

Кетоэфиры и кетокислоты ряда адамантана: синтез и превращения

Э.А.Шокова, В.В.Ковалев

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Химический факультет
119991 Москва, Ленинские горы, 1, факс (495) 932–8846

Обобщены и проанализированы литературные данные по синтезу и превращениям кетоэфиров и кетокислот, содержащих адамантановое ядро. Приведены примеры биологической активности соединений этих классов. Библиография — 105 ссылок.

Оглавление

I. Введение	971
II. Методы синтеза оксоадамантанкарбоновых кислот и их эфиров	971
III. Методы синтеза адамантилкетоэфиров (кислот)	976
IV. Свойства кетоэфиров (кислот) ряда адамантана	983

I. Введение

Кетоэфиры и кетокислоты ряда адамантана — соединения, перспективные с точки зрения их использования для получения производных адамантана самых разнообразных типов. Сведения об этих соединениях можно найти лишь в оригинальных статьях и иногда в общих обзорах, посвященных химии адамантана или химии кетокислот.^{1–9}

История химии адамантана развивалась таким образом, что его производные — эфиры адамантанкарбоновых кислот, содержащие карбонильные группы в адамантановом ядре, — стали известны раньше, чем был синтезирован сам углеводород. В 1922 г. Меервейн¹⁰ из маленового эфира и формальдегида в присутствии пиридина получил тетраэфир 2,6-диоксобицикло[3.3.1]нонан-1,3,5,7-тетракарбоновой кислоты (**1**), который в дальнейшем¹¹ использовали как исходное соединение в синтезе адамантана и его производных. Введение метиленового мостика в бициклононановый скелет эфира **1** (Бёттгер,¹² 1937 г.) привело к соединению **2a** с адамантановым ядром (схема 1).

Сам адамантан был обнаружен и выделен Ланда и Маха-чеком¹³ из чехословацкой нефти месторождения Годонин в

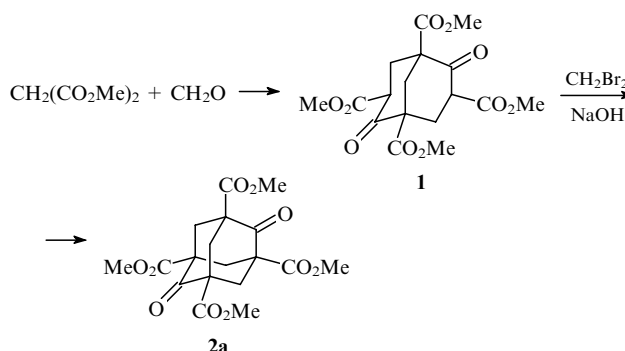
Э.А.Шокова. Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории макроциклических рецепторов химического факультета МГУ. Телефон: (495) 939–1302, e-mail: shokova@petrol.chem.msu.ru

В.В.Ковалев. Доктор химических наук, главный научный сотрудник, заведующий той же лабораторией. Телефон: (495) 939–1302, e-mail: kovalev@petrol.chem.msu.ru

Область научных интересов авторов: органическая химия, химия поли- и макроциклических соединений.

Дата поступления 1 октября 2010 г.

Схема 1



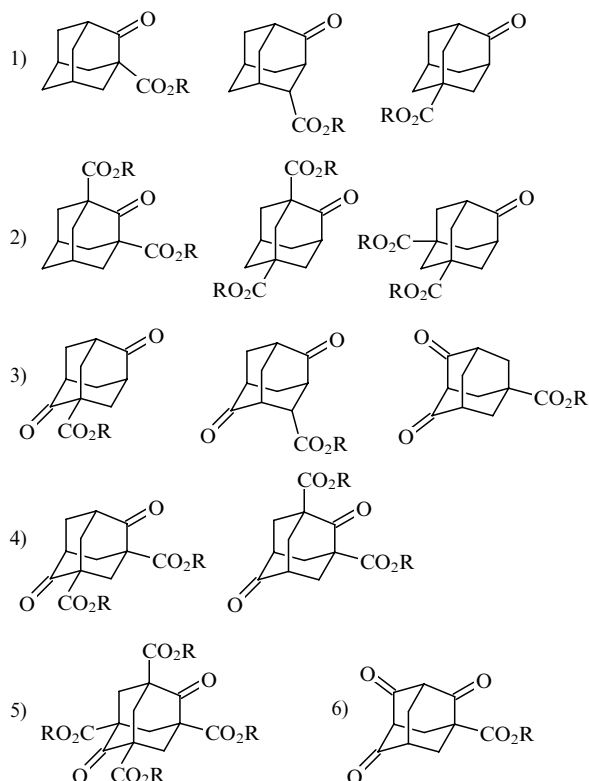
1933 г. В конце 60 гг. XX в. Шлейер и Дональдсон^{14, 15} разработали препаративный способ его получения изомеризацией гидрированного димера циклопентадиена в присутствии хлорида алюминия или других кислот Льюиса. Именно этот способ реализован в промышленном масштабе и до сих пор используется во всем мире.

Настоящий обзор посвящен синтезу и реакциям адамантилсодержащих кетоэфиров и кетокислот. В качестве основы для систематизации материала мы взяли структуру соединений: отдельно рассмотрены кетоэфиры (кислоты), в которых атом углерода карбонильной группы входит в состав адамантанового ядра, связанного со сложноэфирной (карбонильной) группой, и производные адамантана, в которых обе эти функции находятся в боковой цепи.

II. Методы синтеза оксоадамантанкарбоновых кислот и их эфиров

Известные к настоящему времени кетоэфиры и кетокислоты ряда адамантана, которые будут рассмотрены в данном

разделе, условно можно разделить на шесть типов в зависимости от числа и взаимного расположения карбонильных и сложноэфирных (карбоксильных) групп в молекулах.



R = H, Alk.

Анализ литературных данных показывает, что способы получения соединений, содержащих группы C=O в адамантановом фрагменте и CO₂R-функции, непосредственно связанные с ним, можно сгруппировать по типу используемых исходных веществ. В роли последних могут выступать эфир Меервейна (1), производные циклогексана (как правило, в енаминной форме) или адамантана. В большинстве случаев продуктами реакций являются кетозэфиры (R = Alk), а соответствующие кетокислоты (R = H) образуются в процессе их превращений.

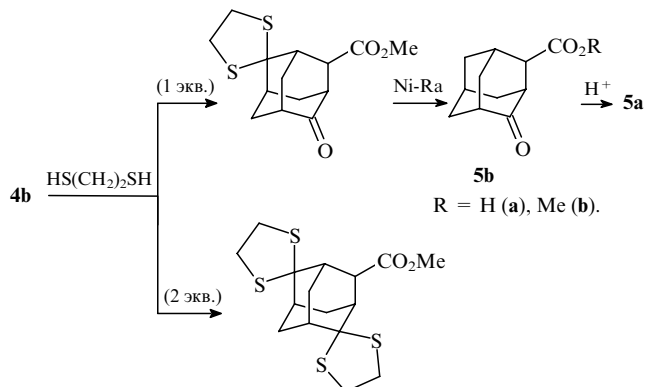
1. Синтез из эфира Меервейна

На основе эфира Меервейна (1) были синтезированы эфиры оксаадамантанкарбоновых кислот **2a** (см. схему 1),¹² **3a** и

4a,b, содержащие две группы C=O и соответственно четыре, две и одну CO₂R-функцию (схема 2).^{16–20} При восстановлении соединений **2a**, **3a** и **4a** гидразингидратом в присутствии метилата натрия кетогруппы превращаются в метиленовые мостики, и в результате образуются эфиры адамантан-1,3,5,7-тетра- (см.^{21,22}), адамантан-1,3-ди- (см.¹⁶) и адамантан-2-карбоновых кислот соответственно.¹⁷

Этиловый (**4a**) и метиловый (**4b**) эфиры диоксоадамантанкарбоновой кислоты, содержащие сложноэфирную группу у вторичного атома углерода адамантана, синтезировали из эфира Меервейна через стадию образования бицикло[3.3.1]нонандиона.^{17–20} Рацемическую кислоту **4c**, полученную из эфира **4b**, многократной кристаллизацией соли с цинхонином удалось разделить на энантиомеры.¹⁹

Дикетозэфир **4b** превращали в монокетокислоту **5a** в две стадии: сначала проводили селективную защиту стерически наименее экранированной группы C=O в присутствии эфира трифторида бора, затем дитиокеталь десульфировали действием никеля Ренея (Ni-Ra) и гидролизывали эфир **5b** в кислотных условиях.



Некоторые реакции с участием исходного дикетозэфира **4b**, в которых участвуют сложноэфирная функция и одна кетогруппа, показаны на схеме 3.^{19,23} В данном случае для сохранения карбонильной группы в адамантановом ядре использовали кетальную защиту; моно- и дикетали разделяли хроматографическим методом.

Изучение восстановления дикетозэфира **4b** в различных условиях показало,^{23–25} что при использовании стехиометрического количества NaBH₄ в изопропиловом спирте затрагивается только группа C=O, по отношению к которой эфирная группа находится в экваториальном положении. В результате образуются в основном (~30%) два возможных стереоизомера гидроксикетозэфира **6**, содержащие

Схема 2

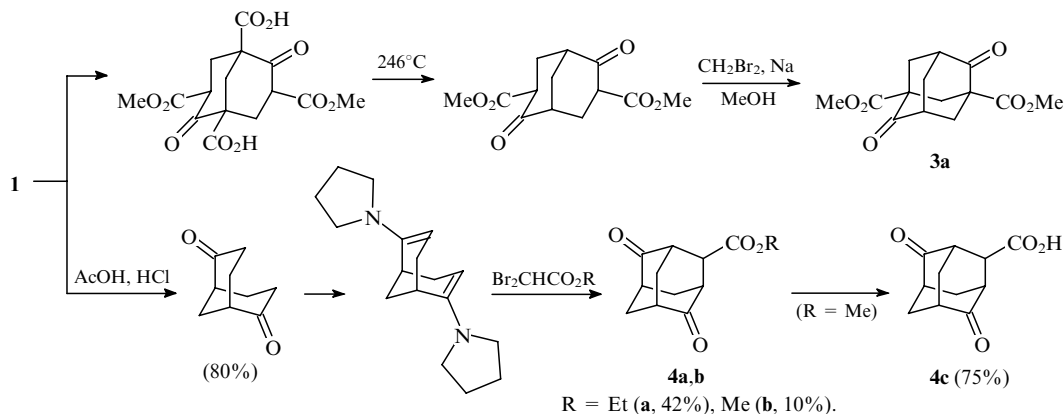
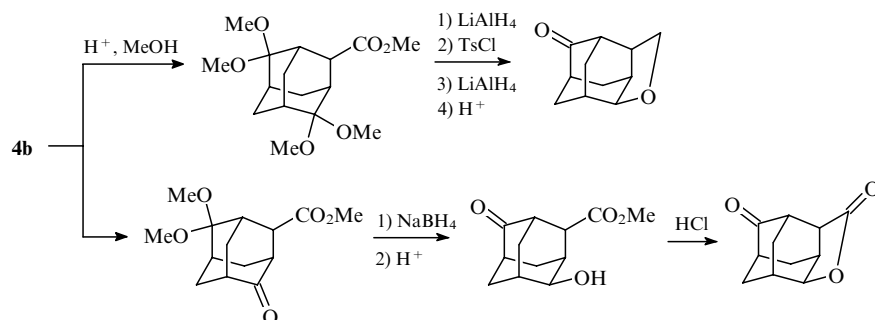
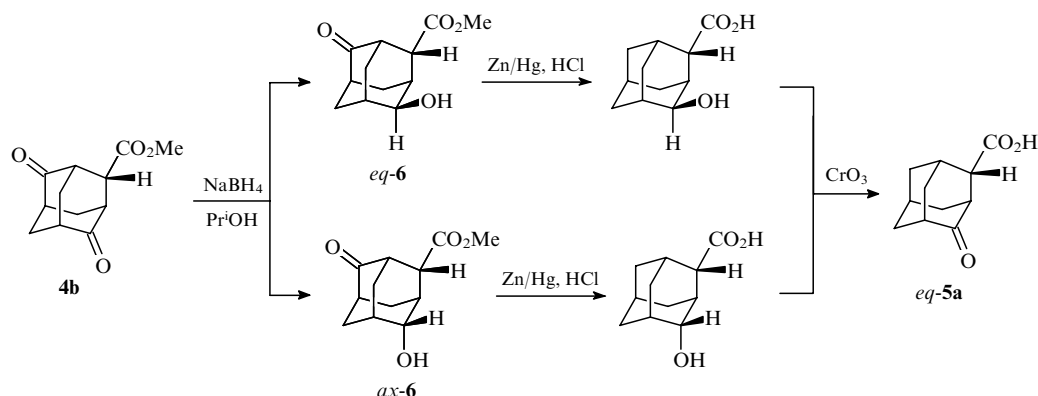


Схема 3



Ts — *n*-толуолсульфонил (тозил).

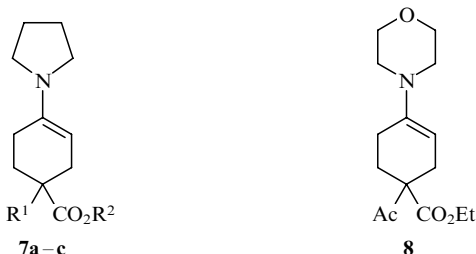
Схема 4



гидроксильную группу в экваториальном (*eq-6*) и аксиальном (*ax-6*) положениях. Восстановление оставшейся кетогруппы в соединениях **6** амальгамой цинка в HCl с последующим окислением гидроксильной функции приводит к 4-оксоадамantan-2-карбоновой кислоте с экваториальной карбоксильной группой (*eq-5a*) (схема 4).

2. Синтез из производных циклогексанона

В качестве исходных соединений для синтеза оксоадамantanкарбоксилатов используют пирролидиновые(морфолиновые) енамины (соединения **7a–c**, **8**), которые вводят в реакции с производными акриловой,^{26–29} метакриловой²⁹ и кротоновой³⁰ кислот.

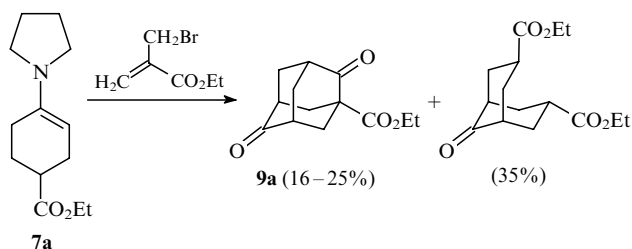


$R^2 = \text{Et}; R^1 = \text{H (a)}, \text{CO}_2\text{Et (b)};$
 $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}, R^2 = \text{Me (c)}.$

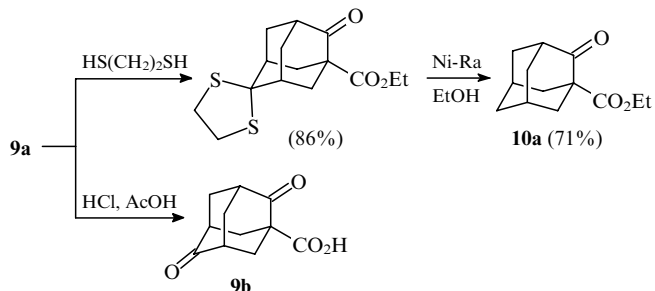
Енамин **7a** получают из этилового эфира 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты,³¹ а енамин **7b** — из соответствующего дикарбоксилата циклогексанона.³²

При взаимодействии 4-пирролидиноциклогексан-3-енкарбоксилата (**7a**) с этил-2-(бромметил)акрилатом наряду с би-

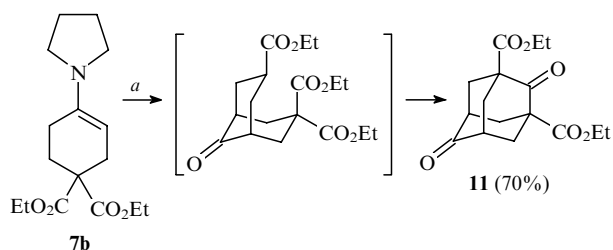
циклическим кетоном образуется эфир диоксоадамantanкарбоновой кислоты **9a**.



Селективное восстановление одной группы $\text{C}=\text{O}$ в соединении **9a** приводит к монокетоефиру **10a** с этоксикарбоксильной группой при третичном атоме углерода адамантана.²⁶ В результате кислотного гидролиза из эфира **9a** получается соответствующая кислота **9b**.

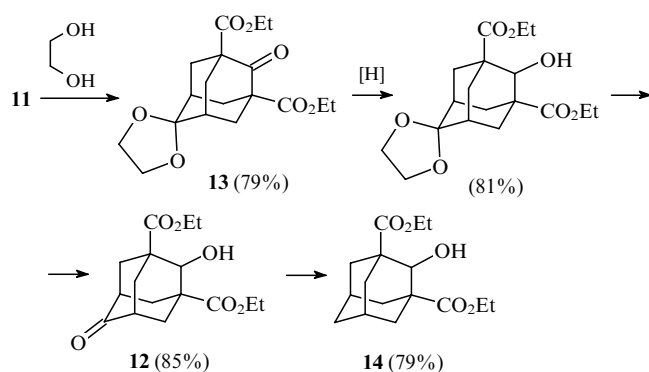


Из енамина **7b** реакцией с этил(2-бромметил)акрилатом был синтезирован дикетодизфир **11**.^{27,28}

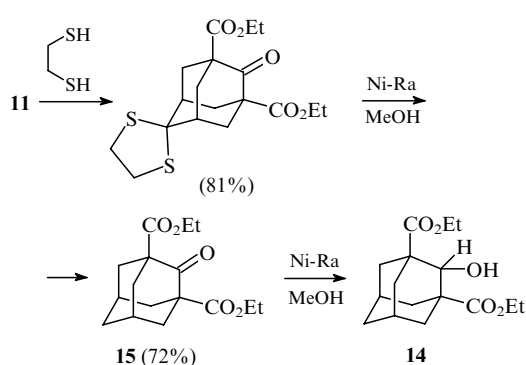


a — $\text{CH}_2\text{BrC}(\text{=CH}_2)\text{CO}_2\text{Et}$.

