отсутствие метанола, то с выходом 22% получается одно соединение — 5-метокси-5-(адамант-1-ил)-1,2,3-тиадиазолин (**382**).¹⁰⁸



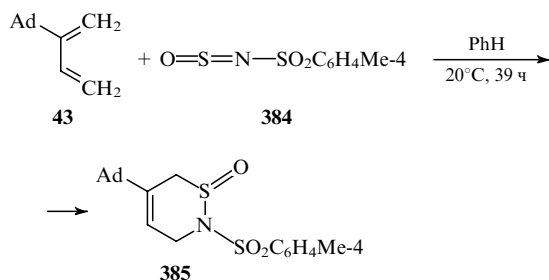
4-(Адамант-1-илкарбонил)-5-бензоиламино-1,2,3-тиадиазол (**383**) синтезирован из кетона **86** и бензоилтиоизоцианата при нагревании (выход 50%).^{60, 199}



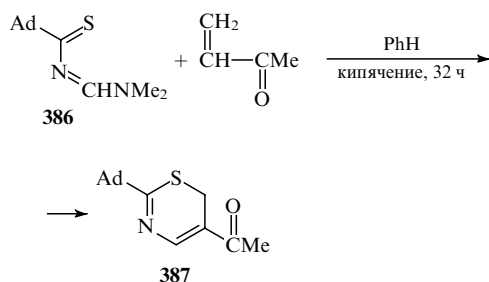
Соединение **383** и его 5-ароиламиноаналоги обладают бактерицидной и противовирусной активностью.¹⁹⁹

3. Соединения с шестичленными гетероциклами

Производные адамантана, содержащие шестичленные гетероциклические ядра, включающие атомы азота и серы, могут быть получены диеновой конденсацией. Циклоконденсация *N*-сульфенил-*n*-толуолсульфамида (**384**) с диеном **43** при обычной температуре дает производное 1,2-тиазина **385** (выход 89%).⁴⁷

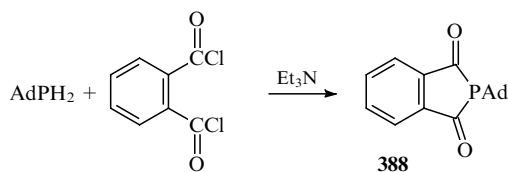


N-(Адамант-1-илтиокарбонил)-*N*',*N*'-диметилформамидин (**386**) реагирует с метилвинилкетонам при кипячении в бензоле с образованием производного 1,3-тиазина **387** (выход 36%).⁴⁷

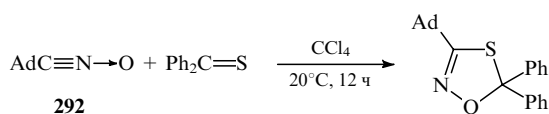


VII. Производные адамантана, содержащие другие гетероциклические ядра

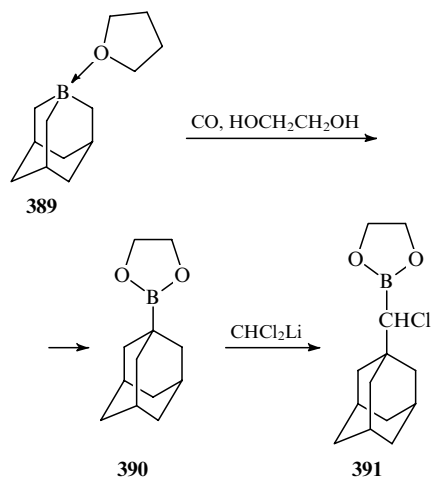
Гетероциклическое соединение **388**, содержащее пятичленный цикл с атомом фосфора, синтезировано циклоконденсацией (адамант-1-ил)фосфина с хлорангидридом фталевой кислоты в присутствии триэтиламина.²⁰⁰



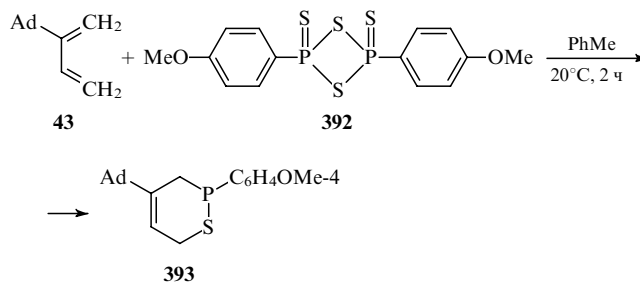
N-Оксид нитрила **292** при 20°C вступает в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с тиобензофеноном, в результате которой с выходом 75% образуется 5,5-дифенил-3-(адамант-1-ил)-1,4,2-оксатиазол.¹⁶⁹



