

Получение гетероциклических систем на основе моно- и дикарбонильных соединений ряда адамантана

С.А.Коньков, И.К.Моисеев, М.Н.Земцова, К.М.Бормашева

Самарский государственный технический университет
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244

Рассмотрены примеры синтеза различных гетероциклов, содержащих фрагмент адамантана, на основе моно- и дикарбонильных соединений адамантанового ряда. Представлены системы, в которых адамантановый каркас спиросочленен с гетероциклическим ядром или находится в составе заместителя в гетероцикле. Приведены данные о биологической активности таких производных.

Библиография — 85 ссылок.

Оглавление

| | |
|--|-----|
| I. Введение | 377 |
| II. Синтез спиросочлененных с адамантаном гетероциклических соединений | 377 |
| III. Модифицирование гетероциклов с участием карбонильных производных адамантана | 379 |
| IV. Гетероциклизация карбонильных производных адамантана | 380 |

I. Введение

Гетероциклические соединения, содержащие адамантановый каркас, представляют особый интерес. Высокосимметричная гармоничная форма адамантана вносит заметный, а зачастую и определяющий вклад в свойства молекул, что проявляется в специфических типах взаимодействий с клеточными структурами живых организмов. Кроме того, введение такого фрагмента в органические соединения часто изменяет их биологическую активность, в том числе и благодаря увеличению липофильности, что создает благоприятные условия для их транспорта через биологические мембраны.

В 1996 г. Швехгеймером¹ были систематизированы данные по синтезу и свойствам производных адамантана, содержащих в узловых положениях гетероциклические заместители. В настоящем обзоре обобщены сведения по методам синтеза гетероциклов с адамантановым фрагментом, кото-

рые были разработаны на основе моно- и дикарбонильных производных адамантана. В отдельный раздел выделен синтез спиросочлененных с адамантановым каркасом гетероциклов. Примеров таких соединений немного, все они получены из коммерчески доступного адамантан-2-она, в котором атом углерода карбонильной группы входит в состав полицикла. Если же одну или две карбонильные группы содержит заместитель в адамантане, то реакции с их участием приводят к образованию гетероциклических соединений другого типа. В таких производных адамантановый фрагмент непосредственно связан с гетероциклическим ядром либо находится в боковой цепи заместителя в гетероцикле.

Методы получения гетарилаадамантанов из карбонильных производных адамантана можно разделить на два типа. Первый тип включает немногочисленные реакции, в которых адамантановый фрагмент вводят в готовое гетероциклическое ядро при помощи реакций замещения либо модифицируют адамантилсодержащий заместитель в гетероцикле. Ко второму, более распространенному типу относятся гетероциклизации моно- и дикарбонильных соединений адамантанового ряда. В результате таких реакций были синтезированы циклы разного размера, с разным числом гетероатомов, а также с различным расположением адамантанового фрагмента.

II. Синтез спиросочлененных с адамантаном гетероциклических соединений

Как уже отмечалось выше, гетероциклические соединения, спиросочлененные с адамантановым каркасом, получают из адамантан-2-она (**1**). Для синтеза спиро[оксиран-2,2'-адамантана] (**2a**) в качестве источника метиленовой группы использовали иодид триметилсульфония (реагент Кори–Чайковского, образующийся *in situ* из диметилсульфоксида

С.А.Коньков (S.A.Kon'kov). Кандидат химических наук, младший научный сотрудник СамГТУ. Телефон: (846)332–2122, e-mail: serge-konkov@yandex.ru

И.К.Моисеев (I.K.Moiseev). Доктор химических наук, профессор того же университета. Телефон: (846)332–2122, e-mail: ikmoiseev@mail.ru

М.Н.Земцова (M.N.Zemtsova). Кандидат химических наук, доцент того же университета. Телефон: (846)332–2122, e-mail: mnzemtova@mail.ru

К.М.Бормашева (K.M.Bormasheva). Кандидат химических наук, ассистент того же университета. Телефон: (846)332–2122, e-mail: borks@mail.ru

Область научных интересов авторов: органическая химия, синтез и свойства производных адамантана.

Дата поступления 7 февраля 2013 г.

и метилиодида). Процесс проводили при нагревании реагентов в изопропиловом спирте под действием гидроксида калия. В этих условиях из реагента Кори – Чайковского образуется соответствующий илид серы, который нуклеофильно присоединяется по карбонильной группе адамантана **1**. Далее происходит циклизация с отщеплением ДМСО. Оксиран **2a** был выделен с практически количественным выходом (96%) (схема 1).²

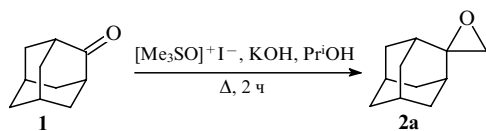


Схема 1

Конденсацией кетона **1** с триметилхлорсиланом в присутствии металлического натрия или лития в тетрагидрофуране получена смесь диоксасилолана **3** и оксирана **2b**, содержащих два спиросочлененных адамантановых фрагмента (схема 2).³ Выходы и соотношение продуктов в оригинальной работе не указаны.

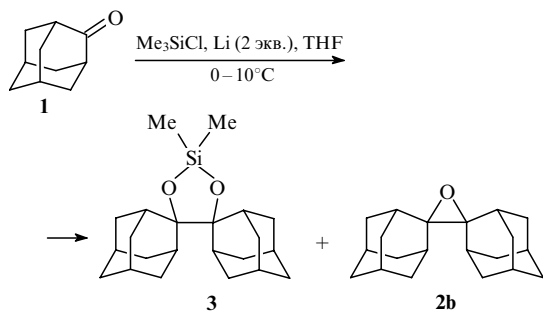
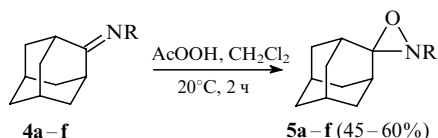


Схема 2

Из оснований Шиффа **4a–f**, образующихся из адамантана **1**, окислением перуксусной кислотой синтезирован ряд спиро[оксазирин-3,2'-адамантанов] **5a–f** (схема 3).⁴



R = Me (**a**), Buⁿ (**b**), Vn (**c**), cyclo-C₆H₁₁ (**d**), Ad (**e**), CH₂Ad (**f**);
Ad — 1-адамантил

Схема 3

При обработке адамантан-2-она (**1**) метанольным раствором аммиака и гидросиламин-*O*-сульфо кислотой в мягких условиях образуется спиро[диазирин-3,2'-адамантан] (**6**) (схема 4).⁵

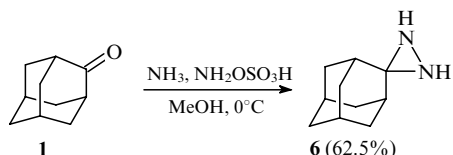
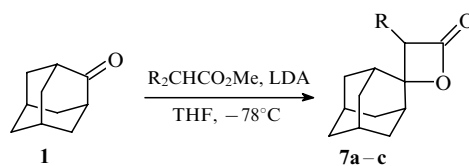


Схема 4

В работе ⁶ описано взаимодействие кетона **1** с литиевыми енолятами, генерируемыми из метилизобутирата и метиловых эфиров замещенных уксусных кислот в присутствии диизопропиламида лития (LDA) при –78°C. Эта реакция приводит к адамантанам **7a–c**, спиросочлененным с оксетан-2-онами (схема 5). Высокий выход продукта наблюдается только в случае метилизобутирата.

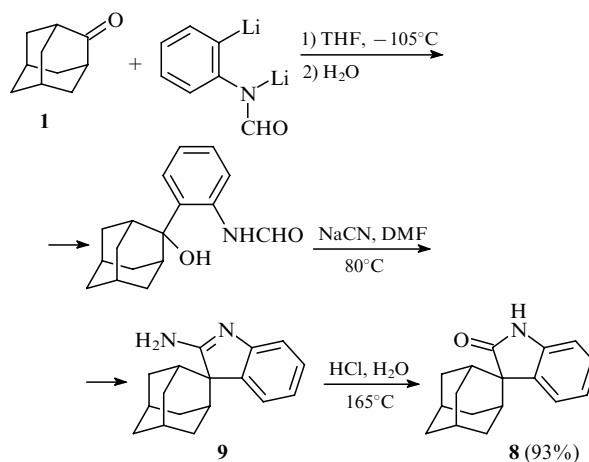
Схема 5



R = Me (**a**, выход 85%), OPh (**b**, 6%), OBn (**c**, 3%)

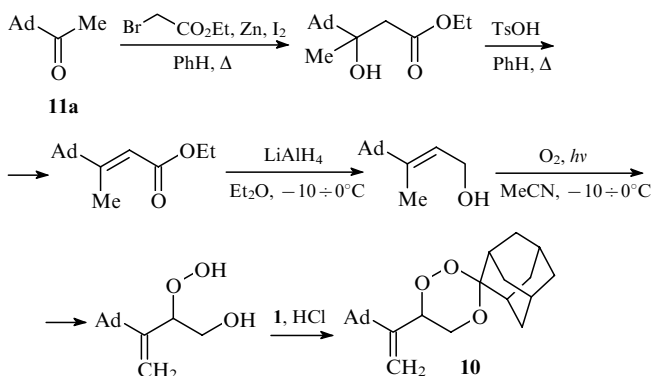
Получение спиро[индол-2-он-3,2'-адамантана] (**8**) с высоким выходом представлено в работе ⁷. Первоначально адамантан-2-он реагирует с дилитиевым производным *N*-форманилида при –105°C в ТГФ с образованием соответствующего спирта, который под действием цианида натрия в ДМФА циклизуется в спиросочлененный с адамантаном 3*H*-2-аминоиндол **9**. Кислотным гидролизом соединения **9** получен оксиндол **8** (схема 6).

Схема 6



В заключение раздела приведем синтез соединения **10**, в котором содержится два фрагмента адамантана (схема 7).⁸ Первый спиросочленен с 1,2,4-триоксаном по положению 3, а второй находится в составе заместителя в гетероцикле. Последовательность превращений включает несколько стадий: конденсацию Реформатского с участием адамантил(метил)кетона (**11a**), дегидратацию с образованием замещенного акрилата, восстановление в соответствующий аллиловый спирт, фотохимическое присоединение молекулярного кислорода и кетонизацию с адамантаном. Следует отметить, что соединение **10** показало хорошую противомаларийную активность в отношении *Plasmodium yoelii nigeriensis* мышей, устойчивых к лекарственным формам.

