

1,3-ДЕГИДРОАДАМАНТАН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ: УНИВЕРСАЛЬНАЯ СИНТЕТИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ КАРКАСНОЙ СТРУКТУРЫ. ОБЗОР

© 2023 г. В. М. Мохов¹, Г. М. Бутов^{2,*}, академик РАН И. А. Новаков¹

Поступило 30.11.2022 г.

После доработки 31.01.2023 г.

Принято к публикации 03.02.2023 г.

Перспективной стратегией в синтезе функциональных соединений каркасной структуры является использование в реакциях 1,3-дегидроадамантина (тетрацикло [3.3.1.1.^{3,7}.0.^{1,3}]декан; 1,3-ДГА; мо-стикловый [3.3.1]пропеллан) и его производных, которые в химических превращениях способны к восстановлению адамантановой структуры. В обзоре приведены сведения о способах синтеза 1,3-ДГА, спектральные характеристики, вероятные интермедиаты, генерируемые из пропелланов, преимущества использования — малостадийность при синтезе труднодоступных производных адамантана, атомарная точность и “зеленая химия”. Рассмотрены реакции 1,3-ДГА с широким рядом органических соединений, проведена сравнительная оценка его реакционной способности по отношению к СН-, NH-, OH- и SH-кислотам, а также аренам, гидантоинам, гетероциклическим соединениям. Классифицированы новые хемо- и региоселективные методы одностадийного введения 1-адамантильной группы в молекулы различных субстратов. Особое внимание уделено реакциям 1,3-ДГА с различными С–Н-кислотами, позволяющим легко образовывать С–C_{Ad}-связи с получением труднодоступных производных адамантана. Показано влияние рK_a субстрата на селективность реакций. Описаны малостадийные методы синтеза новых производных адамантана, проявивших высокую активность в качестве ингибиторов эпоксидгидролазы hsEH и противоопухолевых веществ.

Ключевые слова: циклопропан, пропелланы, 1,3-дегидроадамантан, СН-кислоты, производные адамантана

DOI: 10.31857/S2686953522600891, **EDN:** EQFPQA

1. ВВЕДЕНИЕ

Многие адамантилсодержащие соединения имеют практическое применение. Широко известно их использование как субстанций противовирусных [1, 2] ноотропных [3], антипаркинсонических [4], антидиабетических [5, 6] лекарственных препаратов, изучаются соединения и с другими свойствами [6–11]. Такие клинически используемые на практике производные адамантана, как амантадин, мемантин, римантадин, тримантадин, адапален, саксаглиптин, вилдаглиптин, доказали свою эффективность в лечении целого ряда социально значимых заболеваний.

Введение в органические молекулы объемной липофильной адамантильной группы обычно сильно меняет их фармакокинетические характеристики и оптимизирует условия транспортировки этих молекул через биологические мембранные барьеры [12, 13].

Фрагмент адамантана широко используется при разработке и синтезе новых систем доставки лекарств, а также в исследованиях, связанных с распознаванием поверхностей в живых системах [12]. Адамантильная группа может, например, выступать в качестве якорной группировки в липидном бислое липосом, которые часто применяются как модели биологических мембран. Это делает разработку подходов к синтезу новых производных адамантана актуальной задачей в наномедицине.

Другим важным направлением применения производных адамантана является химия высо-

¹Волгоградский государственный технический университет (ВолГТУ), 400005 Волгоград, Россия

²Волжский политехнический институт (филиал) ВолГТУ, 404121 Волжский, Россия

*E-mail: butov@post.volpi.ru

комолекулярных соединений. Наличие адамантового фрагмента в структуре полимеров придает этим полимерам ряд специфических свойств. Описано их использование в синтезе полиимидов, применяемых при получении оптически-прозрачных пленок [14]. Существенный вклад в развитие химии высокомолекулярных соединений на основе мономеров адамантана сделали известные советские и российское ученые С.С. Новиков, А.П. Хардин, Б.И. Но, И.А. Новиков, Радченко С.С. Радченко.

В настоящее время активно развивается супрамолекулярная химия, где производные адамантана используются и в качестве “гостя”, и в качестве “хозяина”. Супрамолекулярные комплексы производных адамантана с β -циклодекстрином исследуются в качестве самоорганизующихся супрамолекулярных полимеров [15–17], ротаксанов [18] и полиротаксанов [19]. Осуществлено введение адамантовых фрагментов в структуру дендримеров с целью их использования для конъюгации различных лигандов, включая зонды для визуализации [20], а также в качестве лигандов для селективной экстракции америция и европия из азотнокислых растворов [21].

Фрагмент адамантана широко используется в качестве объемного алициклического заместителя в лигандах металлокомплексных катализаторов [22], или, например, в первом стабильном кристаллическом N-гетероциклическом диадамантилимидазолилкарбене [23]. Структура адамантана входит в хиральный хромовый катализатор Якобсена для реакции Дильса–Альдера [24], в Z-селективный катализатор метатезиса олефинов Граббса [25]. Кроме того, жесткий, насыщенный (и, следовательно, непроводящий) фрагмент адамантана эффективен в качестве каркаса для соединения ненасыщенных линкеров и хромофоров в оптических материалах и наноразмерных структурах [26–29].

Проводятся систематические исследования реакций адамантисодержащих аминов с галогенсодержащими субстратами в присутствии различных каталитических систем для получения промежуточных веществ при конструировании макроциклических соединений различного назначения [30–34], а также веществ с перспективными видами биологической активности [35].

Многочисленные примеры применения соединений, содержащих адамантановый каркас, представленные в ряде обзоров [12, 36–41] и монографий [7], стали возможными благодаря нескольким важным вехам в синтезе адамантана и его производных, которые на настоящий момент сделали его доступным исходным материалом.

На сегодняшний день синтез производных адамантана основан на традиционных методах, включающих получение его галоген-, гидрокси-

или карбокси-замещенных производных с последующей модификацией данных молекул с использованием традиционных многостадийных схем синтеза [42, 43], приводящим к невысоким итоговым выходам желаемых продуктов. Для получения 1-гидрокси- или 1-карбоксиадамантана в свою очередь используется генерирование 1-адмантилкарбокатиона в сильноокислых средах [44–46], что сопровождается большим количеством кислотных отходов. Существует ряд методов с использованием металлокомплексного катализа, позволяющих вводить некоторые заместители в молекулу адамантана [47–49], однако они не универсальны. Синтез более сложных производных адамантана, вследствие многостадийности синтеза, приводит к невысоким выходам целевых соединений.

Таким образом, актуальным является разработка эффективных схем синтеза адамантансодержащих соединений более удобными и одностадийными методами с использованием новых реагентов. В этой связи недооцененным и малоизученным реагентом для введения адамантовой группы является 1,3-дегидроадамантан (тетрацикло[3.3.1.1.3^{7.0.1.3}]декан, или 1,3-ДГА), который является представителем интересного класса соединений — пропелланов с малыми циклами (мостиковый [3.3.1]пропеллан) (рис. 1).

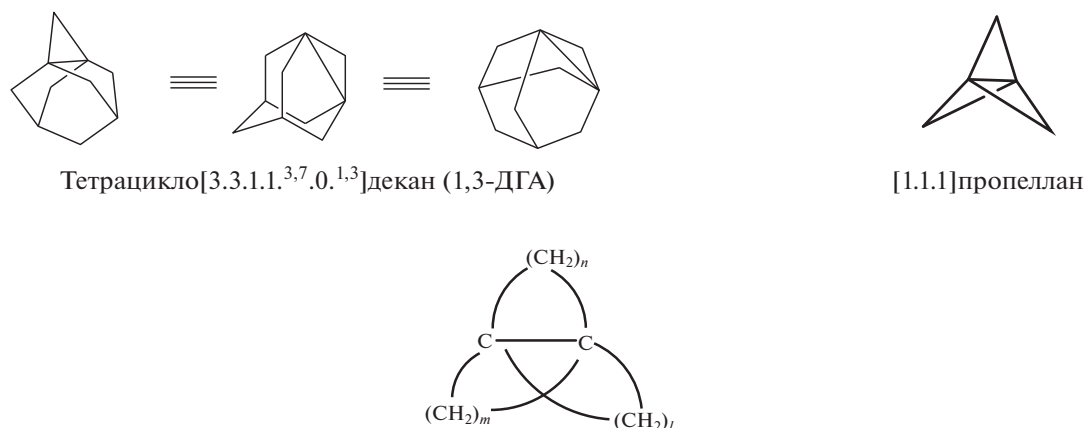
Исходя из структуры [3.3.1]пропеллана можно предложить следующую классификацию реакций с его участием:

- реакции разрыва центральной связи с восстановлением адамантанового каркаса;
- реакции углеродного атома C2 трехчленного цикла с сохранением центральной связи;
- реакции с участием третичных атомов углерода C5 и C7 с сохранением центральной связи;
- реакции мостиковых углеродных атомов с сохранением центральной связи;
- реакции с разрушением трехчленного цикла и образованием бициклических соединений.

В свою очередь, реакции с восстановлением адамантанового каркаса можно разделить на:

- реакции с образованием новой связи между заместителем и атомом C1 (или C3) с получением 1-монозамещенных производных адамантана;
- реакции с образованием двух новых связей между вводимыми заместителями и атомами C1 и C3 с получением 1,3-дизамещенных производных адамантана.

Другая возможная классификация реакций основана на структурах получаемых продуктов, в частности, реакции функционализации с образованием связи между углеродными атомами C1 и C3 каркаса и вводимой функциональной группой, или образование новых связей углерод–эле-

Рис. 1. Структура $[l.m.n]$ пропелланов.

мент. Именно последняя классификация реакций положена в основу данного обзора.

II. СТРОЕНИЕ ПРОПЕЛЛАНОВ

Пропелланами [50, 51] называются соединения с тремя конденсированными циклами, причем все три цикла связаны общей углерод-углеродной связью, как, например, в [1.1.1]пропеллане (рис 1).

Пропелланы с циклами с числом атомов углерода 5 и более по химическим свойствам не отличаются от других полициклических углеводородов. С другой стороны, присутствие трех- или четырехчленного цикла приводит к появлению ряда особенностей в строении и свойствах данных соединений.

Известно, что перекрывание *эндо*-циклических орбиталей циклопропана, в отличие от ненапряженных молекул, не может быть осуществлено по прямой линии, связывающей атомы углерода, поэтому трехчленные карбоциклы являются напряженной системой. Наиболее выгодным для циклопропана является межорбитальный угол C—C—C, равный 104° [52], вследствие чего связи C—C в циклопропане и его гомологах по типу перекрывания занимают промежуточное положение между σ - и π -связями. Такая модель трехчленного цикла предсказывает меньшую прочность связи углерод—углерод, по сравнению с обычными циклами (так называемое “угловое напряжение”).

Полициклические системы, содержащие циклопропановый цикл, имеют еще большее напряжение малого цикла [52]. Особенность этих соединений заключается в том, что узловой атом и все три вторичных связанных с ним мостиковых атома углерода лежат практически в одной плоскости, в связи с чем четвертичные атомы углерода, связанные центральной связью, не являются

тетраэдрическими. В данном случае единственно возможным становится sp^2 -гибридный характер узлового атома. Центральная связь образуется перекрыванием негибризованных p -орбиталей [53]. Интересно, что направление центральной связи четвертичных атомов углерода противоположно обычному тетраэдрическому расположению (все 4 связи расположены в одной полусфере), и такая конфигурация названа обращенной, а четвертичные атомы — инвертированными [54–56]. При уменьшении размеров циклов в пропелланах увеличивается и p -характер центральной связи, приближающейся к σ - p - p -связи [52, 53, 57].

Строение и химические превращения [1.1.1]пропеллана и его гомологов описаны в ряде обзоров [51, 52, 58, 59], однако сведения о [3.3.1]пропелланах разрознены в периодической научной печати.

Величина энергии напряжения цикла является важной характеристикой реакционной способности пропелланов. Для 1,3-ДГА величина энергии напряжения трехчленного цикла составляет 64 ккал моль⁻¹, по сравнению с всего 27 ккал моль⁻¹ для циклопропана [60]. Из этого следует, что мостиковые [3.3.1]пропелланы должны обладать большей, чем циклопропан, склонностью к реакциям раскрытия цикла.

Найдено, что область повышенной электронной плотности для 1,3-ДГА лежит в части пространства, наименее защищенной от внешней атаки, т.е. с обратной стороны 1,3-узловой связи четвертичных углеродных атомов [56]. На рис. 2 представлена геометрия молекулы 1,3-ДГА, оптимизированная методом функционала плотности PBE [61].

Химическое поведение [3.3.1]пропелланов должно зависеть от типа промежуточных частиц, образующихся в ходе реакции (схема 1). О возможном образовании 1,3-адамантилен-бирадикала (А) косвенно свидетельствует строение обра-

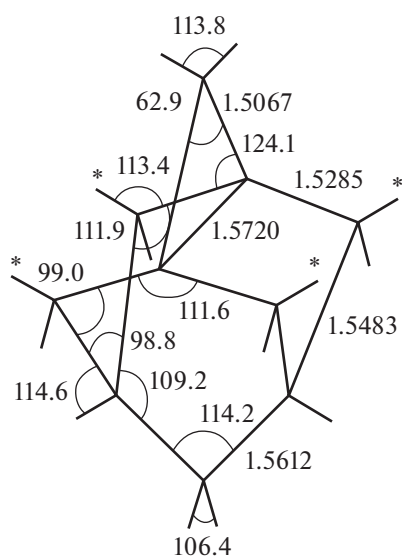


Рис. 2. Геометрия молекулы 1,3-ДГА [61].

зующихся продуктов реакции 1,3-ДГА с кислородом. Наиболее вероятным интермедиатом при реакции 1,3-ДГА с уксусной кислотой является 1-адамантил-катион (**В**). В некоторых случаях возможным интермедиатом (**С**) является катион-радикал (**КР**) 1,3-ДГА. Возможность 1,3-ДГА взаимодействовать с соединениями различной природы, очевидно, обуславливается его способностью образовывать различные промежуточные частицы.

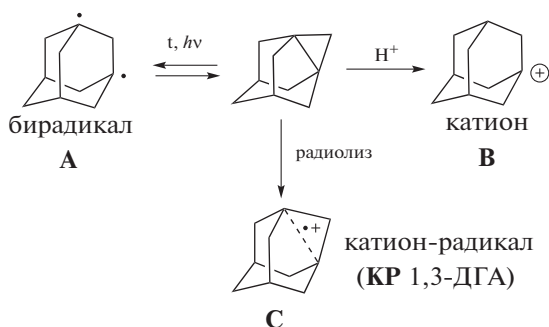


Схема 1

С целью изучения природы и строения одного из переходных состояний 1,3-ДГА методом его радиолиза при низких температурах во фреоновой матрице был зарегистрирован ЭПР-спектр **КР** 1,3-ДГА [61, 62]. Обнаружена необычность его электронного строения. Так, найдено, что при разрыве тетразамещенной связи С—С трехчленного цикла образуются две однократно занятые, не связанные между собой *p*-орбитали атомов углерода, т.е. фактически подтверждается возможность в определенных условиях образования 1,3-адамантилен-бирадикала в некоторых превращениях 1,3-ДГА.

В **КР** 1,3-ДГА однократно занятая молекулярная орбиталь преимущественно локализована на примыкающих к данной центральной связи четырех С—С-связях (схема 2), что отлично от других пропелланов, в которых она локализована на центральной С1—С3-связи.

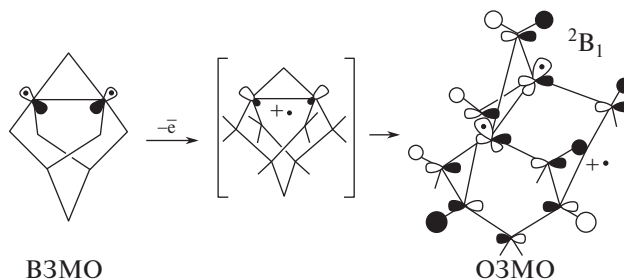


Схема 2

Серией квантово-химических неэмпирических расчетов геометрического и электронного строения 1,3-ДГА был также подтвержден sp^2 -гибридный характер гибридизации атомов С1 и С3 у центральной связи 1,3-ДГА. Сумма валентных углов $\angle\text{ССС}$ при этих атомах углерода близка к 360° , что характерно для sp^2 -гибридизованных атомов углерода. Ионизация молекулы 1,3-ДГА приводит к удлинению центральной связи С1—С3 с 1.5720 Å в молекуле 1,3-ДГА до 2.0382 Å в **КР** 1,3-ДГА. Происходят также сопутствующие изменения в длинах химических С—Н и С—С-связей и валентных углах. В **КР** 1,3-ДГА атомы углерода С1 и С3 приближаются к тетраэдрическому строению [61, 62].

Таким образом, в зависимости от природы вторых реагентов и условий реакции 1,3-ДГА способен образовывать разные интермедиаты, и, следовательно, возможно изменение хемо- или региоселективности реакций с его участием.

III. СИНТЕЗ 1,3-ДГА

1,3-ДГА впервые был синтезирован канадским ученым Пинкоком (Pincok) с сотрудниками в 1969 г. по внутримолекулярной реакции Вюрца между 1,3-дибромадамманом и натрий-калиевым сплавом [63]. Впоследствии этот пропеллан был также получен взаимодействием 1,3-дигалогенадамманов с суспензией натрия в тетрагидрофуране, с *n*-бутиллитием [64], а также при электрохимическом восстановлении 1,3-дибром-адамантина [65]. В 1988 г. был разработан удобный и безопасный способ получения 1,3-ДГА с выходом 80—90% реакцией 1,3-дигалогенадамманов с металлическим литием в среде тетрагидрофурана в присутствии кремнийорганического катализатора [66, 67]. Найдено, что обработка

1,3-дибромадамантана литием в диэтиловом эфире также приводит к образованию 1,3-ДГА, но с выходом до 40% [68].

Помимо этого, 1,3-ДГА и его алкилзамещенные аналоги образуются при окислительном дегидрировании адамантана или алкиладамантанов кислородом воздуха при температуре 250°C или пероксидом водорода в присутствии гетерополикислот $K_5FeSi(H_2O)W_{11}O_{39}$ и $Na_6MnSi(H_2O)W_{11}O_{39}$, нанесенных на Al_2O_3 , с выходами 0.8–2.6% [69]. Взаимодействие 1,3-дигалогенадамантанов с триметилстанниллитием или триметилстаннилнатрием приводит к образованию 1,3-ДГА с выходами от следовых до количественных, в зависимости от исходных реагентов и условий реакции [70].

Внутримолекулярной реакцией Вюрца синтезирован также ряд моно- и диалкилзамещенных производных 1,3-ДГА [71]. Среди них 5-бутил-, 5-гексил-, 5-октил-, 5-фенил-, 5-метокси-, 5-бутоксид-, 5,7-диметил-, 5-этил-7-гексил-, 5,7-дибутил-, 6-бутил-7-изо-бутил-, 5-бутил-7-гексил-, 5-бутил-7-фенил-, 5-бутил-7-метокси-, 5-бутоксид-7-бутил-1,3-ДГА (схема 3).

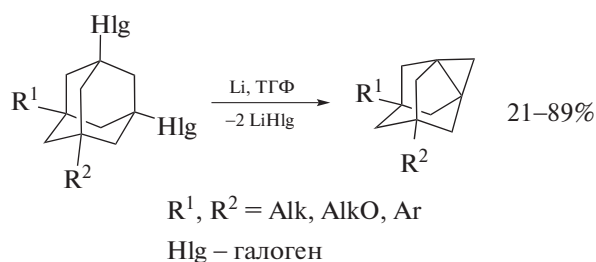


Схема 3

Проявление уникальных химических свойств и возможность получения широкого ряда моно- и 1,3-дизамещенных производных адамантана сделали 1,3-ДГА и его замещенные производные объектом дальнейших научных исследований. К настоящему времени опубликован ряд работ о

строении и химических свойствах 1,3-ДГА, которые обобщены в данной работе.

IV. РЕАКЦИИ РАЗРЫВА ЦЕНТРАЛЬНОЙ СВЯЗИ 1,3-ДГА И ЕГО ГОМОЛОГОВ С ОБРАЗОВАНИЕМ НОВОЙ СВЯЗИ УГЛЕРОД–УГЛЕРОД

IV.1. Реакции 1,3-дегидроадамантана с СН-кислотами

Одной из важнейших задач органической химии является поиск удобных и эффективных методов образования новой углерод-углеродной связи. Учитывая высокое сродство 1,3-ДГА к протону, можно было предположить его реакции с рядом протоноподвижных соединений, в том числе со слабыми СН-кислотами. Это позволило разработать новый метод образования новой связи C–C у третичного атома углерода адамантана.