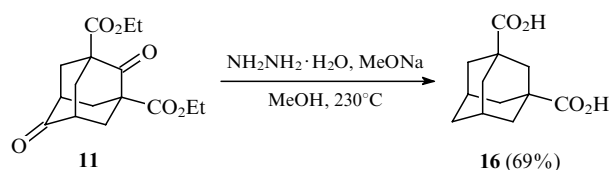
С использованием селективной кетальной защиты одной из групп $\text{C}=\text{O}$ дикетодиэфира **11** превращали в монокетодиэфир **12**, в котором гидроксильная группа находится в α -положении к обеим группам CO_2Et . Последовательность реакций включала каталитическое гидрирование монокетали **13** и последующее снятие кетальной защиты. При восстановлении группы $\text{C}=\text{O}$ в соединении **12** по Кижнеру–Вольфу образуется диэтиловый эфир 2-гидроксиадамантан-1,3-дикарбоновой кислоты **14**.^{27, 28}



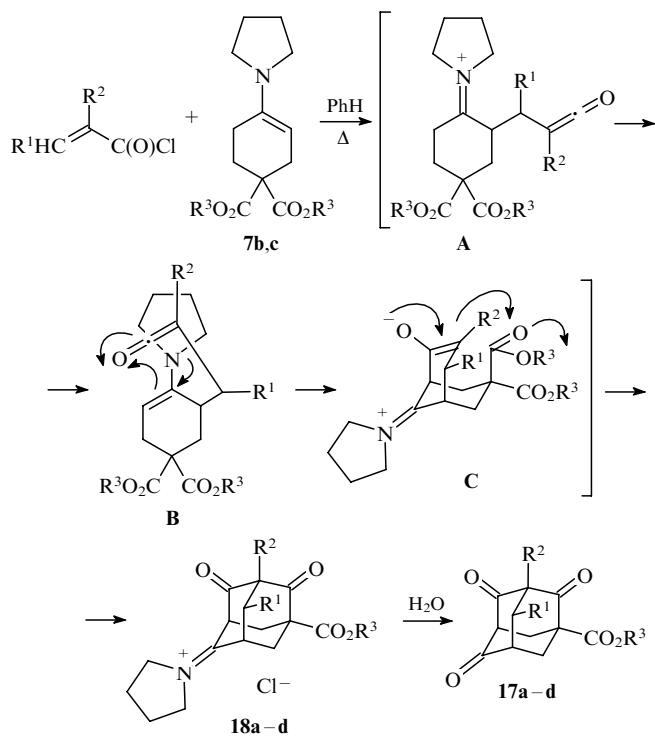
Селективная тиокетальная защита одной из групп $\text{C}=\text{O}$ дикетодиэфира **11** с последующим десульфированием никелем Реня в метаноле приводит к монокетодиэфиру **15**, содержащему две группы CO_2Et в α -положении к кетогруппе, а затем и к гидроксидиэфиру **14**.²⁸



В присутствии MeONa дикетодиэфир **11** восстанавливается гидразингидратом в метаноле до адамантан-1,3-дикарбоновой кислоты **16** (реакцию проводят в автоклаве при 230°C).²⁸



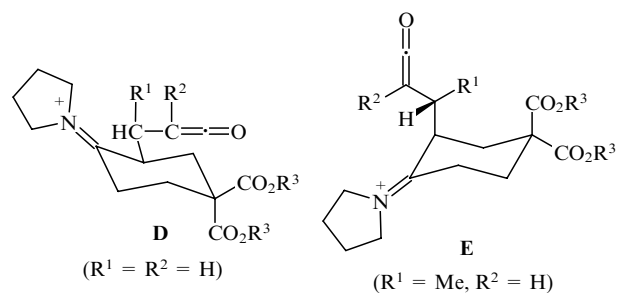
В 1973 г. был осуществлен одностадийный синтез эфиров **17a–d**, содержащих три кетогруппы в адамантановом фрагменте.³⁰ Он основан на взаимодействии пирролидиновых енаминов **7b,c** с хлорангидридами кротоновой и метакриловой кислот. Авторы работы предложили механизм процесса, включающий образование в качестве интермедиатов кетена **A** и его енаминной формы **B**, внутримолекулярная циклизация которой приводит к енолят-аниону **C**, а затем к солям **18a–d** с выходами 25, 2, 30 и 29% соответственно. Гидролиз солей **18a–d** приводит к продуктам **17a–d**.

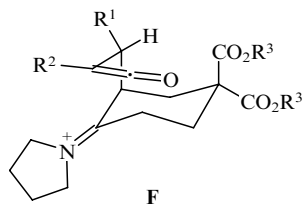


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}; \text{R}^3 = \text{Me}$ (a), Et (b);

$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^3 = \text{Me}$ (c), Et (d).

С хлорангидридом акриловой кислоты ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$) аналогичная реакция не идет. Вероятно, это связано с существенным влиянием α - или β -алкильного заместителя в хлорангидриде непредельной кислоты на конформацию интермедиатов **A** и **B**, которая играет важную роль в процессах циклизации. Авторы работы³⁰ предполагают, что в случае акрилоилхлорида образуется интермедиат с экваториальной ориентацией кетенного заместителя (структура **D**), тогда как для кротоноил- и метакрилоилхлоридов — с аксиальной (структуры **E** и **F**):

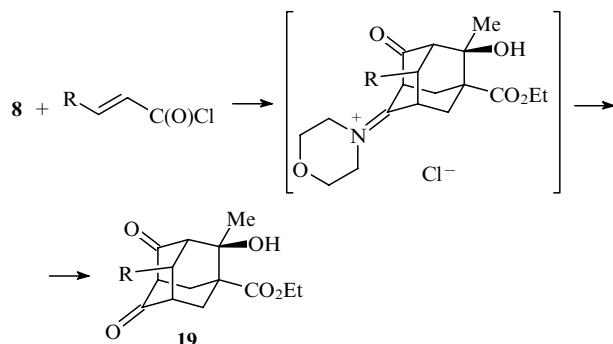




$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}.$

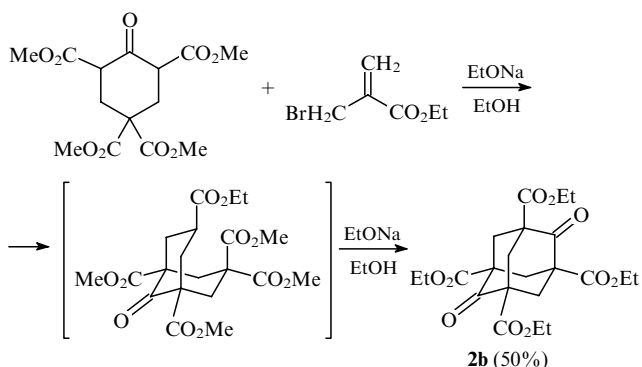
Наиболее благоприятной для циклизации в адамантановую структуру является конформация **F**, в которой метильная группа наиболее удалена от сложноэфирных функций, а фрагмент кетена располагается непосредственно над циклом.

Взаимодействие морфолиноциклогексенкарбоксилата **8** с хлорангидридами акриловой и метакриловой кислот приводит к диоксомоноэфирам **19**, содержащим аксиальную группу OH в положении C(6) адамантанового ядра.²⁹ Очевидно, реакция протекает через стадию образования соответствующей морфолиниевой соли.



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

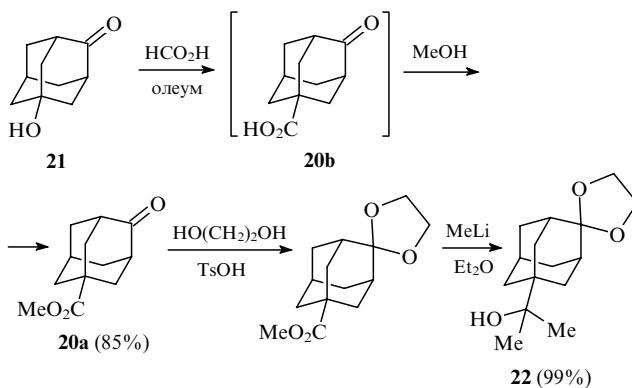
Единственный известный нам пример использования в синтезе адамантилкетозфиров производного циклогексанона, а не соответствующего енамина, — взаимодействие этил(2-бромметил)акрилата с тетраметилowym эфиром 4-оксоциклогексан-1,1,3,5-тетракарбоновой кислоты.²⁰ Реакция протекает в абсолютном EtOH в присутствии EtONa и приводит к тетраэтиловому эфиру 2,6-диоксоадамантан-1,3,5,7-тетракарбоновой кислоты **2b**.³³



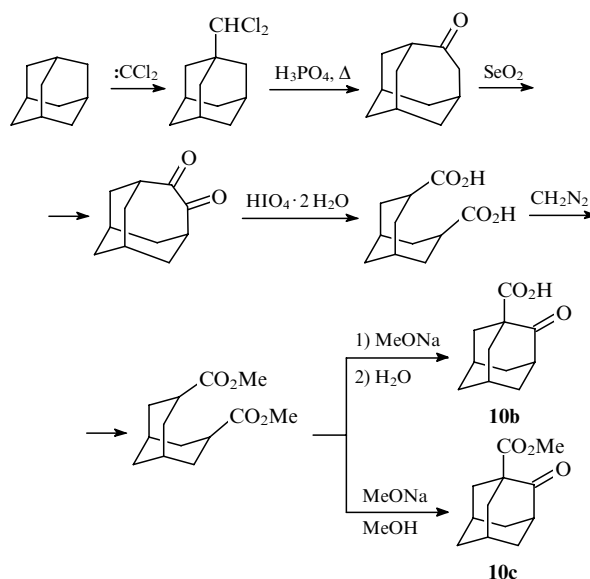
Приведенные в разделах II.1 и II.2. литературные данные свидетельствуют о том, что из производных циклогексанона (**7**, **8**), как и из эфира Меервейна (**1**), образуются адамантилкетозфиров, содержащие две кетогруппы (лишь в одном случае их было три — в соединениях **17**) и от одной до четырех групп CO_2R . На основе таких соединений можно легко синтезировать другие производные адамантана.

3. Синтез из производных адамантана

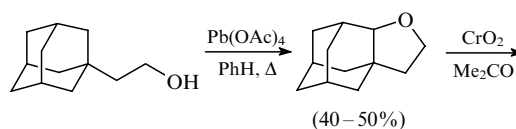
Метилowy эфир 2-оксоадамантан-5-карбоновой кислоты (**20a**) был получен из 5-гидроксипроизводного **21**.³⁴ В результате карбонилирования последнего 97%-ной муравьиной кислотой в 30%-ном олеуме при 60°C образуется кислота **20b**, которую далее этерифицируют. Реакция кетозфира **20a** с этиленгликолем в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с последующей обработкой продукта метиллитием приводит к кеталю 5-(2-гидрокси-2-пропил)адамантан-2-она (**22**).

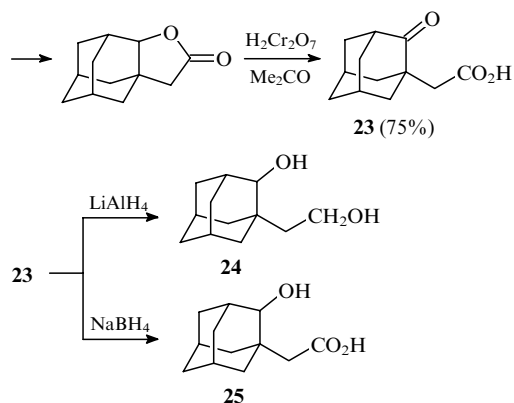


α -Кетокислота адамантанового ряда (**10b**) и ее метилowy эфир (**10c**) были получены из адамантана путем шестистадийного синтеза через стадии образования соответствующих производных гомоадамантана и бицикло[3.3.1]нонана.^{35, 36}

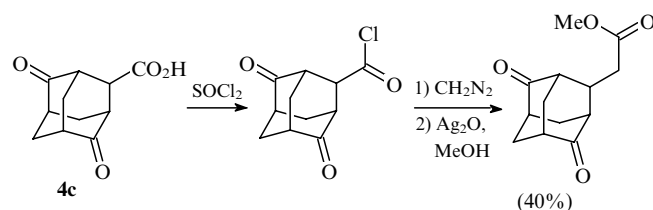


В заключение данного раздела приведем два примера соединений, в которых группа $\text{C}=\text{O}$ находится в адамантановом ядре, а карбоксильная группа отделена от него метиленовым звеном. Из 2-(1-адамантил)этанола синтезирована монокетоадамантилкарбоновая кислота **23**.³⁷ Восстановление кетокислоты **23** алюмогидридом лития приводит к адамантилсодержащему диолу **24**, а боргидридом натрия — к гидроксикислоте **25**.





Адамантан-2-карбоновая кислота **4c**, содержащая две группы C=O в адамантовом ядре, использована для получения метилового эфира ее гомолога из соответствующего хлорангидрида в условиях реакции Арндта – Айстера – Вольфа.²³



III. Методы синтеза адамантилкетозэфиров (кислот)

В органической химии для синтеза дикарбонильных соединений широко используется реакция ацилирования хлорангидридами кислот соединений, обладающих СН-кислотностью, — малонового, ацетоуксусного и цианоуксусного эфиров, а также их производных и аналогов.

1. Малоновый эфир и его аналоги в синтезе адамантилсодержащих кетонов, кетозэфиров и кетокислот

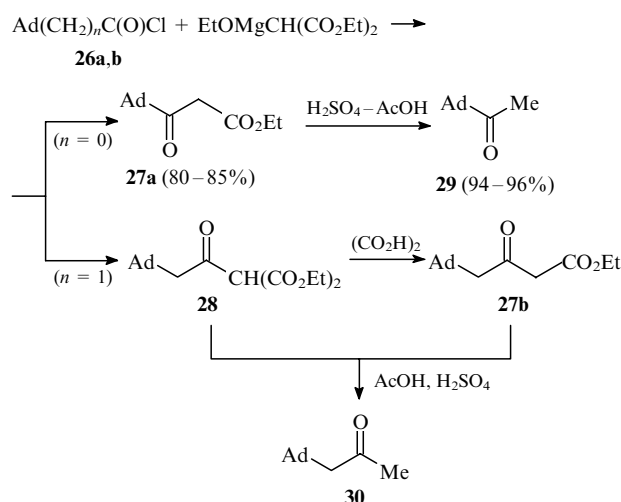
а. Взаимодействие хлорангидридов адамантан-1-карбоновых кислот с диэтил(этоксимагний)малонатом

Ацилирование диэтил(этоксимагний)малоната хлорангидридом адамантан-1-карбоновой кислоты (**26a**) впервые было описано³⁸ в 1960 г. (схема 5). В результате этой реакции образуется этиловый эфир β-(1-адамантаноил)уксусной кислоты (**27a**). В аналогичных условиях из хлорангидрида 1-адамантилуксусной кислоты (**26b**) получается диэтил(1-адамантилацетил)малонат **28**, нагревание которого с безводной щавелевой кислотой сопровождается отщеплением одной сложноэфирной группы и приводит к γ-(1-адамантил)ацетоуксусному эфиру (**27b**).³⁹ При расщеплении кетозэфиров **27a, b** и **28** смесью AcOH – H₂SO₄ образуются адамантилсодержащие кетоны **29** и **30** (см. схему 5).

Образование адамантилацетилмалоната **28** в реакции хлорангидрида **26b** с диэтилмалонатом авторы работы³⁹ связывают с понижением (по сравнению с хлорангидридом **26a**) электронодонорного эффекта адамантильного фрагмента из-за наличия промежуточной метиленовой группы.

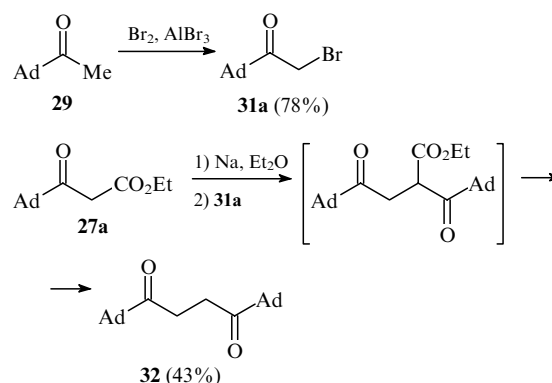
При бромировании 1-ацетиладамантана (**29**) в присутствии AlBr₃ получено бромметилпроизводное **31a**.³⁸ Взаимо-

Схема 5

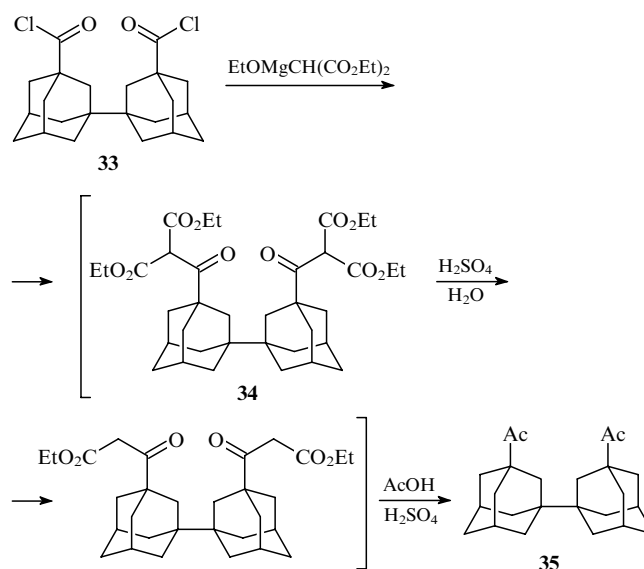


$n = 0$ (a), 1 (b); Ad — 1-адамантил.

действие последнего с натриевым производным кетозэфира **27a** приводит к 1,4-ди(1-адамантил)бутан-1,4-диону **32** через стадию образования соответствующего дикетозэфира.



При действии диэтил(этоксимагний)малоната на 3,3'-ди-(хлоркарбонил)-1,1'-биадамантан (**33**) промежуточно образуется ацилированный малоновый эфир **34**. Последующее омыление соединения **34** и декарбоксилирование дают 3,3'-диацетил-1,1'-биадамантан (**35**) с выходом 70%.^{40, 41}

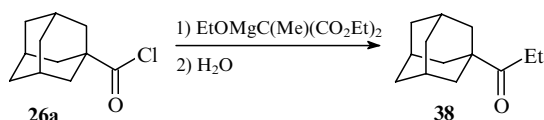


Приведенный выше способ синтеза адамантилсодержащих кетонов (см. схему 5) был распространен и на хлорангидриды 3-галогенадамантан-1-карбоновых кислот **36a,b** (см.⁴²). В результате были получены кетоны **37a,b** с атомами галогена в адамантановом ядре.

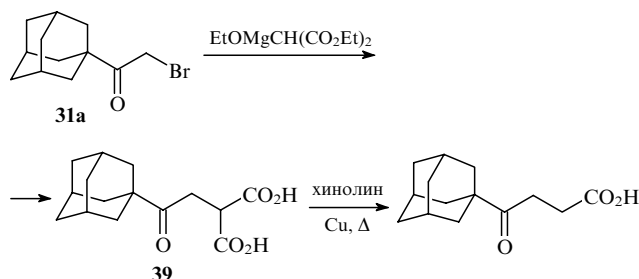


X = Cl (a), Br (b).

Конденсация хлорангидрида **26a** с (этоксимагний)-метилмалоновым эфиром с последующим гидролизом приводит к 1-пропаноиладамантану (**38**).⁴³

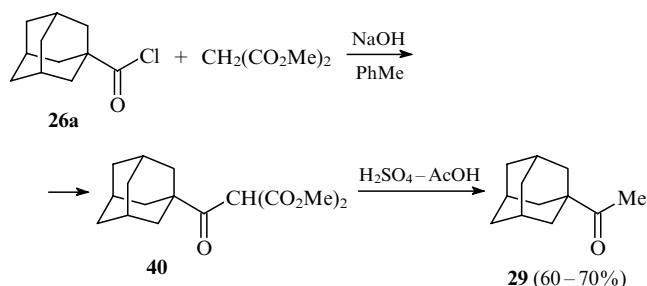


Кроме хлорангидридов адамантанкарбоновых кислот в реакцию с этоксимагниймалоновым эфиром вводили и (1-адамантил)бромметилкетон (**31a**).⁴⁴ В результате образовалась адамантилсодержащая кетодикислота **39**, в которой затем удаляли одну карбоксильную группу нагреванием с хинолином в присутствии порошка меди.