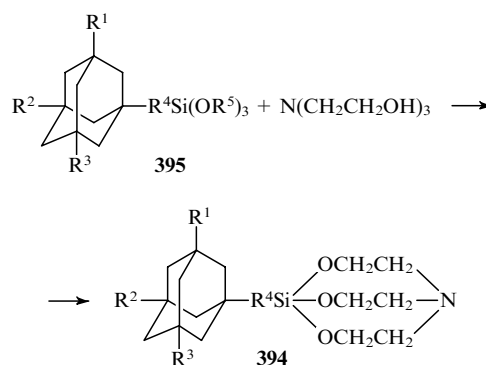
Комплекс боаадамантана с тетрагидрофураном **389** реагирует с оксидом углерода с образованием (адамант-1-ил)борадиксолана (**390**), взаимодействие которого с литий-дихлорметаном приводит к соединению **391**.²⁰¹



Реактив Лавессона (**392**) может выступать в роли диенофила в диеновой конденсации. Так, при взаимодействии диена **43** с этим реактивом при 20°C с выходом 85% образуется аддукт **393**, в гетероциклическом фрагменте которого содержатся атомы серы и фосфора.⁴⁷



Соединения **394** синтезированы с выходами 50–80% конденсацией производных адамантана **395** с триэтанолмином.²⁰²



$R^1 = H$; $R^2 = H, Me$; $R^3 = H, Me, Et$;

$R^1 = R^2 = R^3 = Me$; $R^4 =$ алкилен, арилен, тиенилен;

$R^5 =$ алкил

Литература

1. S.Landa. *Chem. Listy*, **27**, 415 (1933)
2. S.Landa, V.Michacek. *Coll. Trav. Chim. Tcheosl.*, **28**, 4873 (1933)
3. И.Е.Ковалев. *Хим.-фармацевт. журн.*, **11**(3), 19 (1977)
4. H.Stetter. *Angew. Chem.*, **66**, 217 (1954)
5. H.Stetter. *Angew. Chem.*, **74**, 361 (1962)
6. S.N.Pandeya. *Indian J. Pharm.*, **33**, 1 (1971)