Реакции с алифатическими альдегидами. Альдегиды, содержащие адамантильную группу, являются ценными полупродуктами в синтезе ряда физиологически активных веществ, в том числе адамантилсодержащих аминов [72]. Синтез же указанных альдегидов многостадийен. Например, 3-(1-адамантил)пропаналь получен восстановлением адамантилкарбонитрилов по реакции Стефена с выходами 88–91% [73]. При этом для осуществления данной реакции исходными соединениями являются 1-адамантилкарбонитрилы, а их синтез также часто является многостадийным. Реакция 1-адамантанола с ацетиленом в среде серной кислоты при получении 1-адамантилацетальдегида сопровождается образованием значительного количества побочного 1-метилгомоадамантан-2-она [74].

С другой стороны, взаимодействие 1,3-ДГА или 5,7-диметил-1,3-ДГА с алифатическими альдегидами в мягких условиях (40–80°C) приводит к образованию целевых альдегидов с выходами 60–78%. Строение продуктов реакции также подтверждается образованием соответствующих 2,4-динитрофенилгидразонов (схема 4) [75].

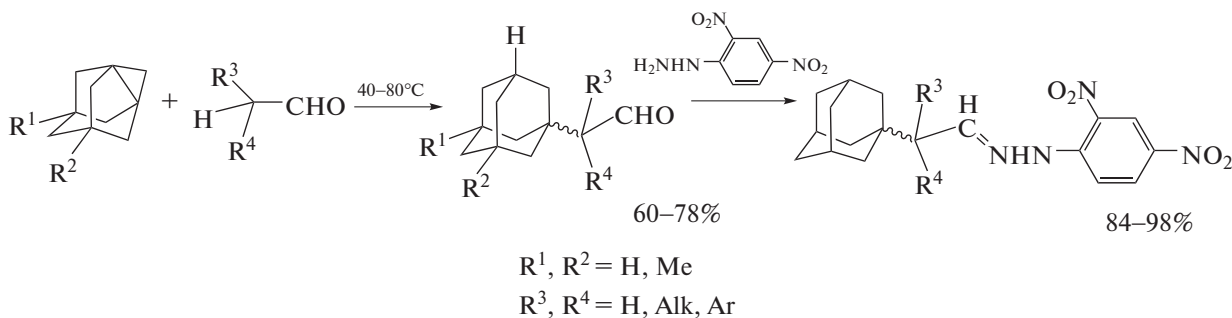


Схема 4

При этом известно, что в реакции [1.1.1]пропеллана с алифатическими альдегидами образуется смесь продуктов, строение которых указывает на радикальный характер превращений (схема 5) [76].

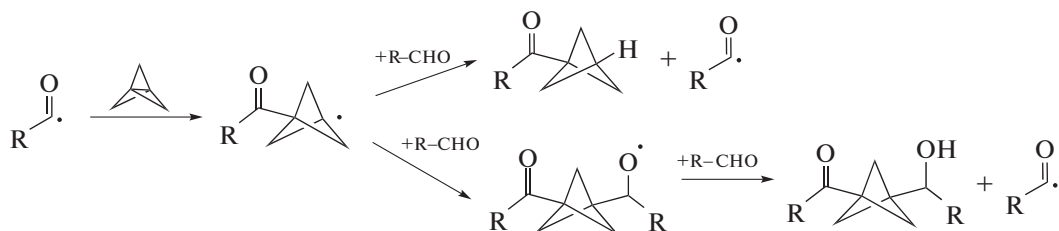


Схема 5

Различие результатов реакций с участием [1.1.1]- и [3.3.1]пропелланов, по-видимому, связано с различиями в механизмах реакций. Для альдегидов не известны реакции алкилирования углеводородами по активированной α -метиленовой группе в некаталитических условиях. В реакциях с 1,3-ДГА последние, по-видимому, проявляют свойства слабых СН-кислот и выступают как доноры протона, атака которого приводит к разрыву связи С1–С3 в молекуле 1,3-ДГА.

Реакции с кетонами. Реакции адамантилирования кетонов 1,3-ДГА в диэтиловом эфире или без растворителя также хемоселективно протекают по α -метиленовой группе. В случае симметричных кетонов и циклогексанона образуются α -(адамантан-1-ил)кетоны и 2-(адамантан-1-ил)циклогексанон (схема 6) с выходами 65–85% [77].

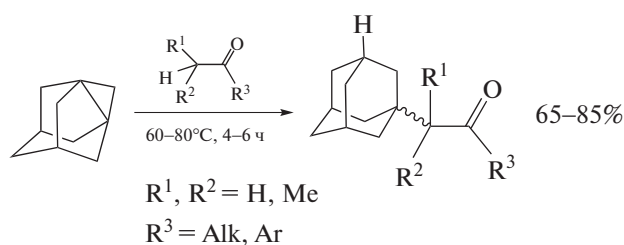


Схема 6

Следует отметить, что традиционные методы синтеза аналогичных соединений состоят в алкилировании 1-галогеноадамантанов силиловыми эфирами енолов [78] или енолацетатов [79] в присутствии AlCl_3 , а также в условиях металлокомплексного катализа [80]; взаимодействии 1-адамантанола [81] или 1-адамантилокситриметилсилана [82] с енолацетатами при катализе InCl_3 или GaBr_3 ; алкилировании 1-адамантануксусной кислоты метиллитием [83].

При взаимодействии 1,3-ДГА или 5,7-диметил-1,3-ДГА с *бициклическими кетонами* — производными триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-она —

образуются труднодоступные стереоизомерные продукты реакции по положению С3 кетонов с высокими выходами — до 80% [84] (схема 7).

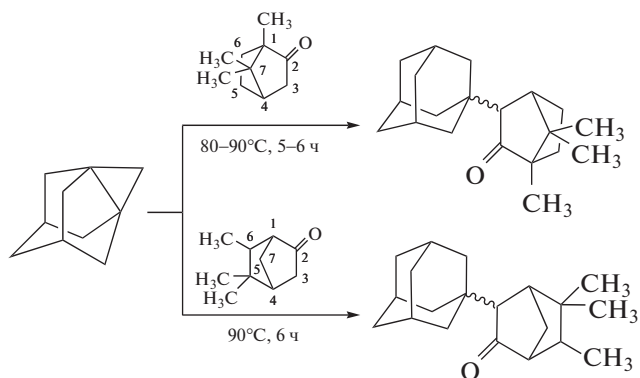


Схема 7

1,3-ДГА является сильным нуклеофилом, что позволяет ему реагировать с веществами, имеющими подвижный атом водорода, например, 1,3-дикетонами и кетозэфирами. В работе [85] было показано, что 1,3-ДГА вступает в реакцию с малоновым эфиром без катализатора (схема 8).

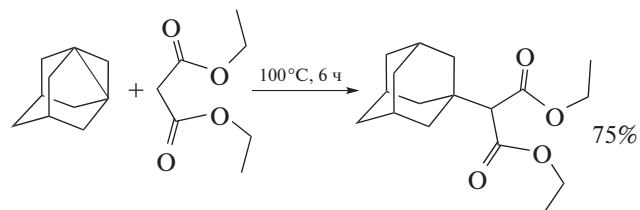


Схема 8

Результаты исследований реакции 1,3-ДГА с рядом β -дикетонов представлены в ряде работ [86–88]. Изучено также адамантилирование фторированных дикетонов, которые являются полупродуктами для получения биологически активных веществ (схема 9). Реакция 1,3-ДГА с фторсодержащими и нефторированными β -дикетонами

проводилась в среде кипящего диэтилового эфира с выходами до 99% [86].

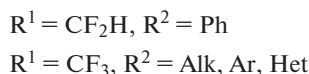
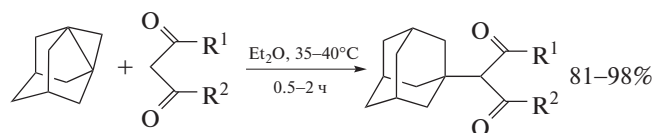


Схема 9

Интерес к фторированным β-дикетонам основывался на их высокой склонности к енолизации, в связи с чем направленность реакции представлялась неочевидной, так как возможно протекание как С-, так и О-адамантилирования.

Реакция протекала с экзотермическим эффектом, заметно более значительным при использовании фторированных β-дикетонных, что связано с большей подвижностью атомов водорода у α-углеродного атома в данных соединениях (в воде pK_a трифторацетилацетона равна 4.7 [89]). Реакция характеризуется высокими выходами (87–98%) целевых продуктов, несмотря на проведение реакции в малополярном растворителе. Примечательно селективное образование продуктов С-адамантилирования 1,3-дикетонных.

Пропеллановая связь 1,3-ДГА раскрывается под действием циклических β-дикетонных — диме-

дона, ($pK_a(\text{H}_2\text{O}) = 5.23$), а также 2-(2,2,2-трифтор-ацетил)циклопентанона и 2-(2,2,2-трифторацетил)циклогексанона (схема 10) [87]. Взаимодействие также проводилось без использования катализаторов в среде диэтилового эфира при мольном соотношении 1,3-ДГА и β-дикетона, равном 1 : 2, при 35–40°C.

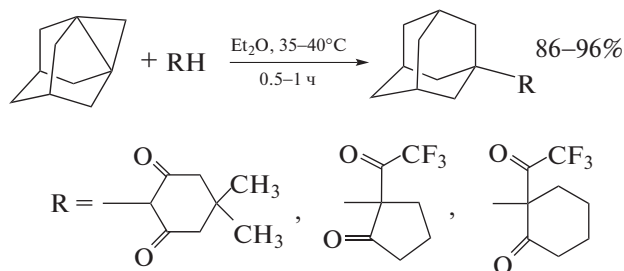


Схема 10

Выходы соответствующих адамантилсодержащих циклических β-дикетонных составили 86–98%. В работах [86, 87] отмечено, что реакция 1,3-дикетонных с 1,3-ДГА всегда протекает как С-адамантилирование, а не как О-адамантилирование, вне зависимости от состояния keto-енольного равновесия.

Проведены реакции 1,3-ДГА и с рядом кетоэфиров (схема 11). Реакции проводились при 2–2.5-кратном мольном избытке кетоэфиров, в отсутствие катализатора [88].

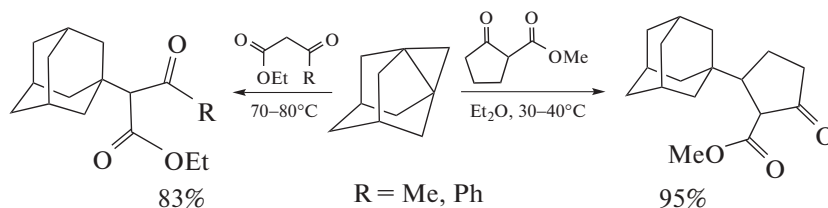


Схема 11

Взаимодействие с 1,3-ДГА ацетоуксусного эфира в аналогичных условиях привело к относительно невысокому (54%) выходу продукта адамантирования, что объяснимо меньшей силой кислотности, чем у 1,3-дикетонных. Повышение температуры или продолжительности реакции позволяет увеличить выход этилового эфира 2-(1-адамантил)-3-оксобутановой кислоты до 83%.

Все известные способы получения производных адамантан-содержащих кислот сводятся к традиционным превращениям последних в сложные эфиры, нитрилы или амиды. Наиболее известным является синтез хлорангидрида из соответствующей карбоновой кислоты с адамант-1-

ильной группой [90], затем ее амида традиционными методами [91]. Получение адамантансодержащих нитрилов из соответствующих амидов осуществляется под действием дегидратирующих агентов, в качестве которых используют треххлористый фосфор или тионилхлорид в соответствующем растворителе [92].

При этом легко доступными монокарбоновыми кислотами ряда адамантана можно считать лишь 1-адамантанкарбоновую и 1-адамантануксусную [44–46]; кислоты с более длинными или разветвленными алкильными фрагментами требуют многостадийных схем синтеза. В этой связи 1,3-ДГА способен выступить удобным реагентом

для получения труднодоступных производных адамантан(алкан)карбоновых кислот за счет введения 1-адамантильного фрагмента в α -метилновую группу нитрилов, сложных эфиров или дизамещенных диалкиламидов.

Величина pK_a ацетонитрила (в воде) равна 25 [93], таким образом, нитрилы карбоновых кислот обладают существенной СН-кислотностью. Найдено, что карбонитрилы способны вступать в реакцию с 1,3-ДГА и его алкилзамещенными гомологами. Взаимодействие протекает селективно по α -углеродному атому у нитрильной группы, продуктами являются нитрилы адамантансодержащих карбоновых кислот, полученными с выходами 30–85% [94] (схема 12).

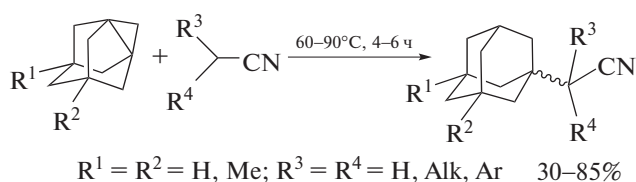


Схема 12

Отмечено, что в отличие от 1,3-дикетонных, для проведения реакции 1,3-ДГА с нитрилами (за исключением фенилацетонитрила) требовались более высокие температуры (80–90°C) и большая продолжительность 4–6 ч). Фенилацетонитрил, обладающий большей СН-кислотностью, образует целевой продукт с выходом более 90% при 60°C.

Использование в качестве исходного реагента 1,3-ДГА позволило разработать перспективный способ получения нитрилов адамантансодержащих карбоновых кислот. Он дает возможность одностадийного синтеза нитрилов разветвленного строения, получение которых традиционными методами затруднительно, при этом в качестве исходных веществ используются доступные карбонитрилы, не требуется применения таких соединений, как тионилхлорид, хлорангидриды фосфорных кислот, а также алкилгалогениды и диизопропиламид лития для введения боковых алкильных групп в структуры производных 1-адамантануксусной кислоты.

Под действием цианида водорода в растворе диэтилового эфира при 20–30°C 1,3-ДГА легко превращается в 1-цианоадамантан [95] (схема 13).

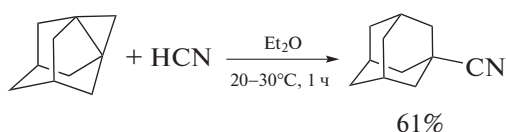


Схема 13

Здесь важно отметить, что для [1.1.1]пропеллана известны реакции с эфирами карбоновых кислот (метилформиатом, метилпропионатом, эфирами хлоруксусной, малоновой, циануксусной кислот), в результате которых образуются смеси продуктов внедрения от 1 до 4 бициклопентановых групп по связям С–Н молекул эфиров [76]. На основании анализа состава реакционной смеси обоснованно предполагается радикальный механизм этих реакций, что существенно отличает характер химических превращений [1.1.1]- и [3.3.1]пропелланов. При использовании 1,3-ДГА не отмечается заметных следов аналогичных теломеров. Использование избытка субстратов и стерические затруднения, создаваемые первой введенной адамантильной группой, позволяют избежать образования продуктов их диадамантирования.

Реакции 1,3-ДГА с этиловыми эфирами карбоновых кислот протекали с выходами продуктов присоединения 64–75% [96] (схема 14).

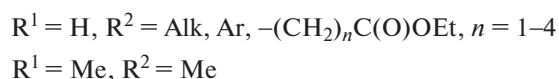
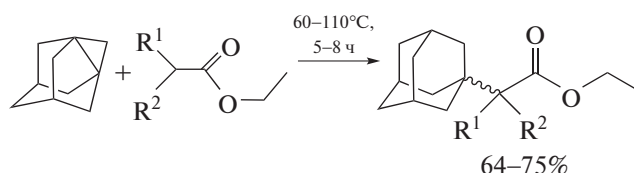


Схема 14

Реакция с эфирами алканкарбоновых кислот проходит при температуре 90–110°C из-за довольно слабой подвижности атома водорода данных соединений. Увеличение кислотных свойств сложных эфиров за счет введения электроакцепторных групп у атома углерода, связанного со сложноэфирной группой, привело к снижению необходимой температуры реакции и ее продолжительности. Так, реакция между 1,3-ДГА и этиловыми эфирами фенил- и α -нафтилуксусной кислот протекала за 3–4 ч при температуре 60°C и приводила к получению соответствующих адамантилированных сложных эфиров с выходами до 75% [96]. Осуществлено также взаимодействие с 1,3-ДГА диэтиловых эфиров ряда дикарбоновых кислот [97] (схема 14).

Известно, что невысокая СН-кислотность *N,N*-диалкиламидов карбоновых кислот допускает протекание реакций алкилирования с участием метиленовой группы, связанной с карбонильным фрагментом лишь в присутствии сильных оснований, таких, как диизопропиламид лития или бутиллитий. Несмотря на то что данные соединения относятся к слабым СН-кислотам, некатали-

тическую реакцию присоединения данных соединений к 1,3-ДГА провести удалось (схема 15) [98].

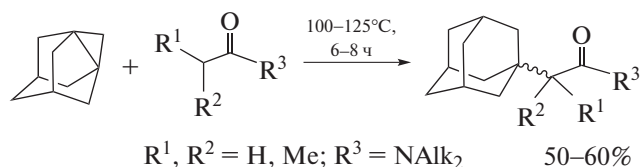


Схема 15

Кроме реакции с ациклическими амидами, было осуществлено взаимодействие 1,3-ДГА с циклическими амидами: 1-метилпирролидин-2-оном незамещенным пирролидин-2-оном [99].

Найдено, что реакция 1,3-ДГА с пирролидин-2-оном приводит селективно к продукту N-алкилирования, а его гомолог, замещенный по атому азота, вступает в реакцию с 1,3-ДГА по α -углеродному атому, находящемуся у группы C=O исходного лактама. Отсутствие продукта C-алкилирования пирролидин-2-она может объясняться силой соответственно NH- и CH-кислотности лактамов. Очевидно, подвижность протона связи N–H пирролидин-2-она превышает кислотность связи C–H его α -углеродного атома, чем и объяс-

няет хемоселективность реакции N-алкилирования 1,3-ДГА пирролидин-2-оном (схема 16).

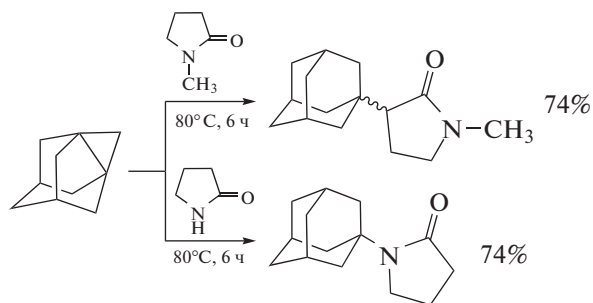
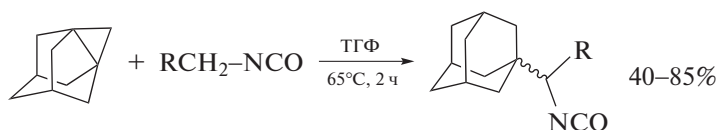


Схема 16

Выявлена выраженная зависимость легкости протекания реакции алкилирования с использованием 1,3-ДГА от способности второго реагента выступать донором протона. В частности, для адамантирования *N,N*-диалкилкарбоксамидов, как наиболее слабых CH-кислот, вступающих в реакцию с 1,3-ДГА, требуются наиболее жесткие условия (100–130°C, 6–8 ч).

Осуществлено раскрытие пропеллановой связи 1,3-ДГА в реакциях с изоцианатами, CH-кислотные свойства которых ранее не были описаны. Взаимодействие привело к образованию адамантилсодержащих изоцианатов с выходами до 85% [100] (схема 17).



$R = OCN(CH_2)_5, Ph, \text{адамантан-1-ил}, 3,5\text{-диметиладамантан-1-ил}$

Схема 17

Реакция 1,3-ДГА с фенил- и бензилизоцианатами протекает с выходами продуктов присоединения 60–70% [101] (схема 18).