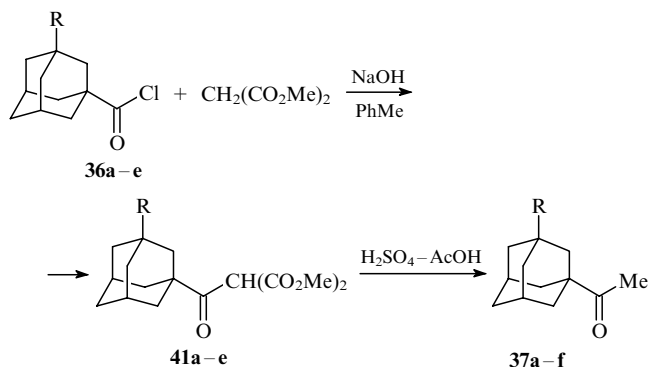
б. Взаимодействие хлорангидридов адамантан-1-карбоновых кислот с диметилмалонатом в присутствии NaOH

Устойчивое производное малонового эфира, содержащее адамантаноильный фрагмент, — соединение **40**, — впервые удалось получить в 1997 г.⁴⁵ Оно образуется в результате реакции хлорангидрида адамантан-1-карбоновой кислоты (**26a**) с диметилмалонатом в толуоле в присутствии NaOH. Кислотный гидролиз метилового эфира адамантаноилмалоновой кислоты (**40**) приводит к 1-ацетиладамантану **29**.



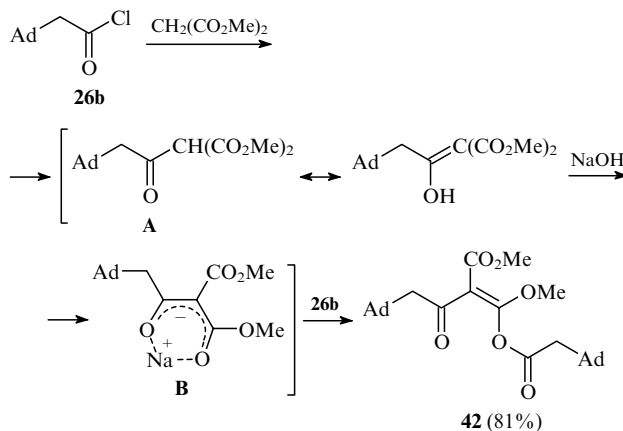
В 1999 г. данная реакция была распространена на хлорангидриды 3-хлор(бром)адамантан-1-карбоновых кислот **36a,b**,⁴⁶ а позднее — и на другие 3-замещенные хлорангид-

риды **36c-e**.⁴⁷ Авторы работы⁴⁷ рассматривают это превращение как общий метод синтеза адамантилкетонов **37a-e**. Можно выделить также промежуточные диметил(3-R-1-адамантаноил)малонаты **41a-e**. В случае галогензамещенных кетозэфиров **41a,b** гидролиз приводит не только к расщеплению метоксикарбонильной группы, но и к полному или частичному (в зависимости от времени реакции) замещению атома галогена на гидроксильную группу (соединению **37f**).

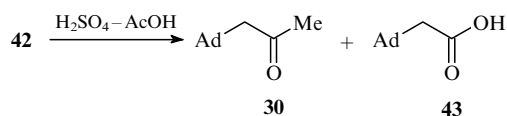


R = Cl (a), Br (b), Et (c), Ph (d), NH₂ (e), OH (f).

Недавно обнаружено,⁴⁸ что при взаимодействии хлорангидрида адамантилуксусной кислоты (**26b**) с диметилмалонатом в присутствии NaOH в толуоле образуется продукт С,О-ацилирования — метил[2-(1-адамантилацетил)-3-(1-адамантилметилкарбонил)-3-метокси]проп-2-еноат (**42**).



По мнению авторов, первым этапом реакционного процесса является С-ацилирование с образованием интермедиата **A**, который после енолизации образует натриевую соль **B**, более активную, чем натриймалоновый эфир. Ацилирование соли **B** по атому кислорода приводит к соединению **42**. Гидролиз последнего смесью AcOH–H₂SO₄ дает смесь эквимольных количеств адамантилацетона (**30**) и 1-адамантилуксусной кислоты (**43**).

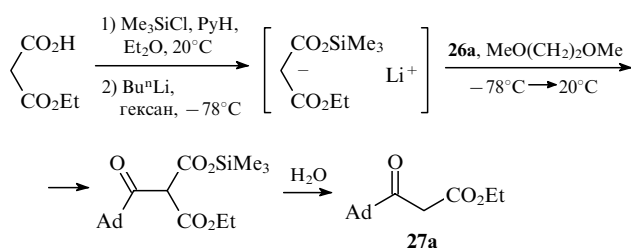


Попытки получить продукты С,О-ацилирования с использованием хлорангидридов 3-R-адамантан-1-карбоновых и бензойных кислот были безуспешными. По-видимому, это связано со стерическими препятствиями при образовании енольной формы С-алкилированного интермедиата.

в. Другие примеры использования малонового эфира, его гомологов и аналогов в синтезе адамантилкетозэфиров

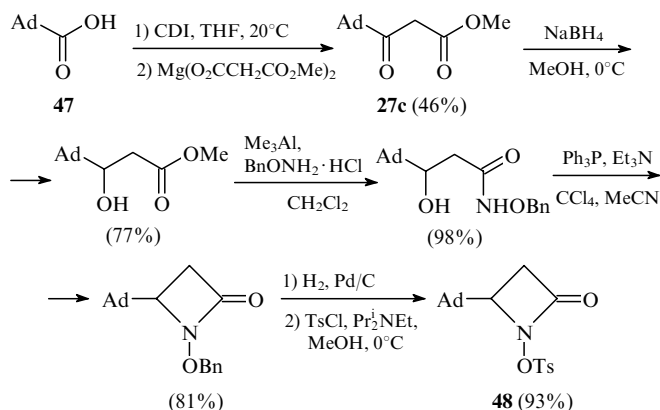
В синтезе сложных эфиров δ -кетоди- (**44**) и δ -кетомонокр- боновых кислот (**45a**), а также δ -кетокислоты **45b** в качестве исходного соединения использовали иодид [2-(1-адаман- таноилэтил)]триметиламмония **46**, полученный из 1-ацетил- адамантана (**29**).⁴⁹ Соединение **44** образуется при взаимо- действии соли **46** с натрийизопропилмалоновым эфиром. Дальнейшие превращения приводят к соединениям **45a, b** (схема 6).

Авторы работы⁵⁰ в качестве общего метода синтеза кетозэфиров $\text{RC(O)CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (в том числе $\text{R} = \text{Ad}$) пред- лагают путь через образование литиевого енолята этил(три- метилсилил)малоната. Последний легко ацилируется хлор- ангидридом **26a**, затем соответствующий интермедиат под- вергают гидролизу и декарбоксилированию.



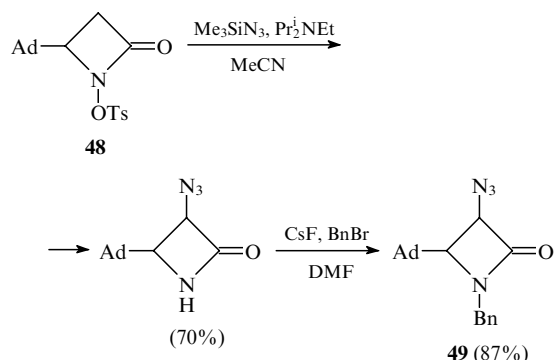
Из адамантан-1-карбоновой кислоты (**47**) через стадию образования β -кетозэфира **27c** был синтезирован адамантил- содержащий *N*-толуолсульфонилокси- β -лактам **48**.⁵¹ Такие производные β -кетозэфиров широко применяются в энантио- селективном синтезе α -аминокислот. Последовательность реакций, используемых для получения β -лактама **48**, пред- ставлена на схеме 7.

Схема 7

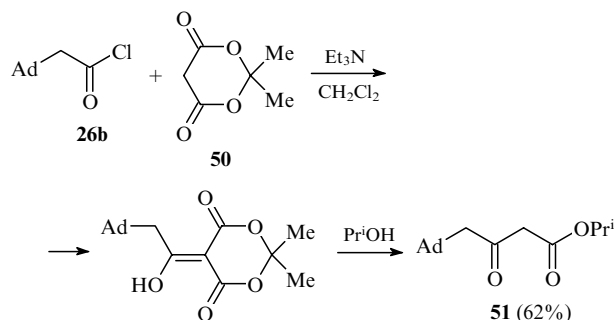


CDI — карбонилдиимидазол.

N-Толуолсульфонилокси- β -лактам **48** через стадию образования соответствующего 3-азидопроизводного пре- вращали в *N*-бензил- β -лактам **49**.⁵¹



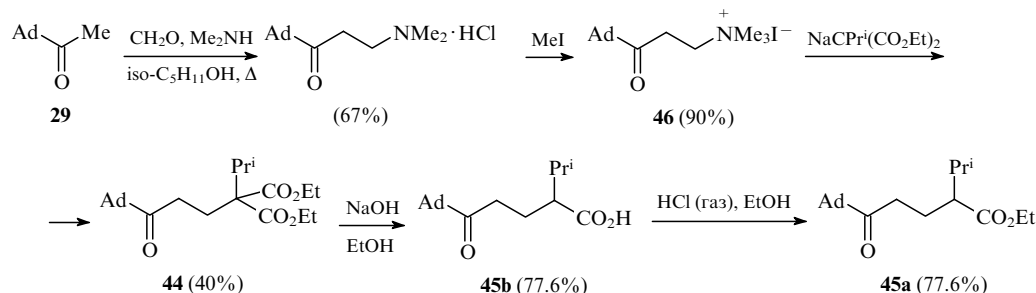
В синтезе адамантилкетозэфиров применяли и кислоты Мельдрума (**50**). Так, взаимодействие хлорангидрида ада- мантилуксусной кислоты (**26b**) с соединением **50** в присут- ствии триэтиламина с последующим алкоголизмом продукта ацилирования приводит к изопропил-4-(1-адамантил)-3- оксобутаноату **51**.⁵²

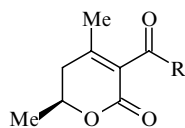


Попытка осуществить эту реакцию в присутствии пири- дин не увенчалась успехом. Авторы связывают это с тем, что пиридин ($\text{pK}_{\text{BH}^+} = 5.23$), в отличие от триэтиламина ($\text{pK}_{\text{BH}^+} = 10.57$), кватернизуется под действием ацилгалоге- нидов.

В 2004 г. описано использование кислоты Мельдрума в синтезе адамантилсодержащего аналога природных диктио- пионов **52a–d** — соединения **52e** ($\text{R} = \text{AdCH}_2$).⁵³ Работу проводили с целью изучения физиологического действия этих молекул на рост и морфогенез микроорганизмов *Dictyostelium discoideum*, а также их активности в отношении клеток лейкемии человека K562. Оказалось, что адамантиль- ное производное **52e** ингибирует рост *D. discoideum*, но не влияет на их морфогенез, а также подавляет рост опухолевых клеток K562.

Схема 6



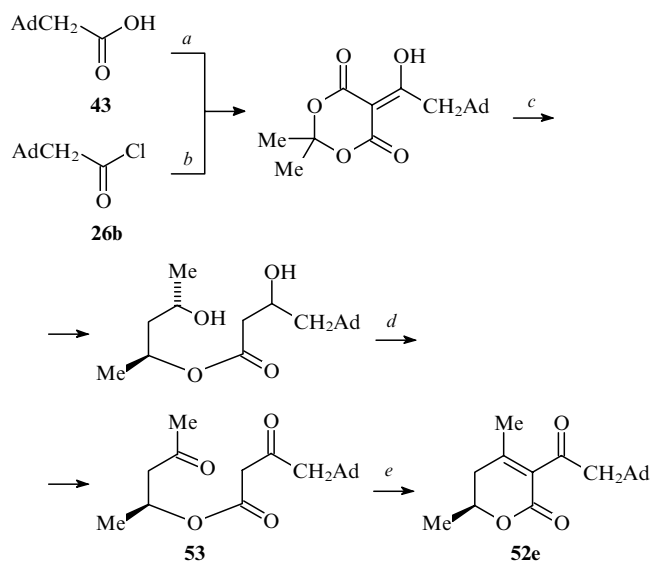


52a–e

R = (CH₂)₈CH=CHMe (a), (CH₂)₁₀CH=CHMe (b),

n-C₁₁H₂₃ (c), Prⁿ (d), CH₂Ad (e).

Аналог диктиопиранов **52e** был синтезирован в четыре стадии из адамантилуксусной кислоты (**43**) или ее хлорангидрида **26b** через промежуточное образование соответствующего адамантилсодержащего кетоэфира **53**.

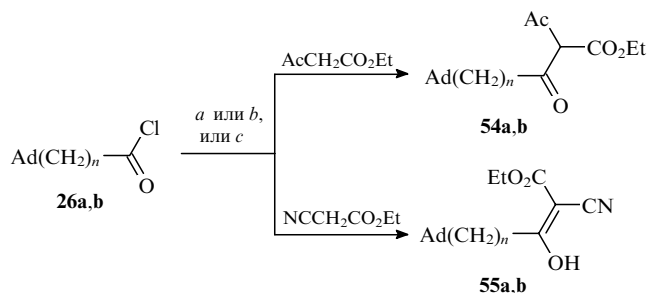


a — **50**, EDCI · HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 20°C; b — DMAP, CH₂Cl₂, 20°C; c — (2*S*,4*S*)-пентан-2,4-диол, PhMe, 80°C; d — PCC, CH₂Cl₂; e — EtONa, EtOH, 0°C;

EDCI · HCl — гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида, DMAP — 4-диметиламинопиридин; PCC — хлорхромат пиридиния.

2. Карбоновые кислоты и сложные эфиры (этилацетат, ацетоуксусный и цианоуксусный эфиры) в синтезе адамантилсодержащих кетоэфиров (кислот)

В работе ⁵⁴ изучено взаимодействие хлорангидридов адамантан-1-карбоновых кислот (**26a,b**) с ацетоуксусным (АУЭ) и цианоуксусным (ЦУЭ) эфирами в различных условиях. Авторы исследовали эту реакцию под действием Na в диэтиловом эфире (условия a); NaOH в толуоле (условия b) и 40%-ного водного раствора NaOH в ацетоне (условия c).



n = 0 (a), 1 (b).

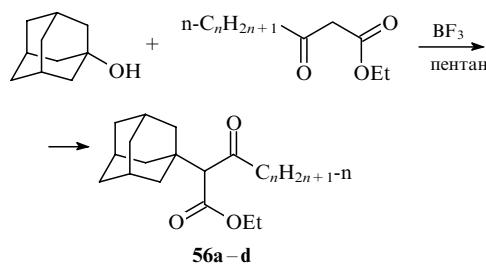
Во всех случаях в реакциях с АУЭ преимущественно, а в реакциях с ЦУЭ исключительно образуются продукты С-ацилирования — соединения **54a,b** и **55a,b**.

Выход продуктов **54** и **55** существенно зависит от условий проведения процесса:

Условия	Выход, %			
	54a	54b	55a	55b
a	80	85	63	53
b	65	66	69	60
c	—	71	87	86

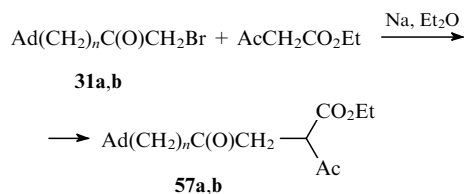
Неожиданным оказался тот факт, что хлорангидрид **26a** не реагирует с АУЭ в 40%-ном водном растворе NaOH в ацетоне, тогда как хлорангидрид **26b** в этих условиях образует продукт **54b** с хорошим выходом. Авторы полагают, что скорость конкурирующей реакции гидролиза хлорангидрида **26a** больше, чем скорость гидролиза соединения **26b**.

Взаимодействие этилацетоацетата и его гомологов n-C_nH_{2n+1}C(O)CH₂CO₂Et (n = 1–4) с 1-гидроксиадамантаном в пентане в токе газообразного BF₃ приводит к β-кетоэфирам **56a–d**.^{55–58}



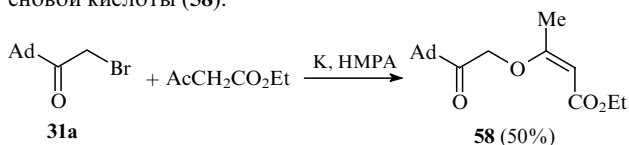
n = 1 (a, 44%),⁵⁵ 2 (b, 34%),⁵⁷ 3 (c, 22%),⁵⁸ 4 (d, 34%).⁵⁸

Авторами работы ⁵⁹ изучено С- и О-алкилирование ацетоуксусного эфира и карбоновых кислот (1-адамантил)бромметилкетонном (**31a**) и 1-(1-адамантил)-3-бромпропан-2-оном (**31b**). Оказалось, что взаимодействие бромметилкетонов **31a,b** с АУЭ в смеси безводных Et₂O и MeOH в присутствии MeONa, а также в безводном Et₂O в присутствии металлического Na приводит к С-алкилированным производным **57a,b** — этиловым эфирам соответствующих адамантилсодержащих дикетокислот.



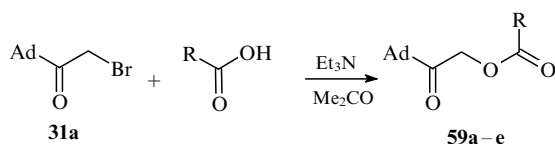
n = 0 (a, 90%), 1 (b, 73%).

В реакции бромметилкетона **31a** с АУЭ в гексаметаполе (гексаметилфосфортриамиде, HMPA) в присутствии металлического калия происходит О-алкилирование с образованием этилового эфира 3-(1-адамантил-2-оксоэтокс)бут-2-еновой кислоты (**58**).



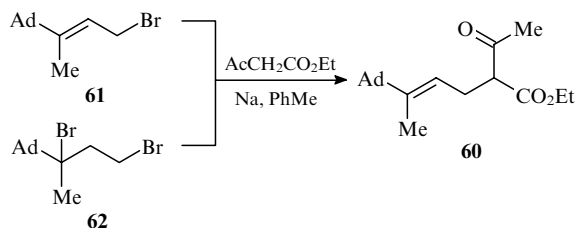
По мнению авторов работы⁵⁹, металлический калий образует с АУЭ хелатоподобный комплекс, в котором ион K^+ координирован атомами кислорода енолят-аниона. Гексаметапол эффективно сольватирует катион K^+ , в то же время енолят-анион остается практически несольватированным, а следовательно, высоконуклеофильным.

О-Алкилирование наблюдали и при взаимодействии бромметилкетона **31a** с муравьиной, уксусной, фуран-2-карбоновой, адамантан-1-карбоновой и 1-адамантилуксусной кислотами.⁵⁹ Продуктами таких реакций являются соединения **59a–e**. Процесс проводили в ацетоне в присутствии 6–9-кратного избытка основания — Et_3N .

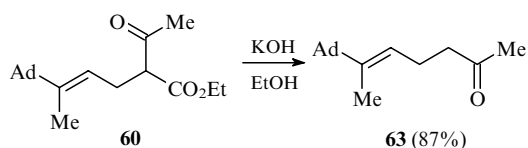


$R = H$ (**a**, 76%), Me (**b**, 98%), $2-Fu$ (**c**, 63%), Ad (**d**, 65%), $AdCH_2$ (**e**, 35%).