7. В.В.Севостьянова, М.М.Краюшкин, А.Г.Юрченко. *Успехи химии*, **39**, 1721 (1970)
8. S.Hala. *Chem. Listy*, **71**, 18 (1977)
9. А.П.Хардин, С.С.Радченко. *Успехи химии*, **51**, 480 (1982)
10. Е.Н.Багрий, А.Т.Сагинаев. *Успехи химии*, **52**, 1538 (1983)
11. С.Д.Исаев, А.Г.Юрченко, С.С.Исаева. *Физиологически активные вещества*, (15), 3 (1983)
12. R.C.Bingham, P.R.Schleyer. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **18**, 1 (1971)
13. R.C.Fort. *Adamantan. The chemistry of diamond molecules*. Marcel Dekker, New York; Basel, 1976
14. Е.Н.Багрий. *Адамантаны: получение, свойства, применение*. Наука, Москва, 1989
15. Пат. 3300480 США; *Chem. Abstr.*, **66**, 35697t (1967)
16. H.Quast, R.Jakob, K.Peters, E.-M.Peters, H.G.Schnering. *Chem. Ber.*, **117**, 840 (1984)
17. C.Lambert, R.Merenyi, B.Caillaux, H.G.Viehe. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **94**, 457 (1985)
18. E.R.Talaty, A.E.Dupuy, A.E.Cancienne. *J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 657 (1967)
19. I.Lengyel, B.D.Uliss. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1621 (1968)
20. E.R.Talaty, A.E.Dupuy. *J. Med. Chem.*, **12**, 195 (1969)
21. F.D.Popp, E.B.Moynaham. *J. Med. Chem.*, **13**, 1020 (1970)
22. K.Bott. *Angew. Chem.*, **79**, 943 (1967)
23. K.Bott. *Tetrahedron Lett.*, 3323 (1968)
24. K.Bott. *Liebigs Ann. Chem.*, **755**, 58 (1972)
25. H.Quast, B.Seiferling. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4681 (1982)
26. K.Bott. *Angew. Chem.*, **80**, 970 (1968)
27. K.Bott. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **7**, 894 (1968)
28. E.R.Talaty, C.M.Untermohlen. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 204 (1974)
29. Пат. 200619 ГДР; *Chem. Abstr.*, **99**, 175767b (1983)
30. Пат. 646581 Бельгия; *РЖХим.*, 1Н 299П (1969)
31. Е.Ф.Новоселов, С.Д.Исаев, А.Г.Юрченко. *Вест. Киев. политех. ин-та. Сер. хим. машиностр. технологии*, **20**, 17 (1983)
32. M.Laguevre, C.Boyer, J.Leger, A.Carry. *Can. J. Chem.*, **67**, 1514 (1989)
33. A.Commercon, G.Ponsinet. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3725 (1983)
34. Г.А.Швехгеймер, К.И.Кобраков. В кн. *Научная конференция по химии органических полицианов. (Тез. докл.)*. Волгоградский политехнический институт, Волгоград, 1981. С.105
35. С.Д.Исаев, М.И.Новикова, А.Г.Юрченко, Л.В.Коробченко, Г.В.Владыко, Е.И.Бореко, У.Томсонс, И.Пенке. В кн. *Перспективы развития химии и практического применения каркасных соединений. (Тез. докл.)*. Волгоградский политехнический институт, Волгоград, 1992. С.160
36. C.H.Cashin, T.M.Hotten, S.S.Szinai. *J. Med. Chem.*, **15**, 853 (1972)
37. T.Sasaki, A.Hakamishi, M.Ohno. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2051 (1982)