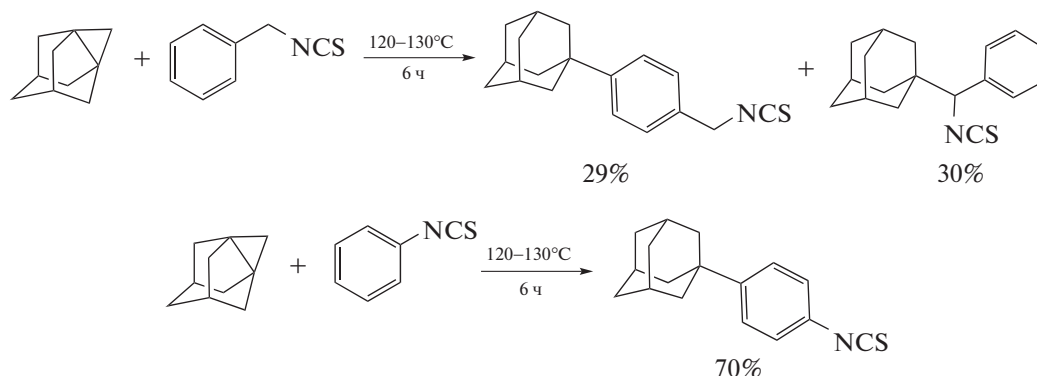


Схема 18

4.2. Реакции 1,3-дегидроадамантиана с ароматическими и непредельными соединениями

В отличие от насыщенных соединений, реакции мостиковых [3.3.1]пропеланов с легко полимеризуемыми алкенами и их функционально-замещенными производными приводят к образованию высокомолекулярных соединений. Так, в результате взаимодействия 1,3-ДГА и его алкилзамещенных гомологов с электроно-

дефицитными алкенами, например, с акрилатами или метилвинилкетонем, образуются полимерные продукты [102]. При этом адамантовая структура, генерируемая из 1,3-ДГА, входит в основную цепь макромолекулы. Показано, что сополимеризация 1,3-ДГА с виниловыми мономерами протекает в отсутствие инициаторов уже при 80°C в растворе ТГФ (схема 19).

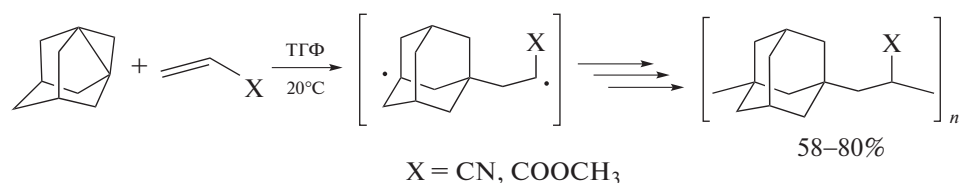


Схема 19

Радикальный характер реакций 1,3-ДГА ранее был описан на примере гомополимеризации и взаимодействия с кислородом [56]. Аналогично полимеризуются 5,7-замещенные производные 1,3-ДГА. Исследована возможность их катионной и анионной сополимеризации с виниловыми мономерами [103, 104]. Найдено, что 1,3-ДГА не вступает в реакцию анионной полимеризации, равно как и в реакцию с литийорганическими соединениями [103].

Реакции пропелланов с малыми циклами с ароматическими углеводородами долгое время были неизвестны. В связи с этим оказалась совершенно неожиданной реакция присоединения 1,3-ДГА к алкилароматическим углеводородам, со-

держащим метиленовую или метиновую группы у бензольного цикла, которая протекает в отсутствие катализаторов и инициаторов радикальных процессов при 100–120°C в среде избытка алкиларенов. Это взаимодействие приводит к продуктам адамантилирования по α -метиленовой (метиновой) группе алкильного фрагмента алкилбензолов [105] (схема 20). Отмечается, что в качестве побочных продуктов в данной реакции всегда образуются димеры исходных алкилбензолов в количестве 8–22% и 1,1'-диадамантил (5–25%). Данный состав продуктов реакции позволил предположить нецепной радикальный механизм этого взаимодействия [105].

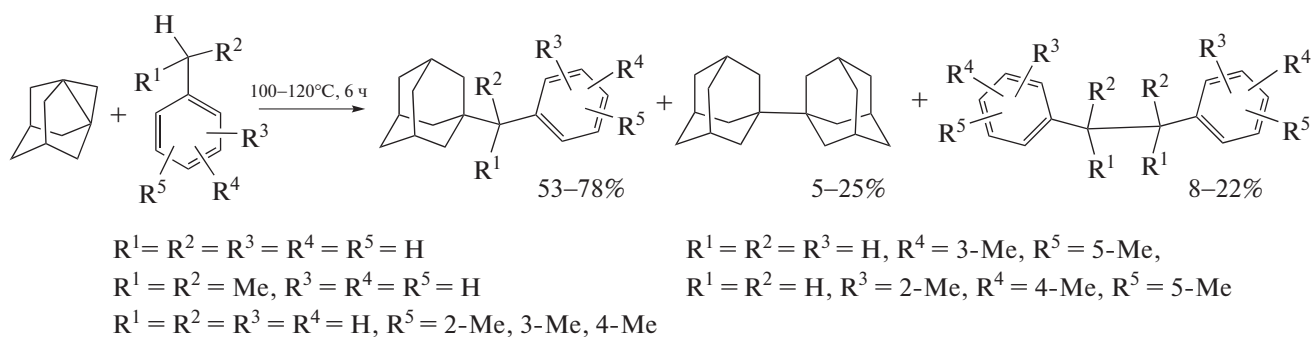


Схема 20

Предложен вероятный механизм, включающий три основных стадии:

1) разрыв центральной связи в молекуле 1,3-ДГА за счет термической диссоциации, что приводит к образованию 1,3-адамантилен-бирадикала;

2) отрыв образовавшимся *in situ* бирадикалом атома водорода в α -положении боковой алкильной цепи алкиларена с получением относительно стабильных адамант-1-ильного и арилалкильного радикалов;

3) рекомбинация двух типов образовавшихся радикалов с формированием трех продуктов реакции (схема 21).

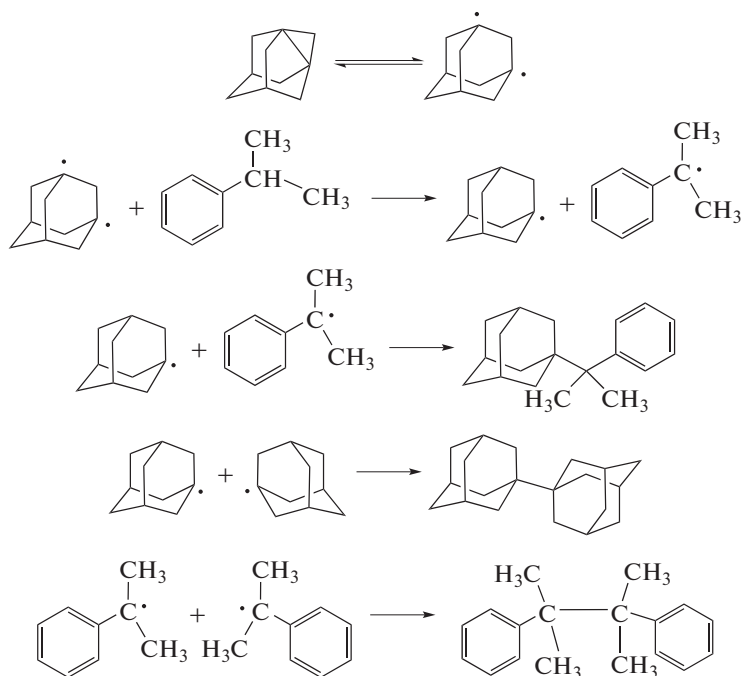


Схема 21

Ранее в работе [61] была косвенно подтверждена возможность превращения 1,3-ДГА в 1,3-адамантилен-бирадикал.

Исследование реакции с алкиларенами позволило использовать 1,3-ДГА для алкилирования конденсированных ароматических соединений, содержащих насыщенные циклы, [106] (схема 22).

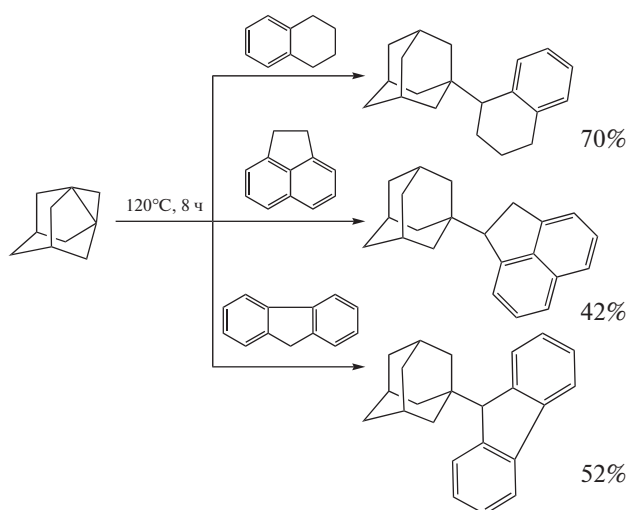


Схема 22

Совершенно по-другому проходит каталитическая реакция 1,3-ДГА с жирноароматическими соединениями и фенолами (схема 23). Реакция осуществляется в среде диэтилового эфира в присутствии каталитического количества серной кислоты и приводит к образованию адамантилированных в

ароматическое ядро фенолов с выходами до 96% [107], при этом алкильные группы не затрагиваются. 1-Адамантильная группа присоединяется в *para*-положение относительно гидроксильной группы, если оно не занято заместителем.

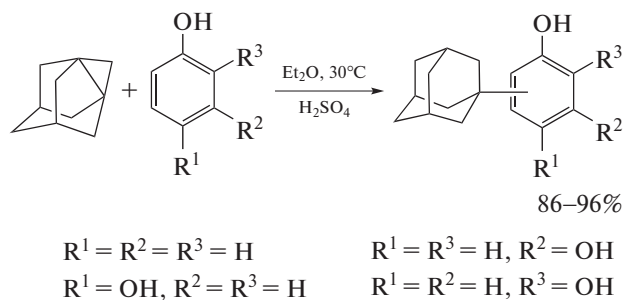


Схема 23

В отсутствие кислотного катализатора в аналогичных условиях протекает преимущественно реакция О-алкилирования фенолов [108], выходы 1-адамантиловых эфиров фенолов достигают 95% (схема 24).

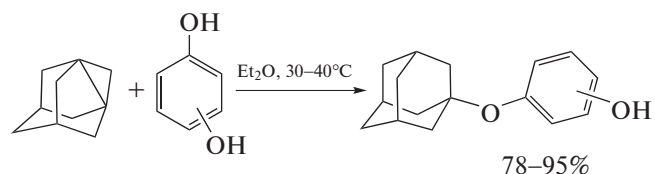


Схема 24

Очевидно, в случае каталитической реакции, раскрытие циклопропанового кольца 1,3-ДГА протекает через атаку протоном серной кислоты с образованием в качестве интермедиата 1-адамантилкатиона, который далее алкилирует ароматическое ядро по обычному электрофильному механизму. В отсутствие сильной протонной кислоты атака напряженной связи трехчленного цикла 1,3-ДГА осуществляется кислой ОН-группой фенола, образующийся при этом 1-адамантилкарбокатион быстро реагирует с анионным остатком фенола по атому кислорода.

V. РЕАКЦИИ РАЗРЫВА СВЯЗИ C1–C3 1,3-ДГА И ЕГО ГОМОЛОГОВ С ОБРАЗОВАНИЕМ НОВОЙ СВЯЗИ УГЛЕРОД–АЗОТ

1-Аминоадамантан и его алкил(арил)замещенные производные имеют большую практическую значимость, особенно в качестве субстанций ле-

карственных средств (“мидантан”, “мемантин”); многие их гомологи имеют доказанную фармакологическую активность и являются перспективными фармакологическими препаратами. Однако традиционные методы их синтеза требуют использования сильноокислых сред (например, реакция Риттера между 1-адамантанолом и карбонитрилами [109, 110]) или жестких условий (реакция 1-галогенадамантанов с аминами при 180–215°C с выходами около 60% [111, 112]). Алкиладамантиламины получают также по реакции Лейкарта–Валлаха из 1-аминоадамантана [91, 113]. Однако получать 1-адамантилированные аминокислотные производные в одну стадию в относительно мягких условиях возможно при использовании 1,3-ДГА и его гомологов.

Определено, что 1,3-ДГА способен присоединяться по атому азота к соединениям, проявляющим свойства NH-кислот, [85] (схема 25).

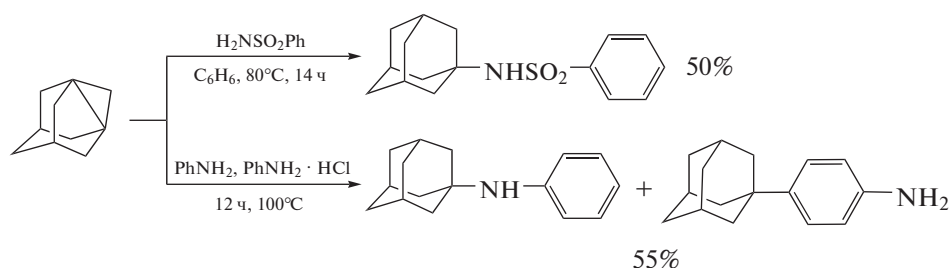


Схема 25

В этой же работе описана реакция 1,3-ДГА с анилином, катализируемой гидрохлоридом анилина. Так как фактически проводился кислотный катализ, были получены два продукта алкилирования: по атому азота и в *пара*-положение бензольного ядра в соотношении 4 : 1. Для этой реакции предложен механизм, предполагающий промежуточное образование 1-адамантилкатиона, который атакует молекулу анилина как по атому азота, так и в ароматическое ядро [85]. То есть, реакцию можно рассматривать как алкилирование ароматического амина адамантилкатионом.

В реакции на схеме 25 вовлекаются NH-кислотные соединения либо низкоосновные амины при кислотном катализе. С другой стороны, исходя из известных данных о строении и свойствах связи N–H в молекулах аммиака и высокоосновных алифатических аминах, следует признать проблематичным прямое N-алкилирование пропелланами данных оснований в мягких условиях и в отсутствие катализатора. Если аминогруппа легко присоединяет протон, то отдавать его она

способна только под действием сильнейших оснований. Кроме этого, установлено, что [1.1.1]пропеллан не взаимодействует с пиперидином [52]. Однако было найдено, что, в отличие от циклопропана и большинства его производных, 1,3-ДГА может быть лабилен по отношению к некатализируемой нуклеофильной атаке. В частности, было проведено присоединение к 1,3-ДГА вторичных алиламинов по связи N–H [114] (схема 26). Реакция проводилась при 70–100°C в течение 5–6 ч в инертном растворителе или в среде избытка исходных аминов, в отсутствие катализаторов. Адамантансодержащие амины были выделены с выходами 55–76%.

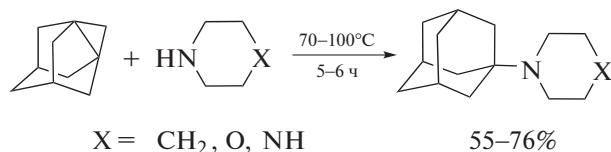


Схема 26

Реакция 1,3-ДГА с амидами циклического строения – пирролидин-2-оном и ϵ -капролактамом – протекала преимущественно как N-адамантилирование с выходом продуктов после выделения до 75% [99] (схема 27). Продукты О- и С-алкилирования обнаружены не были.

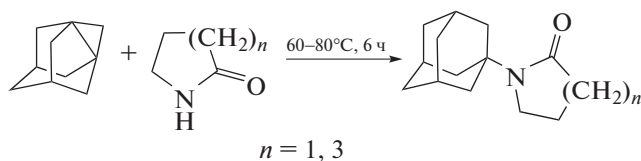


Схема 27

Взаимодействие 1,3-ДГА с более кислотными имидами дикарбоновых кислот проходит уже при температуре 35–40°C с выходами N-адамантилированных имидов до 85% [115] (схема 28).

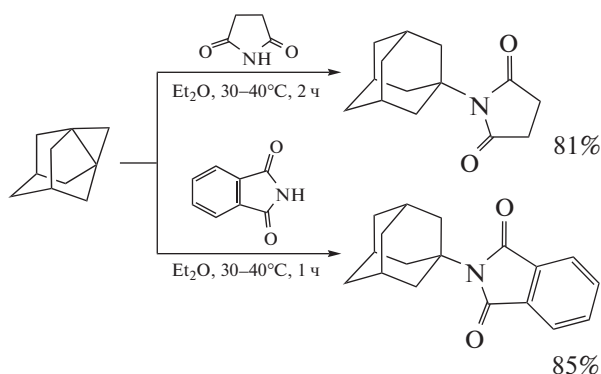


Схема 28

Реакция 1,3-ДГА с еще более сильной NH-кислотой – азидом водорода – быстро протекает в растворе диэтилового эфира уже при комнатной температуре. 1-Азидоадамантан получен с выходом 90% [95] (схема 29).

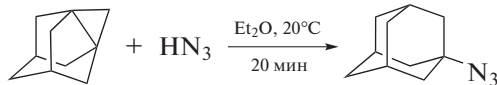


Схема 29

Ряд работ посвящен реакциям 1,3-ДГА с гетероциклическими соединениями, обладающими различной NH-кислотностью. Так, найдено, что имидазолы хемоселективно реагируют с 1,3-ДГА с образованием только N-замещенных продуктов (схема 30) [91] с выходами N-адамант-1-илимидазолов до 89%.

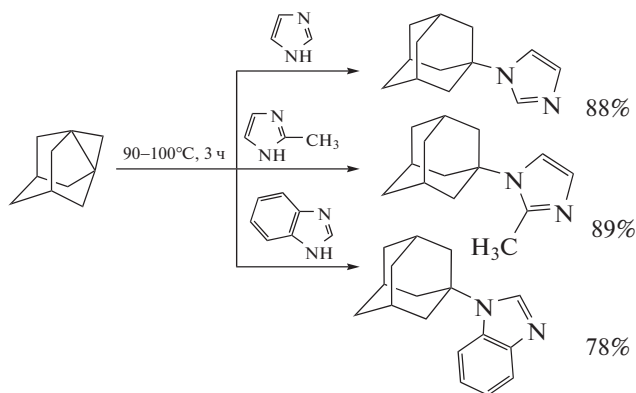


Схема 30

Результаты взаимодействия 1,3-ДГА с 1H-пиразолом ($pK_a \approx 14.00$) показали высокую селективность реакции N-адамантилирования с выходом 1-(адамантан-1-ил)-1H-пиразола 71% (схема 31). Выход побочного продукта C4-адамантилирования (4-(адамантан-1-ил)-1H-пиразола) составил около 7% [117].

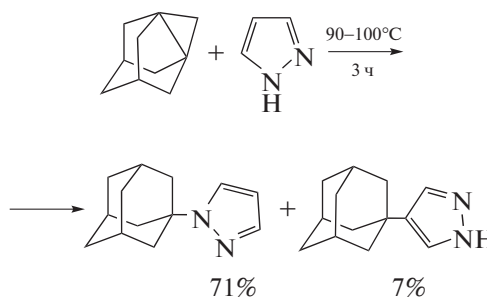


Схема 31

Взаимодействие моно-, ди- и тризамещенных пиразолов, содержащих в своей структуре как электронодонорные, так электроноакцепторные заместители, с 1,3-ДГА протекали хемоселективно по связи N–H с выходом целевых соединений 59–98% (схема 32). Увеличение кислотности исходных пиразолов способствовало повышению выхода продуктов N-адамантилирования [118].

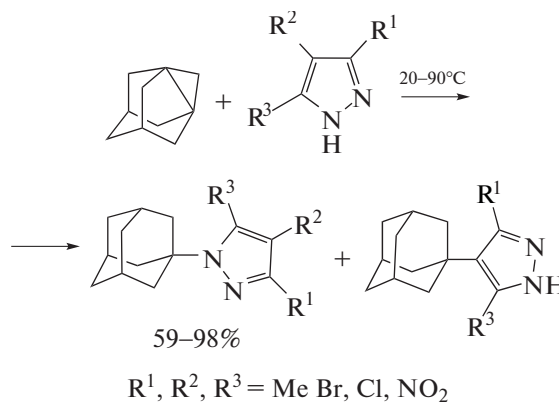


Схема 32

Реакция 1,3-ДГА с гидантоином и 2-тиогидантоином приводит преимущественно к продуктам N²-адамантирования (выход 75–80%). Продукт N²-, N⁴-диадамантирования получен с невысоким выходом (8%) и только для гидантоина [119] (схема 33).

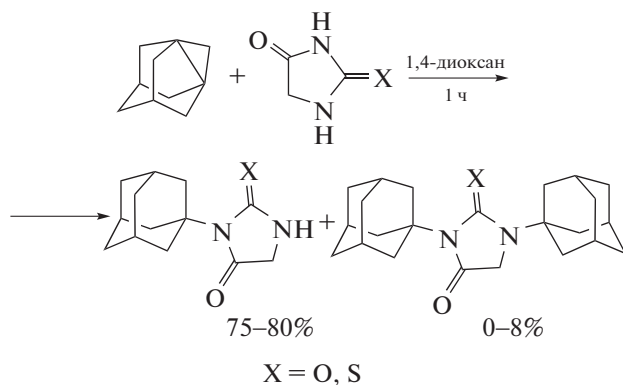


Схема 33

В работе [120] приведены результаты исследования взаимодействия 1,3-ДГА с гидразонами, реакция присоединения протекает по связи N–H.