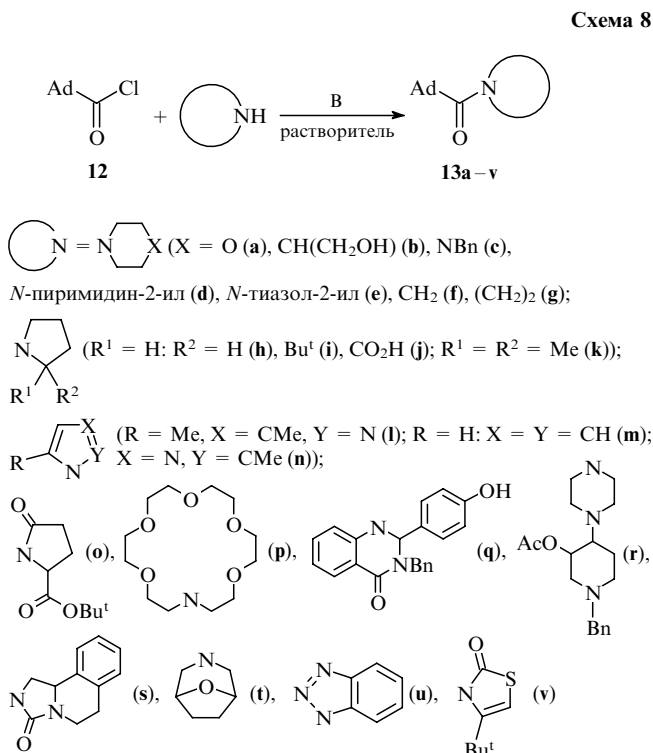
Схема 7



Ts — *n*-толуолсульфонил

III. Модифицирование гетероциклов с участием карбонильных производных адамантана

Для введения адамантанового фрагмента в готовый гетероцикл обычно используют реакции замещения. К этому типу реакций относится, например, ацилирование гетероциклических соединений, содержащих в цикле вторичный атом азота. Ацилирующим агентом служит хлорангидрид адамантан-1-карбоновой кислоты (**12**), реакцию проводят в органическом растворителе в присутствии основания (В). Этим способом был получен большой ряд насыщенных азотистых гетероциклов **13a–v**, содержащих в качестве заместителя 1-адамантилкарбонильный фрагмент (схема 8).^{9–23}



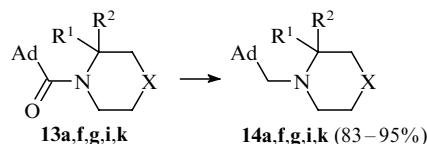
Среди таких гетероциклов следует назвать морфолин, замещенные пирролы, пирролидины, пиперидины и пиперазины, азакраун-эфир, бензотриазол, имидазол и др. В зависимости от нуклеофильности атома азота и кислотности связи N–H реакция ацилирования может протекать по двум различным механизмам. В случае основных высоко-нуклеофильных вторичных аминов на первой стадии происходит присоединение неподеленной электронной пары атома азота по активированной карбонильной группе хлорангидрида, роль основания заключается в связывании HCl. Для низконуклеофильных NH-кислотных аминов (амидов и азолов) реакция начинается с депротонирования под действием основания, затем N-центрированный анион атакует карбонильную группу соединения **12**.

Некоторые адамантилкарбонилсодержащие гетероциклы **13** проявили высокую биологическую активность. Например, показано,²⁴ что 2-[4-(1-адамантилкарбонил)-пиперазино]пиримидин (**13d**) активно воздействует на серотониновые рецепторы 5-HT_{1A} и 5-HT₂ и является потенциальным анксиолитиком и антидепрессантом. 1-(1-Адамантилкарбонил)-3-бензил-2-(4-гидроксифенил)-2,3-дигидрохинолидин-4(1*H*)-он (**13q**) показал умеренную противовоспалительную и противосудорожную активность.²⁵ 1-(1-Ада-

мантилкарбонил)пирролидин-2-карбоновая кислота (**13j**) обладает антиамнезирующим действием.²⁶

Восстановлением карбонильной группы в гетероциклических адамантилкетонах **13a,f,g,i,k** синтезированы соединения **14a,f,g,i,k**, в которых адамантильный фрагмент связан с атомом азота через метиленовый мостик (схема 9).^{11, 12, 27}

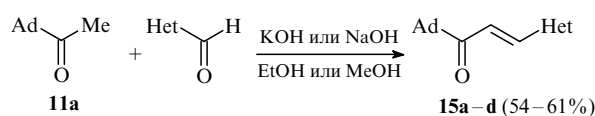
Схема 9



| Соединение | R ¹ | R ² | X | Восстановитель | Растворитель |
|------------|-----------------|----------------|---------------------------------|--------------------|-------------------------|
| a | H | H | O | LiAlH ₄ | Et ₂ O (THF) |
| f | H | H | CH ₂ | BF ₃ | MeOH |
| g | H | H | (CH ₂) ₂ | BH ₃ | THF |
| i | Bu ^t | H | — | BH ₃ | THF |
| k | Me | Me | — | LiAlH ₄ | THF |

Довольно удобным способом сочетания гетероциклического и адамантанового фрагментов является конденсация Кляйзена–Шмидта. Так, при взаимодействии (1-адамантил)метилкетона (**11a**) с гетероциклическими альдегидами в спирте в присутствии KOH или NaOH образуются адамантил(гетарил)содержащие халконы **15a–d** (схема 10).^{28–30}

Схема 10

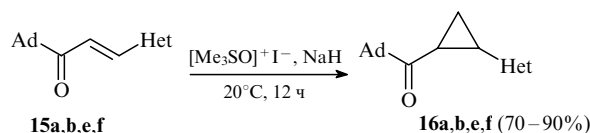


15: Het — хинолин-3-ил (a), 3-пиридил (b), 4-пиридил (c), 1,4-бензодиоксан-6-ил (d)

Соединения **15a,d** являются мощными и селективными модуляторами метаболотропных глутаматных рецепторов (mGluR1), а производные **15b,c** обладают умеренным гепатопротекторным действием.²⁸

С помощью реакции Кори–Чайковского — взаимодействием α,β-ненасыщенных кетонов **15a,b,e,f** с иодидом триметилсульфония, — синтезированы (гетарилциклопропил)кетоны **16a,b,e,f** (схема 11).²⁹ Авторы показали, что соединения **16** являются селективными антагонистами метаболотропных глутаматных рецепторов.

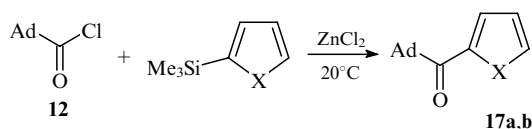
Схема 11



Het — хинолин-3-ил (a), 3-пиридил (b), 6-метокси-3-пиридил (e), 6-морфолино-3-пиридил (f)

Хлорангидрид адамантан-1-карбоновой кислоты (**12**) реагирует с 2-(триметилсилил)фураном в присутствии ZnCl₂ с образованием 1-адамантил(2-фурил)кетона (**17a**) (схема 12).³¹ По данной методике получен и тиофеновый аналог **17b**.

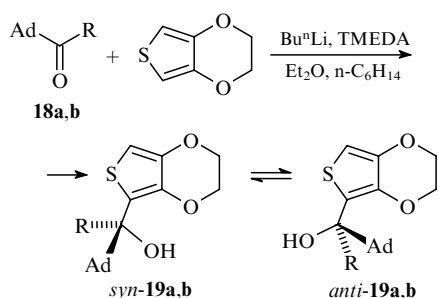
Схема 12



X = O (a, выход 61%), S (b, 82%)

Адамантилкетоны без подвижных атомов водорода в α -положении, такие как 1-адамантил(*трет*-бутил)кетон (18a) и ди(1-адамантил)кетон (18b), в реакциях с 3,4-(этилендиокси)тиофеном при комнатной температуре в системе *n*-бутиллитий – *N,N,N',N'*-тетраметилэтилендиамин (TMEDA) в диэтиловом эфире и гексане образуют равновесные смеси *син*- и *анти*-ротамеров 19a,b (схема 13).³² Положение равновесия зависит от растворителя и температуры.

Схема 13



R = Bu^t (a), Ad (b)

Таким образом, на основе реакций адамантилсодержащих кетонов с гетероциклами были получены различные гетероциклические системы с адамантиновым фрагментом в качестве заместителя.

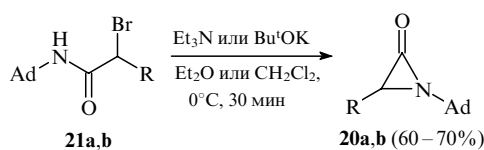
IV. Гетероциклизация карбонильных производных адамантина

В литературе описано большое число примеров различных циклизаций с участием моно- и дикарбонильных соединений адамантинового ряда. Этим способом получены трех-, четырех-, пяти- и шестичленные гетероциклы, которые содержат атом(ы) азота, серы и кислорода. Материал данного раздела систематизирован по типу гетероциклического соединения, образующегося в результате таких превращений.

1. Трехчленные гетероциклы

Азиридиновые циклы, например производные 1-(1-адамантил)азиридин-2-она 20a,b, образуются в результате циклоконденсации *N*-(1-адамантил)амидов α -бромкарбоновых кислот 21a,b. Эта реакция протекает под действием основания — триэтиламина или *трет*-бутилата калия (схема 14).³³ Отметим, что соединение 20b содержит два адамантиновых фрагмента, связанных с атомами углерода и азота гетероцикла.

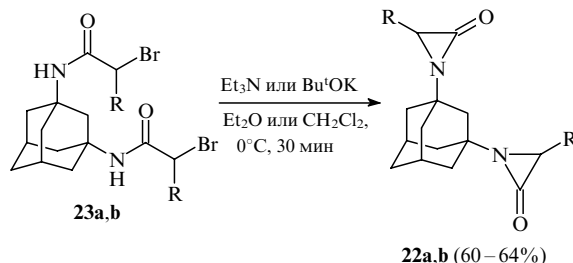
Схема 14



R = Bu^t (a), Ad (b)

Аналогичным способом сформированы два азиридиновых цикла в положениях 1 и 3 адамантинов 22a,b. В качестве исходных соединений использованы диамиды 23a,b (схема 15).² В этом случае молекула 22b включает уже три адамантиновых каркаса.

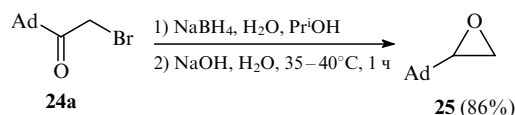
Схема 15



R = Bu^t (a), Ad (b)

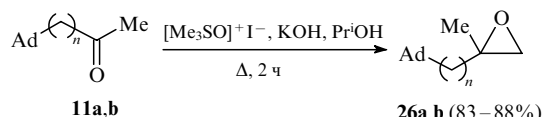
Авторами работы³⁴ из 1-адамантил(бромметил)кетона (24a) синтезирован 2-(1-адамантил)оксиран (25). На первой стадии реакции с тетрагидридоборатом натрия получают соответствующий спирт, который при обработке водным гидроксидом натрия циклизуется с образованием оксирана 25 (схема 16).

Схема 16



При взаимодействии адамантил(метил)кетона 11a и его гомолога 11b с реагентом Кори – Чайковского в присутствии щелочи с высоким выходом образуются 2-(адамантилметил)оксираны 26a,b (схема 17).²

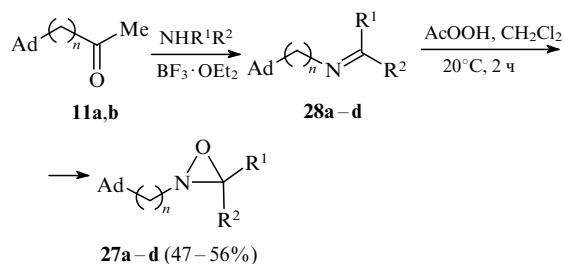
Схема 17



n = 0 (a), 1 (b)

На основе кетонов 11a,b были синтезированы также адамантилсодержащие оксазиридины 27a–d.³⁵ Сначала из кетонов реакцией с аминами в присутствии эфира трифторида бора получают основания Шиффа 28a–d, которые без выделения обрабатывают перуксусной кислотой (схема 18). В результате образуются продукты 27a–d с умеренными выходами.

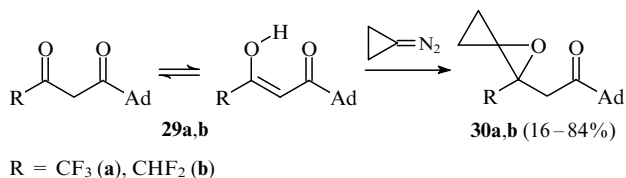
Схема 18



27, 28: n = 0, R² = H: R¹ = Ph (a), 2-фурил (b);
n = 1: R¹ = Ph, R² = H (c); R¹–R² = (CH₂)₅ (d)

Фторзамещенные β-дикетоны адамантанового ряда **29a,b**, полученные взаимодействием 1-адамантил(метил)-кетона (**11a**) с этилтрифторацетатом и этилдифторацетатом, вводили в реакцию с диазотриазолопропаном.³⁶ Очевидно, в этом случае реагируют енольные формы дикетонов, приводя к образованию фторированных оксаспиропентанов **30a,b** (схема 19).