38. M.E.Herr, R.A.Johnson, H.C.Murray, L.M.Reineke, G.S.Fonken. *J. Org. Chem.*, **33**, 3201 (1968)
39. Заявка 60-28961 Япония; *Chem. Abstr.*, **103**, 6216s (1985)
40. Л.Н.Лаврова, Ю.А.Шальмина, Н.В.Климова, Н.А.Арцимович. *Хим.-фармацевт. журн.*, **16**, 1197 (1982)
41. Пат. 305973 Австрия; *РЖХим.*, 7Н 280П (1974)
42. H.Stetter, E.Rauscher. *Chem. Ber.*, **93**, 2054 (1960)
43. Г.А.Карливан, Р.Э.Вальтер, Р.Б.Кампаре, В.П.Циекуре. *Химия гетероцикл. соединений*, 780 (1979)
44. Ф.Н.Степанов, С.Д.Исаев. *Журн. орг. химии*, **6**, 1195 (1970)
45. Е.И.Диколенько, С.Д.Исаев. *Вест. Киев. политех. ин-та. Сер. хим. машиностр. технологии*, **5**, 166 (1968)
46. Н.В.Макарова, Н.Н.Земцова, И.К.Моисеев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1580 (1993)
47. T.Sasaki, K.Shimizu, M.Ohno. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1433 (1984)
48. Г.В.Пономарев, Л.Н.Лаврова, А.М.Шульга, А.С.Московкин, И.М.Карнаух. *Химия гетероцикл. соединений*, 1428 (1991)
49. Пат. 4036975 США; *Chem. Abstr.*, **87**, 168032g (1977)
50. T.Sasaki, A.Usuki, M.Ohno. *J. Org. Chem.*, **45**, 3559 (1980)
51. T.Sasaki, A.Usuki, M.Ohno. *Tetrahedron Lett.*, 4925 (1978)
52. P.Cabildo, R.M.Claramunt, I.Forfar, C.Foces-Foces, A.L.Llamas-Saiz, J.Elquero. *Heterocycles*, **37**, 1623 (1994); *Chem. Abstr.*, **121**, 20265d (1994)
53. M.E.Gonzalez, B.Alarcon, P.Cabildo, R.M.Claramunt, D.Sanz, J.Elquero. *Eur. J. Med., Chim. Ther.*, **20**, 359 (1985)
54. P.Cabildo, R.M.Claramunt, I.Forfar, J.Elquero. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 183 (1994)
55. Г.А.Швехгеймер, Л.К.Кузьмичева, С.С.Новиков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 144 (1974)
56. Л.К.Кузьмичева. Дис. канд. хим. наук. МИНХ и ГПИ им. И.М.Губкина, Москва, 1975
57. Г.А.Швехгеймер, Л.К.Кузьмичева. *Химия гетероцикл. соединений*, 1654 (1976)
58. W.Kuzmickiewicz, F.Saczewski, H.Foks, R.Kaliszan, B.Damasiewicz, A.Nasal, A.Radwanska. *Arch. Pharm. (Weinheim., Ger.)*, **319**, 830 (1986)
59. И.О.Ломидзе, Д.С.Зурабишвили, Ш.А.Самсония. *Химия гетероцикл. соединений*, 843 (1994)
60. T.Sasaki, Sh.Eguchi, T.Toru. *Bull. Chem., Soc. Jpn.*, **42**, 1617 (1969)
61. P.Cabildo, R.M.Claramunt, J.Elquero. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 249 (1984)
62. M.C.Foces-Foces, F.H.Cano, J.P.Fayet, M.C.Vertut, J.Elquero. *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1045 (1986)
63. A.Gonzalez, J.Marquet, M.Moreno-Mañas. *Tetrahedron*, **42**, 4253 (1986)
64. Ф.Н.Степанов, Л.И.Сидорова, Н.Л.Довгань. *Журн. орг. химии*, **8**, 1834 (1972)
65. Пат. 2008341 Испания; *Chem. Abstr.*, **114**, 164218a (1991)
66. H.Schubert, H.-J.Born. *Z. Chem.*, **11**, 257 (1971)