При взаимодействии 1,3-ДГА с изоциановой и изотиоциановой кислотами в диэтиловом эфире образуются адамантан-1-илизоцианат и адамантан-1-илизотиоцианат [95] (схема 34).

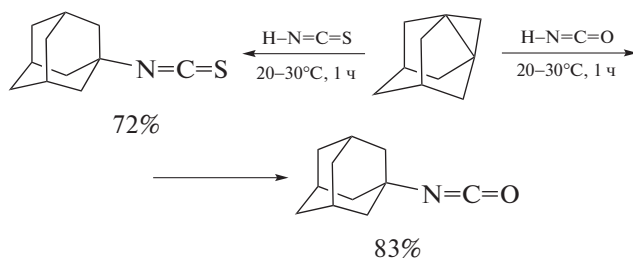


Схема 34

Изучено взаимодействие 1,3-ДГА по связи N–H эфиромидов пирокатехинфосфористой кислоты [121], обладающих низкой основностью из-за электроноакцепторного влияния заместителей у атома азота (схема 35). Реакцию проводили в растворе метиленхлорида при стехиометрических соотношениях реагентов в течение 3–5 ч. Выходы продуктов составили 58–77%. Отмечено существенное влияние электроноакцепторных свойств заместителя R на скорость протекания реакции.

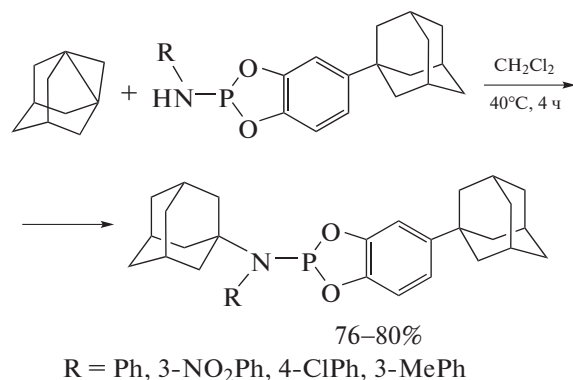


Схема 35

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод о перспективности применения 1,3-ДГА и его гомологов для получения ряда алкил(диалкил)аминоадамантанов, N-адамантилированных гетероциклов, амидов и имидов карбоновых кислот.

VI. РЕАКЦИИ РАЗРЫВА СВЯЗИ C1–C3 1,3-ДГА И ЕГО ГОМОЛОГОВ С ОБРАЗОВАНИЕМ НОВОЙ СВЯЗИ УГЛЕРОД–КИСЛОРОД

Одними из первых исследованных реакций 1,3-ДГА, приводящих к образованию связи C–O, были реакции с водой и уксусной кислотой [63]. Отмечается легкость образования данной связи, т.к. реакции протекали быстро при комнатной температуре. Также 1,3-ДГА в мягких условиях в среде *n*-гептана и в отсутствие катализатора быстро реагирует с уксусной кислотой с образованием адамантан-1-илацетата [63], а с *n*-нитробензойной кислотой с образованием адамантан-1-ил-*n*-нитробензоата с выходами до 82% [56]. Данная реакция характерна и для различных алкил- и алкокси-производных 5-R¹- и 5-R¹-7-R²-1,3-дегидроадамантанов [122] (схема 36).

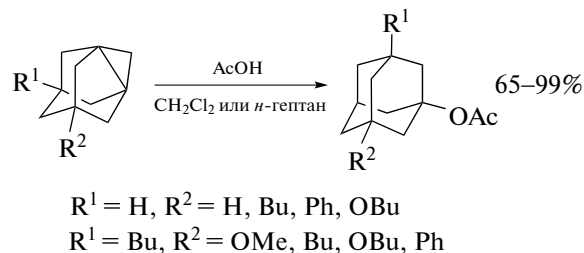


Схема 36

1,3-ДГА оказался весьма эффективен для получения сложных эфиров ненасыщенных карбоновых кислот [123] — перспективных мономеров для реакции полимеризации. Следует отметить высокую чистоту полученных мономеров, т.к. исключается использование 1-адамантанола и кислотных катализаторов (схема 37).

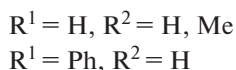
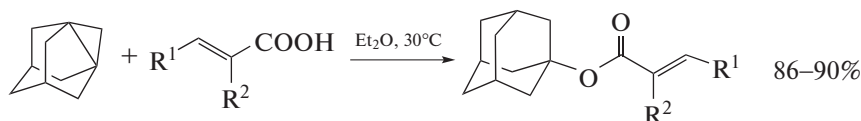


Схема 37

Ряд реакций 1,3-ДГА со спиртами и карбоновыми кислотами проводили в присутствии катализаторов — протонных и апротонных кислот, облегчающих присоединение к 1,3-ДГА гидроксилсодержащих субстратов через промежуточное образование 1-адамантильного катиона. В частности, 1,3-ДГА реагирует с метанолом в присутствии BF_3 в диэтиловом эфире, образуя 1-метоксиадамантан с выходом 90% [63]. Эта же реакция исследована позже и на примере ряда замещенных производных 1,3-ДГА в присутствии метансульфоной кислоты [122] (схема 38). Выходы метокси-производных адамантана достигали 98%.

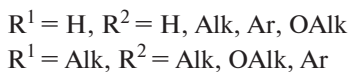
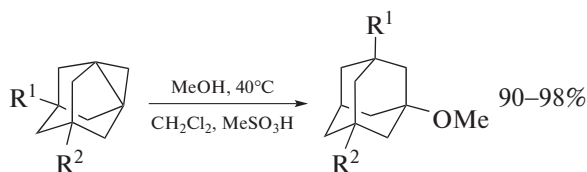


Схема 38

В присутствии серной кислоты 1,3-ДГА вступает в реакцию с водой, легко образуя 1-гидроксиадамантан (выход 90%) [63] (схема 39).

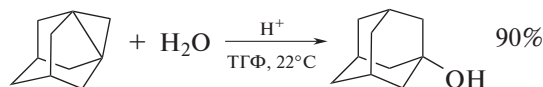


Схема 39

n-(Адамантил-1-окси)алкан-1-олы, которые представляют практический интерес как полупродукты в синтезе супрамолекулярных комплексов и нового типа водорастворимых Re-содержащих дендримеров, получали реакцией селективного присоединения к 1,3-ДГА α,ω -алкандиолов. Синтез проводился без использования катализатора при 5–10-кратном мольном избытке алкандиолов в течение 2–3 ч, при этом образовывались только моноэфиры с выходом до 95% [124] (схема 40).

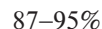
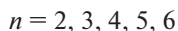
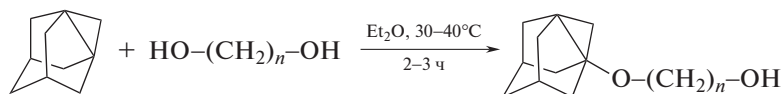


Схема 40

Изучена сравнительная реакционная способность 1,3-ДГА в реакциях с соединениями, в которых присутствуют как группа OH, так и группа NH_2 , для чего была проведена реакция между 1,3-ДГА и ω -аминоалканоллами

при мольном соотношении реагентов 1 : 10 (схема 41). В результате получена смесь продуктов О- и N-адамантирования в примерно равном соотношении с общим выходом до 79% [124].

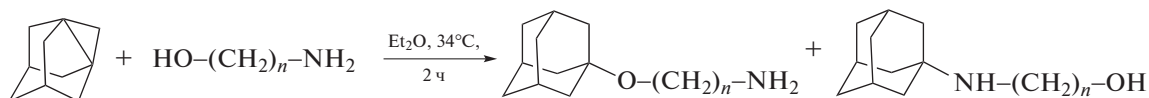


Схема 41

Особый интерес представляют реакции 1,3-ДГА с пероксидом водорода, гидропероксидами, пероксиспиртами, надкислотами, органокремневыми пероксидами, которые приводят к образованию в мягких условиях в одну стадию труднодоступных и термически лабильных пероксидных производных адамантана.

В частности, при взаимодействии 1,3-ДГА с 30%-м водным раствором пероксида водорода с невысоким выходом получен гидропероксид адамантан-1-ила в смеси с 1-гидроксиадамантаном [125] (схема 42). Позже использование раствора концентрированного пероксида водорода в диэтиловом эфире позволило получить чистый гидропероксид адамантан-1-ила с выходом до 90% [126]. Синтез проводился при 20°C в течение нескольких минут в среде диэтилового эфира при 2–10-кратном избытке пероксида водорода.

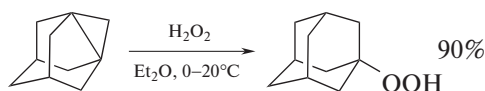


Схема 42

В присутствии кислотных катализаторов осуществлен ряд реакций 1,3-ДГА с различными органическими гидропероксидами (схема 43) [127].

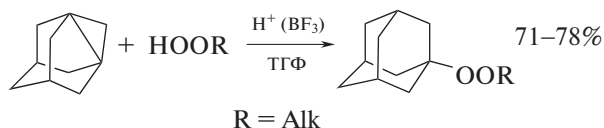


Схема 43

(Адамантан-1-ил)алкил(арил)пероксиды образуются с выходом около 70% по реакции 1,3-ДГА с гидропероксидами изопропилбензола и *трет*-амила в присутствии BF_3 в безводном ТГФ при комнатной температуре в течение 3–5 мин. Осуществлен

также синтез ди-(1-адамантил)-пероксида, катализируемый протонной кислотой [128].

Присоединение 1,3-ДГА к *трет*-бутилпероксиспиртам также значительно ускоряется в присутствии каталитических количеств протонных кислот [128] (схема 44).

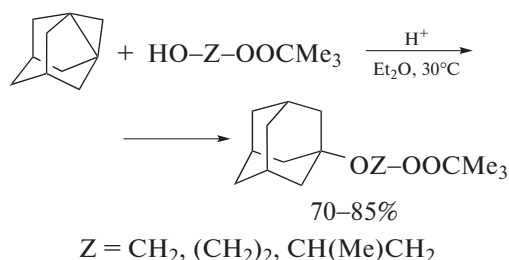


Схема 44

Взаимодействие 1,3-ДГА с пероксикислотами (схема 45) проводилось в среде осушенного диэтилового эфира при 0–10°C в отсутствие катализатора с выходом продуктов 80–95%. При этом сохранялась лабильная пероксидная связь, не происходила деструкция или окисление адамантального ядра [129].

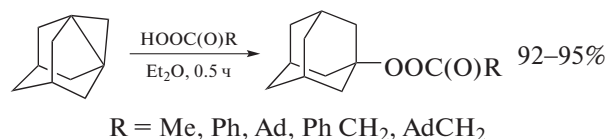


Схема 45

Аналогично, при взаимодействии 1,3-ДГА с *трет*-бутилпероксифталевой и *трет*-бутилпероксималеиновыми кислотами образуются адамантан-1-иловые эфиры соответствующих пероксикарбонатов [130] (схема 46).

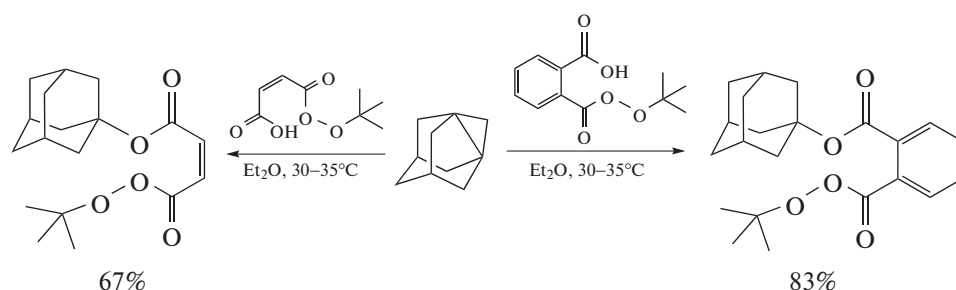


Схема 46

На основе реакций 1,3-ДГА разработан способ синтеза термически устойчивых 1-адамантилсодержащих кремнийорганических пероксидов с различными заместителями у атома кремния [131] (схема 47).

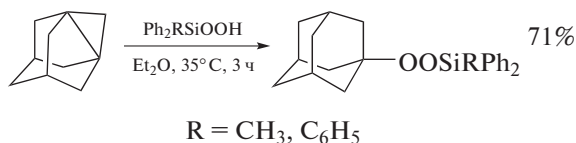


Схема 47

Следует отметить незаменимость использования 1,3-ДГА в реакциях с термически- и химически лабильными субстратами. Например, если синтезы традиционными способами простых или сложных эфиров, содержащих адамантильную группу, затруднений не вызывают, то синтез пероксидных соединений адамантана, применяемых в качестве антималярийных препаратов [132], часто сопровождается невысокими выходами и чистотой продукта. Это относится и к получению гидропероксида 1-адамантила, синтез которого окислением адамантана приводит к смеси адамантан-1-ола, адамантанона-2 и других продуктов, при этом доля целевого гидропероксида незначительна [133, 134]. Использование 1,3-ДГА позволяет получать ряд пероксидных производных адамантана в мягких условиях с высокими выходами.

VII. РЕАКЦИИ 1,3-ДГА С КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Присоединение адамантильной группы к атому кремния обычно осуществляется либо по реакции Вюрца [135], отличающейся плохой технологичностью, низкими селективностью и выходами целевых соединений, либо препаративно сложные реакции с использованием металлоорганических реагентов [136, 137]. Реакция присоединения кремнийорганических соединений к

1,3-ДГА может стать более перспективным методом синтеза соединений со связью Si—C_{Ad}.

Ряд работ посвящен исследованию реакции гидросилилирования 1,3-ДГА [125, 138]. Найдено, что возможно некаталитическое присоединение гидридсодержащих органохлорсиланов к 1,3-ДГА в мягких условиях. Реакция протекает без растворителя при 30–40°C в течение 2–3 ч и приводит к практически количественным выходам продуктов [125]. Изучено влияние различных факторов на протекание данной реакции. Определено, что УФ-облучение на скорость гидросилилирования 1,3-ДГА не влияет, а присутствие платинохлористоводородной кислоты, которая является известным катализатором процессов гидросилилирования олефинов, позволяет сократить продолжительность данной реакции до 1 ч (схема 48). Установлено, что присутствие каталитических количеств металлической меди ускоряет реакцию гидросилилирования. Авторы объясняют это явление активацией центральной связи 1,3-ДГА на поверхности металла. Выходы продуктов адамантирования гидридхлорсиланов достигали 74% [125, 138].

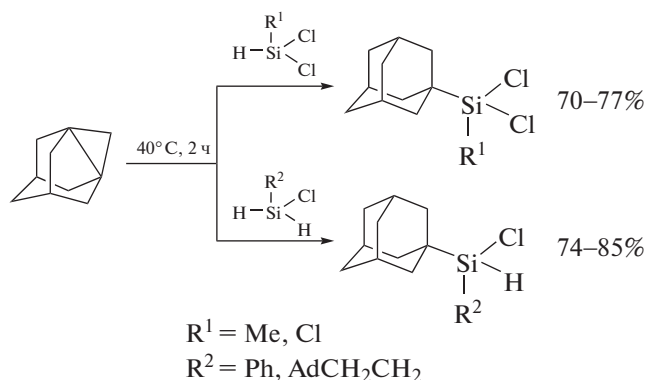


Схема 48

Взаимодействие 1,3-ДГА с фенилсиланом [139] протекает в среде *n*-гексана при температуре его кипения в течение 3 ч и приводит к образованию адамант-1-илфенилдигидридсилана с выходом 70% (схема 49).

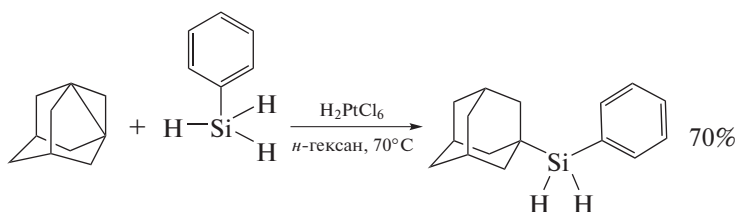


Схема 49

Установлено, что реакция 1,3-ДГА с 1,1,1,3,3,3-гексаметилтрисиланом, протекающая в присутствии гексахлорплатината водо-

рода, приводит к образованию диадамантилированного продукта с выходом 79% [140] (схема 50).

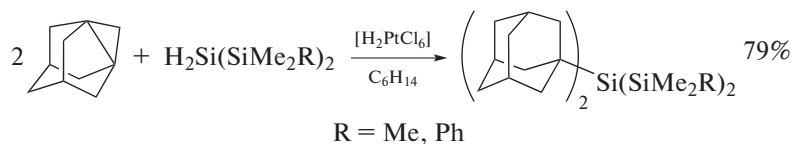


Схема 50

Обнаружено, что по убыванию реакционной способности по отношению к 1,3-ДГА гидридсиланы располагаются в ряду: $\text{HSiCl}_3 > \text{HSiMeCl}_2 > \text{PhSiH}_3 \gg \text{HSiEt}_2\text{Me}$. Приведенная последовательность согласуется с известными данными по реакционной способности гидридсиланов в процессах гидросилилирования [141]. Ионный характер связи Si—H составляет лишь 3%, а относительная электроотрицательность атома водорода выше, чем у атома кремния (2.1 и 1.8 соответственно) [142]. Электронная плотность все-таки смещена к атому водорода несмотря на то, что эта связь является слабополярной ковалентной. Наличие электроноакцепторных заместителей у атома кремния, в том числе атомов хлора, приводит к увеличению электрофильности атома кремния гидридсилана, а вклад ($p-d$) π -взаимодействия в суммарный эффект оказывается незначительным [143, 144]. При наличии алкильных групп связь Si—H дезактивируется по отношению к 1,3-ДГА.

Обнаружено, что 1,3-ДГА реагирует с диметилдихлорсиланом при 130°C в запаянной ампуле без растворителя в течение 20 ч [125], причем в результате с формированием продукта присоединения по группе CH_3 (схема 51).

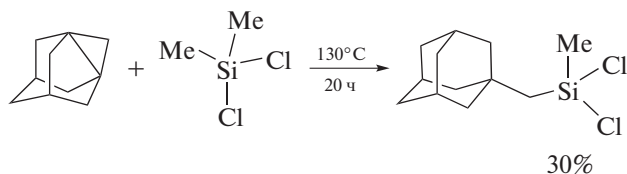


Схема 51

При взаимодействии 1,3-ДГА с трихлорсиланом [139] образуется 1-адамантилтрихлорсилан,

таким образом, присоединение протекает только по связи Si—H (схема 52).

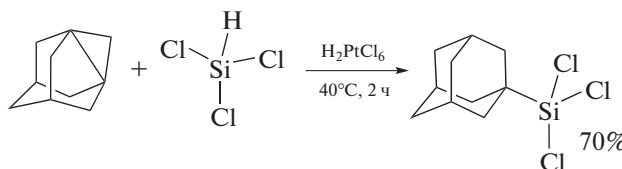


Схема 52

Реакция 1,3-ДГА с SiCl_4 проводилась в жестких условиях с образованием сложной смеси продуктов. С помощью масс-спектрометрии удалось установить присутствие в реакционной смеси 3-хлорадамантил-1-илтрихлорсилана [139].

VIII. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1,3-ДГА С ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Проведен ряд исследований реакций 1,3-ДГА с разными фосфорорганическими соединениями: фосфинами, трихлоридами фосфора, диалкилфосфитами и хлорфосфатами.

В работе [145] описана реакция 1,3-ДГА с диалкилфосфитами, которые обладают умеренной кислотностью. Так, кислотность диэтилфосфита в воде, согласно исследованию методом изотопного обмена, имеет величину $\text{pK}_a = 15.0$ [146]. Диалкилфосфиты (R = Me, Et) легко вступают в реакцию с 1,3-ДГА, образуя эфиры 1-адамантилфосфоновой кислоты (схема 53).

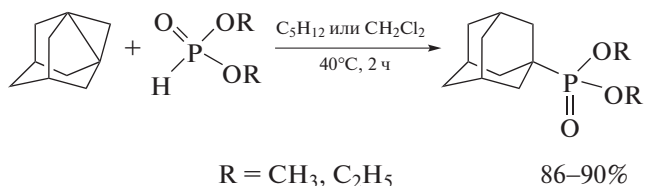


Схема 53

Дипропил- и дибутилфосфиты так же легко присоединяются к 1,3-ДГА с образованием соответствующих эфиров 1-адамантилфосфоновой кислоты [147, 148]. Установлена более высокая реакционная способность диизобутилфосфита по сравнению с фосфитами с нормальной алкильной группой, что связано с повышенной кислотностью его Р—О—Н-связи [147].

Осуществлено фосфорилирование 1,3-ДГА также фенил- и нонилфосфинами [149] (схема 54).