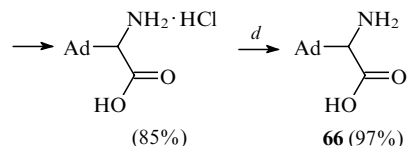
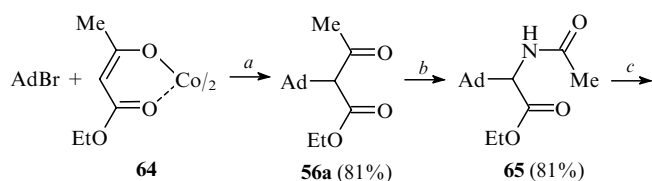
Непредельный кетозфир **60** синтезирован с выходом 60% конденсацией бромида **61** с ацетоуксусным эфиром.⁶⁰ В аналогичных условиях реагирует с АУЭ и 3-(1-адамантил)-1,3-дибромбутан (**62**), но кетозфир **60** получается с меньшим выходом (40%).⁴⁹



Кипячение соединения **60** с КОН в этаноле сопровождается декарбосилированием с образованием непредельного кетона **63**.⁶⁰ На основе кетона **63** были получены некоторые аналоги природных ациклических терпеноидов (например, гераниола и гераниевой кислоты), содержащие адамантановое ядро.



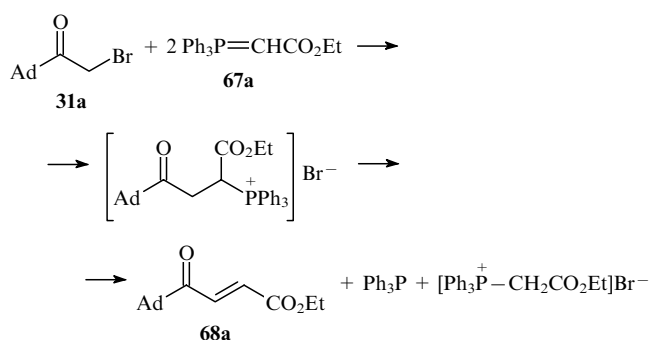
Алкилирование 1-бромадамантаном комплекса кобальта с этилацетоацетатом **64** (см.^{61, 62}) приводит к кетозфиру **56a**,^{63, 64} который в результате перегруппировки Шмидта превращается в аминопроизводное **65**. Гидролиз последнего дает рацемическую аминокислоту — 1-адамантилглицин **66**.⁶⁴



$a - CoCl_2(PPh_3)_2, LaBr_3 \cdot 6 H_2O, CHCl_3, 140^\circ C$;
 $b - NaN_3$ (3 экв.), $MeSO_3H, MeO(CH_2)_2OMe, 20^\circ C$;
 $c - 7M HCl, \Delta$; d — пропиленоксид, $EtOH$.

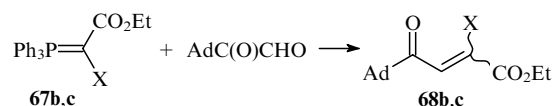
3. Трифенилфосфораны в синтезе непредельных адамантилсодержащих кетозфиров (кислот)

С участием трифенилфосфоранов **67** синтезирован широкий ряд адамантилсодержащих непредельных кетозфиров.^{65–68} Так, (1-адамантил)бромметилкетон (**31a**) реагирует с двумя эквивалентами трифенилфосфорана **67a** с образованием соединения **68a**.

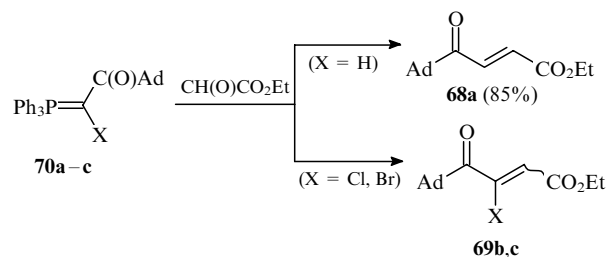


Аналогичным способом получены α - и β -галогенпроизводные **68b,c** и **69b,c** (при $X = H$ **68a** $\equiv$ **69a**) (схема 8). Адамантильный фрагмент может содержаться как в карбонильном компоненте реакции, так и в фосфорановом (соединения **70a–c**).

Схема 8



$X = Cl$ (**b**, 80%), Br (**c**, 72%).

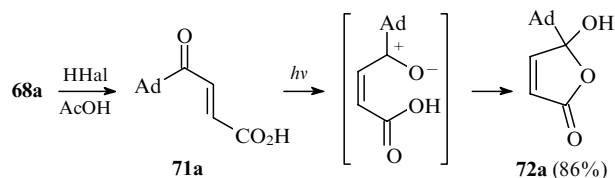


$X = Cl$ (**b**, 70%), Br (**c**, 80%).

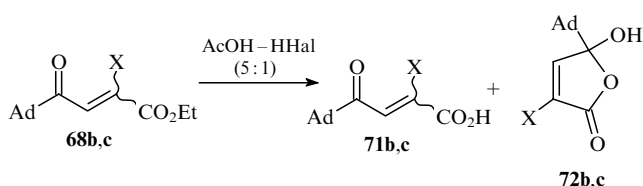
Синтезированные кетозфиры **68** имеют *транс*-конфигурацию сложноэфирной и адамантилкарбонильной групп, если $X = H$ (соединение **68a**). В случаях, когда в α -положении фосфорана находится атом галогена (соединения **67b,c**), образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров.

Сложноэфирная группа в соединении **68a** гидролизуетс до карбоксильной в кислой среде с образованием *транс*-кетокислоты **71a**. При длительном стоянии (30 сут) на свету происходит ее изомеризация в *цис*-форму, внутримолекуляр-

ная циклизация которой приводит к гидрокси- γ -лактону **72a**.⁶⁵

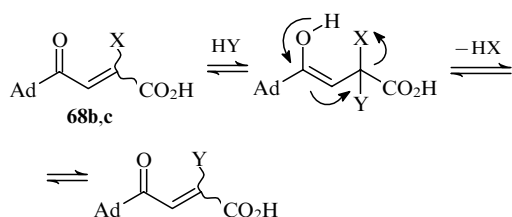


Для осуществления ацидолиза галогенсодержащих кетоэфиров **68b,c** необходимы более жесткие условия.⁶⁸ В результате ацидолиза образуется смесь α -галогенкетокислот **71b,c** и соответствующих гидрокси- γ -лактонов **72b,c** независимо от того, вступает в реакцию чистый *транс*-изомер эфира или смесь *цис*- и *транс*-изомеров. Соотношение продуктов **71** : **72** составляет 1 : 1.4 для X = Cl и 1 : 1.2 для X = Br.



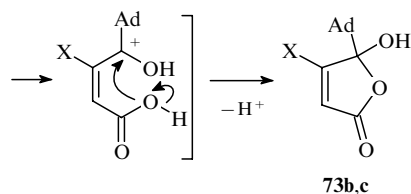
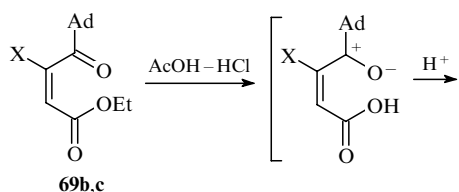
X = Cl (**b**), Br (**c**).

При использовании для ацидолиза кетоэфиров **68b,c** галогеноводородных кислот, атом галогена которых отличается от атома X в эфирах, наблюдается также процесс взаимного обмена атомов галогена.⁶⁸



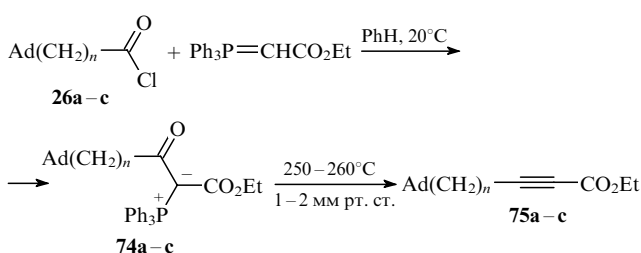
X, Y = Hal; X $\neq$ Y.

Из адамантилсодержащих фосфоранов **70b,c** и этилового эфира глиоксиловой кислоты (см. схему 8)⁶⁷ были получены смеси *цис*- и *транс*-изомеров β -хлор- (**69b**) и β -бромкетоефиров (**69c**) с преимущественным содержанием *транс*-формы (89–94%). Ацидолиз соединений **69b,c** смесью AcOH–HCl (5 : 1) при кипячении приводит к гидрокси- γ -лактону **73b,c**. Сравнивая эти результаты с ацидолизом α -галогенкетоефиров **68**,⁶⁸ можно видеть, что в случае β -галогенпроизводных **69** в аналогичных условиях предпочтительно образуется лактон. Авторы работы⁶⁷ связывают это прежде всего с различным электронным влиянием атома галогена на группы C=O и CO₂H в зависимости от их взаимного расположения.



X = Cl (**b**), Br (**c**).

При взаимодействии хлорангидридов адамантаноил-карбоновых кислот **26a–c** с трифенилфосфоний(этоксикарбонил)метилдом были получены адамантилацилиды **74a–c**. Эти соединения отличаются высокой устойчивостью к гидролизу, но относительно легко подвергаются термоллизу (250–260°C, 1–2 мм рт.ст., 25–30 мин), превращаясь в этиловые эфиры адамантилсодержащих ацетиленкарбоновых кислот **75a–c**.⁶⁹

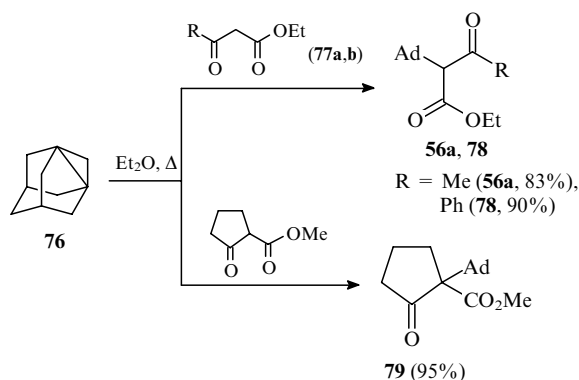


Соединение	n	Выход, %	
		74	75
a	0	87	88
b	1	82	66
c	2	79	82

4. Адамантилсодержащие кетоэфиры (кислоты) с карбо- и гетероциклическими фрагментами в молекулах

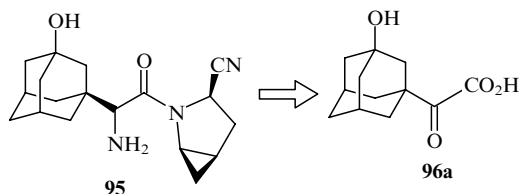
К настоящему времени известны адамантилкетоефиры и -кислоты, содержащие в качестве заместителей различные карбо- (циклопентан) и гетероциклы (тиофен, пиррол, пирразол, пиразолин, имидазол и изоксазол).

Недавно в качестве исходного соединения для синтеза адамантилсодержащих кетоэфиров был использован дегидроадамантан (**76**).⁷⁰ Наряду с ацетоуксусным эфиром (**77a**) и его фенильным аналогом **77b** в реакцию с соединением **76** вводили и метил-2-оксоциклопентанкарбоксилат. Процессы проводили в кипящем диэтиловом эфире в атмосфере сухого азота, очищенного от кислорода. В результате этих превращений с высокими выходами были получены соответствующие кетоэфиры **56a**, **78** и **79**.

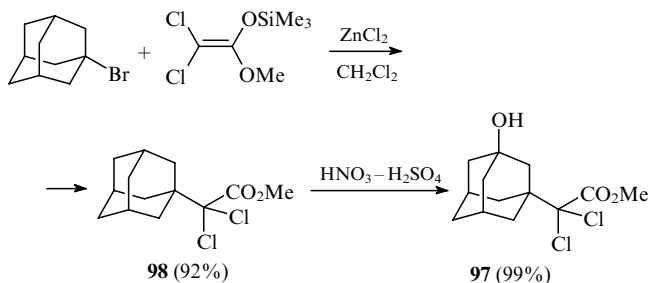


5. Другие способы получения адамантилсодержащих кетозэфиров (кислот)

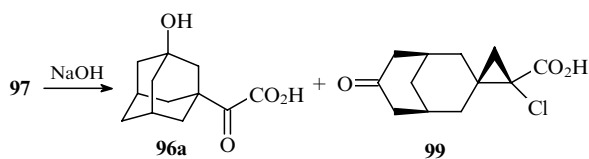
В процессе разработки достаточно простых, дешевых и эффективных методов синтеза саксаглиптина (**95**) — сильного долгодействующего препарата для лечения сахарного диабета 2-го типа — встал вопрос об удобном способе получения адамантильной составляющей — α -кетокислоты **96a**.



Авторами статьи⁷⁵ с этой целью из 1-бромадамантана был синтезирован адамантанол **97** через стадию образования дихлорпроизводного **98**.



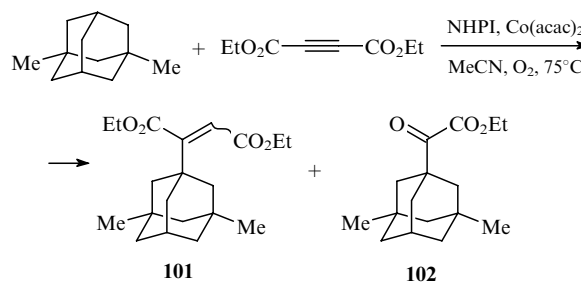
Последующий гидролиз соединения **97** проводили в различных условиях: под действием NaOH в водном ТГФ или MeOH, варьировали концентрацию NaOH и температуру реакции. Оказалось, что обработка дихлорида **97** 1.35 экв. NaOH в водном ТГФ при комнатной температуре приводит исключительно к кетокислоте **96a**, в то время как в других условиях в процессе гидролиза происходит неизвестная ранее 1,4-гомофрагментация и в качестве побочного продукта получается спироциклическое соединение **99**.



Изучение кинетики процесса позволило авторам предложить механизм реакции (схема 10), включающий образование

в качестве интермедиата α -лактона **100**, который превращается как в целевой продукт (**96a**), так и в побочный (**99**).

В 2006 г. при исследовании радикального присоединения 1,3-диметиладамантана к диэтиловому эфиру ацетилендикарбоновой кислоты (DEAD) в присутствии *N*-гидроксифталимида (NHPI) и ацетилацетоната кобальта неожиданно было обнаружено,⁷⁶ что наряду с нормальными продуктами реакции — *цис*- и *транс*-изомерными эфирами **101** — образуется α -кетозфир **102**.



Соотношение продуктов зависит от условий реакции, особенно от концентрации кислорода в реакционной смеси. При проведении процесса в атмосфере кислорода кетозфир **102** образуется практически селективно, и его выход достигает 45%. На основании полученных данных авторы работы⁷⁶ предложили механизм процесса, изображенный на схеме 11.

IV. Свойства кетозэфиров (кислот) ряда адамантана

В разделах II и III настоящего обзора основной акцент был сделан на способах синтеза кетозэфиров (кислот) ряда адамантана, хотя в них представлены и некоторые реакции полученных продуктов. Как показывает анализ литературных данных, изучение свойств таких соединений проводилось по трем основным направлениям, включающим: 1) процессы восстановления (в том числе селективного) групп C=O и CO₂R; 2) реакции декарбосилирования и 3) синтез на их основе разнообразных производных адамантана, в том числе гетероциклических. Результаты работ по первым двум направлениям частично приведены в разделах II и III, что соответствовало логике изложения представленного материала. В данном разделе основное внимание сконцентрировано на перспективах использования кетозэфиров и кислот ряда адамантана в синтезе производных адамантана различных типов.

Схема 10

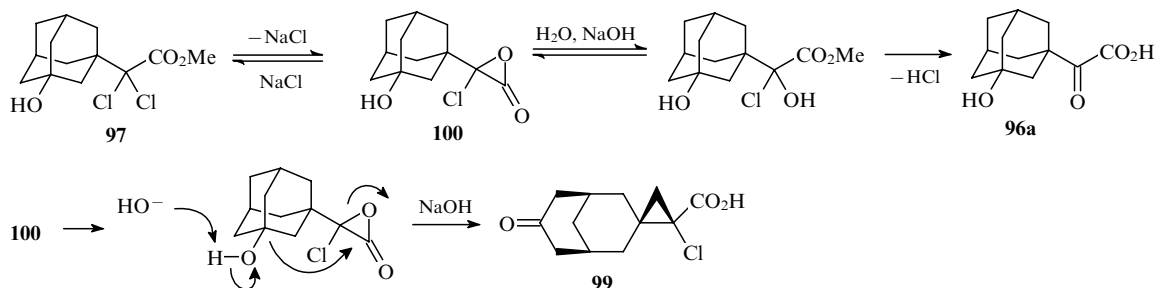
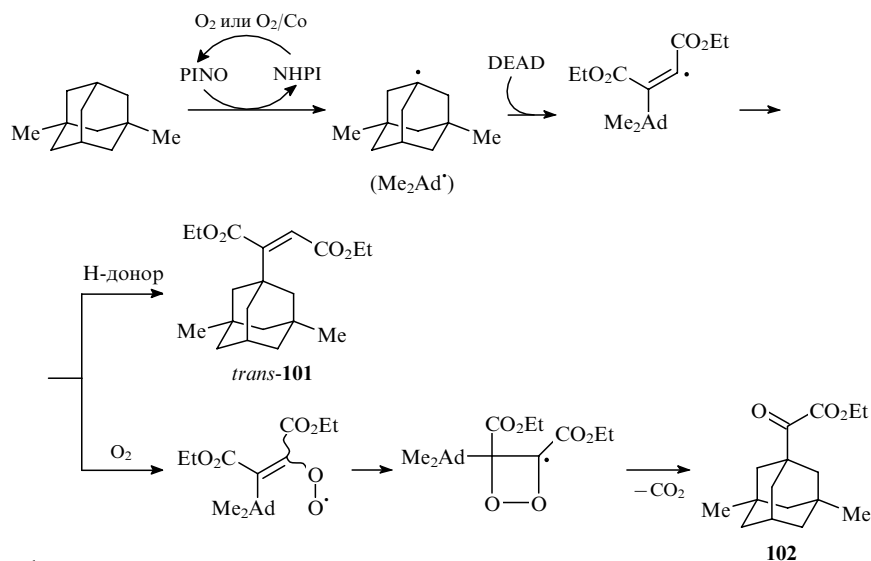


Схема 11



PINO — радикал *N*-оксилфталимид.

1. Реакции оксоадамантанкарбоновых кислот и их эфиров

Примеры получения разнообразных 1,2-дизамещенных адамантанов на основе монокетокислоты **10b** представлены на схеме 12.³⁵ Авторы синтезировали большое число новых производных и методом спектроскопии ЯМР 1H исследовали влияние заместителей в полученных соединениях на химические сдвиги геминальных α -CH-протонов.

С целью определения констант диссоциации были получены 2-замещенные адамантан-1-карбоновые кислоты (схема 13).⁷⁷ В качестве исходного соединения также была взята кетокислота **10b**.

Среди представленных на схеме 13 реакций заслуживают внимания два превращения: 1) при обработке кетокислоты **10b** пентахлоридом фосфора, взятым в количестве меньше эквивалентного, наряду с соответствующей дихлорзамещенной кислотой **103** образуется ее ангидрид **104**; 2) при взаимодействии кетокислоты **10b** с гидроксиламином вместо ожидаемого оксима **105** с высоким выходом получен изоксалин-5-он **106**.