67. R.Y.Ning, L.H.Sternbach. *J. Med. Chem.*, **13**, 1251 (1970)
68. Ю.С.Андрейчиков, М.П.Колобова. *Журн. орг. химии*, **28**, 1692 (1992)
69. А.с. 1004373 СССР; *Chem. Abstr.*, **99**, 105243d (1983)
70. В.П.Литвинов, В.С.Дермугин, В.И.Шведов, В.Е.Шкловер, Ю.Т.Стручков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1858 (1985)
71. В.С.Дермугин, В.И.Шведов, В.П.Литвинов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2549 (1985)
72. H.Zimmer, D.G.Glasgow, M.McClanahan, T.Novinson. *Tetrahedron Lett.*, 2805 (1968)
73. Н.И.Авдюнина, И.М.Зиновьева, В.А.Анисимова, Б.М.Петин, Н.В.Климова, Р.Ф.Большакова, И.С.Морозов. В кн. *Перспективы развития химии и практического применения каркасных соединений. (Тез. докл.)*. Волгоградский политехнический институт, Волгоград, 1992. С.155
74. Пат. 5290782 США; *Chem. Abstr.*, **121**, 300909a (1994)
75. Пат. 415456 Европа; *Chem. Abstr.*, **115**, 158836e (1991)
76. G.Zinner, H.Gross. *Chem. Ber.*, **105**, 1714 (1972)
77. A.M.Leusen, J.Schut. *Tetrahedron Lett.*, 285 (1976)
78. R.Pellicciari, M.C.Fioretta, P.Cogolli, M.Tiecco. *Arzneim.-Forsch.*, **30**, 2103 (1980); *Chem. Abstr.*, **94**, 156821v (1981)
79. A.J.Arduengo, R.L.Harlow, M.Kleine. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 361 (1991)
80. S.N.Lyashchuk, Yu.G.Skrypnik. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5271 (1994); Yu.G.Skrypnik, S.N.Lyashchuk. *Sulfur Lett.*, **17**, 287 (1994); *Chem. Abstr.*, **122**, 81218q (1995)
81. T.Sasaki, Sh.Egushi, M.Yamayushi, T.Esaki. *J. Org. Chem.*, **46**, 1800 (1981)
82. Р.И.Юрченко, С.Д.Исаев, А.Г.Юрченко. *Укр. хим. журн.*, **42**, 1060 (1976)
83. H.Quast, G.Meichner, B.Seiferling. *Liebigs Ann. Chem.*, 1891 (1986)
84. В.Л.Русинов, Е.Н.Уломский, М.Н.Кушнир, И.К.Моисеев, А.В.Юдашкин. В кн. *Перспективы развития химии и практического применения каркасных соединений. (Тез. докл.)*. Волгоградский политехнический институт, Волгоград, 1992. С.41
85. A.Tantawy, A.E.M.Barghash. *Alexandria J. Pharm. Sci.*, **2**, 50 (1988); *Chem. Abstr.*, **111**, 7302u (1989)
86. D.N.Kevill, F.L.Weitl. *J. Org. Chem.*, **35**, 2526 (1970)
87. А.Л.Коваленко, И.В.Брюханков. *Журн. орг. химии*, **30**, 1698 (1994)
88. Пат. 2822360 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **90**, 121436p (1979)
89. Пат. 3391142 США; *Chem. Abstr.*, **69**, 59281v (1968)
90. В.А.Соколенко, Н.М.Свирская. *Химия гетероцикл. соединений*, 817 (1987)
91. D.H.R.Barton, J.Boivin, W.B.Motherwell, N.Ozbalik, K.M.Schwartzentruber, K.Jankowski. *Nouv. J. Chem.*, 387 (1986)
92. D.H.R.Barton, F.Halley, N.Ozbalik, M.Schmidt, E.Young, G.Balavoine. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7144 (1989)