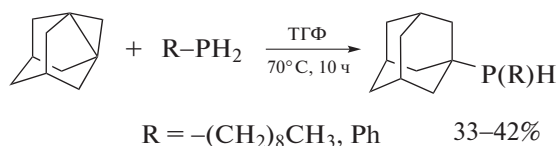


Схема 54

Таким образом, на примере 1,3-ДГА впервые удалось осуществить прямое присоединение слабой РН-кислоты к напряженному углеродороду.

1,3-ДГА легко реагирует с хлорангидридами кислот фосфора, в частности, с POCl_3 [148] (схема 55). В результате реакции происходит разрыв связи Р—Сl и формируется дизамещенный продукт фосфорилирования (выход 80%).

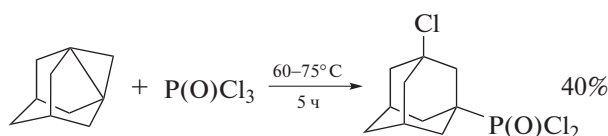


Схема 55

Фенилхлорфосфины ($n = 1, 2$) так же реагируют с 1,3-ДГА, образуя (3-хлор-адамантан-1-ил)фенилхлорфосфин ($n = 1$) и (3-хлорадамантан-1-ил)дифенилфосфин ($n = 2$) (схема 56) [148].

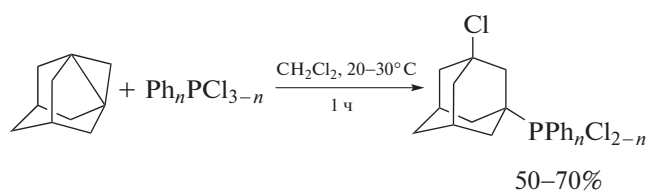


Схема 56

Реакции хлорфосфатов с 1,3-ДГА были изучены К.А. Петровым и соавт. [149]. Обнаружено, что присоединение 1,3-ДГА к метилдихлорфос-

фину приводит к образованию 3-хлорадамантан-1-ил(метил)хлорфосфина [150, 151] (схема 57).

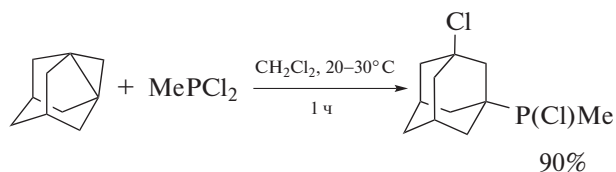


Схема 57

В результате реакции 1,3-ДГА с диэтилхлорфосфитом при -10°C получен фосфонит с выходом около 28% (схема 58).

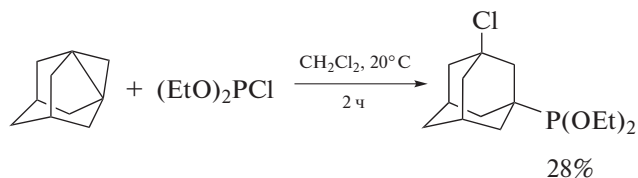


Схема 58

В ходе изучения реакции 1,3-ДГА с хлорфосфатом в статье [149] среди продуктов реакции, кроме ожидаемого фосфоната, были идентифицированы дифосфонат с выходом 32% и хлорадамантан (схема 59).

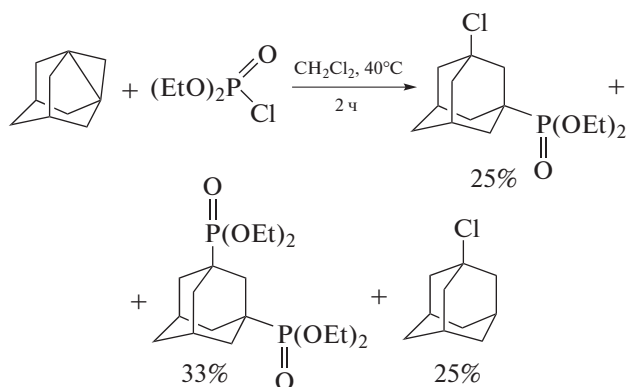


Схема 59

Выход целевого фосфоната не превышал 25%. Вероятный механизм данной реакции в работе не обсуждался.

IX. РЕАКЦИИ РАЗРЫВА СВЯЗИ С1—С3 1,3-ДГА И ЕГО ГОМОЛОГОВ С ОБРАЗОВАНИЕМ НОВОЙ СВЯЗИ УГЛЕРОД—СЕРА

Традиционный способ синтеза 1-адамантиола заключается в реакции 1-бромадамантиана с тиокарбамидом в смеси бромистоводородной и уксусной кислот с выходом 76% [152]. 1-Алкил-

тиоадамантаны получают взаимодействием адамантана, алкантиола и тетраацетата свинца [153], 1-адамantanола с алкил(арил)тиолом в присутствии $ZrCl_4$ [154], или алкилированием 1-адамантилцинка хлорида $CH_3SO_2SCH_3$ (выход 1-метилтиоадаманта 66%) [155]. Однако для получения серосодержащих производных адамантана в качестве исходного реагента можно использовать и 1,3-ДГА. Так, при пропускании сероводорода через раствор 1,3-ДГА в диэтиловом эфире был получен 1-адамантилтиол с выходом 90% [156] (схема 60).

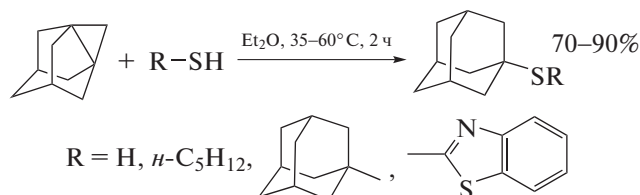


Схема 60

Осуществлено присоединение 1,3-ДГА и к адамантан-1-тиолу, выход труднодоступного диадамantan-1-илсульфида составил 70% [156]. Реакция 1,3-ДГА с n -пентилтиолом и 2-меркаптобензотиазолом протекала при 25–60°C с разрывом связи S–H в исходных тиолах и образованием соответствующих тиопроизводных адамантана с выходами до 90% [156]. Таким образом, использо-

вание 1,3-ДГА является одностадийным альтернативным методом синтеза адамантилсульфилов.

Х. РЕАКЦИИ РАЗРЫВА ЦЕНТРАЛЬНОЙ СВЯЗИ 1,3-ДГА И ЕГО ГОМОЛОГОВ С ОБРАЗОВАНИЕМ НОВОЙ СВЯЗИ $C_{Ad}-Hlg$

Кетоны, эфиры и нитрилы ряда адамантана, которые, помимо функциональной группы у узлового атома C1, содержат атом галогена у другого узлового атома C3 адамантильной группы, являются перспективными полупродуктами в органическом синтезе. Однако способы получения данных веществ традиционными способами последовательной функционализации адамантильной группы часто осложнены возможностью протекания побочных реакций.

Рядом исследований установлено, что взаимодействие 1,3-ДГА с соединениями, содержащими подвижный атом галогена, сопровождается внедрением фрагмента адамантана по связи $C-Hlg$ ($Hlg = Cl, Br, I$) с образованием двух новых связей $C_{Ad}-Hlg$ и $C_{Ad}-C_{Alk}$, за исключением реакций со фторсодержащими соединениями.

Так, реакция 1,3-ДГА с бромкамфарой привела к формированию продукта внедрения 1,3-адамантиленового фрагмента по связи $C-Br$ бромкетона [157] (схема 61).

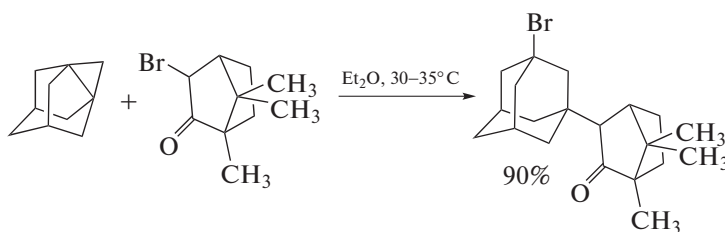


Схема 61

Известно, что присутствие рядом с метиленовой (метиновой) группой атома галогена увеличивает кислотность $C-H$ -связи. Это должно способствовать протеканию реакции присоединения 1,3-ДГА по $C-H$ -связи, что ранее описано в работах [77, 86], однако данное взаимодействие с α -бромкетонами протекает хемоселективно с разрывом связи $C-Br$, что объясняется ее большей лабильностью.

Аналогично, при взаимодействии 1,3-ДГА с эфирами α -галогенкарбоновых кислот следует предполагать протекание двух параллельных реакций: 1) присоединение 1,3-ДГА с разрывом связи $C-H$ в исходных эфирах, приводящее к формированию сложных эфиров адамантансодержащих α -галогенкарбоновых кислот с монозамещенной адамантильной группой, и 2) присо-

единение 1,3-ДГА с внедрением по связи $C-Hlg$ в исходных субстратах с образованием 3-галоген-1-(этоксикарбонил)алкилаадамantanов.

В качестве исходных реагентов для проведения данной реакции были взяты этиловые эфиры α -галогенкарбоновых кислот, различия в строении которых позволили установить зависимость селективности реакций и выходы продуктов как от природы и числа атомов галогена, так и от длины углеводородной цепи [158]. Установлено, что присоединение 1,3-ДГА к этил-2-фторацетату протекает хемоселективно с разрывом связи $C-H$ в исходном эфире и образуется исключительно этиловый эфир 2-(адамantan-1-ил)-2-фторуксусной кислоты (схема 62). Отсутствие переноса атома фтора в ходе реакции объясняется высокой

прочностью связи C—F и меньшей ее лабильностью по сравнению со связью C—H.

Для эфиров α -хлоркарбоновых кислот характерно протекание реакции как по связи C—H, так и по связи C—Cl, преимущественно с образованием 3-хлор-1-(этоксикарбонил)алкиладамантанов [158].

При увеличении числа атомов хлора в молекуле исходного эфира существенно возрастает доля продуктов реакции внедрения 1,3-ДГА по связи C—Cl. Присоединение 1,3-ДГА к этилтрихлор-ацетату приводит к образованию этил-2-(3-хлор-адамantan-1-ил)-2,2-дихлорацетата.

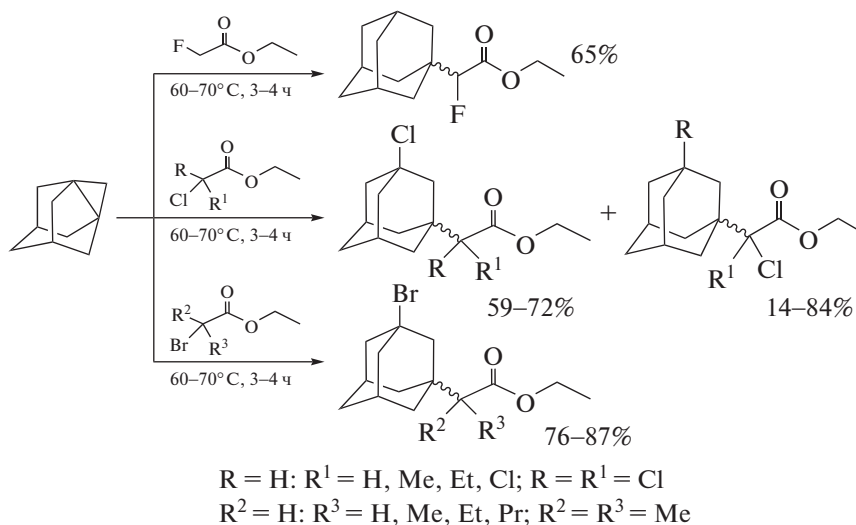


Схема 62

Реакция этиловых эфиров α -бромкарбоновых кислот протекает селективно с образованием продукта внедрения по связи C—Br, что, очевидно, связано с меньшей величиной энергии разрыва связи C—Br по сравнению со связью C—H в данных исходных эфирах [158].

Изучение взаимодействия 1,3-ДГА с этиловыми эфирами α -бромзамещенных карбоновых кислот с различными алкильными группами показало отсутствие заметного влияния строения алкильных групп на селективность и скорость реакции: продукты были получены с близкими выходами (до 88%) в тех же условиях [158]. Отсутствие влияния алкильной группы отмечено и при

взаимодействии 1,3-ДГА с этиловыми эфирами α -хлоркарбоновых кислот.

Из вышеописанного следует, что способность 1,3-ДГА к реакции внедрения по связи C—Hlg может быть представлена рядом: $C-F \ll C-Cl < C-Br$. Этот ряд коррелирует с электроноакцепторными свойствами соответствующих галогенов и значениями энергий разрыва связей углерод—галоген.

Проведены реакции 1,3-ДГА с ацилхлоридами. При 20–30°C в растворе диэтилового эфира основными продуктами взаимодействия оказались 3-хлор-1-адиладамантаны (выходы до 82%) [159] (схема 63).

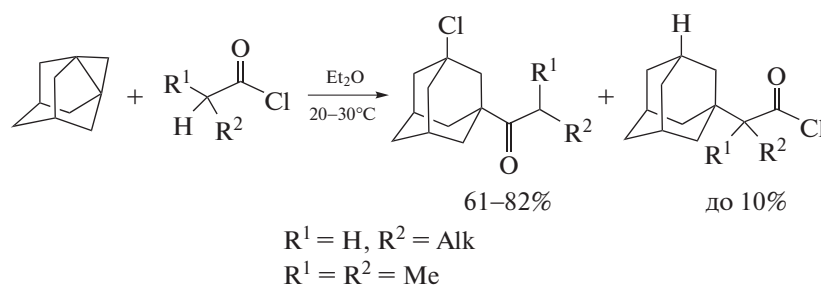


Схема 63

Однако интересно, что были обнаружены продукты адамантирования и по связи С–Н, их строение определено после гидролиза и выделения в виде соответствующих карбоновых кислот с выходами 5–10% [159] (схема 64).

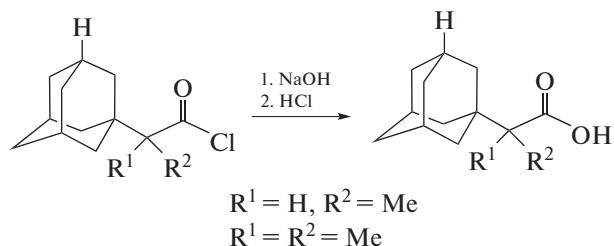


Схема 64

Ранее хлорангидриды рассматривались как достаточно сильные СН-кислоты, однако реакции замещения или присоединения по активной ме-

тиленовой группе не проводили из-за высокой лабильности связи С(О)–Сl, первой вступающей в реакции с основаниями. Образование продуктов внедрения 1,3-ДГА по связи С–Н-связи α -метиле-новой группы в ацилхлоридах однозначно подтверждает их СН-кислотные свойства, а сама реакция является редким примером превращений хлорангидридов карбоновых кислот, протекающих с сохранением хлорангидридной группы. Механизм этих реакций, по-видимому, аналогичен другим реакциям 1,3-ДГА с СН-кислотами.

Хлорангидриды арил- и 2-фуранкарбоновой кислот реагируют с 1,3-ДГА только с образованием продуктов внедрения 1,3-ДГА по связи С–Сl (схема 65). При использовании хлорангидрида 4-хлорбензойной кислоты хроматомасс-спектрометрически были обнаружены следовые количества продукта внедрения 1,3-ДГА по связи С–Сl ароматического ядра [159].

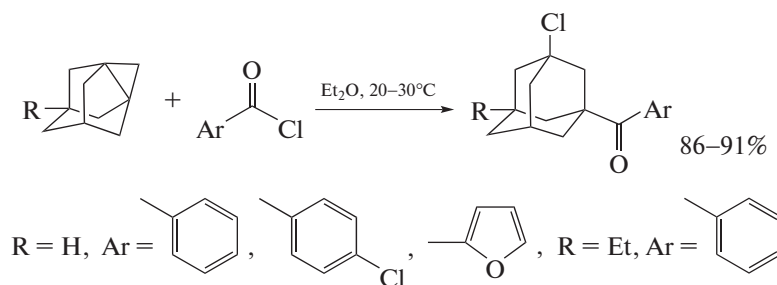


Схема 65

Реакции 1,3-ДГА с алкилгалогенидами мало описаны в литературе. Найдены сведения о взаимодействии этого пропеллана с тетрахлорметаном, приводящем к образованию 3-хлорадамантан-1-илтрихлорметана [160] (схема 66).

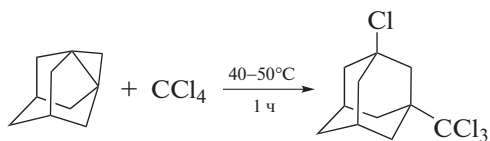


Схема 66

XI. РЕАКЦИИ ВНЕДРЕНИЯ 1,3-ДГА, ПРОТЕКАЮЩИЕ С ОБРАЗОВАНИЕМ ДВУХ СВЯЗЕЙ УГЛЕРОД–ЭЛЕМЕНТ

Было обнаружено, что благодаря способности генерировать 1,3-бирадикал, 1,3-ДГА и его алкилзамещенные гомологи при разрыве центральной

связи в реакциях с соединениями, способными распадаться на свободные радикалы, могут образовывать две новые связи углерод–элемент. Это позволяет в одну стадию в мягких условиях синтезировать труднодоступные 1,3-дизамещенные производные адамантана.

1,3-ДГА вступает в реакцию с ацетилцианидом с расщеплением углерод–углеродной связи последнего и образованием 1-ацетил-3-цианоадамантана [161] (схема 67).

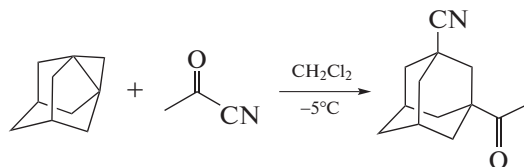


Схема 67

Изучено взаимодействие 1,3-ДГА с тетрафторгидразином. При этом в тетрафторгидразине разрывается связь N—N и с выходом 83% образуется 1,3-бис-дифтораминадамантан [162] (схема 68).

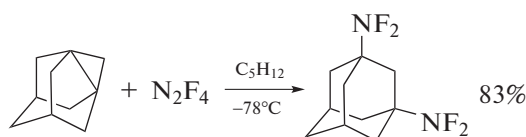


Схема 68

1,3-ДГА использован в синтезе симметричных 1,3-дитиопроизводных адамантана. В результате его взаимодействия с дифенилдисульфидами при 60–90°C получены соответствующие 1,3-дитиопроизводные с выходами 50–70% [163] (схема 69).

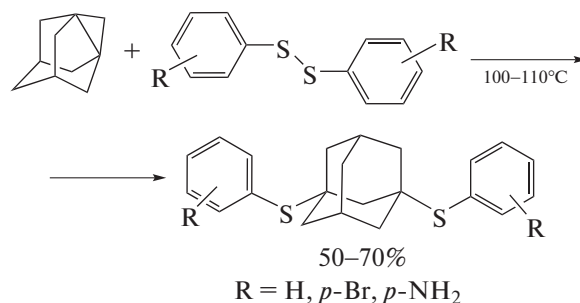


Схема 69

С другой стороны, результатом взаимодействия 1,3-ДГА с диметилтрисульфидом [164] явилось получение смеси трех продуктов с общим выходом 80% с высоким содержанием несимметричного продукта (схема 70). Их формирование объясняется радикальным механизмом процесса, включающим стадию рекомбинации 1,3-адамантиленбирадикала с образованием при разрыве связи S—S моно- и дисеросодержащих радикалов.

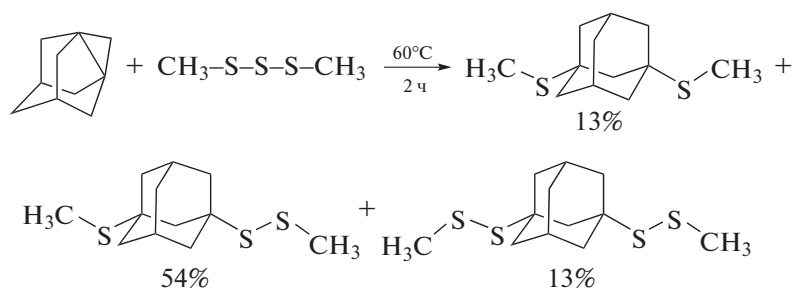


Схема 70

Реакцию с бис-арилдиселенидами удается проводить в исключительно мягких условиях, поскольку связь между атомами селена значительно слабее, чем между атомами серы. Так, взаимодействие 1,3-ДГА и 5,7-диметил-1,3-ДГА

с бис-фенилдиселенидом и бис-4-хлорфенилдиселенидом протекает уже при комнатной температуре за несколько минут и выходом симметричных 1,3-бис-арилселеноадамантанов до 86% [165] (схема 71).