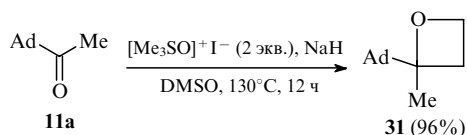
Схема 19



2. Четырехчленные гетероциклы

На основе кетонов и сложных эфиров кетокислот адамантанового ряда получены представители адамантилсодержащих четырехчленных гетероциклов. Так, взаимодействием кетона **11a** с 2 экв. иодида триметилсульфония в присутствии гидрида натрия в ДМСО синтезирован 2-(1-адамантил)-2-метилоксетан (**31**) (схема 20).³⁷

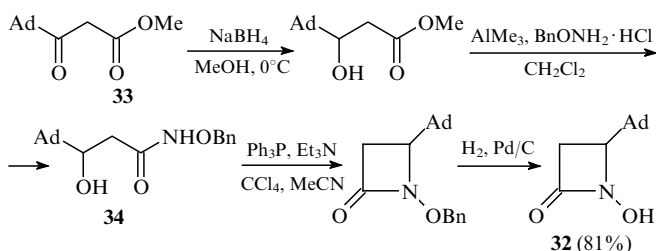
Схема 20



Очевидно, что в этой реакции первоначально образуется оксиран **26a** (см. схему 17), в который в более жестких условиях внедряется еще одна метиленовая группа.

4-(1-Адамантил)-1-гидроксиазетидин-2-он (**32**) получен авторами работы³⁸. Восстановление кетогруппы в метиловом эфире 3-(1-адамантил)-3-оксoproпановой кислоты (**33**) проводят под действием тетрагидридобората натрия, затем превращают метоксигруппу в гидроксиланную. После стадий циклизации – дегидратации соответствующего спирта **34** в присутствии трифенилфосфина и триэтиламина и снятия бензильной защиты гидрированием над Pd/C образуется продукт **32** (схема 21).

Схема 21



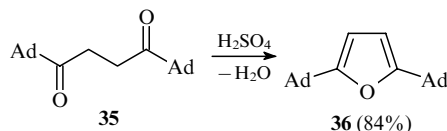
3. Пятичленные гетероциклы

Синтез разнообразных пятичленных гетероциклов из моно- и дикетонов адамантанового ряда широко представлен в литературе. С помощью реакций гетероциклизации получены адамантилсодержащие пирролы, фураны, тиофены, азолы, азины и их конденсированные производные. Для удобства восприятия сведения о таких производных расположены в порядке усложнения структуры продукта.

а. Циклы с одним гетероатомом

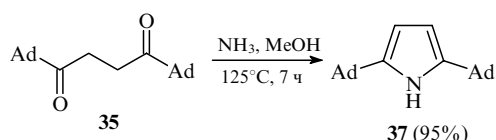
Известно, что 1,4-дизамещенные бутан-1,4-дионы — удобные исходные соединения для одностадийной гетероциклизации в производные фурана, тиофена, пиррола (реакция Пааля–Кнорра). Так, циклоконденсацией 1,4-ди(1-адамантил)бутан-1,4-диона (**35**) под действием концентрированной серной кислоты синтезирован 2,5-ди(1-адамантил)фуран (**36**) (схема 22).³⁹

Схема 22



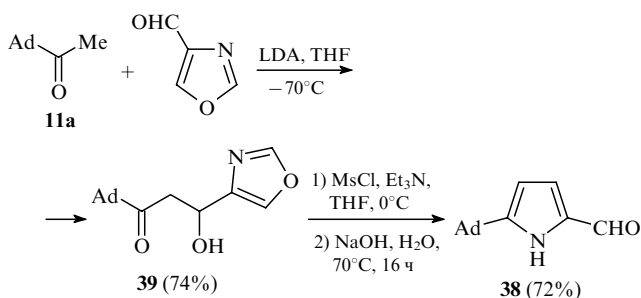
При нагревании 1,4-диадамантил-1,4-дикетона **35** с аммиаком в запаянной ампуле в течение 7 ч с высоким выходом образуется 2,5-ди(1-адамантил)пиррол (**37**) (схема 23).³⁹

Схема 23



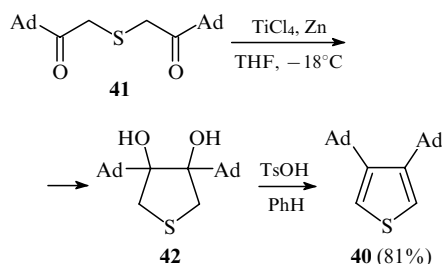
Двухстадийный синтез 2-(1-адамантил)-5-формилпиррола (**38**) из кетона **11a** описан в работе⁴⁰. Первоначально присоединением кетона **11a** к 4-формилортоксазолу был получен альдоль **39**, обработка которого системой метансульфонилхлорид (MsCl)–Et₃N с последующим гидролизом водным раствором NaOH приводит к адамантилсодержащему пиррол-2-карбальдегиду **38** (схема 24).

Схема 24



Необычный подход к синтезу 3,4-ди(1-адамантил)тиофена (**40**) представлен в статье⁴¹. Дикетосульфид **41** в результате пинаколинового восстановления действием системы Zn–TiCl₄ циклизуется в диол **42**, который при нагревании в присутствии *n*-толуолсульфокислоты дегидратируется с образованием тиофена (схема 25).

Схема 25



При формилировании по Вильсмейеру кетон **11a** превращается в 3-(1-адамантил)-3-хлорпроп-2-еналь. Последний вводят в реакцию с тиогликолевой кислотой. В результате получена смесь адамантилпроизводных тиафена **43a,b** (схема 26).⁴²

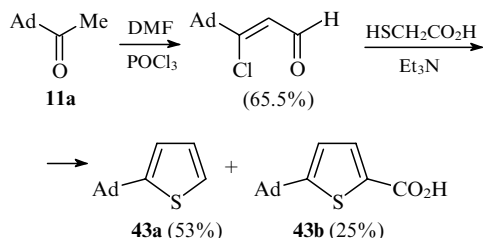
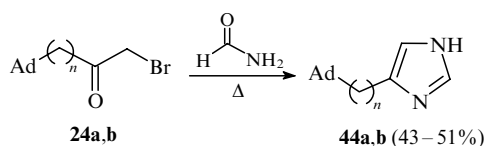


Схема 26

б. Циклы с двумя и более гетероатомами

Самую многочисленную группу адамантилсодержащих гетероциклических соединений, полученных из карбонильных производных адамантана, составляют азолы. В большинстве таких соединений адамантановый каркас непосредственно связан с пятичленным циклом, а в некоторых случаях эти два фрагмента разделены метиленовым мостиком либо карбонильной группой. В качестве реагентов для циклизации используют, например, адамантилсодержащие бромметилкетоны. Так, при кипячении кетонов **24a,b** с формамидом образуются производные имидазола **44a,b** (схема 27).⁴³

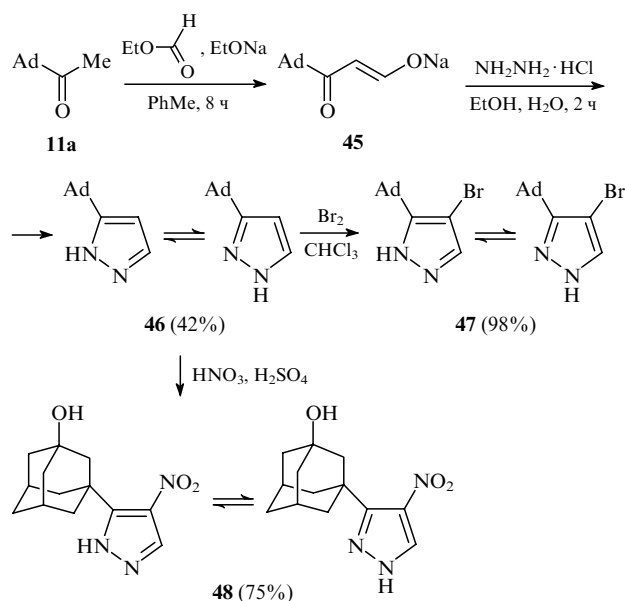


$n = 0$ (a), 1 (b)

Для синтеза адамантилзамещенных пиразолов и изоксазолов циклизацию производных гидразина и гидроксил-аминина проводят с участием енолята натрия **45**. Последний получают реакцией кетона **11a** с этилформиатом в присутствии этилата натрия в толуоле. Так, при взаимодействии енолята **45** с моногидрохлоридом гидразина образуется 3-(1-адамантил)-2*H*-пиразол (**46**) (схема 28).⁴⁴ Обработка пиразола **46** бромом в хлороформе приводит к 3(5)-(1-адамантил)-4-бромпиразолу (**47**), а смесью азотной и серной кислот — к 3(5)-(3-гидрокси-1-адамантил)-4-нитропиразолу (**48**) (см. схему 28). Следует отметить, что соединения **46–48** существуют в виде двух равновесных таутомерных форм из-за миграции протона при атоме азота.

Натриевый енолят **45** служит удобным исходным соединением для синтеза большого ряда биологически активных гетероциклов. Так, при его взаимодействии с гидрохлоридом гидроксил-аминина и дигидрохлоридом гидразина в 50%-ном водном этаноле получены 5-(1-адамантил)-5-гидрокси-

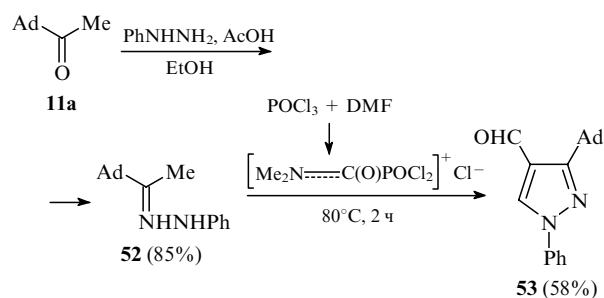
Схема 28



4,5-дигидроизоксазол (**49**) (выход 41%) и 3-(1-адамантил)-2*H*-пиразол (**46**) (выход 77%). Под действием метиламина соединение **45** превращается в енаминкетон **50**, который вступает в реакцию с гидрохлоридом гидроксил-аминина с образованием 3-(1-адамантил)изоксазола (**51**) с выходом 46% (схема 29).⁴⁵

Реакцией кетона **11a** с фенилгидразином в спиртовом растворе с добавлением небольшого количества уксусной кислоты получен фенилгидразон **52**. При введении последнего в реакцию Вильсмейера образуется 3-(1-адамантил)-1-фенилпиразол-4-карбальдегид (**53**) (схема 30).⁴⁶

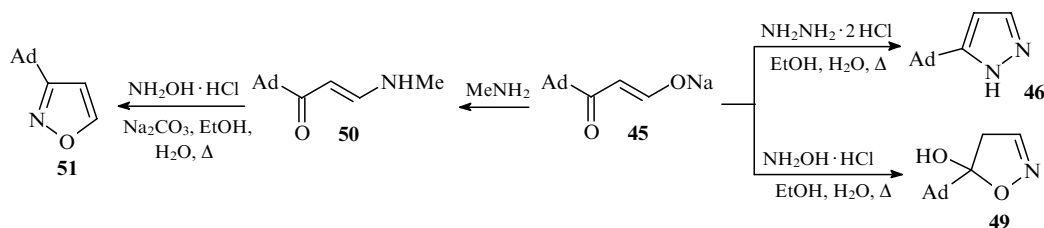
Схема 30

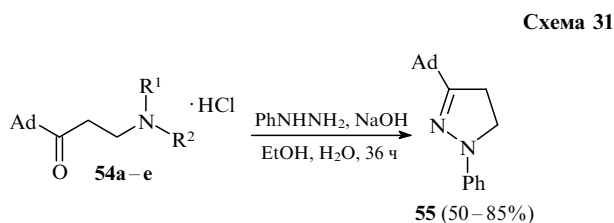


В работе⁴⁷ описано взаимодействие гидрохлоридов адамантил(3-аминопропил)кетонов **54a–e** с фенилгидразином в спиртовой среде в присутствии NaOH. Продуктом таких реакций является 3-(1-адамантил)-1-фенил-4,5-дигидропиразол (**55**) (схема 31).