93. Ф.Н.Степанов, Н.Л.Довгань, А.Г.Юрченко. *Журн. орг. химии*, **6**, 1823 (1970)
94. В.А.Соколенко, Н.М.Свирская. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1677 (1984)
95. A.R.Katritzky, O.Rubio, M.Szajba, B.Nowak-Wydra. *J. Chem. Res. (S)*, 234 (1984)
96. И.К.Моисеев, М.Н.Земцова, П.Л.Трахтенберг, Д.А.Куликова, И.П.Скобкина, Г.Н.Нещадин, Н.В.Остапчук. *Хим.-фармацевт. журн.*, **22**, 1448 (1988)
97. В.К.Губернаторов, Б.Е.Когай, В.А.Соколенко. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1203 (1983)
98. В.А.Соколенко, В.В.Риваненков. В кн. *Перспективы развития химии каркасных соединений и их применение в отраслях промышленности. (Тез. докл.)*. Киевский политехнический институт, Киев, 1986. С.60
99. Б.Е.Когай, В.К.Губернаторов, В.А.Соколенко. *Журн. орг. химии*, **20**, 2554 (1984)
100. В.А.Соколенко, Б.Е.Когай. *Журн. орг. химии*, **12**, 1370 (1976)
101. В.А.Соколенко, В.К.Губернаторов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 220 (1990)
102. M.Fiorentino, L.Testaferri, M.Tiecco, L.Troisi. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 329 (1976)
103. M.Fiorentino, L.Testaferri, M.Tiecco, L.Troisi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 87 (1977)
104. М.-Г.А.Швехгеймер, К.И.Кобраков, С.С.Сычев, В.К.Проманенков. *Докл. АН СССР*, **294**, 893 (1987)
105. В.П.Литвинов, Е.Э.Апенцова, Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов. *Журн. орг. химии*, **21**, 669 (1985)
106. В.П.Литвинов, Е.Э.Апенцова, Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2408 (1984)
107. D.Kontonassios, C.Sandris, G.Tsatsas, S.Casadio, B.Lumachi, C.Turba. *J. Med. Chem.*, **12**, 170 (1969)
108. Ю.Е.Климко, С.Д.Исаев, А.Г.Юрченко. *Журн. орг. химии*, **30**, 1688 (1994)
109. Н.С.Козлов, Г.П.Коротышева. В кн. *Перспективы развития химии и практического применения каркасных соединений. (Тез. докл.)*. Волгоградский политехнический институт, Волгоград, 1992. С.158
110. R.Yalda, H.Rehman, Ja.M.Rao. *Tetrahedron*, **45**, 7093 (1989)
111. Пат. 358152 Европа; *Chem. Abstr.*, **113**, 78421j (1990)
112. Заявка 77-144682 Япония; *Chem. Abstr.*, **88**, 136675y (1978)
113. Заявка 77-144680 Япония; *Chem. Abstr.*, **88**, 136676z (1978)
114. Пат. 2046107 Испания; *Chem. Abstr.*, **121**, 9423q (1994)
115. Пат. 3869460 США; *Chem. Abstr.*, **83**, 28282f (1975)
116. А.с. 492518 СССР; *Бюл. изобрет.*, **43**, 63 (1975)
117. А.с. 301066 СССР; *РЖХим.*, **2Н** 296П (1973)
118. С.К.Германе, Я.Ю.Полис, Л.Я.Кариня. *Хим.-фармацевт. журн.*, **11**(3), 66 (1977)
119. Н.В.Климова, Л.Н.Лаврова, Г.В.Пушкар, М.И.Шмарьян, А.П.Арендарук, А.П.Сколдинов. *Хим.-фармацевт. журн.*, **9**(11), 8 (1975)
120. Л.И.Дуракова, Н.В.Климова, И.Е.Ковалев, Л.Н.Лаврова, А.П.Сколдинов, Д.А.Харкевич, М.И.Шмарьян. *Хим.-фармацевт. журн.*, **14**(5), 26 (1980)
121. Р.О.Виттолинь, А.А.Кименис. *Хим.-фармацевт. журн.*, **12**(9), 20 (1978)
122. G.S.Poindexter, M.A.Bruce, K.L.LeBoulluec, I.Monkovic. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7331 (1994)
123. J.Nakayama, R.Hasemi. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5654 (1990)
124. W.E.Coynce, J.W.Cusic. *J. Med. Chem.*, **11**, 1208 (1968)
125. S.Robev. *Dokl. Bolg. Acad. Nauk*, **36**, 1551 (1983)
126. M.Kuchar, J.Strof, J.Vachek. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **34**, 2278 (1969)
127. J.P.Jonak, S.F.Zakrzewski, L.H.Mead. *J. Med. Chem.*, **14**, 408 (1971)
128. J.P.Jonak, S.F.Zakrzewski, L.H.Mead. *J. Med. Chem.*, **15**, 662 (1972)
129. Пат. 145615 Чехословакия; *Chem. Abstr.*, **78**, 58456e (1973)
130. Заявка 75-148366 Япония; *Chem. Abstr.*, **85**, 94396p (1976)
131. J.Soucek, V.Slavikova, M.Kucher. *Advan. Antimicrob Antineoplastic Chemotherapy. (Proceedings of the International Congress on Chemotherapy, 7th)*, **2**, 71 (1971); *Chem. Abstr.*, **79**, 100460z (1973)