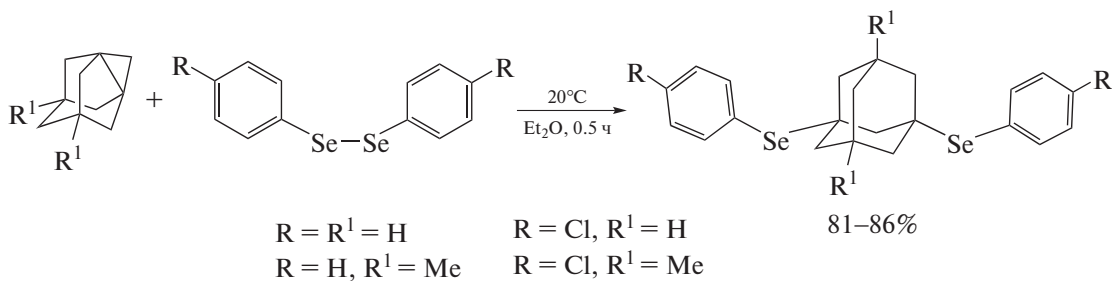


Схема 71

При этом взаимодействии выявлена способность 1,3-ДГА расщеплять связь Se—Se в условиях, исключающих ее термоллиз.

Описано расщепление связи N—S при реакции 1,3-ДГА с некоторыми тиурами [166] (схема 72).

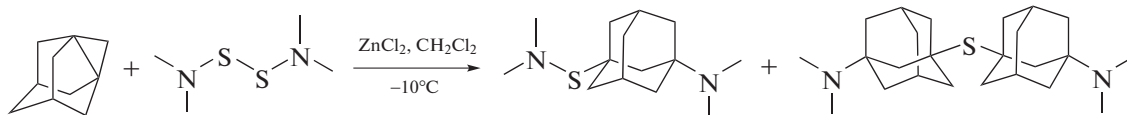


Схема 72

В этой же работе описано взаимодействие 1,3-ДГА с хлораминами (схема 73).

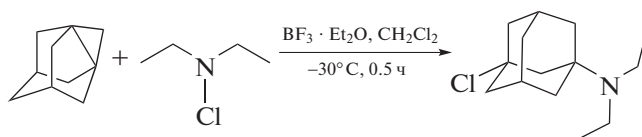


Схема 73

Приведенные данные свидетельствуют о перспективности применения 1,3-ДГА для получения симметричных и несимметричных 1,3-дизамещенных производных адамантана; необходимо отметить, что ряд синтезов проходит с высокой селективностью и выходом целевых продуктов.

ХИ. ДРУГИЕ РЕАКЦИИ 1,3-ДГА

Уже при первом получении 1,3-ДГА было отмечено, что при контакте кристаллического 1,3-ДГА или его растворов с воздухом даже при комнатной температуре постепенно образуется белое кристаллическое вещество с пределом взрываемости 145–180°C. Это 1,3-полипероксиадамантан — нерастворимый сополимер 1,3-ДГА с кислородом в соотношении 1 : 1 [63]. В работе высказано предположение, что образование полимера является результатом свободнорадикального механизма реакции. Предполагается, что именно 1,3-ДГА является источником свободных радикалов (схема 74).

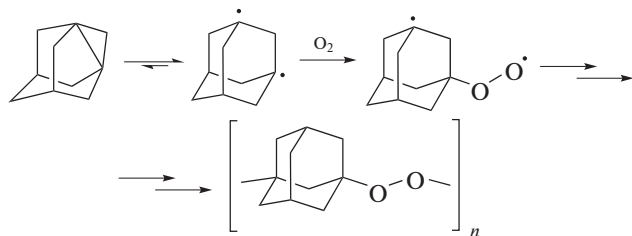


Схема 74

Известно также [63], что результатом каталитического гидрирования 1,3-ДГА является адамантан (схема 75).

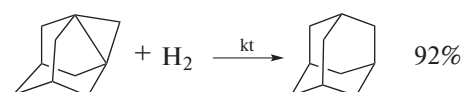


Схема 75

Реакция 1,3-ДГА с IC1 в разных растворителях описана в работе [167]. В условиях реакции 1,3-ДГА образует смесь продуктов, основные из которых представлены на схеме 76.

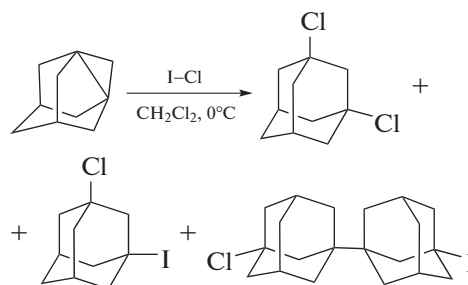


Схема 76

В условиях генерирования дихлоркарбена взаимодействие 1,3-ДГА с хлороформом протекает с разрушением адамантанового каркаса. Образуется соединение, не содержащее адамантиную группу. Последующими исследованиями установлено, что этот продукт представляет собой 7-дихлорметиленбицикло[3.3.1]нонан-3-спиро-1'-[2',2'-дихлор]циклопропан [168] (схема 77). Образование данного вещества авторы объясняют присоединением к 1,3-ДГА первого эквивалента дихлоркарбена, формированием цвиттер-иона и его последующей фрагментацией, после чего происходит присоединение второго эквивалента дихлоркарбена по двойной связи бицикло[3.3.1]нонана.

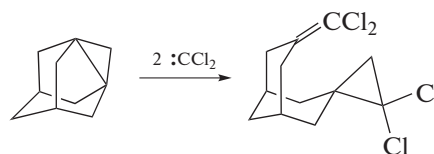


Схема 77

При взаимодействии 1,3-ДГА с хромилдихлоридом образуются 1,3-дигидроксиадаман-

тан и 1-хлор-3-гидроксиадамантан [169]. Получение этих соединений в работе объясняется

протеканием нецепного радикального процесса (схема 78).

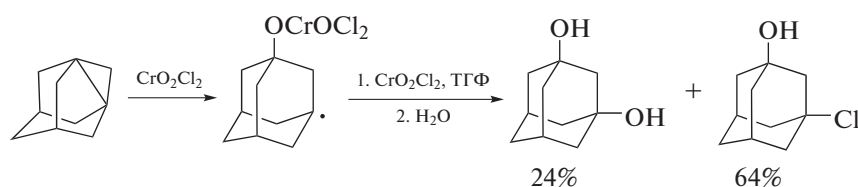


Схема 78

Реакция арилсульфохлоридов с 1,3-ДГА [170, 171] протекает с разрывом связи C—Cl данных субстратов и образованием 1,3-дизамещенных производных адамантана (схема 79).

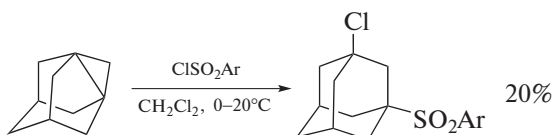


Схема 79

А.А. Фокиным и соавт. [172, 173] изучены реакции 1,3-ДГА с нитратом и тетрафторборатом нитрония (схема 80). По мнению авторов, это взаимодействие проходит как электрофильное присоединение к 1,3-ДГА.

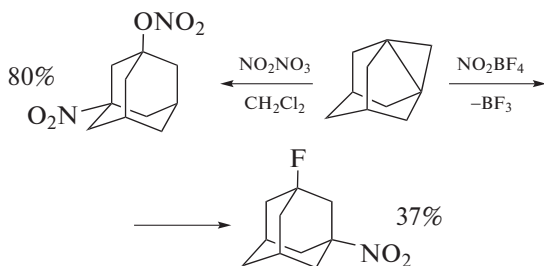


Схема 80

В литературе приводится интересная группа реакций с участием 1,3-ДГА, а именно, взаимодействие с субстратом и одновременным сопряженным включением фрагмента растворителя в молекулу продукта реакции. При этом акт сопряженного включения наблюдается не всегда, даже для субстратов одного гомологического ряда.

Например, в работе [174] описано сопряженное включение фрагмента ТГФ или 1,4-диоксана в молекулы продуктов реакции с 1,3-ДГА. В частности, при взаимодействии с 1,3-ДГА бензилсульфонилхлорида в среде ТГФ получен 1-(4-хлорбутоксиги)-3-бензилсульфонил-адамантан (схема 81). Факт включения фрагмента циклического эфира в структуру продукта реакции, по-видимому, можно объяснить промежуточным образованием катионного интермедиата. Механизм реакции в

работе не рассматривался. Реакция 1,3-ДГА с фенолом в среде этих же растворителей идет тоже с включением фрагмента раскрытого циклического эфира в молекулу продуктов реакции (схема 82).

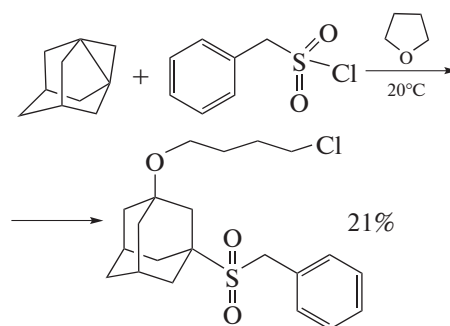


Схема 81

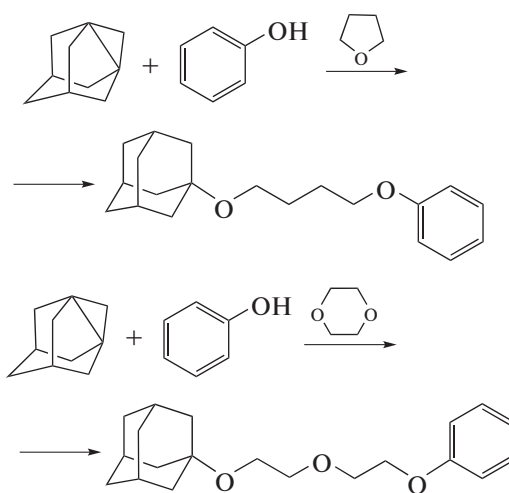


Схема 82

В химии 1,3-ДГА известны не только реакции с сопряженным включением растворителей в ее продукты, но и с изменением механизма и хода взаимодействия под влиянием природы используемого растворителя.

Например, интересные особенности имеют реакции галогенирования 1,3-ДГА. В частности, при его галогенировании в среде *n*-гептана или

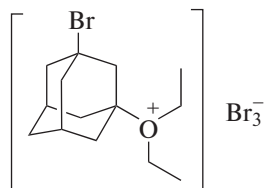


Рис. 3 Строение продукта реакции 1,3-ДГА с бромом в диэтиловом эфире при -70°C [63].

бромировании в метиленхлориде происходит образование ожидаемых 1,3-дигалогенадамантанов [63], предположительно по радикальному механизму. Однако его бромирование при -70°C в среде диэтилового эфира протекает необычно. Вместо образования 1,3-дибромадамантана происходит формирование комплекса, изображенного на рис. 3, в виде осадка лимонно-желтого цвета. Данный комплекс образуется в результате присоединения иона брома к циклопропановому кольцу 1,3-ДГА, дальнейшего связывания с диэтиловым эфиром образовавшегося карбониевого иона и его стабилизацией, а затем выпадением трибромида в осадок. Этот трибромид распадается уже при комнатной температуре, при этом образуется смесь 1,3-дибромадамантана (30%) и 1-бром-3-этоксиадамантана (68%) [64].

При взаимодействии 1,3-ДГА с молекулярным йодом в среде диэтилового эфира при -70°C образуется аналогичный комплекс темно-красного цвета. При повышении температуры разложение этого комплекса приводит к образованию преимущественно 1-йод-3-этоксиадамантану [64] (схема 83).

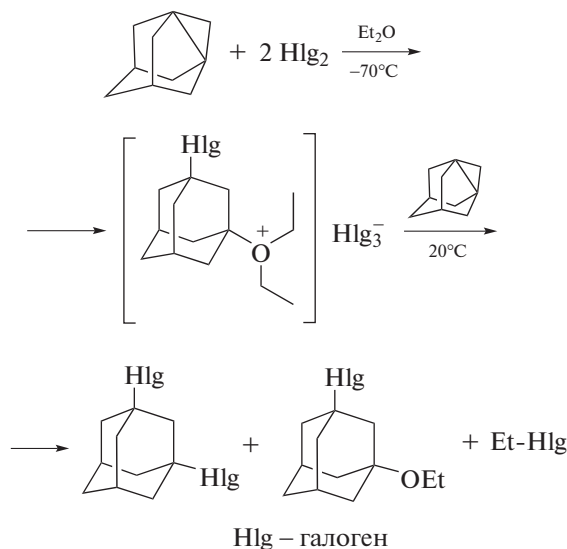


Схема 83

Реакция галогенирования 1,3-ДГА в диэтиловом эфире приводит к формированию устойчивых оксониевых ионов, образующихся только из соответствующих карбониевых ионов, что свидетельствует о ионном, а не радикальном механизме реакции.

В.А. Соколенко и Б.Е. Когай описали также необычное протекание реакции сопряженного межмолекулярного галогенаминирования [175]. При йодировании 1,3-ДГА в присутствии аминов выделены продукты сопряженного галогенаминирования (схема 84). Авторы считают, что включение аминов в структуру молекулы продуктов реакции возможно только через формирование соответствующего адамантильного катиона. Образование данного интермедиата весьма характерно для химии 1,3-ДГА в целом.

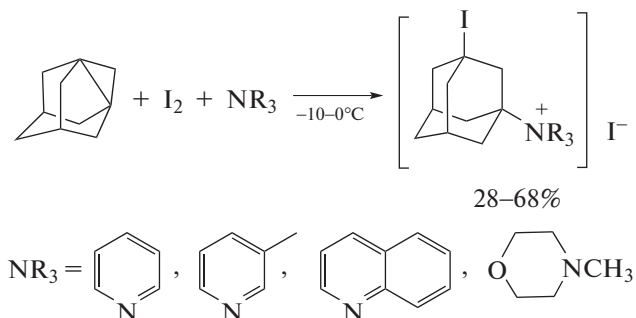


Схема 84

Известны и другие реакции с участием 1,3-ДГА, приводящие к неожиданным результатам. Так, в безводном этаноле с последующей обработкой хлористым натрием [64, 176] из 1,3-ДГА было получено первое ртутьсодержащее производное адамантана — 1-хлормеркур-3-этоксиадамантан (схема 85).

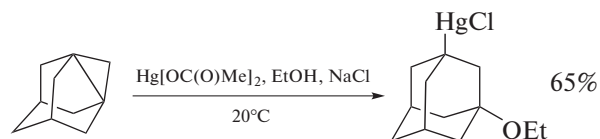


Схема 85

Взаимодействие же 1,3-ДГА с водным раствором ацетата ртути (II) и дальнейшая обработка реакционной массы NaOH и боргидридом натрия [64] приводят к образованию смеси 1-гидроксиадамантана (47%) и 1,3-дигидроксиадамантана (9%) (схема 86).

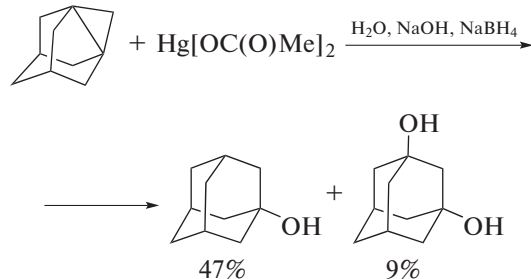


Схема 86

Примером реакции 1,3-ДГА без сохранения адамантанового каркаса служит изомеризация 1,3-ДГА в кипящем бензоле в присутствии металлокомплексного катализатора $\text{Rh}_2(\text{CO})_4\text{Cl}_2$ с образованием 3-метиленибицикло[3.3.1]нон-6-ена [177] (схема 87). При проведении этой реакции при 20°C образуется родиевый комплекс неустановленной структуры.

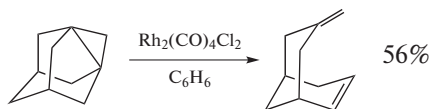


Схема 87

Среди замещенных производных 1,3-ДГА следует отметить необычно высокую реакционную способность 5-бром-1,3-дегидроадамантиана, равно как его склонность к последующему разрушению адамантанового каркаса [64]. В частности, быстрый гидролиз данного пропеллана при -35 – $+20^\circ\text{C}$ приводит к выделению 7-метиленибицикло[3.3.1]нонан-3-она (схема 88). Следует отметить, что центральная пропеллановая связь в данном соединении оказывается менее реакционноспособной, чем связь $\text{C}-\text{Br}$.

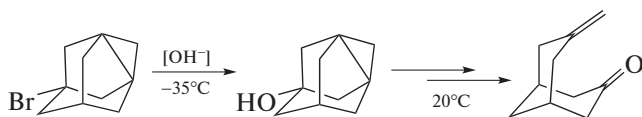


Схема 88

Подобное же превращение происходит и при реакции 5-бром-1,3-дегидроадамантиана с метанолом. Конечным продуктом в данном случае является соответствующий метилвиниловый эфир (схема 89). Промежуточный 5-метокси-1,3-дегидроадамантан был идентифицирован после прибавления к реакционной смеси раствора йода в диэтиловом эфире при -20°C ; в результате реакции образовался 1-йод-3-этокси-5-метоксиадамантан (схема 90).

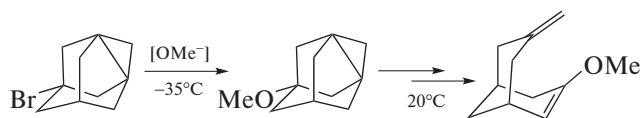


Схема 89

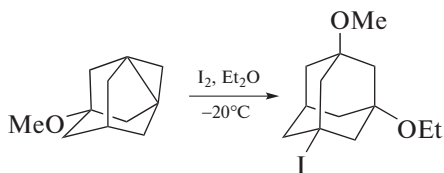


Схема 90

Описан единственный пример реакции 1,3-ДГА, протекающей с сохранением центральной связи $\text{C1}-\text{C3}$, — это реакция замещения атома галогена у атома C5 . Так, реакция между 5-бром-1,3-ДГА с цианидом натрия в гексаметилфосфортриамиде при -35 – -20°C привела к получению 5-циано-1,3-дегидроадамантиана [64] (схема 91).

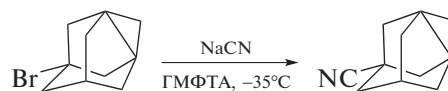


Схема 91

Из представленных в этом разделе сведений можно сделать вывод о высокой реакционной способности 1,3-ДГА, благодаря чему он является удобным алкилирующим агентом, который может быть использован для получения широкого ряда замещенных производных адамантана, особенно для синтеза соединений, обладающих практически полезными свойствами.

ХIII. НЕКОТОРЫЕ ПРИМЕРЫ ПРИМЕНЕНИЯ 1,3-ДГА В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

1,3-ДГА и его алкилзамещенные производные использованы для синтеза нитрилов разветвленных адамантан-1-алканкарбоновых кислот, на основе которых получены соответствующие амины — исходные вещества при получении новых адамантилсодержащих мочевины, проявляющих высокую ингибиторную активность в отношении эпоксидгидролазы человека и млекопитающих ($\text{sEH IC}_{50} = 1.9\text{--}6.7 \text{ нмоль л}^{-1}$) [178].

Из синтезированных на основе реакции 1,3-ДГА и алкандиолов ω -(адамантан-1-илокси)алкан-1-олов впервые получены аналоги противоопухолевого средства тубулокластина [*N*-(7-(адамантан-1-илокси)-7-гептаноил)-*N*-дезацетилколхицина], содержащие простую эфирную часть в мостике, соединяющем фрагменты адамантана и колхицина [179]. Эти соединения оказались чрезвычайно эффективны в замедлении роста клеток рака легкого человека A549 ($\text{EC}_{50} = 5\text{--}15.5 \text{ нм}$). При этом синтезированные с использованием реакций 1,3-ДГА аналоги тубулокластина метаболически значительно более стабильны, чем исходная молекула.

ХIV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Способность 1,3-ДГА и его алкил-замещенных производных вступать в реакции с раскрытием пропеллановой связи и восстановлением адамантановой структуры позволяет использовать эти соединения в качестве уникальной платформы для одностадийного синтеза различных про-

изводных адамантана. Данный представитель [3.3.1]пропелланов способен участвовать в реакциях с различными классами органических соединений, причем 1,3-ДГА может вести себя как нуклеофил (в реакциях с переносом протона), как электрофил (в реакциях с аминами), а также как синтетический эквивалент 1,3-адамантиленбирадикала. Направленность реакций с участием 1,3-ДГА определяется химическим строением остальных реагентов и условиями реакции. В частности, он взаимодействует с веществами, обладающими высокой или умеренной способностью к депротонированию ($pK_{aH2O} < 30$), при этом жесткость условий реакции и выход продуктов напрямую зависят от кислотных свойств вторых реагентов. С веществами, способными к гомолитическому разрыву связей, 1,3-ДГА способен вступать в реакции внедрения, выступая в качестве синтетического аналога 1,3-адамантиленбирадикала. Наличие в молекуле 1,3-ДГА алкильных групп в положениях 5 и 7 существенного влияния на его реакционную способность не оказывает.