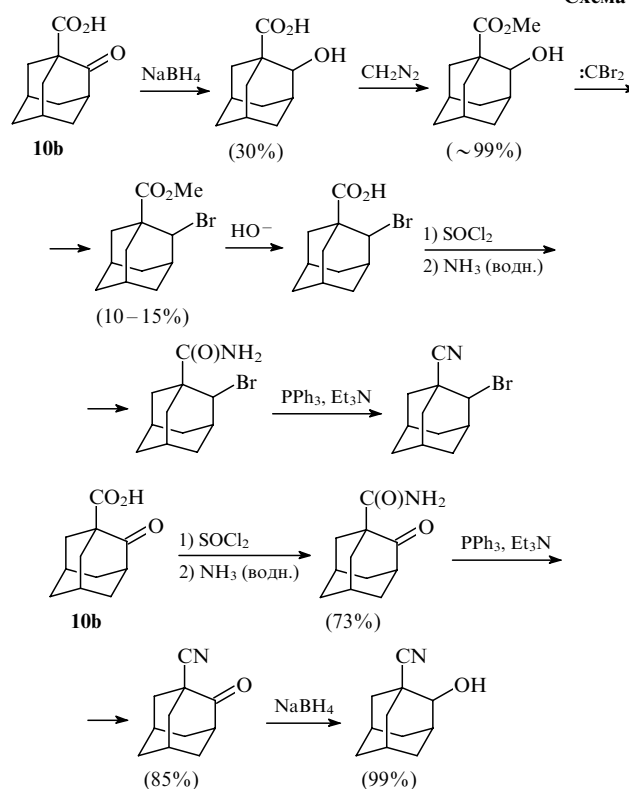
Для двенадцати 2-замещенных адамантан-1-карбоновых кислот (в том числе для соединения **10b**) потенциометрическим методом были определены константы диссоциации в 50%-ном водном этаноле. Значения pK_a этих кислот удовлетворительно коррелируют с индукционными константами заместителей (σ_I), что подтверждает индукционный характер их влияния. Установлено, что передача индукционного эффекта заместителей на реакционный центр осуществляется по σ -связям. Для кетокислоты **10b** при 25°C найдены следующие значения pK_a в зависимости от концентрации EtOH:

Концентрация EtOH, %	50	40	30	20	10
pK_a	5.83	5.44	5.11	4.77	4.42

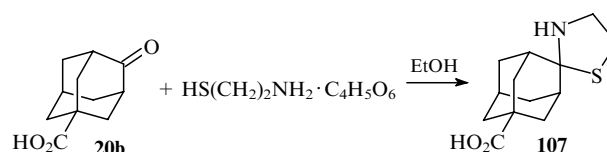
Рассчитанное значение σ_I для кетогруппы равно 0.64.⁷⁷

В условиях реакции Лейкарта из 4-оксоадамантан-1-карбоновой кислоты (**20b**) и гидротартрата тиоэтанолamina в этаноле был синтезирован 1-карбок시아дамантан-4-спиро(2'-тиазолидин) **107**.⁷⁸ Проведенные биологические испытания

Схема 12

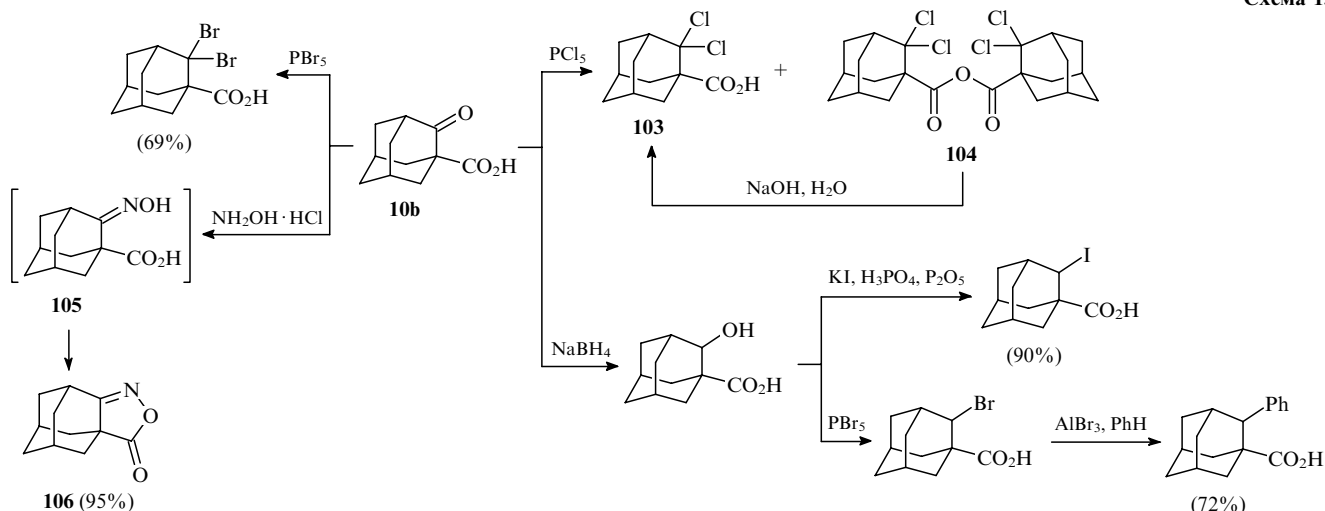


выявили радиопротекторную активность тиазолидина **107** и его противовирусное действие в отношении вирусов гриппа А/Бангкок/1/79 ($ED_{50} = 125 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$).

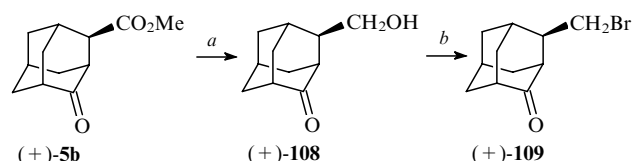


В работе¹⁹ описано трехстадийное превращение кетоэфира (+)-**5b**, включающее кетализацию (для защиты

Схема 13



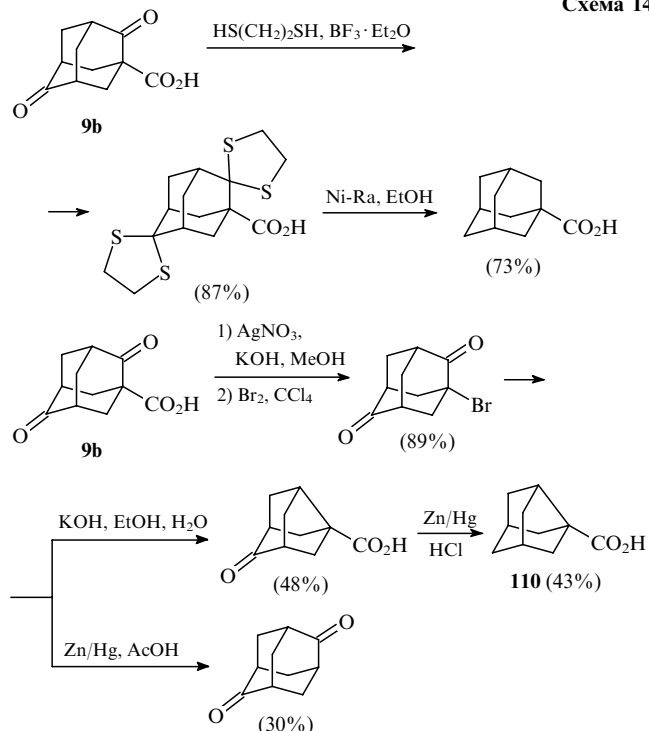
группы $\text{C}=\text{O}$), восстановление группы CO_2Me до CH_2OH алюмогидридом лития и гидролиз (снятие защиты). В результате образуется 2-гидроксиметиладамантан-4-он ((+)-108), который превращают в бромид (+)-109. На основе синтезированных 2-R-адамantan-4-онов 108, 109 получены разнообразные (в том числе спироциклические) производные адамантана.



a — 1) LiAlH_4 , 2) H_2O ; b — Br_2 , PPh_3 , DMF.

Некоторые реакции диоксоадамantanкарбоновой кислоты 9b, содержащей группу CO_2H в положении 1, представ-

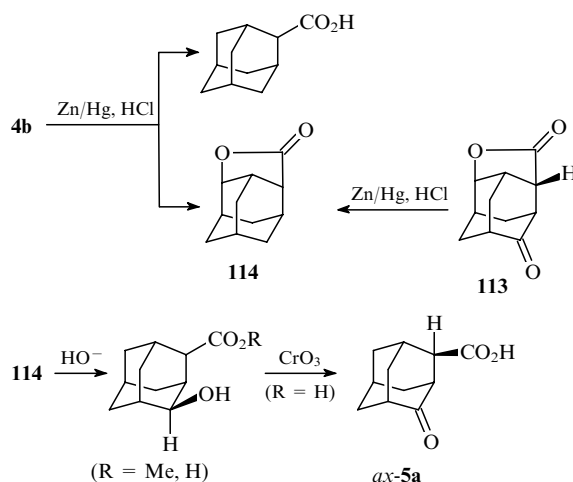
Схема 14



лены на схеме 14.²⁶ Среди них следует отметить превращение кетокислоты 9b в соединение со структурой норадамantan — норадамantan-1-карбоновую кислоту (110). Последняя образуется в результате бромирования серебряной соли исходной кислоты, последующей обработки KOH в смеси $\text{EtOH} - \text{H}_2\text{O}$ (реакция Фаворского) и восстановления амальгамой цинка.

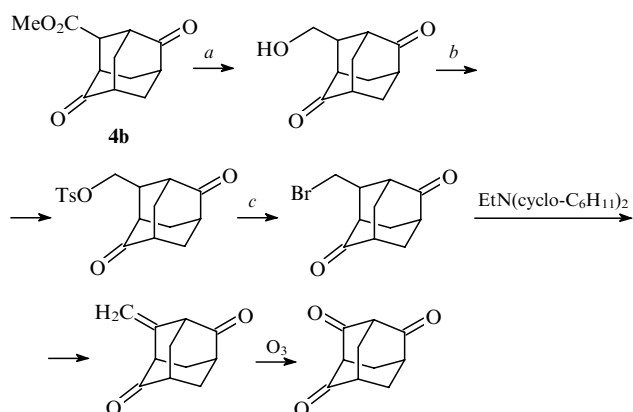
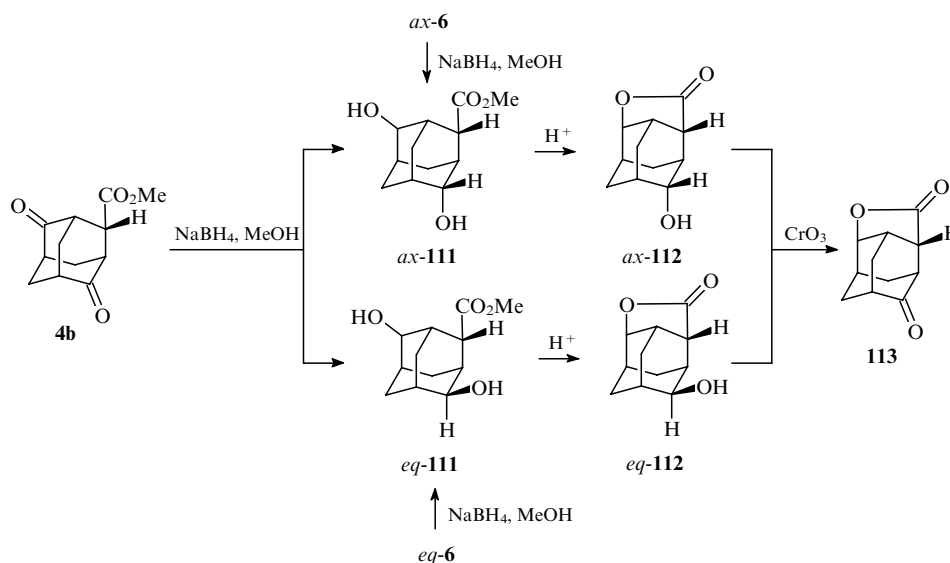
Восстановление гидроксикетозэфиров 6 NaBH_4 в метаноле приводит к дигидроксизефирам 111, которые могут быть получены непосредственно из дикетозефира 4b. Оба стереоизомера дигидроксизефира ($\alpha\alpha$ -111 и eq -111) через стадию образования соответствующих дигидроксикислот были превращены сначала в гидроксилантоны 112, а затем окислены по Джонсу⁷⁹ до кетолантона 113 (схема 15).^{24, 25}

Соединение 113 восстанавливается амальгамой цинка в HCl до производного адамантана 114. Последний (в смеси с адамантан-2-карбоновой кислотой) образуется в аналогичных условиях и из дикетозефира 4b. Отметим использование кетолантона 114 для получения стереоизомера 4-оксоадамantan-2-карбоновой кислоты ($\alpha\alpha$ -5a).²⁵



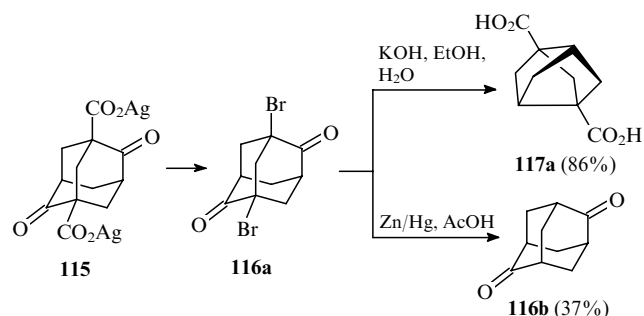
С помощью последовательности реакций, затрагивающих сложноэфирную группу и соответствующий заместитель в положении 2, из дикетозефира 4b был синтезирован адамантан-2,4,6-трион.³¹

Схема 15



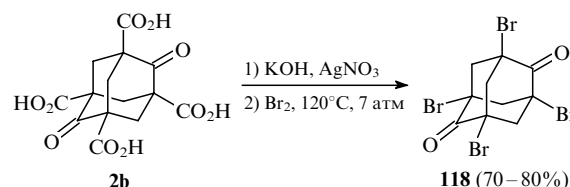
a — 1) H_2SO_4 , EtOH ; 2) LiAlH_4 , Et_2O ; b — 1) HCl , H_2O ; 2) TsOH , Py ; c — LiBr , Me_2CO .

В 1964 г. на примере серебряной соли 2,6-диоксоадамантан-1,5-дикарбоновой кислоты **115** впервые были опубликованы⁸⁰ данные о превращении адамантановой системы в трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октановую. Оказалось, что соединение **115** при обработке бромом дает дибромид **116a**, который медленно перегруппировывается в трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,3-дикарбоновую кислоту **117a**. Восстановление дибромидкетона **116a** амальгамой цинка в уксусной кислоте приводит к diketону **116b**.



Из тетракарбоновой кислоты **2b**, содержащей две группы $\text{C}=\text{O}$ в адамантановом ядре, был получен diketотетрабромид **118**, который далее использовали для синтеза раз-

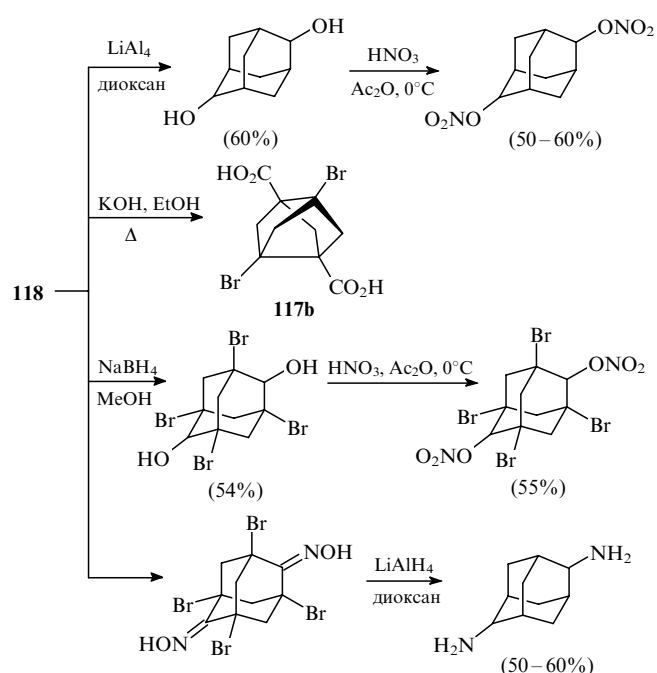
личных полифункциональных производных адамантана (схема 16).⁸¹



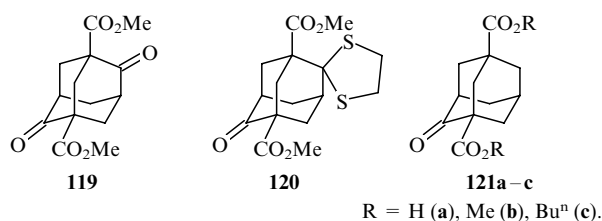
Среди представленных реакций обращает на себя внимание легкость превращения тетрабромид **118** в условиях щелочного гидролиза в дибромид **117b**.

На примере α - и β -кетозэфиров и кислот адамантанового ряда, обладающих жесткой системой с фиксированными в конформации «кресло» циклогексановыми фрагментами,

Схема 16



было изучено^{25,82,83} влияние карбоксильных и алкоксикарбонильных групп на величины углов оптического вращения и спектры кругового дихроизма (КД) этих соединений. Согласно основному постулату правила октантов, экваториальные заместители, смежные с группой C=O в оптически активном производном циклогексанона, не оказывают значительного влияния на эффект Коттона.⁸⁴ Однако точные измерения показали,⁸⁵ что заместители в α -положении (например, метильные группы) могут влиять на вращение, поскольку они находятся очень близко, но не точно в горизонтальной плоскости карбонильного хромофора. Для изучения этого явления были использованы производные адамантана, например оптически чистые α -замещенные адамантоны **119**–**121**, синтез которых описан в работе⁸².



В 1967–68 гг. было проведено аналогичное исследование с использованием β -замещенных адамантонов.^{25,83}

Рацемическую кислоту **121a** разделяли на оптические антиподы с помощью фракционной кристаллизации солей с дегидроабетиламином.⁸⁶ Были получены соединения (–)-**121a** (молекулярная эллиптичность $[\theta]_{293} = +248 \pm 15$ при концентрации 0.144 в 2%-ном водном растворе NaOH) и (+)-**121a** ($[\theta]_{293} = -128 \pm 12$ при концентрации 0.101 в 2%-ном водном растворе NaOH). Кислоту (–)-**121a** реакцией с диазометаном или диазобутаном в метаноле при 0°C превращали в соответствующие оптически активные кетоэфиры (–)-**121b** или (–)-**121c**.

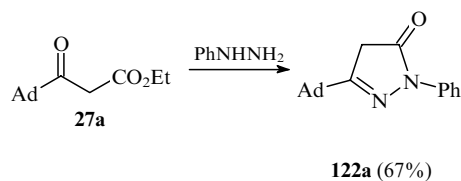
В работе⁸² была изучена дисперсия оптического вращения и измерены спектры КД соединений **121a–c**. Полученные данные, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что экваториальные алкоксикарбонильные или карбоксильные группы оказывают очень небольшое влияние на вращение, что согласуется с предложенным ранее основным правилом октантов.⁸⁴

Измерены спектры КД для 39 β -замещенных адамантонов в различных растворителях.⁸³ Установлено, что при наличии в β -положении аксиального заместителя, в том числе группы CO₂Me (например, соединение **5b**), наблюдаемый знак эффекта Коттона противоположен знаку, требуемому в соответствии с правилом октантов.