132. S.F.Zakrzewski, Z.Pavelic, W.R.Greco, G.Bollard, P.J.Creaven, E.Mihich. *Cancer Res.*, **42**, 2177 (1982); *Chem. Abstr.*, **97**, 16786z (1982)
133. T.Hirano, R.Negishi, M.Yamaguchi, F.Qichen, Yo.Ohmiya, F.J.Tsuiji, M.Ohashi. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1335 (1995)
134. J.K.Chakrabarti, T.M.Hotten, S.Sutton, D.E.Tupper. *J. Med. Chem.*, **19**, 967 (1976)
135. А.И.Матвеев, И.К.Моисеев. *Химия гетероцикл. соединений*, 275 (1989)
136. A.Kreutzberger, H.-H.Schroder. *Tetrahedron Lett.*, 4523 (1970)
137. A.Kreutzberger, H.-H.Schroder. *Arch. Pharm.*, **308**, 161 (1975)
138. А.Г.Юрченко, Э.А.Пономарева, П.В.Тарасенко, В.Г.Герасименко. В кн. *Научная конференция по химии органических полимеров. (Тез. докл.)*. Волгоградский политехнический институт, Волгоград, 1981. С.45
139. С.Д.Исаев, Е.Ф.Новоселов, А.Г.Юрченко. *Журн. орг. химии*, **21**, 114 (1985)
140. А.В.Богатский, З.И.Жилина, С.А.Андронати, С.Д.Исаев, А.Г.Юрченко, Ю.И.Вихляев, Т.А.Клыгуль, Н.Я.Головенко, С.С.Исаева. *Физиологически активные вещества*, (11), 55 (1979)
141. А.К.Ширяев, И.К.Моисеев. *Журн. общ. химии*, **58**, 1680 (1988)
142. А.К.Ширяев, И.К.Моисеев, Е.И.Бореко, Е.И.Коробченко, Г.В.Владыко. *Хим.-фармацевт. журн.*, **24**(5), 23 (1990)
143. В.Н.Сытин, И.Г.Тищенко. В кн. *Перспективы развития химии каркасных соединений и их применение в отраслях промышленности. (Тез. докл.)*. Киевский политехнический институт, Киев, 1986. С.48
144. А.К.Ширяев, И.К.Моисеев, В.Ф.Строганов. *Пласт. массы*, (12), 35 (1987)
145. Д.С.Зурабишвили, М.О.Ломидзе, А.М.Сладков. В кн. *Научная конференция по химии органических полимеров. (Тез. докл.)*. Волгоградский политехнический институт, Волгоград, 1981. С.147
146. M.Kuchar. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **33**, 880 (1968)
147. M.Kuchar, B.Kakas. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **36**, 2298 (1971)
148. E.V.Dehmlow, A.Winterfeldt. *J. Organomet. Chem.*, **363**, 223 (1989)
149. А.с. 909934 СССР; *Бюл. изобрет.*, (15), 280 (1990)
150. А.с. 1122658 СССР; *Бюл. изобрет.*, (11), 86 (1984)
151. P.Cogolli, L.Testaferri, M.Tiecco, M.Tingoli. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 800 (1979)
152. T.Sasaki, A.Nakanishi, M.Ohno. *J. Org. Chem.*, **47**, 3219 (1982)
153. A.P.Marchand, D.Xing, S.G.Bott. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8935 (1994)
154. Ф.Н.Степанов, Н.Л.Довгань. *Журн. орг. химии*, **6**, 1821 (1970)
155. В.Н.Вошула, В.И.Дуленко. В кн. *Перспективы развития химии каркасных соединений и их применение в отраслях промышленности. (Тез. докл.)*. Киевский политехнический институт, Киев, 1986. С.40
156. Ю.С.Андрейчиков, М.П.Сивкова, Н.Н.Шапитко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1312 (1982)
157. H.Kamiyama, H.Ryuji. *Heteroat. Chem.*, **4**, 445 (1993); *Chem. Abstr.*, **121**, 9063x (1994)
158. W.Hoek, H.Wynberg, J.Strating. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **85**, 1045 (1966)
159. W.Hoek, J.Strating, H.Wynberg. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **85**, 1054 (1966)
160. I.Handa, L.Bauer. *J. Chem. Eng. Data*, **29**, 223 (1984)
161. А.В.Юдашкин, И.К.Моисеев, В.П.Зволинский, О.А.Каткова. В кн. *Перспективы развития химии каркасных соединений и их применение в отраслях промышленности. (Тез. докл.)*. Киевский политехнический институт, Киев, 1986. С.135
162. P.Cogolli, F.Maiolo, L.Testaferri, M.Tiecco, M.Tingoli. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1331 (1980)
163. P.Cogolli, L.Testaferri, M.Tiecco, M.Tingoli. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1336 (1980)
164. В.П.Литвинов, В.И.Шведов, В.С.Дермугин. *Химия гетероцикл. соединений*, 1128 (1982)
165. В.П.Литвинов, В.С.Дермугин, В.И.Шведов, В.С.Богданов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1581 (1984)
166. S.Kim, S.S.Kim, S.T.Lim, C.Ch.Shim. *J. Org. Chem.*, **52**, 2114 (1987)