Ряд адамантилсодержащих азолов синтезирован на основе (1-адамантилкарбонил)дiazометана (**56**) с помощью реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения.⁴⁸ Исходный diaзокетон получен при взаимодействии хлорангидрида **12** и

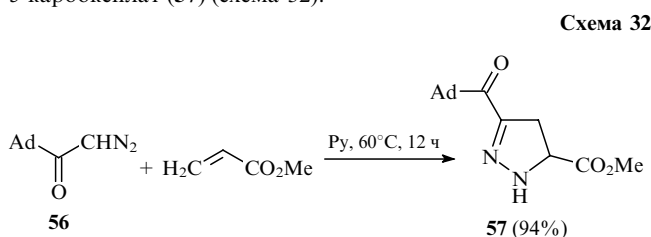
Схема 29





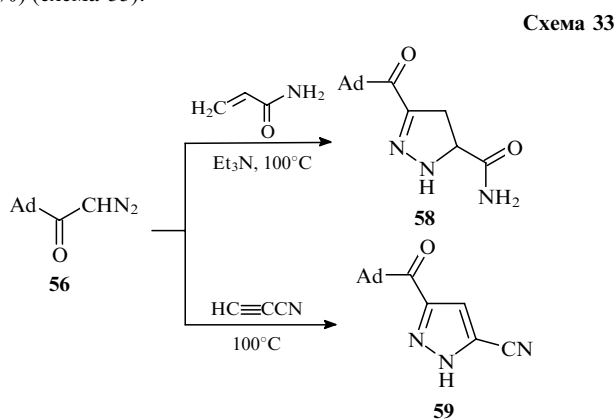
$R^1 = Et; R^2 = Et$ (**a**), **Ad** (**b**); $R^1 = R^2 = Bn$ (**c**);
 NR^1R^2 — пиперидино (**d**), морфолино (**e**)

диазометана при комнатной температуре (выход 72%) по методике, описанной в работе⁴⁹. Под действием метилакрлата в пиридине (Py) диазокетон **56** циклизуется в метил-3-(1-адамантилкарбонил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (**57**) (схема 32).⁴⁸

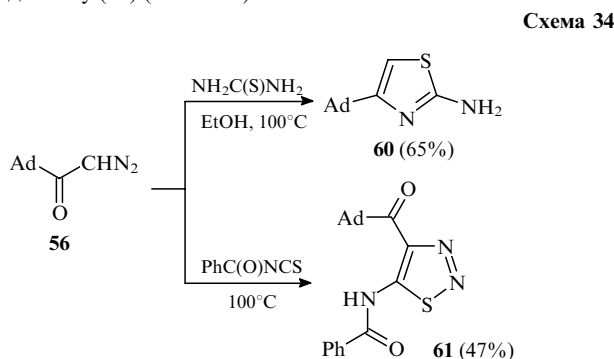


Из пиразолина **57** получен ряд адамантилзамещенных пиразолов.⁴⁸

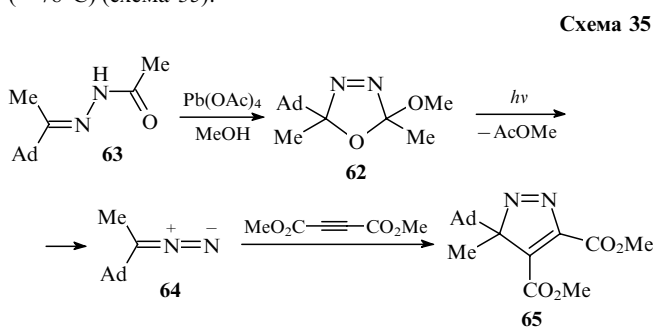
В реакциях диазокетона **56** с амидом акриловой кислоты и нитрилом пропиоловой кислоты образуются 3-адамантилкарбонил-5-карбамоил-4,5-дигидропиразол (**58**) (выход 14%) и 3-адамантилкарбонил-5-цианопиразол (**59**) (выход 92%) (схема 33).⁴⁹



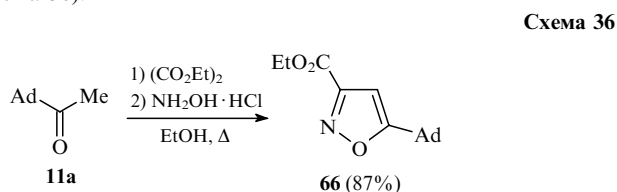
Нагревание диазокетона **56** с тиомочевинной приводит к 4-(1-адамантил)-2-аминотиазолу (**60**), а с бензоилизотиоцианатом — к 4-(1-адамантилкарбонил)-5-бензоиламино-1,2,3-тиадиазолу (**61**) (схема 34).⁴⁹



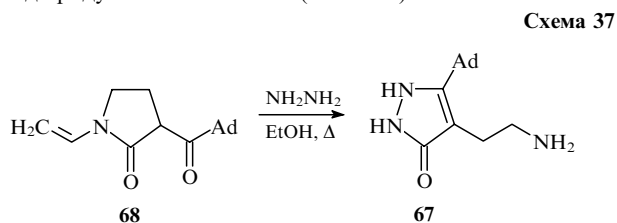
2-(1-Адамантил)-2,5-диметил-5-метокси-2,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол (**62**) получен окислительной циклизацией *N*-[1-(1-адамантилэтилиден)]ацетогидразида (**63**) в присутствии $Pb(OAc)_4$ в метаноле.⁵⁰ При фотолизе оксадиазол **62** отщепляет молекулу метилацетата и превращается в 1-(1-диазоэтил)адамantan (**64**). Последний присоединяется к диметилацетилендикарбоксилату с образованием неустойчивого диметил-3-(1-адамантил)-3-метил-3*H*-пиразол-4,5-дикарбоксилата (**65**), который можно зафиксировать и идентифицировать только при очень низких температурах ($-78^\circ C$) (схема 35).



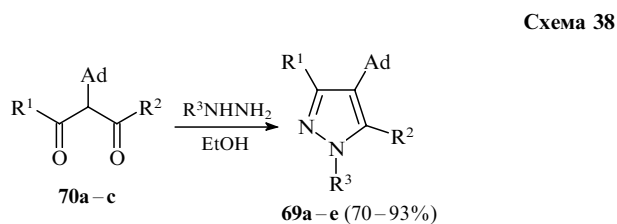
Адамантил(метил)кетон **11a** ацилируется диэтилоксалатом в присутствии $Vn^I OK$ в ТГФ; последующее взаимодействие с гидрохлоридом гидроксилamina в этаноле приводит к этил-5-(1-адамантил)изоксазол-3-карбоксилату (**66**) (схема 36).⁵¹



Авторами работы⁵² получен 5-(1-адамантил)-4-(2-аминоэтил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (**67**). Конденсацию 3-(1-адамантилкарбонил)-1-винилпирролидин-2-она (**68**) с гидразингидратом проводили в этаноле при нагревании, выход продукта составил 88% (схема 37).

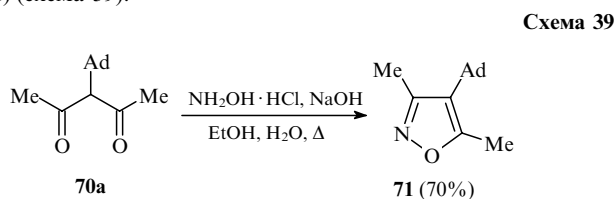


Серия производных 4-(1-адамантил)пиразолов **69a–e** синтезирована циклизацией адамантилсодержащих 1,3-дикетонов **70a–c** с гидразином и монозамещенными гидразинами в спирте при кипячении (схема 38).⁵³

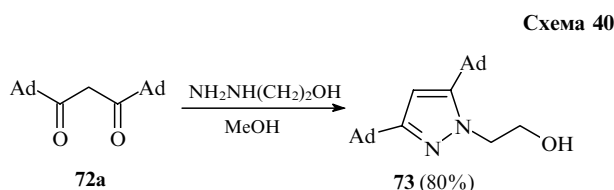


69: $R^1 = Me, R^3 = H; R^2 = Me$ (**a**), **Ph** (**b**); $R^1 = R^2 = Ph; R^3 = H$ (**c**), **Ph** (**d**); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = Ph$ (**e**);
70: $R^1 = R^2 = Me$ (**a**), **Ph** (**b**); $R^1 = Me, R^2 = Ph$ (**c**)

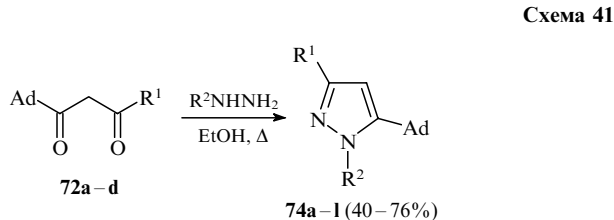
При взаимодействии дикетона **70a** с гидроклоридом гидросиламина в водно-спиртовом растворе в присутствии NaOH образуется 4-(1-адамантил)-3,5-диметилизоксазол (**71**) (схема 39).⁵³



Из диадамантил-1,3-дикетона **72a** и 2-гидразиноэтанола получен 3,5-ди(1-адамантил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол (**73**) (схема 40).⁵⁴ Это соединение является не единственным продуктом реакции, циклизация может происходить и с участием гидроксильной группы (см. раздел IV.5).



В работах^{55,56} описан синтез большого ряда пиразолов **74a–l** из адамантилсодержащих 1,3-дикетонов **72a–d**. В реакции циклоприсоединения вводили различные динуклеофильные реагенты — гидразин, фенилгидразин, семикарбазид и его тиоаналог, замещенные пиразолил- и пиридилгидразины (схема 41).



72: R¹ = Ad (a), Ph (b), Me (c), Et (d);

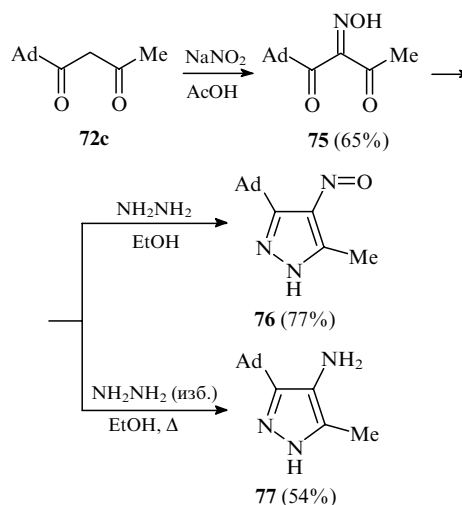
74: R² = H: R¹ = Ad (a), Ph (b); R¹ = Me: R² = H (c), Ph (d), C(O)NH₂·HCl (e), C(S)NH₂ (f), 3-метил-4-фенил-1*H*-пиразол-5-ил (g), 3,5-дихлорпиридин-2-ил (h); R¹ = Et: R² = H (i), Ph (j), C(O)NH₂·HCl (k), C(S)NH₂ (l)

С помощью квантово-химических расчетов (метод DFT, базис B3LYP/6-31G**) и спектроскопии ЯМР (гетероядерные методики НМВС ¹H–¹³C и ¹H–¹⁵N) показано, что в ходе реакции образуется только один из двух возможных изомеров, а именно продукт первоначальной атаки одним из атомов азота динуклеофила атома углерода карбонильной группы, находящейся около алифатического заместителя.⁵⁷ Адамантилсодержащие пиразолы **74** были протестированы против вируса осповакцины (штамм вируса ЛИВП), оспы коров (штамм Гришак) и вируса мышей (штамм К-1) и показали умеренную активность.⁵⁸

Для синтеза нитрозо- и аминопиразолов адамантилового ряда нитрозированием дикетона **72c** был получен 2-оксим 1-(1-адамантил)бутан-1,2,3-триона (**75**).⁵⁹ Соединение **75** при взаимодействии с гидразином в эквимольном соотношении при комнатной температуре образует 3-(1-адамантил)-5-метил-4-нитрозо-1*H*-пиразол (**76**). При нагревании оксима **75** с избытком гидразина был выделен 3-(1-адамантил)-4-амино-5-метил-1*H*-пиразол (**77**). По-видимому, этот продукт

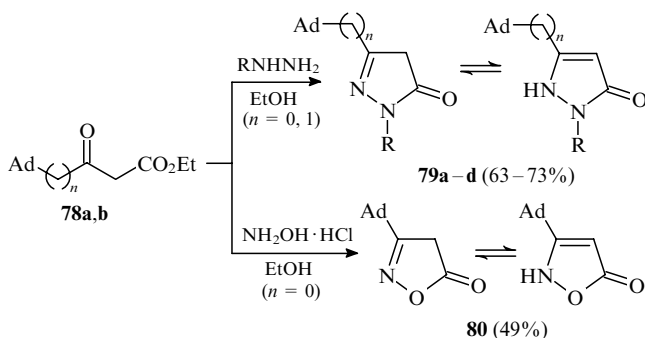
получается в результате восстановления избытком гидразина NO-группы в соединении **76** (схема 42).