Химические свойства 1,3-ДГА с другими типами пропелланов. Известно, что [1.1.1]пропеллан, а также 2,4-метано-2,4-дидегидроадамантан (представитель класса [3.1.1]пропелланов) вступают в реакции с диарилдисульфидами также с разрывом связи S—S и образованием симметричного продукта присоединения [76, 180], как и 1,3-ДГА (схема 69). В работе [167] показано сходство химических превращений [3.3.1]- и [3.3.2]пропелланов в реакции с ICl. Также описано присоединение брома к [3.2.1]пропеллану [181]. Реакции присоединения нитрониевых реагентов к 3,6-дегидрогомоадамантану ([3.3.2]пропеллан) идентичны реакции 1,3-ДГА с NO_2BF_4 (схема 80) [172]. Реакции [3.1.1]пропелланов с CCl_4 и реакция гидрирования также протекают аналогично 1,3-ДГА [182]. Общим свойством является способность к гомополимеризации и сополимеризации.

Однако существует ряд свойств 1,3-ДГА, отличных от других пропелланов. В частности, реакция [3.1.1]пропелланов с протонными кислотами приводит преимущественно к продуктам деструкции циклической структуры [183, 184]. В случае [1.1.1]пропеллана в результате образуются исключительно производные метиленбициклобутана [185, 186]. Это связано с невозможностью образования плоской катионной структуры данного соединения при присоединении протона из-за недопустимого напряжения циклической структуры пропелланов с двумя или тремя трехчленными циклами, вследствие чего происходит ее разрушение. Для [1.1.1]пропеллана характерны также реакции теломеризации при взаимодействии с рядом соединений с включением от двух до четырех бициклобутановых фрагментов в мо-

лекулу продукта [76]. Данное свойство не характерно для 1,3-ДГА.

На основе реакций 1,3-ДГА можно в одну стадию получать ряд труднодоступных производных адамантана. В числе востребованных адамантансодержащих веществ следует указать содержащие каркасный фрагмент альдегиды, кетоны и нитрилы, являющиеся полупродуктами синтеза разветвленных аминов ряда адамантана, которые обладают нейротропными и противовирусными свойствами; а также полученные на их основе производные мочевины и тиомочевины, перспективные ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы человека.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства высшего образования и науки РФ (тема № VZUS-2023-0003).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zoidis G., Kolocouris N., Naesens L., De Clercq E. // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. V. 17. № 4. P. 1534–1541. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.01.009>
2. Снасов А.А., Хамидова Т.В., Бугаева Л.И., Морозов И.С. // *Хим. Фарм. Ж.* 2000. Т. 34. № 1. С. 3–9. <https://doi.org/10.1007/BF02524549>
3. Svensson T. H. // *Eur. J. Pharmacol.* 1973. V. 23. № 3. P. 232–238. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(73\)90088-5](https://doi.org/10.1016/0014-2999(73)90088-5)
4. Касьян Л.И., Карпенко Д.В., Касьян А.О., Исаев А.К., Придыма С.А. // *ЖОрХ.* 2007. Т. 43. № 11. С. 1646–1654. <https://doi.org/10.1134/S1070428007110103>
5. Savage S.A., Jones G.S., Kolotuchin S., Ramrattan S.A., Yu T., Waltermire R.E. // *Org. Process Res. Dev.* 2009. V. 13. № 6. P. 1169–1176. <https://doi.org/10.1021/op900226j>
6. Keating G.M. // *Drugs.* 2014. V. 74. № 5. P. 587–610. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0199-3>
7. Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. *Фармакология адамантанов.* Волгоград: Волгогр. Мед. Акад., 2001. 320 с.
8. Kuznetsov N.Yu., Tikhov R.M., Godovikov I.A., Medvedev M.G., Lyssenko K.A., Burtseva E.I., Kirillova E.S., Bubnov Yu.N. // *Org. Biomol. Chem.* 2017. V. 15. № 15. P. 3152–3157. <https://doi.org/10.1039/C7OB00331E>
9. Lamoureux G., Artavia G. // *Curr. Med. Chem.* 2010. V. 17. № 26. P. 2967–2978. <https://doi.org/10.2174/092986710792065027>
10. Ковтун В.Ю., Плахотник В.М. // *Хим. Фарм. Ж.* 1987. Т. 21. № 8. С. 931–940. <https://doi.org/10.1007/BF00759430>
11. Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Новаков И.А. // *Изв. РАН, сер. хим.* 2022.

- Т. 71. № 1. С. 107–113.
<https://doi.org/10.1007/s11172-022-3383-8>
12. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. // Chem. Rev. 2013. V. 113. № 3. P. 3516–3604.
<https://doi.org/10.1021/cr100264t>
13. Dragomanova S., Lazarova M., Munkuev A., Suslov E., Volcho K., Salakhutdinov N., Bibi A., Reynisson J., Tzvetanova E., Alexandrova A., Georgieva A., Uzunova D., Stefanova M., Kalfin R., Tancheva L. // Molecules. 2022. V. 27. P. 5456.
<https://doi.org/10.3390/molecules27175456>
14. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Завьялов Д.В., Богданов А.И., Савельев Е.Н., Потаенкова Е.А., Наход М.А., Пичугин А.М., Поликарпова А.Г., Ковалева М.Н., Антонова П.Е. // Изв. РАН, сер. хим. 2022. Т. 71. № 4. С. 750–759.
<https://doi.org/10.1007/s11172-022-3475-5>
15. Fathalla M., Neuberger A., Li S.-C., Schmehl R., Diebold U., Jayawickramarajah J. // J. Am. Chem. Soc. 2010. V. 132. № 29. P. 9966–9967.
<https://doi.org/10.1021/ja1030722>
16. Wang J., Pham D.-T., Guo X., Li L., Lincoln S.F., Luo Z., Ke H., Zheng L., Prud'homme R.K. // Ind. Eng. Chem. Res. 2010. V. 49. № 2. P. 609–612.
<https://doi.org/10.1021/ie901178q>
17. Charlot A., Auzély-Velty R. // Macromolecules. 2007. V. 40. № 4. P. 1147–1158.
<https://doi.org/10.1021/ma062322e>
18. Wang S., Ong P. J., Liu S., Thitsartarn W., Tan M.J.B.H., Suwardi A., Zhu Q., Loh X.J. // Chem. Asian J. 2022. V. 17. № 18. e202200608.
<https://doi.org/10.1002/asia.202200608>
19. Wu J., He H., Gao C. // Macromolecules. 2010. V. 43. № 5. P. 2252–2260.
<https://doi.org/10.1021/ma902255v>
20. Lamanna G., Russier J., Menard-Moyon C., Bianco A. // Chem. Commun. 2011. V. 47. № 31. P. 8955–8957.
<https://doi.org/10.1039/c1cc11689d>
21. Бабаин В.А., Аляпишев М.Ю., Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Савельев Е.Н., Шокова Е.А., Серебрянникова А.Е., Ковалев В.В. // Изв. РАН, сер. хим. 2007. Т. 56. № 1. С. 110–115.
<https://doi.org/10.1007/s11172-007-0019-y>
22. Agnew-Francis K.A., Williams C.M. // Adv. Synth. Catal. 2016. V. 358. № 5. P. 675–700.
<https://doi.org/10.1002/adsc.201500949>
23. Arduengo A.J., Harlow R.L., Kline M. // J. Am. Chem. Soc. 1991. V. 113. № 1. P. 361–363.
<https://doi.org/10.1021/ja00001a054>
24. Dossetter A.G., Jamison T.F., Jacobsen E.N. // Angew. Chem. Int. Ed. 1999. V. 38. № 16. P. 2398–2400.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-3773\(19990816\)38:16<2398::aid-anie2398>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-3773(19990816)38:16<2398::aid-anie2398>3.0.co;2-e)
25. Keitz B.K., Endo K., Patel P.R., Herbert M.B., Grubbs R.H. // J. Am. Chem. Soc. 2012. V. 134. № 1. P. 693–699.
<https://doi.org/10.1021/ja210225e>
26. Lim H., Chang J.Y. // Macromolecules. 2010. V. 43. № 17. P. 6943–6945.
<https://doi.org/10.1021/ma101361b>
27. Fang Q., Gu S., Zheng J., Zhuang Z., Qiu S. Yan Y. // Angew. Chem. Int. Ed. 2014. V. 53. № 11. P. 2878–2882.
<https://doi.org/10.1002/anie.201310500>
28. Fang Q., Wang J., Gu S., Kaspar R.B., Zhuang Z., Zheng J., Guo H., Qiu S., Yan Y. // J. Am. Chem. Soc. 2015. V. 137. № 26. P. 8352–8355.
<https://doi.org/10.1021/jacs.5b04147>
29. Kahl P., Wagner J.P., Balestrieri C., Becker J., Hausmann H., Bodwell G.J., Schreiner P.R. // Angew. Chem. Int. Ed. 2016. V. 55. № 32. P. 9277–9281.
<https://doi.org/10.1002/anie.201602201>
30. Абель А.С., Григорова О.К., Аверин А.Д., Малошицкая О.А., Бутов Г.М., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П. // Изв. РАН, сер. хим. 2016. № 7. С. 1820–1828.
31. Панченко С.П., Абель А.С., Аверин А.Д., Малошицкая О.А., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П. // Изв. РАН, сер. хим. 2016. № 6. С. 1550–1555.
32. Abel A.S., Averin A.D., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A. Beletskaya I.P. // Mendeleev Commun. 2017. V. 27. № 6. P. 550–552.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2017.11.003>
33. Abel A.S., Kotovshchikov Yu.N., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A. Beletskaya I.P. // Heterocycles. 2019. V. 99. № 2. P. 1342–1354.
[https://doi.org/10.3987/COM-18-S\(F\)64](https://doi.org/10.3987/COM-18-S(F)64)
34. Ляхович М.С., Мурашкина А.В., Панченко С.П., Аверин А.Д., Абель А.С., Малошицкая О.А., Г.М., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П. // ЖОрХ. 2021. Т. 57. № 5. С. 700–717.
<https://doi.org/10.1134/S1070428021050031>
35. Kharlamova A.D., Abel A.S., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Roznyatovskiy V.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A. Beletskaya I.P. // Molecules. 2021. V. 26. № 7. P. 1910.
<https://doi.org/10.3390/molecules26071910>
36. Weigel W.K., Dang H.T., Fecsu A., Martin D.B.C. // Org. Biomol. Chem. 2022. V. 20. P. 10–36.
<https://doi.org/10.1039/D1OB01916C>
37. Butterworth R.F. // Drugs in R&D. 2021. V. 21. P. 267–272.
<https://doi.org/10.1007/s40268-021-00351-6>
38. Spilovska K., Zemek F., Korabecny J., Nepovimova E., Soukup O., Windisch M., Kuca K. // Curr. Med. Chem. 2016. V. 23. № 29. P. 3245–3266.
<https://doi.org/10.2174/0929867323666160525114026>
39. Авдеева В.В., Гараев Т.М., Малинина Е.А., Жукин К.Ю., Кузнецов Н.Т. // ЖНХ. 2022. Т. 67. № 1. С. 33–53.
<https://doi.org/10.1134/S0036023622010028>
40. Баранов Н.И., Багрий Э.И., Сафир Р.Э., Чередниченко А.Г., Боженко К.В., Максимов А.Л. // Нефтехим.

- мия. 2022. Т. 62. № 2. С. 181–208.
<https://doi.org/10.31857/S0028242122020022>
41. *Новаков И.А., Орлинсон Б.С.* Полимеры на основе адамантана: синтез свойства, направления практического использования. Волгоград: Политехник, 2005. 95 с.
42. *Стулин Н.В., Юдашкин А.В., Ширяев А.К., Мусеев И.К., Петров А.С.* // Хим.- фарм. Ж. 1984. Т. 18. № 5. С. 595–598.
<https://doi.org/10.1007/BF00766669>
43. *Мусеев И.К., Багрий Е.И., Климошкин Ю.Н., Долгополова Т.Н., Земцова М.Н., Трахтенберг П.Л.* // Изв. АН СССР, сер. хим. 1985. Т. 34. № 9. С. 1983–1985.
<https://doi.org/10.1007/BF00953951>
44. *Stetter H., Schwarz M., Hirschhorn A.* // Chem. Ber. 1959. V. 92. № 7. P. 1629–1635.
<https://doi.org/10.1002/cber.19590920722>
45. *Багрий Е.И., Нехаев А.И., Максимов А.Л.* // Нефтехимия. 2017. Т. 57. № 2. С. 123–137.
<https://doi.org/10.1134/S0965544117020128>
46. *Климошкин Ю.Н., Леонова М.В., Ивлева Е.А.* // ЖОрХ. 2020. Т. 56. № 10. С. 1516–1526.
<https://doi.org/10.1134/S107042802010005X>
47. *Кислицина К.С., Щаднева Н.А., Хуснутдинов Р.И.* // ЖОрХ. 2018. Т. 54. № 7. С. 990–993.
<https://doi.org/10.1134/S1070428018070035>
48. *Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Маликов А.И., Джемилев У.М.* // Нефтехимия. 2006. Т. 46. № 3. С. 181–185.
<https://doi.org/10.1134/S0965544106030030>
49. *Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Мухаметшина Л.Ф., Джемилев У.М.* // ЖОрХ. 2008. Т. 44. № 7. С. 1093–1095.
<https://doi.org/10.1134/S1070428008070245>
50. *Ginsburg D.* // Acc. Chem. Res. 1972. V. 5. № 7. P. 249–256.
<https://doi.org/10.1021/ar50055a004>
51. *Newton M.D., Schulman J.M.* // J. Am. Chem. Soc. 1972. V. 94. № 3. P. 773–778.
<https://doi.org/10.1021/ja00758a015>
52. *Wieberg K.B.* // Chem. Rev. 1989. V. 89. № 5. P. 975–983.
<https://doi.org/10.1021/cr00095a001>
53. *Wieberg K.B., Lupton E.C., Burgmaier G.J.* // J. Am. Chem. Soc. 1969. V. 91. № 12. P. 3372–3373.
<https://doi.org/10.1021/ja01040a046>
54. *Wieberg K.B., Burgmaier G.J.* // Tetrahedron Lett. 1969. V. 10. № 5. P. 317–319.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)87681-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)87681-4)
55. *Wieberg K.B., Hiatt J.E., Burgmaier G.J.* // Tetrahedron Lett. 1968. V. 9. № 56. P. 5855–5857.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)75423-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)75423-2)
56. *Pincock R.E., Schmidt J., Scott W.B., Torupka E.J.* // Can. J. Chem. 1972. V. 50. № 24. P. 3958–3964.
<https://doi.org/10.1139/v72-627>
57. *Herr M.L.* // Tetrahedron. 1977. V. 33. № 15. P. 1897–1903.
[https://doi.org/10.1016/0040-4020\(77\)80374-8](https://doi.org/10.1016/0040-4020(77)80374-8)
58. *Levin M.D., Kaszynski P., Michl J.* // Chem. Rev. 2000. V. 100. № 1. P. 169–234.
<https://doi.org/10.1021/cr990094z>
59. *Schliiter A.-D., H. Bothe, Gosau J.-M.* // Makromol. Chem. 1991. V. 192. № 11. P. 2497–2519.
<https://doi.org/10.1002/macp.1991.021921101>
60. *Liebman I.E., Greenberg A.* // Chem. Rev. 1976. V. 76. № 3. P. 311–365.
<https://doi.org/10.1021/cr60301a002>
61. *Щапин И.Ю., Белопушкин С.И., Тюрин Д.А., Но Б.И., Бутков Г.М., Мохов В.М.* // Докл. РАН. 2000. Т. 372. № 1. С. 60–65.
62. *Shchapin I.Yu., Belopushkin S.I., Tyurin D.A., No B.I., Butov G.M., Mokhov V.M.* // Russ. J. Phys. Chem. 2000. V. 74. Suppl. 2. С. S292–S303.
63. *Pincock R.E., Torupka E.J.* // J. Am. Chem. Soc. 1969. V. 91. № 16. P. 4593–4599.
<https://doi.org/10.1021/ja01044a072>
64. *Scott W.B., Pincock R.E.* // J. Am. Chem. Soc. 1973. V. 95. № 6. P. 2040–2041.
<https://doi.org/10.1021/ja00787a069>
65. *Rifi M.R.* // Coll. Czech. Chem. Commun. 1971. V. 36. № 2. P. 932–935.
<https://doi.org/10.1135/cccc19710932>
66. *Сон В.В., Сон Т.В.* // ЖОрХ. 1991. Т. 27. № 11. С. 2347–2349.
67. *Но Б.И., Сон В.В., Белякова Т.В., Куликова Н.И.* // ЖОХ. 1982. Т. 52. № 9. С. 2139–2140.
68. *Bielmann R., Grob C.A., Schaub B.* // Helv. Chim. Acta. 1982. V. 65. № 169. P. 1728–1733.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19820650607>
69. *Нехаев А.И., Багрий Е.И.* // Изв. РАН, сер. хим. 2002. № 2. С. 341–342.
<https://doi.org/10.1023/A:1015488517738>
70. *Adcock W., Clark C.I.* // J. Org. Chem. 1993. V. 58. № 26. P. 7341–7349.
<https://doi.org/10.1021/jo00078a009>
71. *Inomata S., Harada Y., Nakamura Y., Nakamura T., Ishizone T.* // Synthesis. 2013. V. 45. P. 3332–3340.
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1338554>
72. *Степанов Ф.Н., Довгань Н.Л.* // ЖОрХ. 1968. Т. 4. № 2. С. 277–280.
73. *Волобоев С.Н., Бутенко Л.И., Новаков И.А.* // ЖОХ. 2001. Т. 71. № 7. С. 1187–1192.
<https://doi.org/10.1023/A:1013178326353>
74. *Kell D.R., McQuill F.J.* // J. Chem. Soc. D: Chem. Comm. 1970. № 10. P. 599–600.
<https://doi.org/10.1039/C29700000599>
75. *Мохов В.М., Саад К.Р., Паршин Г.Ю., Бутков Г.М.* // ЖОрХ. 2019. Т. 55. № 5. С. 736–741.
<https://doi.org/10.1134/S1070428019050099>