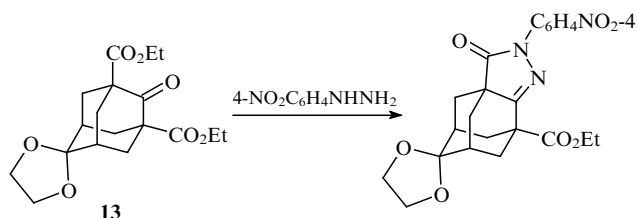
2. Кетоэфиры (кислоты) ряда адамантана в синтезе производных адамантана, включающих гетероциклические фрагменты

К настоящему времени в литературе имеются данные о синтезе производных адамантана, включающих фрагменты 4–6-членных гетероциклов с одним, двумя и тремя (одинаковыми и разными) гетероатомами, а также гетероциклов, содержащих один или несколько адамантильных заместителей. Исходными соединениями практически всегда служили адамантилсодержащие кетоэфиры (кислоты) с группами C=O и CO₂R в боковой цепи.

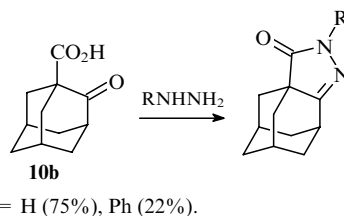
Адамантилпиразолон **122a** впервые был получен Штеттером³⁸ в 1960 г. взаимодействием этилового эфира адамантанолуксусной кислоты **27a** с фенилгидразином.



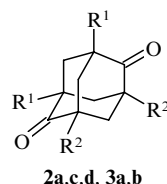
В 1967 г. Штеттер и Томас²⁷ ввели в реакцию с *n*-нитрофенилгидразином монокеталь **13**, в результате за счет процесса внутримолекулярной циклизации образовался пиразолиноновый фрагмент.



Аналогичное превращение позже было осуществлено и с участием 2-оксаадамантан-1-карбоновой кислоты (**10b**).⁸⁷



В синтезе гидразонов и пиразолинонов адамантанового ряда были использованы также производные адамантан-2,6-диона с двумя и четырьмя группами CO₂H (**3b**, **2c**), их эфиры (**3a**, **2a**) и калиевая соль тетракарбоновой кислоты **2d**.⁸⁷



R¹ = CO₂Me; R² = H (**3a**), CO₂Me (**2a**); R¹ = CO₂H, R² = H (**3b**), CO₂H (**2c**); R¹ = R² = CO₂K (**2d**).

В результате взаимодействия указанных соединений с гидразином и его фенил- и 2,4-динитрофенилпроизводными были получены соответствующие гидразоны **123a–d**

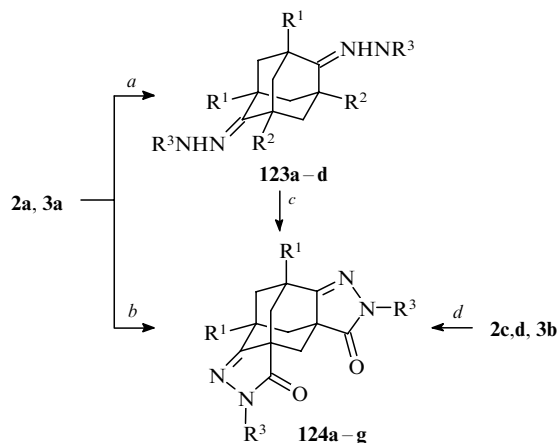


Таблица 1. Синтез соединений **123**, **124**.

Продукт	Исходное соединение	R ¹	R ²	R ³	Путь	Условия реакции	Выход, %
123a	2a	CO ₂ Me	CO ₂ Me	Ph	<i>a</i>	PhNHNH ₂ , 20°C, 24 ч	77
123b	3a	H	C(O)NHNH ₂ (см. ^a)	H	<i>a</i>	NH ₂ NH ₂ , MeOH, 20°C, 24 ч	22
123c	3a	H	CO ₂ Me	Ph	<i>a</i>	PhNHNH ₂ , 20°C, 24 ч	85
123d	3a	H	CO ₂ Me	2,4-(O ₂ N) ₂ C ₆ H ₄	<i>a</i>	2,4-(O ₂ N) ₂ C ₆ H ₄ NHNH ₂ , 15%-ная H ₂ SO ₄ , 20°C, 24 ч	90
124a	2a	C(O)NHNH ₂ (см. ^a)	—	H	<i>b</i>	NH ₂ NH ₂ , MeOH, 20°C, 24 ч	60
124b	2a	CO ₂ Me	—	Ph	<i>b</i>	PhNHNH ₂ , AcOH, диоксан, H ₂ O, 20°C, 24 ч	80
124c	2a	CO ₂ Me	—	2,4-(O ₂ N) ₂ C ₆ H ₄	<i>b</i>	2,4-(O ₂ N) ₂ C ₆ H ₄ NHNH ₂ , 15%-ная H ₂ SO ₄ , 20°C, 24 ч	74
124d	123b	H	—	H	<i>c</i>	KOH, диэтиленгликоль, 180–200°C, 6 ч	93
	3b	H	—	H	<i>d</i>	NH ₂ NH ₂ , KOH, диэтиленгликоль, 120–140°C, 4 ч	90
124e	123c	H	—	Ph	<i>c</i>	KOH, диэтиленгликоль, 180–200°C, 6 ч	43
124f	123d	H	—	2,4-(O ₂ N) ₂ C ₆ H ₄	<i>c</i>	KOH, диэтиленгликоль, 180–200°C, 6 ч	33
124g	2c или 2d	CO ₂ H	—	Ph	<i>d</i>	NH ₂ NH ₂ , KOH, диэтиленгликоль, 120–140°C, 4 ч	73

^a В исходном соединении CO₂H.

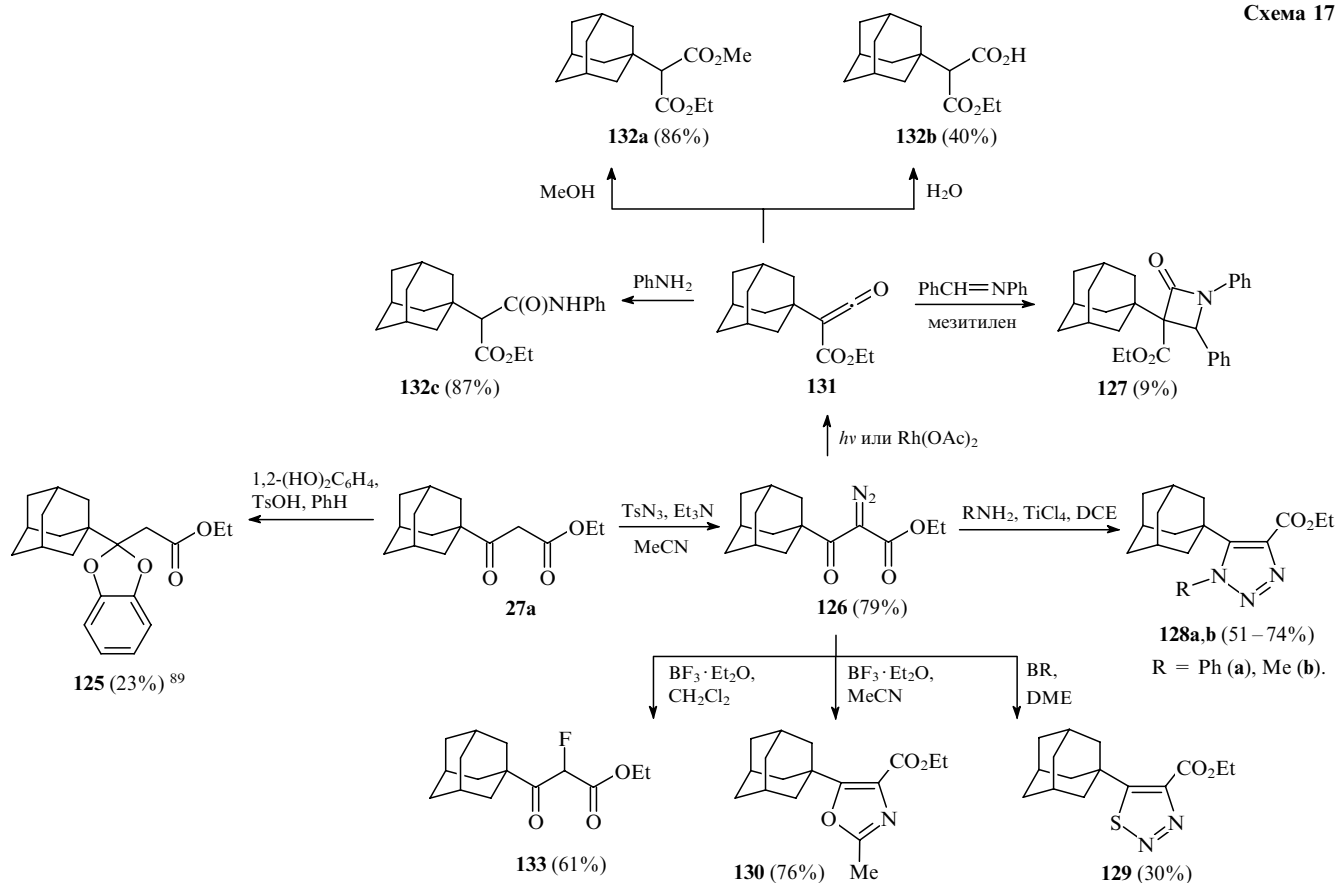
и продукты их внутримолекулярной циклизации — пиразолины **124a–i** (табл. 1).

На схеме 17 представлены способы получения из кето-эфира **27a** бензодиоксолана **125** и этил-3-(1-адамантил)-2-диазо-3-оксoproпаноата (**126**).^{88,89} Показаны также возможности использования последнего для синтеза адамантильных

производных самых разнообразных типов, в том числе содержащих гетероциклические фрагменты (**127–130**).⁸⁸

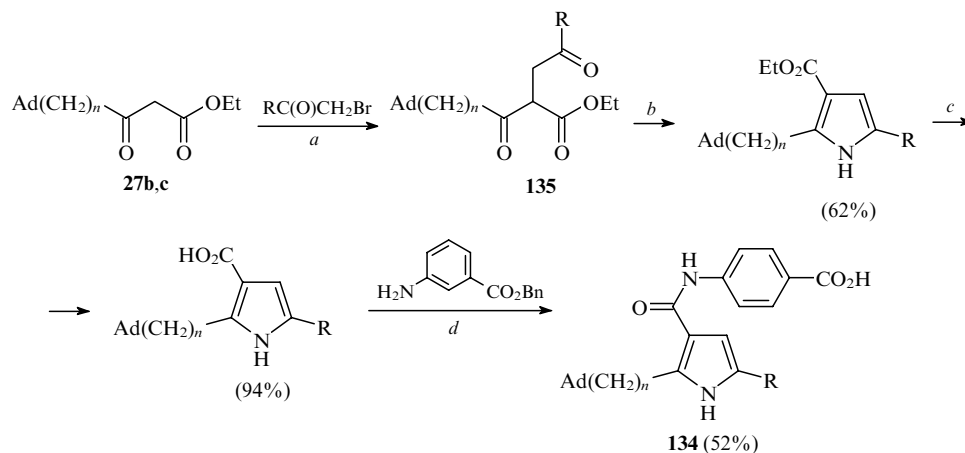
В результате фотохимической реакции диазопроизводное **126** легко превращается в достаточно устойчивый кетен **131**, из которого были получены производные адамантилмалоновой кислоты **132a–c**. Взаимодействие кетена **131** с бензил-

Схема 17



BR (реагент Белло) — 2,4-бис(4-феноксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид; DCE — 1,2-дихлорэтан.

Схема 18



$n = 1$ (b), 2 (c); $R = \text{Ph}$, 2-MeC₆H₄; a — K₂CO₃, NaI, Me₂CO; b — NH₄OAc, AcOH; c — NaOH, EtOH – H₂O; d — 1) SOCl₂, DMF, CH₂Cl₂; 2) Pd/C, H₂, THF – MeOH.

иденанилином в мезитиле приводит к β-лактаму **127** в результате [2 + 2]-циклоприсоединения.

Из диазопроизводного **126** легко формируются адамантилзамещенные гетероциклы. Так, при его взаимодействии с анилином или с метиламином в дихлорэтано в присутствии TiCl₄ образуются триазолы **128a,b**, в результате реакции с реагентом Белло в диметоксиэтано — тиадиазол **129**, с ацетонитрилом в присутствии BF₃·Et₂O — оксазол **130**. Заслуживает внимания фторирование диазопроизводного **126** эфиром трифторида бора в CH₂Cl₂, в результате которого получен α-фторкетозфир **133**. Практически все превращения характеризуются умеренными или хорошими выходами продуктов.

В синтезе тризамещенных 2-(1-адамантилалкил)пирролов **134** были использованы этиловые эфиры адамантилсодержащих монокетокислот (**27b,c**) (схема 18, в скобках приведены выходы для соединений с $R = \text{Ph}$, $n = 2$).^{90,91} Сначала из них алкилированием галогенкетонами получали эфиры дикетокислот **135**, которые затем циклизовали в соответствующие производные пиррола.

Подобная методология была применена для синтеза имидазолов **136a,b** (схема 19, приведены выходы для соединений с $R = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$). Трикарбонильное соединение **137** получали из адамантилпропионовой кислоты через стадию образования соответствующего кетопосфорана.⁹⁰

Авторы работы⁹⁰ синтезировали более 30 адамантилсодержащих имидазолов общей формулы **136**, где R¹ — адамантилсодержащий фрагмент (1-адамантил, 1-адамантилметил, 1-адамантилокси); R² — арил, алкил, циклоалкил, бицикло[2.2.1]октил; X — карбоксильная, сложноэфирная, метильная или метиламинная группа; Y = H, Me, F, NMe₂, OMe.

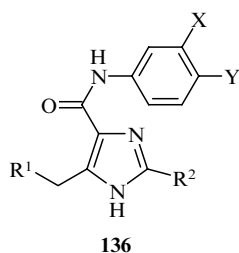
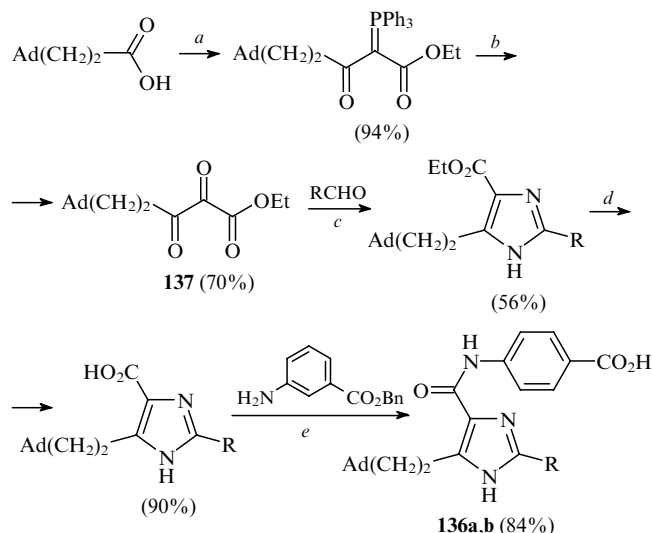


Схема 19



$R = \text{Ph}$ (a), 2-MeC₆H₄ (b);

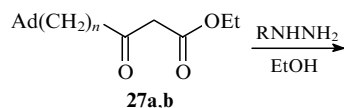
a — Ph₃P=CHCO₂Et, DMAP, EDC; b — Oxone, THF – H₂O;

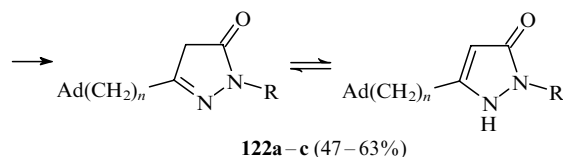
c — NH₄OAc, AcOH; d — NaOH, EtOH – H₂O;

e — 1) EDC, HOBT, DMF; 2) Pd/C, H₂, THF – MeOH; Oxone — пероксимоносulfат калия, HOBT — 1-гидроксibenзотриазол.

Эти соединения исследовали в качестве orally активных антагонистов холецистокинина-2 (CCK₂).⁹⁰

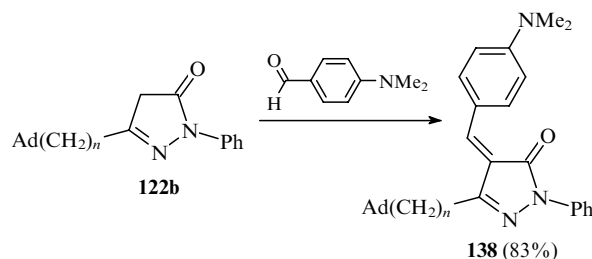
Достаточно подробно изучено взаимодействие эфиров адамантилмоно- и -дикетокислот **27a,b** и **56a** с гидразином и фенилгидразином.^{38,39,63,92} Оказалось, что монокетозфир **27a,b** образуют в результате таких реакций пиразолонны **122a–c**.^{38,39,92}



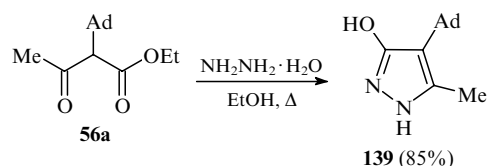


R = Ph: $n = 0$ (**a**), **1** (**b**); R = H, $n = 0$ (**c**).

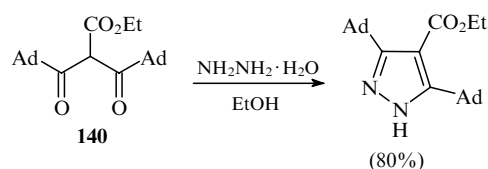
На основе соединения **122b** был получен внутрииноидный краситель **138**.³⁹



Монокетозфир **56a** реагирует с гидразингидратом в этаноле, с высоким выходом образуя 4-(1-адамантил)-3(5)-гидроксигидрокси-5(3)-метил-1*H*-пиразол (**139**).⁶³



В процессе циклизации дикетозфира **140** с гидразингидратом участвуют обе группы C=O, что приводит к единственному продукту реакции, содержащему два адамантовых фрагмента.⁹²



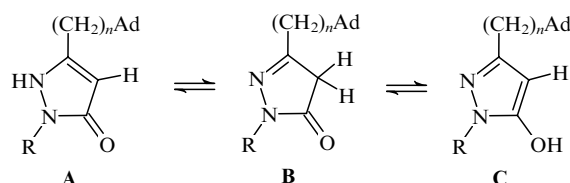
Несимметричные дикетозфиры **141a,b** при взаимодействии как с гидразингидратом, так и с фенилгидразином

образуют смеси продуктов — соответствующих гидразидов **142** и пиразолинов **122**, **143** (схема 20).⁹²

В реакции дикетозфира **141a** с гидразингидратом соотношение продуктов реакции **142a**: (**143** + **122a**) составило 2:3, в то время как в случае фенилгидразина с выходом 74% был выделен только гидразид **142a**. В результате реакций дикетозфира **141b** с гидразингидратом и с фенилгидразином получили пиразолины **122b** (R = H, Ph) с выходами 39 и 27% соответственно.

Приведенные выше результаты авторы интерпретируют следующим образом. Квантово-химический расчет зарядов на атомах углерода карбонильных групп для соединений **141a,b** показывает, что в случае кетозфира **141a** они одинаковы (0.26), а в производном **141b** различны (0.27 на атоме С ацетильной группы и 0.22 — на атоме С адамантилсодержащей группы). Отсюда следует преимущественная атака нуклеофила по тому или иному направлению.