Схема 42



Из эфиров кетокислот адамантилового ряда **78a,b** синтезированы 5-адамантил(метил)пиразолонны **79a–d** (см.^{60,61}) и 3-(1-адамантил)изоксазол-5(4*H*)-он (**80**), в которых зафиксирована прототропная таутомерия (схема 43).⁶⁰

Схема 43

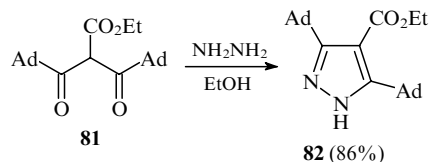


78: n = 0 (a), 1 (b);

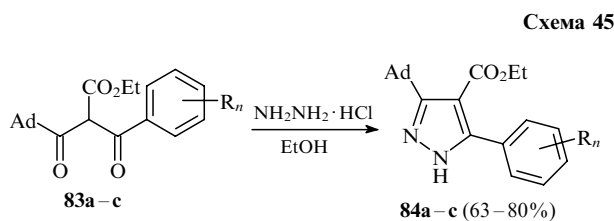
79: n = 0: R = H (a), C(O)NH₂ (b), 4-O₂NC₆H₄ (c); n = 1, R = H (d)

При взаимодействии этилиди(адамантилкарбонил)ацетата (**81**) с гидразингидратом в циклизации участвуют обе кетонные группы. В качестве единственного продукта с высоким выходом образуется этиловый эфир 3,5-ди(1-адамантил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (**82**) (схема 44).⁶¹

Схема 44

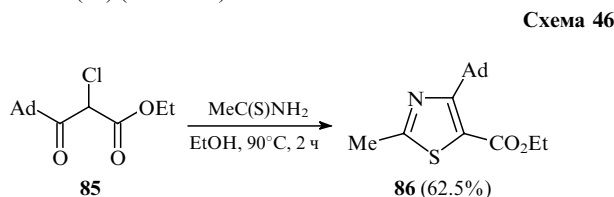


В работе⁶² описаны реакции аналогичных по структуре эфиров фторсодержащих дикетокислот **83a–c** с гидроклоридом гидразина, которые приводят к пиразолам **84a–c**. В этом случае в циклизации также участвуют только кетонные группы, а сложноэфирная группировка в соединениях **84** сохраняется (схема 45).

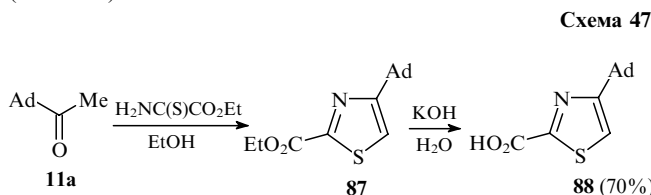


$R_n = 4\text{-F}$ (a), 2,3,4,5- F_4 (b), 2-Cl-4- F (c)

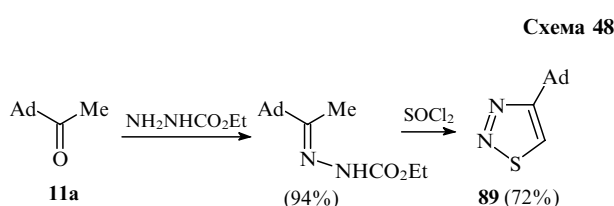
Этиловый эфир α -(1-адамантилкарбонил)- α -хлоруксусной кислоты (**85**) реагирует с тиоацетамидом в этаноле с образованием этил-4-(1-адамантил)-2-метилтиазол-5-карбоксилата (**86**) (схема 46).⁶³



Ряд пятичленных гетероциклических соединений с двумя и более гетероатомами получен на основе адамантил(метил)кетона **11a**. Например, взаимодействием кетона **11a** с этил(тиокарбамоил)формиатом синтезирован этил-4-(1-адамантил)-1,3-тиазол-2-карбоксилат (**87**). Последний под действием водного раствора KOH гидролизует до 4-(1-адамантил)-1,3-тиазол-2-карбоновой кислоты (**88**) (схема 47).⁶⁴

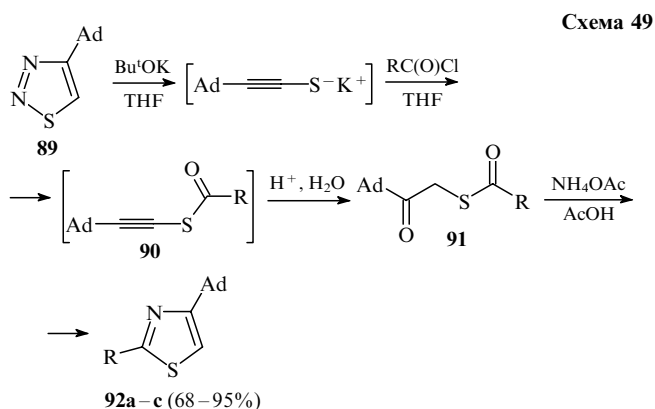


4-(1-Адамантил)-1,2,3-тиадиазол (**89**) синтезировали авторы работы⁶⁵ по методу Хурда и Мори. Сначала реакцией кетона **11a** с этоксикарбонилгидразином был получен адамантилсодержащий гидразон, который циклизуется в тиадиазол **89** под действием тионилхлорида (схема 48).

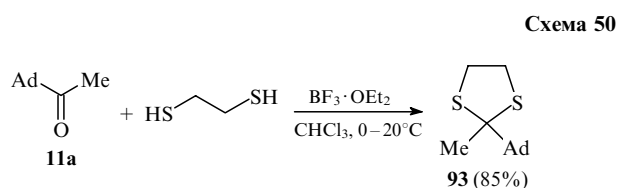


При взаимодействии тиадиазола **89** с *tert*-бутилатом калия генерируется 2-(1-адамантил)этинтиолат калия, который реагирует с хлорангидами ароматических карбоновых кислот с образованием нестабильных *S*-[2-(1-адамантил)этинил]аренкарботиоатов **90**. При кислотном гидролизе интермедиаты **90** превращаются в *S*-[2-(1-адамантил)-2-оксоэтил]аренкарботиоаты **91**. Последние реагируют с ацетатом аммония в уксусной кислоте, давая 4-(1-адамантил)-2-арил-1,3-тиазолы **92a–c** (схема 49).⁶⁶

Реакция кетона **11a** с этан-1,2-дитиолом в CHCl_3 в присутствии эфирата трифторида бора приводит к 2-(1-адамантил)-2-метил-1,3-дитиолану (**93**) с высоким выходом (схема 50).⁶⁷



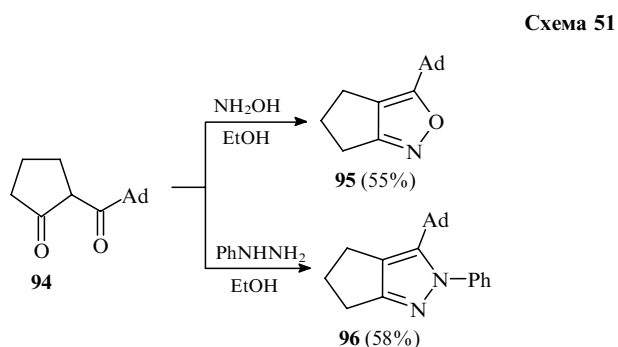
$R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_5$ (a), 1-бензофуран-2-ил (b), 3- O_2N -4- ClC_6H_3 (c)



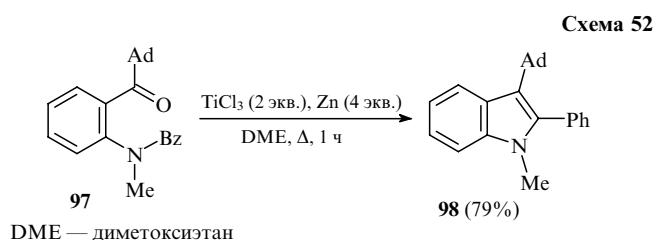
в. Конденсированные пятичленные циклы

В литературе описаны примеры гетероциклизации карбонильных производных адамантила, в результате которых образуются конденсированные гетероциклы, содержащие гетероатом в пятичленном цикле или в узловом положении.

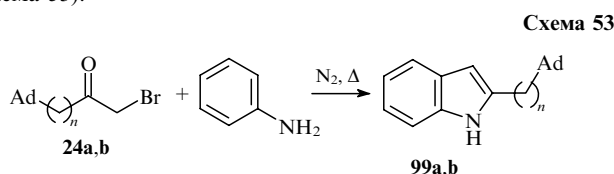
Реакцией циклического diketона — 2-(1-адамантилкарбонил)циклопентанона (**94**) — с гидросиламином и фенилгидразином синтезированы конденсированные гетероциклы — 3-(1-адамантил)-5,6-дигидро-4*H*-циклопента[с]-изоксазол (**95**) и 3-(1-адамантил)-2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол (**96**) соответственно (схема 51).⁶⁸



В работе⁶⁹ проведена внутримолекулярная циклизация *N*-[2-(1-адамантилкарбонил)фенил]-*N*-метилбензамида (**97**) (восстановительное окиснение) в условиях реакции Мак-Мури (система Zn–TiCl₃). Таким способом получен 3-(1-адамантил)-1-метил-2-фенил-1*H*-индол (**98**) (схема 52).

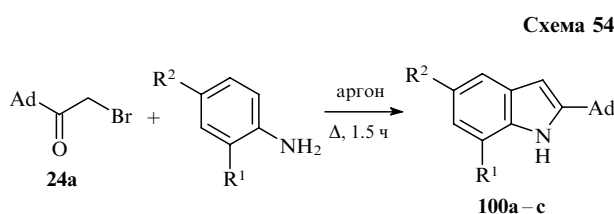


Адамантилсодержащие индолы **99a,b** синтезированы также из анилина и α -бромметилкетонов **24a,b** по Бишлеру (схема 53).⁴³



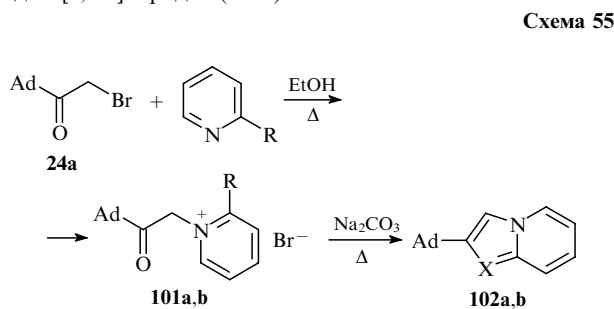
$n = 0$ (**a**, выход 94%), 1 (**b**, 48%)

В работе⁷⁰ описано получение 2-(1-адамантил)-1*H*-индолов **100a–c** реакцией α -бромметилкетона **24a** с замещенными анилинами (схема 54). Процесс протекает при кипячении реагентов в течение 1.5 ч. В этих условиях с выходом 91% получен и незамещенный по бензольному кольцу индол **99a**.