76. Wiberg K.B., Waddell S.T. // J. Am. Chem. Soc. 1990. V. 112. № 6. P. 2194–2216.
<https://doi.org/10.1021/ja00162a022>
77. Но Б.И., Бутков Г.М., Мохов В.М., Паршин Г.Ю. // ЖОрХ. 2002. № 2. С. 316–317.
<https://doi.org/10.1023/A:1015598607917>
78. Sasaki T., Nakanishi A., Ohno M. // J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 17. P. 3219–3224.
<https://doi.org/10.1021/jo00138a004>
79. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Савельев Е.Н., Потенкова Е.А., Вострикова О.В., Тараканов Д.П., Навод М.А. // ЖОХ. 2017. Т. 87. № 12. С. 1942–1946.
<https://doi.org/10.1134/S1070363217120027>
80. Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Кислицина К.С., Веклов В.А., Кутепов Б.И. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 9. С. 1289–1292.
<https://doi.org/10.1134/S1070428014090061>
81. Nishimoto Y., Onishi Y., Yasuda M., Baba A. // Angew. Chem. Int. Ed. 2009. V. 48. P. 9131–9134.
<https://doi.org/10.1002/anie.200904069>
82. Onishi Y., Nishimoto Y., Yasuda M., Baba A. // Org. Lett. 2011. V. 13. № 10. P. 2762–2765.
<https://doi.org/10.1021/ol200875m>
83. Henkel J.G., Hane J.T. // J. Med. Chem. 1982. V. 25. № 1. P. 51–56.
<https://doi.org/10.1021/jm00343a010>
84. Бутков Г.М., Мохов В.М., Паршин Г.Ю., Кунаев Р.У. // ЖОрХ. 2009. Т. 45. № 12. С. 1865–1866.
<https://doi.org/10.1134/S1070428009120215>
85. Козай Б.Е., Соколенко В.А. // Изв. АН СССР, сер. хим. 1982. Т. 31. № 1. С. 222.
<https://doi.org/10.1007/BF00954454>
86. Бутков Г.М., Мохов В.М., Паршин Г.Ю., Кунаев Р.У., Шевелев С.А., Далингер И.Л., Вацадзе И.А. // ЖОрХ. 2008. Т. 44. № 8. С. 1171–1174.
<https://doi.org/10.1134/S1070428008080083>
87. Но Б.И., Бутков Г.М., Мохов В.М., Паршин Г.Ю. // ЖОрХ. 2002. Т. 38. № 9. С. 1429–1430.
<https://doi.org/10.1023/a:1021680519152>
88. Но Б.И., Бутков Г.М., Мохов В.М., Паршин Г.Ю. // ЖОрХ. 2003. № 11. С. 1737–1738.
<https://doi.org/10.1023/B:RUJO.0000013145.17158.71>
89. Пашкевич К.И., Салоутин В.И., Постовский И.Я. // Успехи химии. 1981. Т. 50. № 2. С. 325–354.
<https://doi.org/10.1070/RC1981v050n02ABEH002555>
90. Kadashi S., Shoji E., Takeshi T. // Bull. Soc. Chim. Japan. 1968. V. 41. № 1. P. 238–240.
<https://doi.org/10.1246/bcsj.41.238>
91. Климова Н.В., Арендарук А.П., Баранова М.А., Васеченкова Н.И., Шмарьян М.И., Сколдинов А.П. // Ж. Фарм. хим. 1970. Т. 4. № 11. С. 14–18.
<https://doi.org/10.1007/BF00760189>
92. Ley S.V., Leach A.G., Storer R.I. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 2001. P. 358–361
<https://doi.org/10.1039/b008814p>
93. Реутов О.А., Белецкая И.П., Бутин К.П. СН-Кислоты. М: Наука, 1980. 247 с.
94. Мохов В.М., Бутков Г.М. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 9. С. 1296–1299.
<https://doi.org/10.1134/S1070428014090085>
95. Бутков Г.М., Мохов В.М., Бурмистров В.В., Саад К.Р., Питушкин Д.А. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 9. С. 1293–1295.
<https://doi.org/10.1134/S1070428014090073>
96. Мохов В.М., Бурмистров В.В., Бутков Г.М. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. № 8. С. 1128–1130.
<https://doi.org/10.1134/S1070428016080042>
97. Мохов В.М., Бутков Г.М., Саад К.Р. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. № 2. С. 174–176.
<https://doi.org/10.1134/S1070428017020038>
98. Мохов В.М., Бутков Г.М., Саад К.Р. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. № 1. С. 14–15.
<https://doi.org/10.1134/S107042801701002X>
99. Но Б.И., Бутков Г.М., Мохов В.М., Вишневецкий Е.Н. // ЖОрХ. 2003. № 8. С. 1264–1265.
<https://doi.org/10.1023/B:RUJO.0000010194.16138.0b>
100. Бутков Г.М., Першин В.В., Бурмистров В.В. // ЖОрХ. 2011. Т. 47. № 4. С. 601–602.
<https://doi.org/10.1134/S1070428011040221>
101. Бурмистров В.В., Питушкин Д.А., Бутков Г.М. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. № 1. С. 16–18.
<https://doi.org/10.1134/S1070428017010031>
102. Matsuoka S., Ogiwara N., Ishizone T. // J. Am. Chem. Soc. 2006. V. 128. P. 8708–8709.
<https://doi.org/10.1021/ja062157i>
103. Inomata S., Matsuoka S., Sakai S., Tajima H., Ishizone T. // Macromolecules. 2012. V. 45. P. 4184–4195.
<https://doi.org/10.1021/ma300395s>
104. Ishizone T., Matsuoka S., Sakai S., Harada W., Tajima H. // Macromolecules. 2004. V. 37. P. 7069–7071.
<https://doi.org/10.1021/ma048925c>
105. Бутков Г.М., Мохов В.М., Зубович Е.А. // ЖОрХ. 2020. Т. 56. № 6. С. 941–946.
<https://doi.org/10.1134/S1070428020060123>
106. Бутков Г.М., Мохов В.М., Камнева Е.А., Саад К.Р. // ЖОрХ. 2009. Т. 45. № 11. С. 1727–1728.
<https://doi.org/10.1134/s1070428009110256>
107. Бутков Г.М., Мохов В.М., Саад К.Р., Камнева Е.А. // ЖПХ. 2009. Т. 82. № 4. С. 694–695.
<https://doi.org/10.1134/S1070427209040284>
108. Бутков Г.М., Мохов В.М., Камнева Е.А., Саад К.Р. // ЖПХ. 2011. № 4. P. 695–696.
<https://doi.org/10.1134/S1070427211040318>
109. Sasaki T., Eguchi S., Toru T. // Bull. Chem. Soc. Japan. V. 41. № 1. P. 236–238.
<https://doi.org/10.1246/bcsj.41.236>
110. Bakke J.M., Knudsen B. // Acta Chem. Scand. 1993. V. 47. P. 621–622.
<https://doi.org/10.1002/chin.199336113>
111. Krumkalns E.V., Pfeifer W. // J. Med. Chem. 1968. V. 11. № 5. P. 1103.
<https://doi.org/10.1021/jm00311a056>

112. Mukhopadhyay P., Zavalij P.Y., Isaacs L. // J. Am. Chem. Soc. 2006. V. 128. № 43. P. 14093–14102. <https://doi.org/10.1021/ja063390j>
113. Вашкевич Е.В., Юрашевич Н.Я., Козлов Н.Г., Поткин В.И., Поткина Т.Н. // ЖПХ. 2001. Т. 74. № 11. С. 1833–1839. <https://doi.org/10.1023/A:1014801013154>
114. Бутлов Г.М., Мохов В.М. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 3. С. 455–456. <https://doi.org/10.1134/S1070428014030270>
115. Бутлов Г.М., Мохов В.М. // ЖОрХ. 2013. Т. 49. № 9. С. 1419–1420. <https://doi.org/10.1134/S1070428013090303>
116. Бутлов Г.М., Мохов В.М., Паршин Г.Ю., Панюшкина О.А. // ЖОрХ. 2009. Т. 45. № 11. С. 1736–1737. <https://doi.org/10.1134/S107042800911030X>
117. Бутлов Г.М., Мохов В.М., Паршин Г.Ю., Лысых Б.А., Конюшкин Л.Д., Фирганг С.И. // ЖОрХ. 2011. Т. 47. № 1. С. 149–150. <https://doi.org/10.1134/S1070428011010210>
118. Бутлов Г.М., Лысых Б.А., Далингер И.Л., Вацадзе И.А., Шкинева Т.К., Климович Ю.Н., Осянин В.А. // ХГС. 2014. Т. 50. № 5. С. 816–820. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1530-3>
119. Бурмистров В.В., Питушкин Д.А., Васипов В.В., Дьяченко В.С., Бутлов Г.М. // ХГС. 2019. Т. 55. № 7. С. 619–622. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02507-4>
120. Но Б.И., Зотов Ю.Л., Попов Ю.В., Корчагина Т.К., Хмелидзе И.А., Чичерина Г.В. // ЖОХ. 1996. Т. 66. № 9. С. 1582.
121. Но Б.И., Зотов Ю.Л., Хмелидзе И.А. // ЖОХ. 1998. Т. 68. № 3. С. 520–521.
122. Inomata S., Harada Y., Matsuoka S., Ishizone T. // Tetrahedron. 2013. V. 69. № 15. P. 3238–3248. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.02.042>
123. Бутлов Г.М., Пастухова Н.П., Камнева Е.А., Саад К.Р. // ЖПХ. 2012. Т. 85. № 10. С. 1658–1659. <https://doi.org/10.1134/S1070427212100199>
124. Бутлов Г.М., Мохов В.М. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. № 12. С. 1746–1749. <https://doi.org/10.1134/S1070428018120035>
125. Сон В.В., Иванченко С.П., Сон Т.В. // ЖОХ. 1990. Т. 60. № 3. С. 710–712.
126. Бутлов Г.М., Мохов В.М., Леденев С.М., Терентьев А.О. Способ получения 1-адамантилгидропероксида. Пат. РФ № 2471780. 2013.
127. Но Б.И., Бутлов Г.М., Леденев С.М. // ЖОрХ. 1993. Т. 29. № 5. С. 1076–1078.
128. Но Б.И., Бутлов Г.М., Леденев С.М. // ЖОрХ. 1992. Т. 28. № 3. С. 606–607.
129. Но Б.И., Бутлов Г.М., Мохов В.М., Сафонов С.А. // ЖОрХ. 1998. Т. 34. № 6. С. 942–943.
130. Но Б.И., Бутлов Г.М., Мохов В.М., Сафонов С.А. // ЖОрХ. 1998. Т. 34. № 10. С. 1570–1571.
131. Но Б.И., Бутлов Г.М., Леденев С.М. // ЖОрХ. 1995. Т. 31. № 3. С. 478.
132. Siddiqui G., Giannangelo C., De Paoli A., Schuh A.K., Heimsch K.C., Anderson D., Brown T.G., MacRaild C.A., Wu J., Wang X., Dong Y., Vennerstrom J.L., Becker K., Creek D.J. // ACS Infect. Dis. 2022. V. 8. № 1. P. 210–226. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.1c00550>
133. Barton D.H.R., Halley F., Ozbalik N., Schmitt M., Young E., Balavoine G. // J. Am. Chem. Soc. 1989. V. 111. № 18. P. 7144–7149. <https://doi.org/10.1021/ja00200a037>
134. Mella M., Freccero M., Albini A. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995. № 1. P. 41–42. <https://doi.org/10.1039/C39950000041>
135. Pai Y.-M., Wanek E., Weber W.P. // J. Organomet. Chem. 1984. V. 270. № 3. P. 271–275. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(84\)80373-3](https://doi.org/10.1016/0022-328X(84)80373-3)
136. Grob C.A., Sawlewicz P. // Helv. Chim. Acta. 1988. V. 71. P. 1508–1510. <https://doi.org/10.1002/hlca.19880710616>
137. Sasaki T., Shimizu K., Ohno M. // Synth. Commun. 1984. V. 14. № 9. P. 853–856. <https://doi.org/10.1080/00397918408075728>
138. Но Б.И., Бутлов Г.М., Мохов В.М., Соломон О.Г. // ЖОХ. 1998. Т. 68. № 8. С. 1288–1290.
139. Но Б.И., Сон В.В., Белякова Т.В., Ущенко В.П., Куликова Н.И. // ЖОХ. 1982. Т. 52. № 9. С. 2138–2139.
140. Pae D.H., Xiao M., Chiang M.Y., Gaspar P.P. // J. Am. Chem. Soc. 1991. V. 113. P. 1281–1288. <https://doi.org/10.1021/ja00004a031>
141. Андрианов К.А., Соучек И., Хананашвили Л.М. // Успехи химии. 1979. Т. 48. № 7. С. 1233–1255. <https://doi.org/10.1070/RC1979v048n07ABEH002390>
142. Соммер Л.Г. Стереохимия и механизмы реакций кремнийорганических соединений. М.: Мир, 1966. 190 с.
143. Егорочкин А.Н., Вязанкин Н.С., Хорошев С.Я. // Успехи химии. 1972. Т. 41. № 5. С. 828–851. <https://doi.org/10.1070/RC1972v041n05ABEH002065>
144. Егорочкин А.Н., Вязанкин Н.С. // Докл. АН СССР. 1971. Т. 196. № 2. С. 345–347.
145. Но Б.И., Зотов Ю.Л., Петрунева Р.М. // ЖОХ. 1990. Т. 60. № 10. С. 2393–2394.
146. Hammond P.R. // J. Chem. Soc. 1962. P. 1365–1369. <https://doi.org/10.1039/JR9620001365>
147. Сон В.В. // ЖОрХ. 1992. Т. 28. № 3. С. 608–610.
148. Петров К.А., Репин В.Н., Сорокин В.Д. // ЖОХ. 1992. Т. 62. № 2. С. 303–305.
149. Но Б.И., Зотов Ю.Л., Петрунева Р.М. // ЖОХ. 1994. Т. 64. № 2. С. 229–231.
150. Но Б.И., Сон В.В., Воронков Ю.В. // Авт. свид. 1108746 СССР, МКИ⁴ C07G 9/28.
151. Но Б.И., Зотов Ю.Л., Петрунева Р.М. // ЖОХ. 1991. Т. 61. № 8. С. 1906–1907.

152. *Khullar K.K., Bauer L.* // J. Org. Chem. 1971. V. 36. № 20. P. 3038–3040.
<https://doi.org/10.1021/jo00819a029>
153. *Jones S.R., Mellor J.M.* // Synthesis. 1976. № 1. P. 32–33.
<https://doi.org/10.1055/s-1976-23946>
154. *Firouzabadi H., Iranpoor N., Jafarpour M.* // Tetrahedron Lett. 2006. V. 47. № 1. P. 93–97.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.10.137>
155. *Melzig L., Diene C.R., Rohbogner C.J., Knochel P.* // Org. Lett. 2011. V. 13. № 12. P. 3174–3177.
<https://doi.org/10.1021/ol201100p>
156. *Но Б.И., Бутлов Г.М., Мохов В.М.* // ЖОрХ. 1999. Т. 35. № 1. С. 154–155.
157. *Бутлов Г.М., Мохов В.М., Паршин Г.Ю., Кунаев Р.У.* // ЖОрХ. 2007. Т. 43. № 8. С. 1256–1257.
<https://doi.org/10.1134/S1070428007080301>
158. *Мохов В.М., Бутлов Г.М., Дьяконов С.В.* // ЖОрХ. 2017. Т. 53. № 8. С. 1166–171.
<https://doi.org/10.1134/S1070428017080048>
159. *Мохов В.М., Бутлов Г.М., Саад К.Р.* // ЖОрХ. 2018. Т. 54. № 6. С. 840–843.
<https://doi.org/10.1134/S1070428018060039>
160. *Но Б.И., Зотов Ю.Л., Петрунева Р.М.* // ЖОХ. 1991. Т. 61. № 7. С. 1704.
161. *Петров К.А., Репин В.Н., Сорокин В.Д.* // ЖОрХ. 1992. Т. 28. № 1. С. 129–132.
162. *Donald P., Loker K.B.* // J. Fluor. Chem. 2002. V. 117. № 2. P. 103–105.
[https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(02\)00155-0](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(02)00155-0)
163. *Бутлов Г.М., Иванкина О.М., Иванов В.А., Мохов В.М., Зык Н.В.* // ЖОХ. 2012. Т. 82. № 6. С. 1049–1050.
<https://doi.org/10.1134/S1070363212060278>
164. *Бутлов Г.М., Иванкина О.М., Мохов В.М., Иванов В.А.* // Успехи современного естествознания. 2011. № 9. С. 97–99.
165. *Бутлов Г.М., Мохов В.М., Цапкова Ю.П., Антипин Р.Л., Гаврилова А.Ю., Зык Н.В.* // ЖОрХ. 2010. 46. № 6. С. 928–929.
<https://doi.org/10.1134/S1070428010060266>
166. *Петров К.А., Репин В.Н., Сорокин В.Д.* // ЖОрХ. 1991. Т. 27. № 4. С. 773–778.
167. *Fokin A.A., Schreiner P.R., Gunchenko P.A., Shubina T.E., Isaev S.D., Tarasenko P.V., Kulik N.I., Peleshanko S.A., Schiebel H.-M., Yurchenko A.G.* // J. Am. Chem. Soc. 2000. V. 122. № 30. P. 7317–7326.
<https://doi.org/10.1021/ja000193q>
168. *Соколенко В.А., Маркова В.А., Козай Б.Е.* // ЖОрХ. 1978. Т. 14. № 5. С. 111.
169. *Fokin A.A., Tkachenko B.A., Korshunov O.I., Gunchenko P.A., Schreiner P.R.* // J. Am. Chem. Soc. 2001. V. 123. № 45. P. 11248–11252.
<https://doi.org/10.1021/ja0158096>
170. *Соколенко В.А., Кишкань Л.Н., Козай Б.Е.* // ЖОрХ. 1976. Т. 12. № 4. С. 906.
171. *Козай Б.Е., Соколенко В.А.* // Изв. АН СССР, сер. хим. 1986. № 6. С. 1455–1456.
<https://doi.org/10.1007/BF00956640>
172. *Fokin A.A., Gunchenko P.A., Yaroshinsky A.I., Yurchenko A.G., Krasutsky P.A.* // Tetrahedron Lett. 1995. V. 36. № 25. P. 4479–4482.
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)00763-3](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)00763-3)
173. *Fokin A.A., Gunchenko P.A., Kulik N.I., Iksanova S.V., Krasutsky P.A., Gogoman I.V., Yurchenko A.G.* // Tetrahedron. 1996. V. 52. № 16. P. 5857–5866.
[https://doi.org/10.1016/0040-4020\(96\)00215-3](https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00215-3)
174. *Соколенко В.А., Козай Б.Е.* // ЖОрХ. 1976. Т. 12. № 6. С. 1370–1371.
175. *Козай Б.Е., Губернаторов В.К., Соколенко В.А.* // ЖОХ. 1984. Т. 20. № 12. С. 2554–2558.
176. *Козай Б.Е., Соколенко В.А., Петровский П.В., Соколов В.Л.* // Изв. АН СССР, сер. хим. 1982. Т. 31. С. 1464–1466.
<https://doi.org/10.1007/BF00954179>
177. *Соколенко В.А.* // Изв. АН СССР, сер. хим. 1982. № 2. С. 479.
<https://doi.org/10.1007/BF00948286>
178. *Burmistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D.* // Bioorg. Chem. 2018. V. 76. 510–527.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.024>
179. *Zefirov N.A., Gädert L., Fatkulin A.R., Shibilev V.M., Butov G.M., Mokhov V.M., Kuznetsov S.A., Zefirova O.N.* // Mendeleev Commun. 2020. V. 30. № 1. P. 106–108.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2020.01.035>
180. *Mlinaric-Majerski K., Majerski Z., Rakvin B., Vekseli Z.* // J. Org. Chem. 1989. V. 54. № 3. P. 545–548.
<https://doi.org/10.1021/jo00264a008>
181. *Warner P., LaRose R., Schleis T.* // Tetrahedron Lett. 1976. № 49. P. 4443–4446.
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(76\)80138-4](https://doi.org/10.1016/0040-4039(76)80138-4)
182. *Mlinaric-Majerski K., Majerski Z.* // J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 4. P. 1418–1419.
<https://doi.org/10.1021/ja00524a033>
183. *Mlinaric-Majerski K., Majerski Z.* // J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 25. P. 7389–7395.
<https://doi.org/10.1021/ja00363a029>
184. *Vinkovic V., Majerski Z.* // J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 14. P. 4027–4029.
<https://doi.org/10.1021/ja00378a052>
185. *Wiberg K.B., Walker F.H.* // J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 19. P. 5239–5240.
<https://doi.org/10.1021/ja00383a046>
186. *Wiberg K.B., Dailey W.P., Walker F.H., Waddell S.T., Cracker L.S., Newton M.* // J. Am. Chem. Soc. 1985. V. 107. № 25. P. 7241–7251.
<https://doi.org/10.1021/ja00311a003>

1,3-DEHYDROADAMANTANE AND ITS DERIVATIVES: A VERSATILE SYNTHETIC PLATFORM FOR PREPARATION OF FUNCTIONAL COMPOUNDS WITH A CAGE STRUCTURE. A REVIEW

V. M. Mokhov^a, G. M. Butov^{b,#}, and Academician of the RAS I. A. Novakov^a

^a*Volgograd State Technical University, 400005, Volgograd, Russian Federation*

^b*Volzhsky Polytechnic Institute (branch) VolGTU, 404121 Volzhsky, Russian Federation*

[#]*E-mail: butov@post.volpi.ru*

A promising strategy for the synthesis of a functional compounds with framework structure is using of 1,3-dehydroadamantane (tetracyclo[3.3.1.1.^{3,7}.0.^{1,3}]decane, 1,3-DHA, bridging [3.3.1]propellane) and its derivatives, which are able to restoration of adamantane structure in their reactions. The review provides information on the methods for the synthesis of 1,3-DHA, spectral characteristics, probable intermediates generated from propellanes, and the advantages of using — low-stage syntheses of hardly available adamantane derivatives, atomic precision, and “green chemistry”. The reactions of 1,3-DHA with a wide range of organic compounds are considered, a comparative assessment of its reactivity with respect to CH-, NH-, OH- and SH-acids, as well as arenes, hydantoins, and heterocyclic compounds is carried out. New chemo- and regioselective methods for the one-step introduction of a 1-adamantyl group into the molecules of various substrates are classified. Particular attention is paid to the reactions of 1,3-DHA with various C—H acids, which make it possible to easily form C—C_{Ad} bonds to obtain hard-to-reach adamantane derivatives. The influence of pK_a of the substrate on the selectivity of the reactions was shown. Low-step methods for the synthesis of new adamantane derivatives, which have shown high activity as hSEH epoxide hydrolase inhibitors and antitumor agents, are described.

Keywords: cyclopropane, propellanes, 1,3-dehydroadamantane, CH-acides, adamantane derivatives