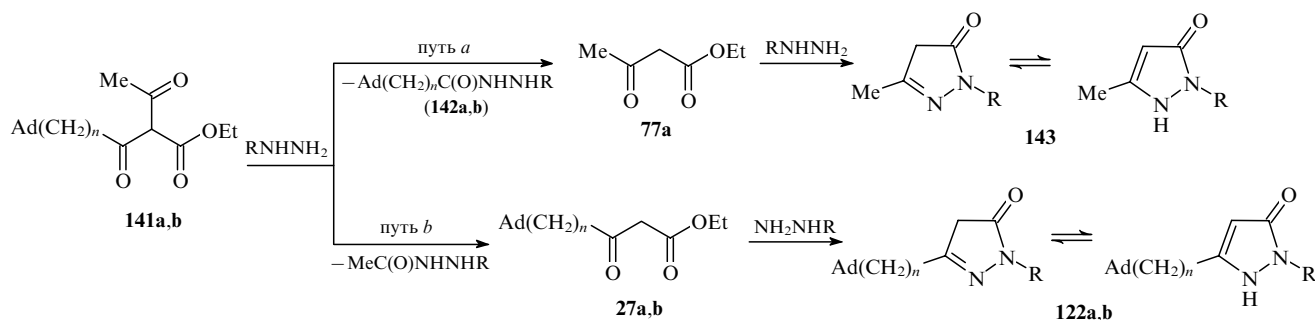
На основании данных спектроскопии ЯМР ¹H было установлено, что из трех возможных таутомernih форм (А–С) пиразолонов **122** в твердом состоянии и в полярных растворителях преимущественно реализуется форма А, в неполярных растворителях — форма В.



Взаимодействием этилового эфира адамантилоксипропионовой кислоты **27a** с мочевиной, тиомочевиной, гуанидином и ацетамидом были получены 6-(1-адамантил)пиримидины **144a,b**, **145a,b**, превращенные затем в соответствующие бром-, тио- и тиоалкилпроизводные (схема 21).^{93,94}

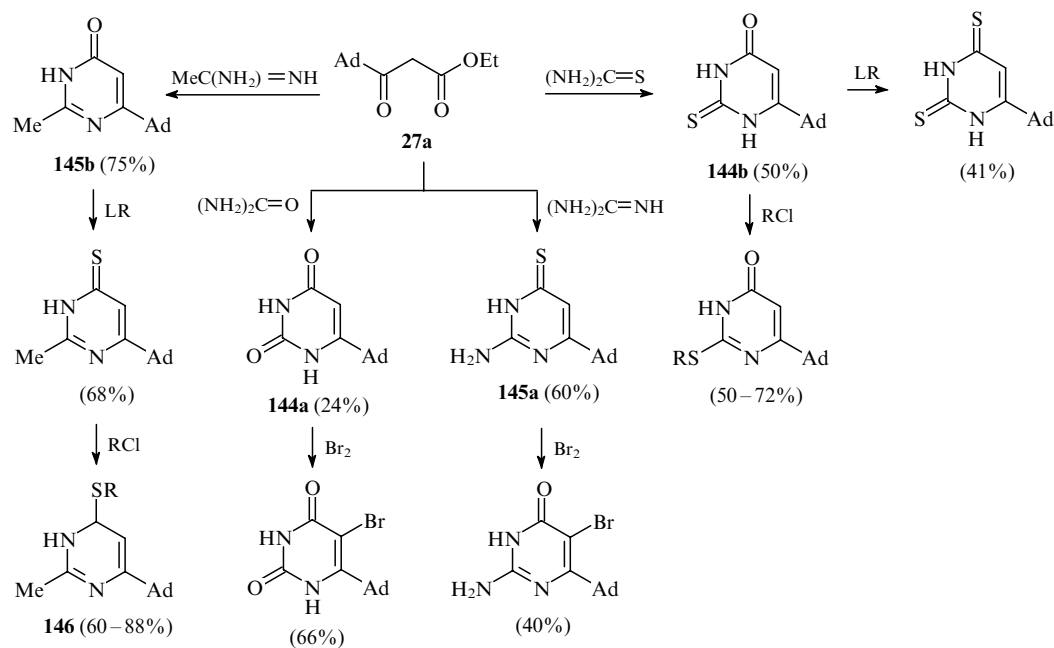
Изучено⁹³ биологическое действие всех синтезированных соединений, в том числе антибактериальная, противогрибковая, противоопухолевая и анти-ВИЧ-активность. Значительную противоопухолевую активность (особенно в отношении лейкемии U-937) проявило соединение **146** (R = CH₂CH₂NMe₂), которое к тому же оказалось и наиболее сильным антибактериальным агентом. В табл. 2 приведены результаты испытаний этого соединения на ряде опухолевых клеточных линий (ID₈₀ — концентрация, при которой рост клеток ингибируется на 80%).

Схема 20



R = H, Ph; $n = 0$ (**a**), **1** (**b**).

Схема 21



R = 4-O₂NC₆H₄CH₂, 2-O₂NC₆H₄CH₂, Me₂NCH₂CH₂;

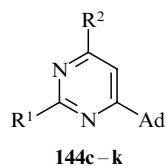
LR (реагент Лавессона) — 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид.

Таблица 2. Ингибирование соединением **146** (R = CH₂CH₂NMe₂) роста опухолевых клеток.⁹³

Клеточные линии	ID ₅₀ , мг · мл ⁻¹ (мкмоль · л ⁻¹)	Клеточные линии	ID ₅₀ , мг · мл ⁻¹ (мкмоль · л ⁻¹)
BALL	17.3 (52.3)	LOK-1	7.0 (21.2)
CEM	17.5 (52.8)	KG-1	18.4 (57.1)
Daudi	20.0 (60.4)	U-937	4.8 (14.5)
HL-60	16.4 (49.5)		

Из адамантилтиоурацила **144b** серией стандартных превращений были получены различные адамантилсодержащие производные **144c–k** (табл. 3).⁹³

Проведенные авторами работы⁹³ первичные испытания *in vitro* выявили заметно выраженную активность соединений **144c,e,g,h** в отношении вируса герпеса Купка.



6-(1-Адамантил)-3-аллил-2-тиоурацил (**147**) синтезирован из кетоэфира **27a** и аллилтиомочевин.^{95–97} Циклизация протекает при нагревании реагентов в этаноле в присутствии этилата натрия.

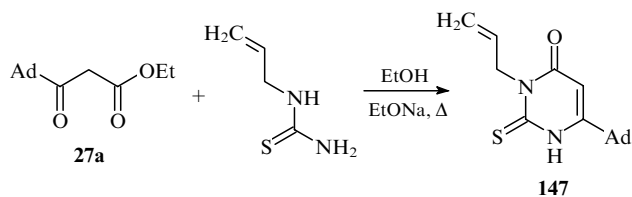
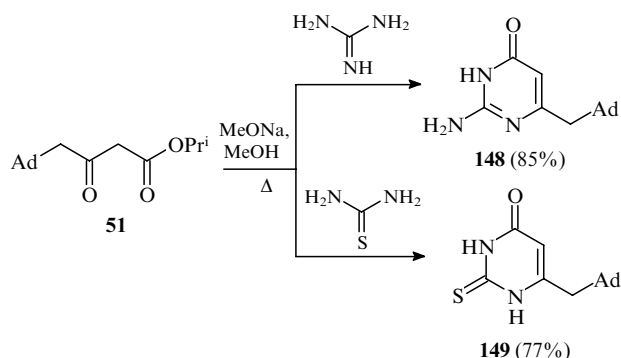


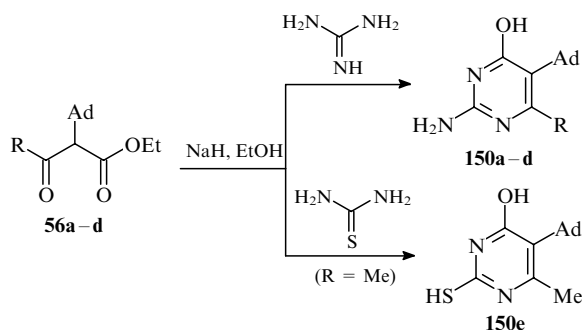
Таблица 3. Синтез адамантилсодержащих аналогов урацила **144c–k**.⁹³

Исходное соединение	Продукт	R ¹	R ²	Условия реакции	Выход, %
144b	144c	SCH ₂ CO ₂ H	OH	ClCH ₂ CO ₂ Na, Δ	75
	144d	OH	OH	H ₂ O ₂ , 45°C	70
	144e	SH	SH	P ₂ S ₅ , тетралин, 185–195°C	48
	144f	SMe	OH	MeI, EtOH, NaOH, 60°C	80
144e	144g	SH	NH ₂	NH ₄ OH, автоклав, 110°C	61
144f	144h	NH ₂	OH	NH ₄ OH, автоклав, 160°C	43
144g	144i	SCH ₂ CO ₂ H	NH ₂	AcONa, NaOH, Δ	85
144i	144j	NH ₂	NH ₂	NH ₄ OH, автоклав, 160°C	42.5
	144k	OH	NH ₂	Конц. HCl, Δ	65

Аналогичным путем из адамантилоксобутаноата **51** и гуанидина или тиомочевины получены 6-(1-адамантил)-метилзамещенные пирииминоны **148** и **149**.⁵²

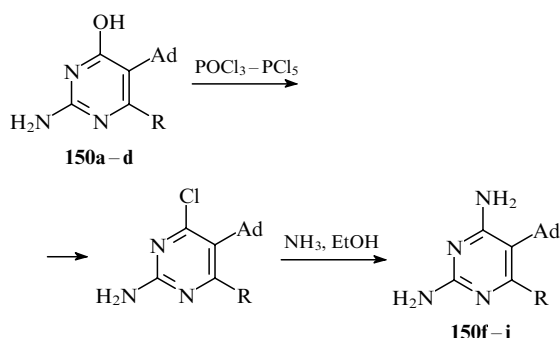


При взаимодействии β-кетозэфиров **56a–d** с гуанидином образуются 5-(1-адамантил)-6-алкил-2-амино-4-гидроксипириимины **150a–d**; реакция кетозэфира **56a** с тиомочевинной приводит к 5-(1-адамантил)-4-гидроксипирииминон-2-меркаптопирииминон **150e**.^{55–58}



R = Me (**a**, 55%),⁵⁵ Et (**b**, 41%),⁵⁷ Prⁿ (**c**), Buⁿ (**d**).⁵⁸

4-Гидроксипириимины **150a–d** под действием смеси POCl₃–PCl₅ превращаются в соответствующие 4-хлорпириимины, из которых без дополнительной очистки получают диамины **150f–i**.



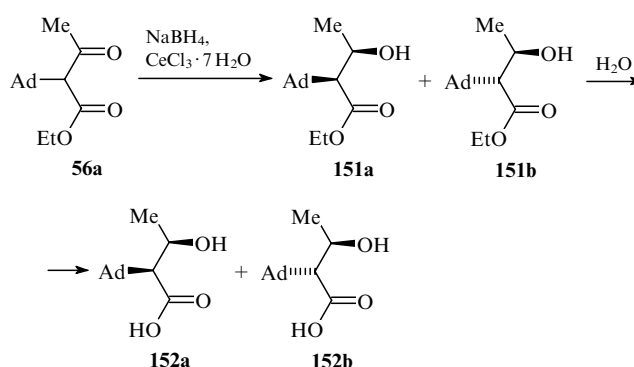
R = Me (**f**, 18%),⁵⁷ Et (**g**, 8%),⁵⁷ Prⁿ (**h**), Buⁿ (**i**).⁵⁸

Изучена биологическая активность синтезированных 5-(1-адамантил)пирииминов как в виде свободных оснований, так и в виде их этилсульфонатных (ESA) солей.^{55–58,98} Обнаружено, что адамантилсодержащий гидроксипириимин **150a** проявляет среднюю ингибиторную активность в отношении клеток саркомы S-180 мышей (концентрация для 50%-ного ингибирования (ID₅₀) составляет 46–48 мкмоль·л^{–1}) и исключительно высокую активность в отношении клеток карциномы ТА3 мышей (ID₅₀ = 5.0 мкмоль·л^{–1}).⁵⁵ Столь же значительную активность в

отношении клеток ТА3 показало диаминопроизводное **150f** (ID₅₀ = 6.0 мкмоль·л^{–1}).^{56,57} Однако наилучшие ингибиторные свойства выявлены у ESA-соли соединения **150g** (ID₅₀ = 0.002 мкмоль·л^{–1}), которое оказалось в 4 раза активнее, чем метотрексат (ID₅₀ = 0.008 мкмоль·л^{–1}) — препарат, используемый в комплексной терапии рака для лечения лейкозов.⁵⁸ Кроме того, найдено, что пириимин **150g** является стехиометрическим ингибитором фермента дигидрофолатредуктазы от клеток S-180.^{57,58}

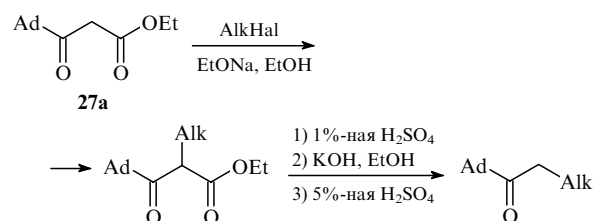
3. Другие реакции адамантилкетозэфиров (кислот)

Восстановление кетозэфира **56a** боргидридом натрия в этаноле в присутствии хлорида церия приводит к смеси диастереомерных этил-2-(1-адамантил)-3-гидоксибутаноатов **151a,b** с общим выходом 93%; смесь разделяли хроматографически.⁹⁹



Конфигурация диастереомеров **151a,b** была установлена на основании данных ИК-спектроскопии. В спектре соединения **151b** наблюдаются полосы поглощения при 3619 и 3526 см^{–1} (ОН), а также в области 1729 см^{–1} (C=O). В спектре соединения **151a** имеются широкая полоса при 3526 см^{–1} (ОН) и полоса при 1709 см^{–1} (C=O). Диастереомеру **151a** была приписана *син*-конфигурация, а соединению **151b** — *анти*-конфигурация. Гидролиз *син*- и *анти*-изомеров **151** приводит к соответствующим кислотам **152a,b**. Рентгеноструктурный анализ кристалла кислоты **152a** подтвердил ее *син*-конфигурацию.

Как уже отмечалось выше, адамантилсодержащие кетозэфиры и кислоты широко используются в синтезе адамантилкетонов. Так, большое число 1-адамантилалкилкетонов (средний выход 80%) получено алкилированием этил(адамантаноил)ацетата **27a** соответствующими алкилгалогенидами с последующим гидролизом и декарбоксилированием.¹⁰⁰



Alk = n-C_nH_{2n+1} (n = 1–6, 8, 10, 12, 14, 16, 18), Prⁱ, Buⁱ.

Гидролиз осуществляли действием КОН в 95%-ном EtOH при комнатной температуре, образующаяся калиевая соль алкилированной β-кетокислоты легко декарбоксилируется при подкислении. Такие кетоны были синтезированы с целью их использования в качестве интермедиатов при получении поверхностно-активных веществ.

В работе¹⁰¹ изучена селективность декарбоксилирования геминальных диэфиров, β -кетозэфиров и γ -кето- β,γ -непредельных эфиров под действием оснований. В роли последних выступали алкалоиды — бруцин, тропин, никотин, резерпин, йохимбин, хинидин. В качестве примера исследовали реакцию декарбоксилирования этил- β -(1-адамантил)- β -оксипропионата (**27a**) до кетона **29** (сухой ксилол, 144–146°C, молярное соотношение основание : **27a** = 8 : 1). Наибольший выход продукта **29** наблюдали при использовании гидрохлорида йохимбина, никотина и бруцина.

	основание	
27a		29
Основание	Выход, %	
Бруцин	49.0	
Тропин	2.1	
Никотин	81.0	
Резерпин	7.5	
Гидрохлорид йохимбина	89.7	
Хинидин	12.5	

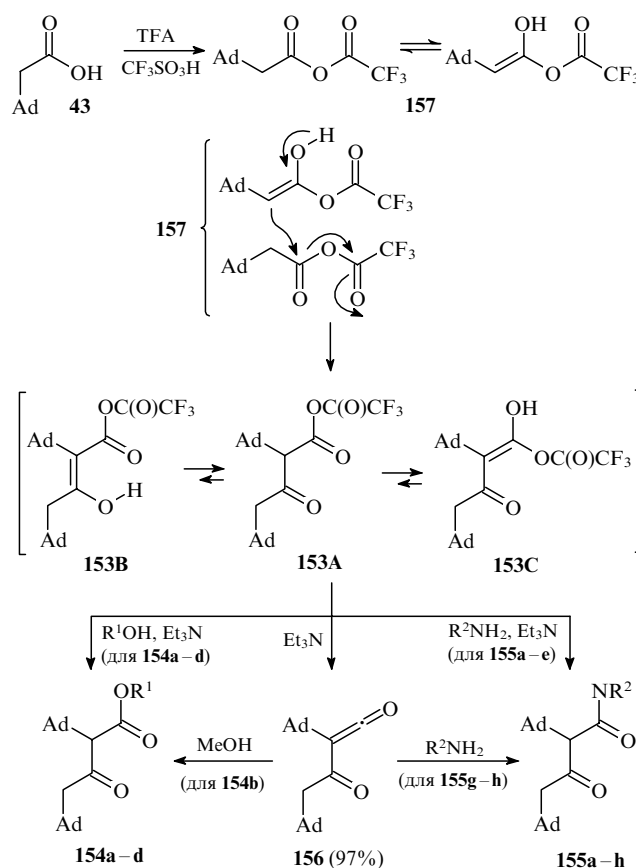
Полученные в работе¹⁰¹ данные о способности указанных алкалоидов декарбоксилировать различные типы эфиров с разной селективностью позволили авторам предположить, что одной из функций алкалоидов в растениях является катализ процессов декарбоксилирования.

4. Самоацилирование 1-адамантилуксусной кислоты в системе $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O} - \text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$

Новый оригинальный способ получения адамантилсодержащих кетозэфиров и кислот разработан авторами настоящего обзора.¹⁰² Он основан на процессе самоацилирования 1-адамантилуксусной кислоты (**43**) в трифторуксусном ангидриде (TFA) в присутствии каталитических количеств трифторметансульфокислоты. Реакция протекает селективно, быстро (кипение в течение 2 ч) и позволяет получить с высокими выходами соединения **153–156**. С помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C был изучен механизм процесса, что позволило предложить последовательность превращений, показанную на схеме 22.

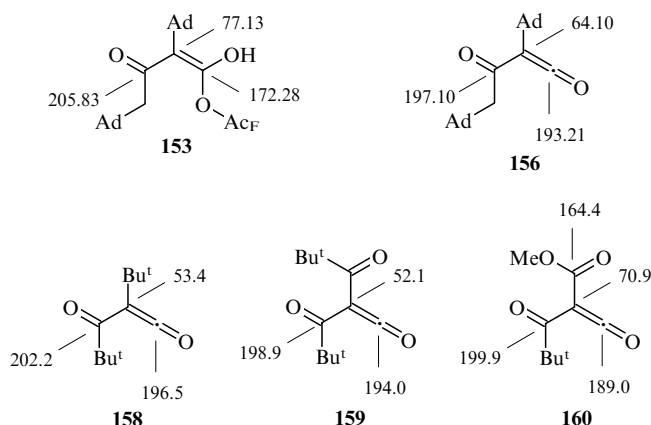
Трифторуксусный ангидрид образует с исходной кислотой **43** смешанный ангидрид **157**, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ способствует его енолизации и делает возможным протекание конденсации между таутомерными формами соединения **157**, что приводит к продукту самоацилирования — соединению **153**, которое может существовать в трех таутомерных формах (**153A–153C**). В отсутствие $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ реакция не идет. При добавлении к раствору соединения **153** небольшого избытка триэтиламина практически сразу с количественным выходом образуется (1-адамантилметилкарбонил)(1-адамантил)кетен (**156**). Данные спектрального исследования свидетельствуют в пользу того, что из трех возможных таутомерных форм продукта самоацилирования реализуется форма **153C**. Доказательством в пользу образования енольной формы соединения **153** является отсутствие в его спектре ЯМР ^1H сигнала метинового протона фрагмента AdCH . В то же время в спектре ЯМР ^1H соединения **156** кроме сигналов протонов адамантановых ядер имеется только сигнал протонов метиленовой группы AdCH_2 . Химические сдвиги (δ , м.д.) характеристичных атомов углерода в фрагментах $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ соединения **153** и α -оксокетена **156**, а также в известных

Схема 22



$\text{R}^1 = \text{H}$ (**a**, 97%), Me (**b**, 81%), Et (**c**, 90%), Ph (**d**, 87%);
 $\text{R}^2 = \text{Bn}$ (**a**, 65%), NH_2 (**b**, 98%), NHPh (**c**, 39%), OH (**d**, 52%),
 NHC(O)NH_2 (**e**, 93%), 2-(3-индолил)этил (**f**, 59%),
 6-метил-2-пиридил (**g**, 61%), $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$ (**h**, 52%).