167. K.Mlinarić-Majerski, D.Pavlović, M.Juić, B.Kojic-Prodić. *Chem. Ber.*, **127**, 1327 (1994)
168. С.Д.Исаев, Е.Ф.Новоселов, А.Г.Юрченко. *Вест. Киев. политех. ин-та. Сер. хим. машиностр. технологии*, **17**, 10 (1980)
169. Д.С.Зурабишвили, З.Ш.Джепаридзе, И.Н.Гоголашвили. В кн. *Научная конференция по химии органических полиэдров. (Тез. докл.)*. Волгоградский политехнический институт, Волгоград, 1981. С.146
170. A.Dondoni, G.Barbaro, A.Battaglia, P.Giorgianni. *J. Org. Chem.*, **37**, 3196 (1972)
171. Г.А.Швехгеймер, О.А.Вольская. *Химия гетероцикл. соединений*, 180 (1975)
172. О.А.Сафонова. Дис. канд. хим. наук. МИНХ и ГП им. И.М.Губкина, Москва, 1975
173. Yu.He, N.-H.Lin. *Synthesis*, 989 (1994)
174. Г.Н.Нешадин, В.С.Климова, Т.А.Зинченко, А.Д.Ковешников, Г.А.Швехгеймер, Э.А.Рудзит. В кн. *Химия полиэдров. (Тез. докл.)*. Волгоградский политехнический институт, Волгоград, 1976. С.123
175. G.Zinner, H.Ruthe, D.Boese. *Pharmazie*, **29**, 16 (1974)
176. T.Sasaki, Sh.Eguchi, T.Toru. *Tetrahedron Lett.*, 4135 (1968)
177. T.Sasaki, Sh.Eguchi, T.Toru. *Tetrahedron*, **25**, 2909 (1969)
178. А.П.Хардин, В.Е.Дербишер. *Высокомол. соединения*, **14Б**, 565 (1972)
179. А.П.Хардин, В.Е.Дербишер. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **15**, 1238 (1972)
180. М.И.Калинина, И.К.Моисеев. *Химия гетероцикл. соединений*, 258 (1988)
181. И.М.Калинина, И.К.Моисеев, В.М.Павский. *Химия гетероцикл. соединений*, 1124 (1988)
182. H.V.Daeniker. *Helv. Chim. Acta*, **50**, 2008 (1967)
183. G.Zinner, U.D.Dybowski. *Arch. Pharm.*, **303**, 488 (1970)
184. Пат. 2415978 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **82**, 16848m (1975)
185. Пат. 3910942 США; *РЖХим.*, **11** О79 (1976)
186. Г.А.Швехгеймер, Л.К.Кузьмичева. *Химия гетероцикл. соединений*, 32 (1975)
187. Г.А.Швехгеймер, В.Ю.Румянцев, К.И.Кобраков. В кн. *Перспективы развития химии и практического применения каркасных соединений. (Тез. докл.)*. Волгоградский политехнический институт, Волгоград, 1992. С.55
188. М.В.Вовк. *Журн. орг. химии*, **30**, 1700 (1994)
189. H.Quast, F.Kees. *Chem. Ber.*, **110**, 1780 (1977)
190. Заявка 71-04370 Япония; *Chem. Abstr.*, **75**, 5888d (1971)
191. Ф.Н.Степанов, С.Д.Исаев. *Журн. орг. химии*, **6**, 1189 (1970)
192. M.Fiorentino, L.Testaferri, M.Tiecco, L.Troisi. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 316 (1977)
193. M.Fiorentino, L.Testaferri, M.Tiecco, L.Troisi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1679 (1977)
194. L.Testaferri, M.Tiecco, M.Tingoli. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 93 (1978)
195. G.Fenech, P.Manforte, A.Chimirri, S.Grasso. *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 347 (1979)
196. В.М.Плахотник, В.Г.Яшунский. *Хим.-фармацевт. журн.*, **16**, 1060 (1982)
197. Пат. 342105 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 178954h (1990)
198. A.-A.El-Emam, J.Lehmann. *Monatsh.*, **125**, 587 (1994)
199. Заявка 70-27573 Япония; *Chem. Abstr.*, **74**, 3629a (1971)
200. J.R.Goerlich, Ch.Mueller, R.Schmutzer. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **85**, 193 (1993); *Chem. Abstr.*, **121**, 108955w (1994)
201. М.Е.Гурский, Т.В.Потапова, Ю.Н.Бубнов. В кн. *Перспективы развития химии и практического применения каркасных соединений. (Тез. докл.)*. Волгоградский политехнический институт, Волгоград, 1992. С.3
202. Н.С.Федотов, Е.В.Болоева, Г.Е.Эверт, В.Д.Шелудяков, В.Н.Соловьев, Е.И.Багрий. В кн. *Научная конференция по химии органических полиэдров. (Тез. докл.)*. Волгоградский политехнический институт, Волгоград, 1981. С.107

ADAMANTANE DERIVATIVES CONTAINING HETEROCYCLIC SUBSTITUENTS IN BRIDGEHEAD POSITIONS. SYNTHESIS AND PROPERTIES

M.-G.A.Shvekheimer

A.N.Kosygin Moscow State Textile Academy

1, Ul. Malaya Kaluzhskaya, 117918 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)952-1440

Data on the synthesis, transformations, and application of adamantane derivatives containing heterocyclic substituents in bridgehead positions, are analysed, described systematically and surveyed. Bibliography — 202 references.

Received 2nd October 1995