100: $R^1 = R^2 = \text{Me}$ (**a**, выход 85%);
 $R^2 = \text{H}$; $R^1 = \text{Me}$ (**b**, 89%), OMe (**c**, 39%)

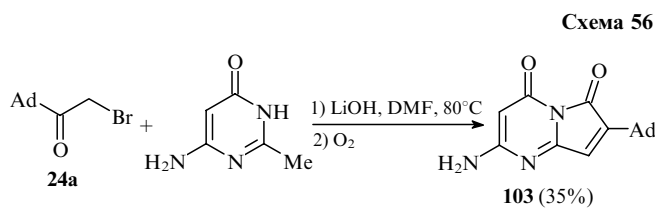
Установлено, что при взаимодействии кетона **24a** с 2-метилпиридином образуется четвертичная соль **101a** (выход до 50%), которая при нагревании в присутствии основания (карбоната натрия) циклизуется в 2-(1-адамантил)индолизин (**102a**) через промежуточное образование ангидрооснования (схема 55).⁷¹ По такой же схеме из 2-аминопиридина получены соль **101b** и 2-(1-адамантил)имидазо[4,2-*a*]пиридин (**102b**).



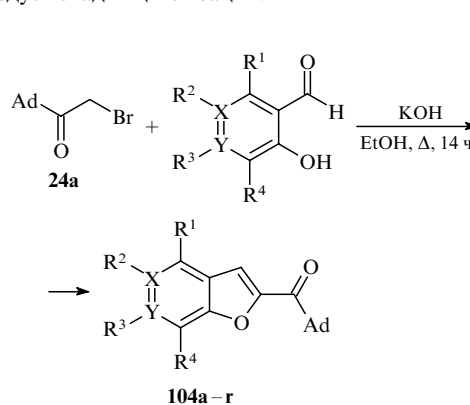
101, **102**: $R = \text{Me}$, $X = \text{CH}$ (**a**, выход 58%);
 $R = \text{NH}_2$, $X = \text{N}$ (**b**, 28%)

Аналогичным образом бромкетон **24a** реагирует и с 6-амино-2-метилпиримидин-4(3*H*)-оном, приводя к 7-(1-адамантил)-2-аминопиррол[1,2-*a*]пиримидин-4,6-диону (**103**) (схема 56).⁷² Однако механизм этого превращения совершенно иной. Существенно сниженная нуклеофильность атомов азота пиримидона препятствует прямой кватернизации, но присутствие сильного основания (LiOH) генерирует анион из амидного фрагмента, который и алкилируется по атому N^- . Кетогруппа в пиррольном цикле формируется в результате окисления кислородом воздуха. Полный механизм этого превращения представлен в оригинальной статье⁷².

Описаны и адамантилсодержащие анелированные фураны. Так, взаимодействием α -бромкетона **24a** с производ-



ными салицилового альдегида в присутствии основания получены соответствующие бензофураны **104a–n**, а с производными 3-гидроксипиридин-4-карбальдегида и 4-гидроксипиридин-3-карбальдегида — фуропиридины **104o–r** (схема 57).²⁸ Очевидно, что реакция начинается с *O*-алкилирования *орто*-гидроксиальдегидного фрагмента, за которым следует стадия циклизации.



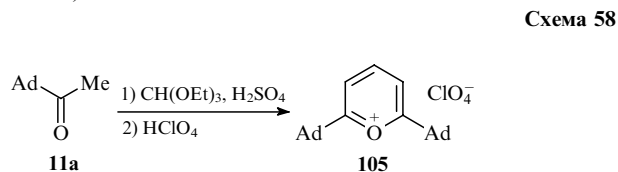
104: $X = Y = \text{C}$; $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{H}$ (**a**), OEt (**b**);
 $R^1 = R^2 = R^4 = \text{H}$; $R^3 = \text{NEt}_2$ (**c**), F (**d**), OMe (**e**), Br (**f**);
морфолино (**g**), пиперидино (**h**), пирролидино (**i**), 3-пиридил (**j**);
 $R^1 = R^3 = R^4 = \text{H}$; $R^2 = \text{OMe}$ (**k**), Br (**l**), NO_2 (**m**);
 $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ (**n**);
 $X = \text{C}$, $R^3Y = \text{N}$; $R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{OH}$ (**o**); $R^2 = \text{H}$,
 $R^1 = R^4 = \text{Me}$ (**p**); $R^2 = \text{H}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{OMe}$, $R^4 = \text{Me}$ (**q**);
 $R^2X = \text{N}$, $Y = \text{C}$, $R^1 = R^3 = R^4 = \text{H}$ (**r**)

4. Шестичленные гетероциклы

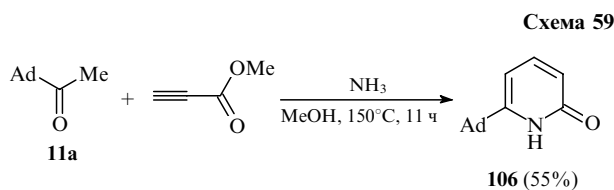
Известно значительное число примеров синтеза шестичленных гетероциклов, включающих в качестве заместителя фрагмент адамантана, циклизацией кетонов адамантанового ряда. Таким способом были получены адамантилсодержащие азины (пиридины, пиримидины, пиридазины) и соли пирилия, а также их конденсированные аналоги.

а. Циклы с одним и двумя гетероатомами

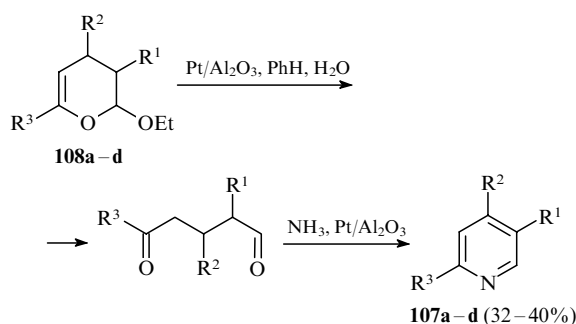
В результате конденсации двух молекул кетона **11a** с ортомуравьиным эфиром в присутствии серной кислоты и последующей обработки хлорной кислотой образуется перхлорат 2,6-ди(1-адамантил)пирилия (**105**) с выходом 22% (схема 58).⁷³



6-(1-Адамантил)пиридин-2(1*H*)-он (**106**) образуется при взаимодействии кетона **11a** с метилпропиолатом и аммиаком в метаноле при 150°C в течение 11 ч (схема 59).⁷⁴

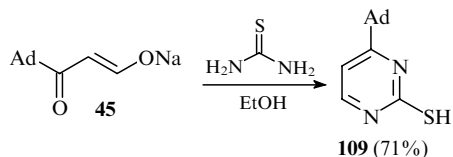


Адамантилсодержащие пиридины **107a–d** синтезируются из 1,5-дикарбонильных соединений, полученных *in situ* при раскрытии цикла в соответствующих 2,3-дигидропиридинах **108a–d**.⁷⁵ Взаимодействие с аммиаком в присутствии платинового катализатора приводит к продуктам **107a–d** с умеренными выходами (схема 60).



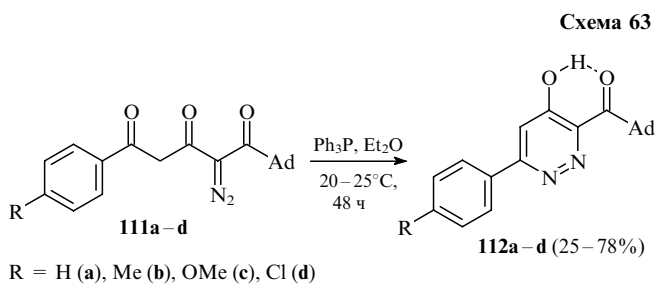
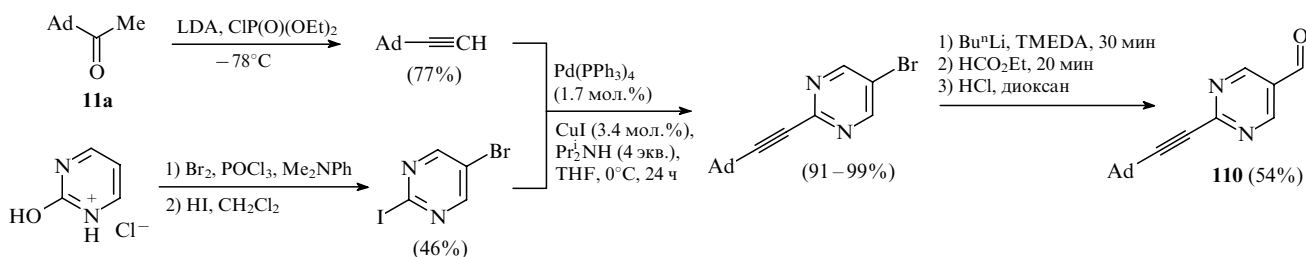
$\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$; $\text{R}^1 = \text{Ad}$ (**a**), CH_2Ad (**b**); $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{Ad}$ (**c**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Ad}$ (**d**)

Реакцией циклоприсоединения натриевого енолята **45** к тиомочевине получен 4-(1-адамантил)пиримидин-2-тиол (**109**) (схема 61).⁴⁵



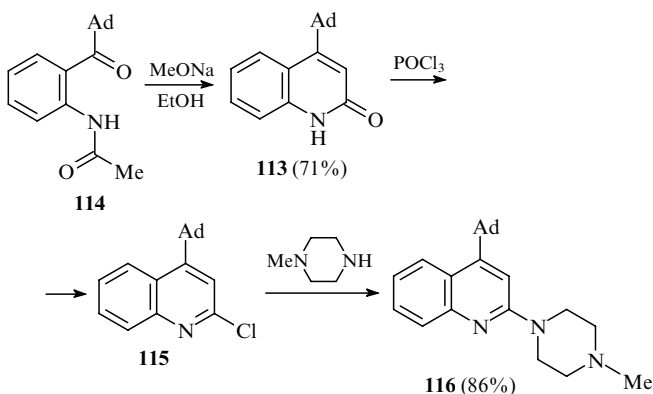
Синтез 2-(1-адамантилэтинил)пиримидин-5-карбальдегида (**110**) описан в работе⁷⁶. Авторы использовали реакцию сочетания Соногаширы между адамантилацетиленом и 5-бром-2-иодпиримидином с последующим формилированием. Исходные компоненты были получены из кетона **11a** и гидрохлорида 2-гидрокси-пиримидина (схема 62).

В статье⁷⁷ рассмотрена внутримолекулярная циклизация 5-арил-2-диазо-1,3,5-пентантрионов **111a–d**, содержащих адамантильный заместитель в положении 1. Их гетероциклизацию проводили в безводном Et_2O в присутствии трифенилфосфина при комнатной температуре в течение 48 ч. В результате были выделены 3-(1-адамантилкарбонил)-4-гидрокси-6-арилпиридазины **112a–d** (схема 63).



б. Конденсированные шестичленные гетероциклы

4-(1-Адамантил)хинолин-2(1*H*)-он (**113**) синтезирован авторами работы⁷⁸ действием метилата натрия в этаноле на *N*-[2-(1-адамантилкарбонил)фенил]ацетамид (**114**). При хлорировании хинолинона **113** оксохлоридом фосфора(V) образуется 4-(1-адамантил)-2-хлорхинолин (**115**), последующее взаимодействие которого с *N*-метилпиперазином приводит к 4-(1-адамантил)-2-(4-метилпиперазино)хинолину (**116**) (схема 64).