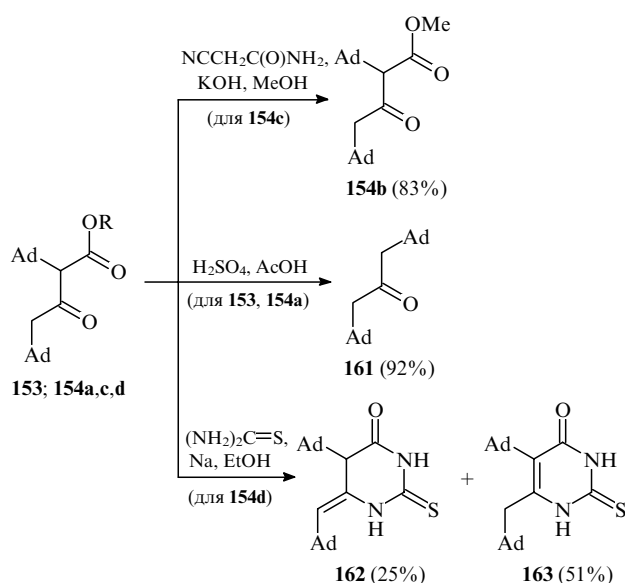
родственных *трет*-бутильных α -оксокетенах **158–160** приведены ниже.^{103–105}



В ИК-спектре соединения **156** наблюдается интенсивная полоса поглощения $\text{C}=\text{C}=\text{O}$ -группы при 2091 см^{-1} (для дипивалоилкетена (**159**) при 2131 см^{-1} (см.¹⁰⁴)), что является прямым доказательством образования кетеного фрагмента.

Продукт самоацилирования **153** был использован нами в качестве ацилирующего агента в реакциях с О- и N-нуклеофилами. В результате таких превращений с высокими выхо-

Схема 23



R = O₂CCF₃ (153), H (154a), Et (154c), Ph (154d).

дами получены 2,4-ди(1-адамантил)ацетоуксусная кислота **154a** и ее производные **154b–d**, **155** (см. схему 22).

Некоторые химические свойства кетозэфиров **153** и **154c,d**, а также кетокислоты **154a** представлены на схеме 23.¹⁰² Соединения **153**, **154a** под действием серной кислоты в AcOH легко образуют 2,4-ди(1-адамантилметил)кетон **161**; в реакции соединения **154c** с цианаацетамидом в присутствии KOH в метаноле происходит только переэтерификация эфира; а циклизация соединения **154d** с тиомочевинной под действием натрия в этаноле приводит к смеси изомерных адамантилсодержащих тиопиримидинов **162** и **163**.

Описанная выше реакция самоацилирования (см. схему 22) носит общий характер, что открывает широкие возможности для ее дальнейшего применения в органическом синтезе. Так, нами показано,¹⁰² что димерные продукты самоацилирования в указанных условиях с достаточно высокой селективностью образуют *трет*-бутилуксусная и изовалерьяновая кислоты.

* * *

Анализ представленного материала свидетельствует о перспективах использования в органическом синтезе адамантилсодержащих кетокислотных кислот и эфиров, особенно в плане синтеза на их основе биологически активных соединений. Что касается способов получения адамантилкетозэфиров (кислот), то достаточно подробно изученными являются реакции с участием в качестве исходных соединений производных бицикло[3.3.1]нона и циклогексанона, а также реакция ацилирования хлорангидридами адамантанкарбоновых кислот. Кроме того, много внимания в литературе уделяется алкилированию бром- и гидроксипроизводными адамантана соединений, обладающих СН-кислотностью (малонового, ацетоуксусного, циануксусного эфиров, их аналогов и гомологов). Перспективным направлением синтеза адамантилсодержащих α-кетокислот мы считаем использование системы трифторуксусный ангидрид — трифторметансульфокислота для ацилирования СН-кислот. Насколько нам известно, данные о селективном получении β-кетокислот из карбоновых кислот RCH₂CO₂H в кислых средах в литературе отсутствуют.

Литература

1. R.C.Fort, P.von R.Schleyer. *Chem. Rev.*, **64**, 277 (1964)
2. С.Ланда. *Нефтехимия*, **7** (3), 476 (1967)
3. Z.Majerski, D.Share, J.Janjatovic. *Kem. Ind.*, **27**, 489 (1978)
4. Z.Weidenhoffer, S.Hala. *Sbornik Vys. Skoly Chem.-Techn. Praze D22. Technology of Fuel*, **5** (1971)
5. R.C.Bingham, P.von R.Schleyer. *Top. Curr. Chem.*, **18**, 1 (1971)
6. М.-Г.А.Швехгеймер. *Успехи химии*, **65** (7), 603 (1996) [*Russ. Chem. Rev.*, **65** (7), 555 (1996)]
7. М.-Г.А.Швехгеймер, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **35** (2), 183 (1999)
8. И.К.Моисеев, Н.В.Макарова, М.Н.Земцова. *Журн. орг. химии*, **37** (4), 489 (2001)
9. S.Benetti, R.Romagnoli, C.De Risi, G.Spalluto, V.Zanirato. *Chem. Rev.*, **95**, 1065 (1995)
10. H.Meerwein. *J. Prakt. Chem.*, **104**, 161 (1922)
11. H.Stetter, O.-E.Bander, V.Neumann. *Chem. Ber.*, **89**, 1922 (1956)
12. O.Bottger. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B*, **70**, 314 (1937)
13. S.Landa, V.Machacek. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **5**, 1 (1933)
14. P.von R.Schleyer. *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3292 (1957)
15. P.von R.Schleyer, M.M.Donaldson. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4645 (1960)
16. V.Prelog, R.Seiwerth. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B*, **74**, 1644 (1941)
17. H.Stetter, J.Mayer. *Angew. Chem.*, **71**, 430 (1959)
18. H.Stetter, H.Held, J.Mayer. *Liebigs Ann. Chem.*, **658**, 151 (1962)
19. D.A.Lightner, T.C.Chang, D.T.Hefelfinger, D.E.Jackman, W.M.D.Wijekoon, J.W.Givens III. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 7499 (1985)
20. H.Meerwein, W.Schurmann. *Liebigs Ann. Chem.*, **398**, 196 (1913)
21. S.Landa, Z.Kamyce. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **24**, 4004 (1959)
22. G.R.Newkome, A.Nayak, R.K.Behera, C.N.Moorefield, G.R.Baker. *J. Org. Chem.*, **57**, 358 (1992)
23. G.Snatzke, G.Eckhardt. *Chem. Ber.*, **101**, 2010 (1968)
24. G.Snatzke, D.Marquarding. *Angew. Chem.*, **77**, 1040 (1965)
25. G.Snatzke, D.Marquarding. *Chem. Ber.*, **100**, 1710 (1967)
26. H.Stetter, H.G.Thomas, K.Meyer. *Chem. Ber.*, **103**, 863 (1970)
27. H.Stetter, H.G.Thomas. *Angew. Chem.*, **79**, 529 (1967)
28. H.Stetter, H.G.Thomas. *Chem. Ber.*, **101**, 1115 (1968)
29. A.M.Qiasuddin, H.A.K.M.Fazlul, A.S.Asghari, M.Mohammed, A.Rolf. *J. Chem. Res., Synop.*, 362 (1998)
30. P.W.Hickmott, H.Suschitzky, R.Urbani. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2063 (1973)
31. H.Stetter, H.G.Thomas. *Chem. Ber.*, **99**, 920 (1966)
32. T.Kutsuma, S.Sugasawa. *Tetrahedron*, **3**, 175 (1958)
33. H.Stetter, K.Elfert. *Synthesis*, 36 (1974)
34. W.J.le Noble, S.Srivastava, C.K.Cheung. *J. Org. Chem.*, **48**, 1099 (1983)
35. I.Tabushi, Y.Aoyama. *J. Org. Chem.*, **38**, 3447 (1973)
36. J.A.Peters, J.D.Remijnse, A.van der Wiele, H.van Bekkum. *Tetrahedron Lett.*, 3065 (1971)
37. M.A.McKervey. *Chem. Ind.*, 1791 (1967)
38. H.Stetter. *Chem. Ber.*, **93**, 2054 (1960)
39. Ф.Н.Степанов, Л.И.Сидорова, Н.Л.Довгань. *Журн. орг. химии*, **8** (9), 1834 (1972)
40. Н.В.Климова, М.И.Шмарьян, А.П.Арендарук, А.П.Сколдинов. *Хим.-фарм. журн.*, **6** (2), 16 (1972)
41. Н.Г.Арцимович, М.И.Шмарьян, А.П.Сколдинов, Т.А.Фадеева, Н.В.Климова, Ю.А.Шалымина, Л.Н.Лаврова. *Хим.-фарм. журн.*, **11** (10), 65 (1977)
42. Г.И.Кожушко, О.Миждох, В.И.Вотяков, В.А.Рязев, В.Ф.Даниленко, Г.В.Степанова, Г.Д.Даниленко. *Хим.-фарм. журн.*, **18** (1), 37 (1984)
43. Ф.Н.Степанов, С.Д.Исаев, З.П.Васильева. *Журн. орг. химии*, **6** (1), 51 (1970)
44. F.Lauria, V.Vecchiotti, M.Bergamashi. *Farmaco-Ed. Sci.*, **22**, 681 (1967)
45. Н.В.Макарова, М.Н.Земцова, В.А.Ермохин, И.К.Моисеев. *Журн. орг. химии*, **33** (8), 1252 (1997)

46. Н.В.Макарова, И.К.Моисеев, М.Н.Земцова. *Журн. общ. химии*, **69** (4), 701 (1999)
47. В.В.Поздняков, Н.В.Макарова, И.К.Моисеев. *Журн. орг. химии*, **37** (9), 1296 (2001)
48. В.В.Поздняков, И.К.Моисеев. *Журн. орг. химии*, **39** (2), 295 (2003)
49. Ф.Н.Степанов, Р.А.Мырзина. *Журн. орг. химии*, **2** (4), 644 (1966)
50. E.C.Taylor, I.Turchi. *Org. Prep. Proced. Int.*, **10**, 221 (1978)
51. T.V.Durham, M.J.Miller. *J. Org. Chem.*, **68**, 27 (2003)
52. И.А.Новаков, Б.С.Орлинсон, М.Б.Навароцкий. *Журн. орг. химии*, **45** (2), 325 (2009)
53. H.Kikuchi, K.Sasaki, J.Sekiya, Y.Maeda, A.Amagai, Y.Kubohara, Y.Oshima. *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 3203 (2004)
54. К.М.Бормашева, О.Н.Нечаева, В.В.Лыжов, В.В.Поздняков, И.К.Моисеев. *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, **48** (10), 47 (2005)
55. J.P.Jonak, S.F.Zakrzewski, L.H.Mead, M.T.Hakada. *J. Med. Chem.*, **13**, 1170 (1970)
56. J.P.Jonak, S.F.Zakrzewski, L.N.Mead. *J. Med. Chem.*, **14**, 408 (1971)
57. J.P.Jonak, S.F.Zakrzewski, L.N. Mead. *J. Med. Chem.*, **15**, 662 (1972)
58. J.P.Jonak, L.H.Mead, Y.K.Но, S.F.Zakrzewski. *J. Med. Chem.*, **16**, 724 (1973)
59. А.А.Данилин, П.П.Пурегин, Н.В.Макарова, М.Н.Земцова, И.К.Моисеев. *Журн. орг. химии*, **37** (1), 67 (2001)
60. Ф.Н.Степанов, Р.А.Мырзина. *Журн. орг. химии*, **3** (3), 530 (1967)
61. F.A.Cotton, H.N.Holm. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2979 (1960)
62. C.Musanti. *Gazz. Chim. Ital.*, **76**, 123 (1946)
63. A.Gonzalez, J.Muarquet, M.Moreno-Manes. *Tetrahedron*, **42**, 4253 (1986)
64. J.Clariana, S.García-Granda, V.Gotor, A.Gutierrez-Fernandez, A.Luna, M.Moreno-Manes, A.Vallribera. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 4549 (2000)
65. M.Kuchar. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **33**, 880 (1968)
66. H.J.Bestmann, F.Seng, H.Shulz. *Chem. Ber.*, **96**, 465 (1963)
67. M.Kuchar, B.Kakas. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **36**, 2298 (1971)
68. M.Kuchar, B.Kakas. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **34**, 3343 (1969)
69. Н.И.Мирян, С.Д.Исаев, А.Г.Юрченко, И.В.Гуляйко, Т.Ю.Войновская, Ю.В.Рассукана, Н.В.Щирова. *Журн. орг. химии*, **38** (2), 207 (2002)
70. Б.И.Но, Г.М.Бутов, В.М.Мохов, Г.Ю.Паршин. *Журн. орг. химии*, **39** (11), 1737 (2003)
71. M.S.Islam, T.Kawano, M.Hatanaka, I.Ueda. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5735 (1996)
72. W.Hoek, H.Wynberg, J.Strating. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **85**, 1054 (1966)
73. L.F.Fieser, R.G.Konnelly. *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 1611 (1935)
74. С.С.Ложкин, Д.В.Петров, В.А.Докичев, Ю.В.Томилов, О.М.Нефедов. *Химия гетероцикл. соединений*, (8), 1180 (2009)
75. J.D.Godfrey, R.T.Fox, F.G.Buono, J.Z.Gougoutas, M.F.Malley. *J. Org. Chem.*, **71**, 8647 (2006)
76. T.Kagayama, M.Nakayama, R.Oka, S.Sakaguchi, Y.Ishii. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 5459 (2006)
77. В.И.Лантвоев. *Журн. орг. химии*, **12** (12), 2516 (1976)
78. Л.Н.Лаврова, А.М.Васильев, В.С.Корытный, М.К.Индулен, Г.М.Рязанцева, В.Ю.Ковтун, В.Г.Яшунский. *Хим.-фарм. журн.*, **27** (3), 38 (1993)
79. K.Bowden, J.M.Heibron, E.R.H.Jones, B.C.L.Weedon. *J. Chem. Soc.*, 39 (1946)
80. O.W.Webster, L.H.Sommer. *J. Org. Chem.*, **29**, 3103 (1964)
81. И.К.Моисеев, П.Г.Беляев, Т.А.Мратхузина, Н.П.Ткачева, С.С.Новиков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, (1), 54 (1973)
82. W.S.Briggs, M.Suchy, C.Djerassi. *Tetrahedron Lett.*, 1097 (1968)
83. G.Snatzke, G.Eckhardt. *Tetrahedron*, **24**, 4543 (1968)
84. W.Moffitt, R.B.Woodward, A.Moscowitz, W.Klyne, C.Djerassi. *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4013 (1961)
85. C.Beard, C.Djerassi, J.Sicher, F.Sipos, M.Tichy. *Tetrahedron*, **19**, 919 (1963)
86. W.J.Gottstein, L.C.Cheney. *J. Org. Chem.*, **30**, 2072 (1965)
87. И.К.Моисеев, В.П.Коновалова. *Химия гетероцикл. соединений*, (4), 528 (1982)
88. M.Ohno, M.Itoh, T.Ohashi, S.Eguchi. *Synthesis*, 793 (1993)
89. N.M.Boshta, M.Bomkamp, S.R.Waldvogel. *Tetrahedron*, **65**, 3773 (2009)
90. I.M.Buck, J.W.Black, T.Cooke, D.J.Dunstone, J.D.Gaffen, E.P.Griffin, E.A.Harper, R.A.D.Hull, S.B.Kalindjian, E.J.Lilley, I.D.Linney, C.M.R.Low, I.M.McDonald, M.J.Pether, S.P.Roberts, N.P.Shankley, M.E.Shaxted, K.I.M.Steel, D.A.Sykes, M.J.Tozer, G.F.Watt, M.K.Walker, L.Wright, P.T.Wright. *J. Med. Chem.*, **48**, 6803 (2005)
91. C.M.R.Low, I.M.Buck, T.Cooke, J.R.Cushnir, S.B.Kalindjian, A.Kotecha, M.J.Pether, N.P.Shankley, J.G.Vinter, L.Wright. *J. Med. Chem.*, **48**, 6790 (2005)
92. К.М.Бормашева, О.Н.Нечаева, И.К.Моисеев. *Журн. орг. химии*, **44** (12), 1786 (2008)
93. M.Kuchar, J.Strof, J.Vachek. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **34**, 2278 (1969)
94. B.Orzeszko, Z.Kazimierzczuk, J.K.Maurin, A.E.Laudy, B.J.Starosciak, J.Vilpo, L.Vilpo, J.Balzarini, A.Orzeszko. *Farmaco*, **59**, 929 (2004)
95. M.Draminski, K.Turski, Y.Tateoka, T.Kimura, K.Watanabe, S.Kondo, J.K.Ho, J.Yamamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1370 (1998)
96. K.Turski, M.Draminski. *Pol. J. Chem.*, **66**, 1591 (1992)
97. K.Turski, M.Draminski. *Pol. J. Chem.*, **67**, 1973 (1993)
98. K.Y.Ho, M.T.Hakada, S.F.Zakrzewski. *Cancer Res.*, **32**, 1023 (1972)
99. M.Matkovic, J.Veljkovic, K.Mlinaric-Majerski, K.Molcanov, B.Kojic-Prodic. *J. Mol. Struct.*, **832**, 191 (2007)
100. Y.Inamoto, H.Nakayama. *J. Chem. Eng. Data*, **16**, 483 (1971)
101. D.H.Miles, D.D.Stagg. *J. Org. Chem.*, **46**, 5376 (1981)
102. V.Kovalev, E.Shokova, A.Shmailov, I.Vatsouro, V.Tafeenko. *Eur. J. Org. Chem.*, 3754 (2010)
103. R.Leung-Toung, C.Wentrup. *Tetrahedron*, **48**, 7641 (1992)
104. C.O.Kappe, R.A.Evans, C.H.L.Kennard, C.Wentrup. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4234 (1991)
105. A.Stadler, K.Zangger, F.Belaj, G.Kollenz. *Tetrahedron*, **57**, 6757 (2001)

KETO ESTERS AND KETO ACIDS OF THE ADAMANTANE SERIES: SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS

E.A.Shokova, V.V.Kovalev

Department of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University
1, Leninskie Gory, 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)932-8846

Published data on the synthesis and transformations of keto esters and keto acids containing an adamantane nucleus are generalized and analyzed. Examples of biological activities of compounds of these classes are presented.

Bibliography — 105 references.

Received 1st October 2010