В литературе имеется несколько примеров синтеза конденсированных шестичленных гетероциклов на основе адамантил(метил)кетона **11a**. Так, при взаимодействии кетона **11a** с 2-иодбензамидом при фотоиницировании реакции в присутствии Bu^tOK в ДМСО получен 3-(1-адамантил)изохинолин-1(2*H*)-он (**117**) с выходом 86% (схема 65).⁷⁹

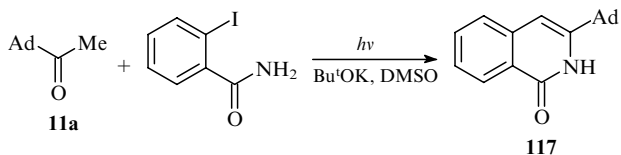
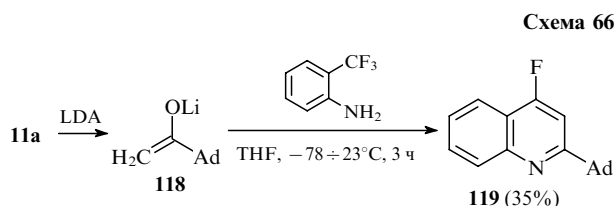
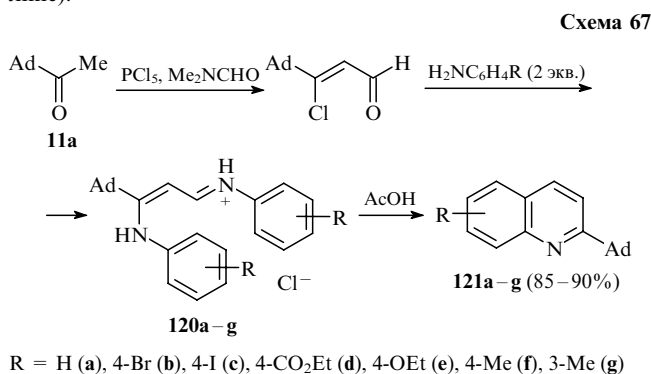


Схема 62

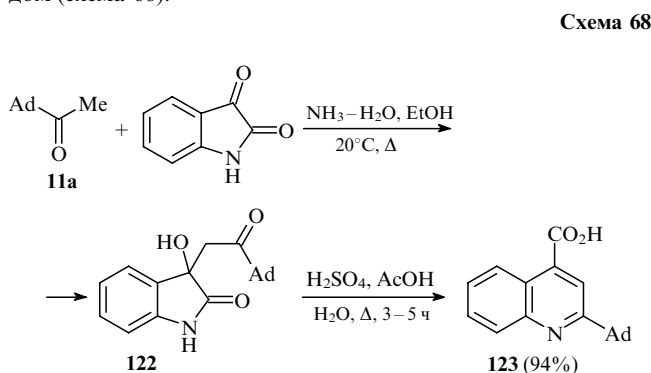
Описана⁸⁰ реакция кетона **11a** с 2-(трифторметил)анилином. Первоначально под действием LDA в тетрагидрофуране при -78°C из кетона получается енолят **118**, который реагирует с 2-(трифторметил)анилином с образованием 2-(1-адамантил)-4-фторхинолина (**119**) (схема 66).



Как уже было показано выше (см. схему 26), при взаимодействии адамантил(метил)кетона **11a** с POCl_3 и ДМФА по реакции Вильсмейера образуется 3-(1-адамантил)-3-хлорпроп-2-ен-1-аль (см. схему 26). Последний под действием первичных ароматических аминов превращается в иминные соли **120a–g**, циклизующиеся при кипячении в ледяной уксусной кислоте в 2-(1-адамантил)хинолины **121a–g** (схема 67, указано положение заместителей в исходном анилине).⁸¹



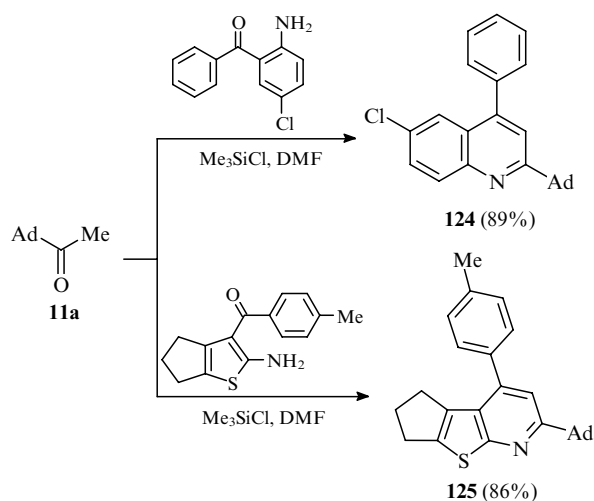
Кетон **11a** в присутствии аммиака реагирует с изатинном с образованием соединения **122**, которое при нагревании в смеси уксусной и серной кислот превращается в 2-(1-адамантил)хинолин-4-карбоновую кислоту (**123**) с высоким выходом (схема 68).⁸²



Соединение **123** показало удовлетворительную антимикробную активность против бактерий *Staphylococcus aureus* 209F, *Escherichia coli* 675.

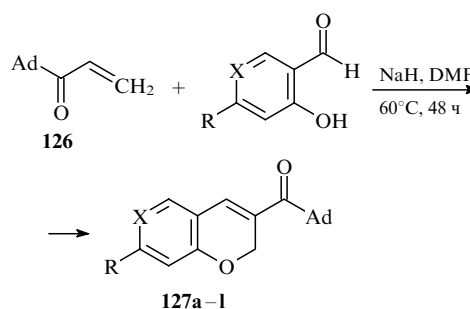
Из кетона **11a** и *o*-аминоарилкетонов — 2-амино-5-хлорбензофенона и (2-амино-5,6-дигидро-4*H*-циклопента[*b*]тиофен-3-ил)(*n*-толил)кетона — по реакции Фридлендера, прототируемой триметилхлорсиланом в ДМФА, получены 2-(1-адамантил)-4-фенил-6-хлорхинолин (**124**) и 2-(1-адамантил)-4-(*n*-толил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин (**125**) соответственно (схема 69).^{83, 84}

Схема 69



Взаимодействием 1-адамантил(винил)кетона (**126**) с салициловым альдегидом и его производными синтезированы соответствующие 1-адамантил(2*H*-хромен-3-ил)-кетоны (**127a–k**), а с 4-гидроксипиридин-3-карбальдегидом — 1-адамантил(2*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-3-ил)кетон (**127l**) (схема 70).²⁸

Схема 70



X = CH: R = H (a), OMe (b), Br (c), NHAc (d), NMe₂ (e), пирролидино (f), пиперидино (g), морфолино (h), 4-метилпиперазино (i), оксазол-2-ил (j), тиазол-2-ил (k);
X = N, R = H (l)

5. Другие гетероциклы

В заключение приведем несколько примеров семи- и восьмичленных гетероциклов, содержащих в цикле три гетероатома и один либо два адамантильных фрагмента в составе периферийного заместителя. В разделе IV.3.6 был рассмотрен синтез адамантилсодержащего пиразолина из кетона **72a** (см. схему 40). В этой реакции в качестве побочного продукта (выход 20%) был выделен 3,4,7,8-тетрагидро-2*H*-1,4,5-оксадиазин **128**, в котором один адамантановый фрагмент связан непосредственно с гетероциклом, а второй — через атом углерода карбонильной группы.⁵⁴

Структура 128

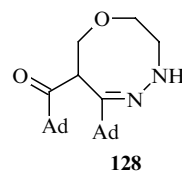
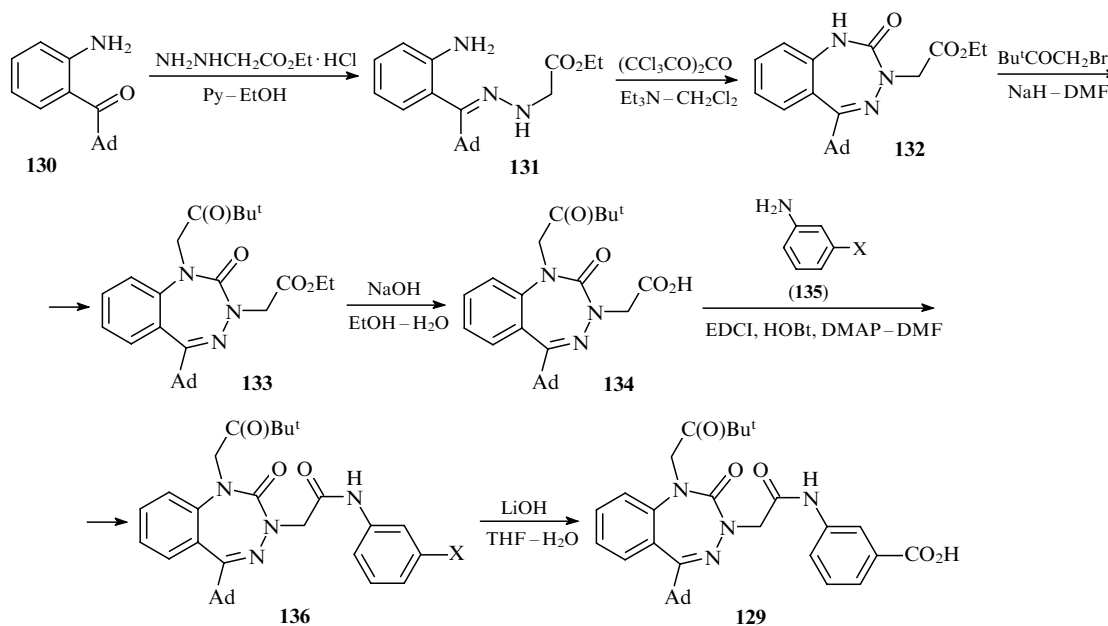


Схема 71



X = (CH₂)₂CO₂Bu^t; EDCI — 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид, HOBt — 1-гидроксибензотриазол, DMAP — 4-диметиламинопиридин

В работе⁸⁵ описано получение производного 5-(1-адамантил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-1,3,4-бензотриазепина **129** из 1-адамантил(2-аминофенил)кетона (**130**). В процессе синтеза авторы выделили целый ряд адамантилсодержащих 1,3,4-бензотриазепинов с различными заместителями. Так, при взаимодействии кетона **130** с замещенным гидразином образуется гидразон **131**, из которого в результате реакции с ангидридом трихлоруксусной кислоты получается 1,3,4-бензотриазепин **132**. Алкилированием соединения **132** вводят заместитель в положение 1, затем гидролизуют эфир **133** до карбоновой кислоты **134**. При взаимодействии последней с анилином **135** используют карбодимидную активацию. Снятие защитной группы в анильном фрагменте приводит к продукту **129** (схема 71).

Показано, что соединение **129** проявляет биологическую активность в качестве ингибитора гормона холецистокинина ССК2.⁸⁵

* * *

Как видно из представленного выше материала, гетероциклические соединения с адамантановым фрагментом в настоящее время активно изучаются. Адамантилсодержащие кетоны были использованы для синтеза большого ряда гетероциклических соединений: производных азиридинона, оксирана, диазиридина и оксазиридина, оксетана, оксетана, азетидинона, индола, индолизина, имидазола, пиррола, пиразола, пиразолина, пиразолона, изоксазола, тиазола и др. Среди рассмотренных гетероциклических систем с адамантановым каркасом обнаружены вещества, проявляющие антимикробную, противомаларийную, противоопухолевую, противовоспалительную и противосудорожную активность; найдены ингибиторы гормона холецистокинина ССК2, потенциальные анксиолитики, антидепрессанты и т.д. Широкий спектр биологического действия привлекает внимание различных исследовательских групп к разработке эффективных методов синтеза таких производных.

Литература

1. M.A.Shvehkheimer. *Russ. Chem. Rev.*, **65**, 555 (1996) [*Успехи химии*, **65**, 603 (1996)]
2. А.К.Ширяев, И.К.Моисеев. *Журн. общ. химии*, **58**, 1680 (1988)
3. H.Duddeck, R.Islam. *Chem. Ber.*, **117**, 554 (1984)
4. С.Д.Исаев, А.Г.Юрченко, Н.П.Белоус, Е.Ф.Новоселов. *Вестн. КПИ. Сер. хим. маш. технол.*, **16**, 8 (1979)
5. С.Д.Исаев, А.Г.Юрченко, Ф.Н.Степанов, Г.Г.Коляда, С.С.Новиков, Н.Ф.Карпенко. *Журн. орг. химии*, **7**, 724 (1973)
6. W.Adam, L.A.A.Encarnacion. *Chem. Ber.*, **115**, 2592 (1982)
7. I.Fleming, M.A.Loreto, J.P.Michael, I.H.M.Wallace. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2053 (1982)
8. C.Singh, R.Kanchan, U.Sharma, S.K.Puri. *J. Med. Chem.*, **50**, 521 (2007)
9. Y.Rao, X.Li, S.J.Danishefsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 12924 (2009)
10. WO 2007107550; *Chem. Abstr.*, **147**, 406690 (2007)
11. G.M.Dubowchik, L.Padilla, K.Edinger, R.A.Firestone. *J. Org. Chem.*, **61**, 4676 (1996)
12. N.Kolocouris, A.Kolocouris, G.B.Foscolos, G.Fytas, J.Neyts, E.Padalko, J.Balzarini, R.Snoeck, G.Andrei, E.De Clercq. *J. Med. Chem.*, **39**, 3307 (1996)
13. E.A.Dikumar, N.G.Kozlov, V.I.Potkin, A.P.Yuvchenko, N.V.Kovganko. *Russ. J. Org. Chem.*, **40**, 346 (2004) [*Журн. орг. химии*, **40**, 376 (2004)]
14. Y.Saito, H.Ouchi, H.Takahata. *Tetrahedron*, **64**, 11129 (2008)
15. C.D'Silva, R.Iqbal. *Synthesis*, 457 (1996)
16. Z.Chilmonczuk, M.Mazgajska, E.Chojnacka-Wojcik, E.Tatarczynska, A.Klodzinska, M.Ulman. *Pol. J. Chem.*, **78**, 1027 (2004)
17. Y.Dong, J.Chollet, M.Vargas, N.R.Mansour, Q.Bickle, Y.Alnouti, J.Huang, J.Keiser, J.L.Vennerstroma. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 2481 (2010)
18. W.Hanefeld, S.Wurtz. *J. Prakt. Chem.*, **342**, 355 (2000)
19. A.Kossanyi, F.Tani, N.Nakamura, Y.Naruta. *Chem. – Eur. J.*, **7**, 2862 (2001)
20. A.D.Bain, H.Chen, P.H.M.Harrison. *Can. J. Chem.*, **84**, 421 (2006)
21. D.Jung, H.Shimogawa, Y.Kwon, Q.Mao, S.-I.Sato, S.Kamisuki, H.Kigoshi, M.Uesugi. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 4774 (2009)

22. T.Meng, J.Wang, H.Peng, G.Fang, M.Li, B.Xiong, X.Xie, Y.Zhang, X.Wang, J.Shen. *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 1133 (2010)
23. S.Younes, Y.Labssita, G.Baziard-Mouysset, M.Payard, M.-C.Rettori, P.Renard, B.Pfeiffer, D.-H.Caignard. *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 107 (2000)
24. M.A.Abou-Gharbia, T.Andree, C.Boast, W.E.Children Jr., H.Fletcher, R.J.Kucharik Jr., K.Marquis, G.McGaughey, H.Morris, J.A.Moyer, U.Patel, R.Scerni, M.B.Webb, J.Yardley. *J. Med. Chem.*, **42**, 5077 (1999)
25. N.I.Chernobrovin, Yu.V.Kozhevnikov, O.V.Bobrovskaya, B.Ya.Syropyatov. *Pharm. Chem. J.*, **25**, 305 (1991) [*Хим.-фарм. журн.*, **25** (5), 37 (1991)]
26. T.A.Gudasheva, G.G.Rozantsev, N.I.Vasilevich, A.P.Skoldinov, T.A.Voronina, R.U.Ostrovskaya, S.S.Trofimov, E.V.Kravchenko, S.B.Seredenin. *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 151 (1996)
27. A.Ogawa, N.Tokami, T.Nanke, S.Ohya, T.Hirao. *Tetrahedron*, **53**, 12895 (1997)
28. Patent US 20060074083; *Chem. Abstr.*, **144**, 350395 (2006)
29. T.Noese, D.Trifanova, V.Kauss, S.Renner, C.G.Parson, G.Schneider, T.Weil. *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 5708 (2009)
30. N.G.Kozlov, G.P.Korotyshova. *Pharm. Chem. J.*, **33**, 406 (1999) [*Хим.-фарм. журн.*, **33** (8), 6 (1999)]
31. T.Sasaki, A.Nakanishi, M.Ohno. *J. Org. Chem.*, **47**, 3219 (1982)
32. J.S.Lomas. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 754 (2001)
33. E.R.Talaty, A.E.Dupuy, A.E.Cancienne. *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 657 (1967)
34. A.K.Shiryayev, I.K.Moiseev, E.I.Boreko, L.V.Korobchenko, G.V.Vladyko. *Pharm. Chem. J.*, **24**, 339 (1990) [*Хим.-фарм. журн.*, **24** (5), 23 (1990)]
35. С.Д.Исаев, Е.Ф.Новоселов, А.Г.Юрченко. *Вестн. КПИ. Сер. хим. маш. технол.*, **17**, 10 (1980)
36. Y.V.Tomilov, E.V.Guseva, I.V.Kostuchenko, B.I.Ugrak, E.V.Shulishov, O.M.Nefedov. *Eur. J. Org. Chem.*, 3145 (2004)
37. A.A.Fokin, E.D.Butova, L.V.Chernish, N.A.Fokina, J.E.P.Dahl, R.M.K.Carlson, P.R.Schreiner. *Org. Lett.*, **9**, 2541 (2007)
38. T.B.Durham, M.J.Miller. *J. Org. Chem.*, **68**, 27 (2003)
39. H.Stetter, E.Rauscher. *Chem. Ber.*, **93**, 2054 (1960)
40. J.T.Reeves, J.J.Song, Z.Tan, H.Lee, N.K.Yee, C.H.Senanayake. *Org. Lett.*, **9**, 1875 (2007)
41. R.Huisgen, J.Rapp. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 902 (1987)
42. В.П.Литвинов, В.С.Дермугин, В.И.Шведов, В.С.Богданов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1581 (1984)
43. Ф.Н.Степанов, С.Д.Исаев. *Журн. орг. химии*, **6**, 1195 (1970)
44. R.M.Claramunt, C.Lypez, M.de los A.Garcna, M.Pierrot, M.Giorgi, J.Elguero. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2049 (2000)
45. N.V.Makarova, E.I.Boreko, I.K.Moiseev, N.I.Pavlova, S.N.Nikolaeva, M.N.Zemtsova, G.V.Vladyko. *Pharm. Chem. J.*, **36**, 3 (2002) [*Хим.-фарм. журн.*, **36** (1), 5 (2002)]
46. A.V.Lebedev, A.B.Lebedeva, V.D.Sheludyakov, E.A.Kovaleva, O.L.Ustinova, I.B.Kozhevnikov. *Russ. J. Gen. Chem.*, **75**, 412 (2005) [*Журн. общ. химии*, **75**, 448 (2005)]
47. N.V.Makarova, N.N.Zemtsova, I.K.Moiseev. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **30**, 892 (1994) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1038 (1994)]
48. S.S.Lozhkin, D.V.Petrov, V.A.Dokichev, Y.V.Tomilov, O.M.Nefedov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 937 (2009) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1080 (2009)]
49. T.Sasaki, S.Eguchi, T.Toru. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 1617 (1969)
50. E.A.Jefferson, J.Warkentin. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6318 (1992)
51. WO 2006132197; *Chem. Abstr.*, **146**, 62719 (2006)
52. V.G.Nenajdenko, E.P.Zakurdaev, A.M.Gololobov, E.S.Balenkova. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **54**, 220 (2005) [*Изв. АН. Сер. хим.*, 215 (2005)]
53. A.Gonzalez, J.Marquet, M.Moreno-Manas. *Tetrahedron*, **42**, 4253 (1986)
54. W.Liu, Z.Guan, S.B.Singh. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8009 (2005)
55. S.A.Kon'kov, I.K.Moiseev. *Russ. J. Org. Chem.*, **45**, 1824 (2009) [*Журн. орг. химии*, **45**, 1828 (2009)]
56. С.А.Коньков. Дис. канд. хим. наук. СамГТУ, Самара, 2010
57. A.Kishi, S.Kato, S.Sakaguchi, Y.Ishii. *Chem. Commun.*, 1421 (1999)
58. Y.Klimochkin, V.Osyenin, E.Golovin, M.Leonova, S.Konkov, N.Kilyaeva, N.Bormotov, O.Serova, S.Balakhnin, E.Belanov. *Antivir. Res.*, **86**, A59 (2010)
59. S.A.Kon'kov, I.K.Moiseev. *Russ. J. Org. Chem.*, **46**, 608 (2010) [*Журн. орг. химии*, **46**, 614 (2010)]
60. K.M.Bormasheva, S.A.Kon'kov, I.K.Moiseev. *Russ. J. Org. Chem.*, **46**, 1558 (2010) [*Журн. орг. химии*, **46**, 1552 (2010)]
61. K.M.Bormasheva, I.K.Moiseev, O.N.Nechaeva. *Russ. J. Org. Chem.*, **44**, 1760 (2008) [*Журн. орг. химии*, **44**, 1786 (2008)]
62. S.A.Kon'kov, K.S.Krylov, I.K.Moiseev. *Russ. J. Org. Chem.*, **46**, 926 (2010) [*Журн. орг. химии*, **46**, 926 (2010)]
63. Patent US 20090036450 (2009)
64. P.T.Kaye, G.D.Meakins, C.Willbe, P.R.Williams. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2335 (1981)
65. M.L.Petrov, A.A.Shchipalkin, V.A.Kuznetsov. *Russ. J. Org. Chem.*, **43**, 630 (2007) [*Журн. орг. химии*, **43**, 631 (2007)]
66. A.A.Shchipalkin, M.L.Petrov, V.A.Kuznetsov. *Russ. J. Org. Chem.*, **47**, 1878 (2011) [*Журн. орг. химии*, **47**, 1842 (2011)]
67. L.-F.Huang, C.-H.Huang, B.Stulgies, A.de Meijere, T.-Y.Luh. *Org. Lett.*, **5**, 4489 (2003)
68. N.V.Makarova, I.K.Moiseev, M.N.Zemtsova. *Russ. J. Org. Chem.*, **37**, 256 (2001) [*Журн. орг. химии*, **37**, 269 (2001)]
69. F.Ding, Y.Zhang, B.Qu, G.Li, V.Farina, B.Z.Lu, C.H.Senanayake. *Org. Lett.*, **10**, 1067 (2008)
70. V.A.Osyenin, N.E.Sidorina, Y.N.Klimochkin. *Russ. J. Gen. Chem.*, **81**, 115 (2011) [*Журн. общ. химии*, **81**, 119 (2011)]
71. N.V.Makarova, M.N.Zemtsova, I.K.Moiseev. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **29**, 1366 (1993) [*Химия гетероцикл. соединений*, 1580 (1993)]
72. J.Gao, R.F.Henry, T.G.Pagano, R.W.Duerst, A.J.Souers. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 7395 (2007)
73. В.Н.Вашула, В.И.Дулленко. В кн. *Перспективы развития химии каркасных соединений и их применение в отраслях промышленности. (Тезисы докл.)*. Киевский политехнический институт, Киев, 1986. С. 40
74. A.Cappelli, M.Anzini, S.Vomero, L.Mennuni, F.Makovec, E.Doucet, M.Hamon, G.Bruni, M.R.Romeo, M.C.Menziani, P.G.De Benedetti, T.Langger. *J. Med. Chem.*, **41**, 728 (1998)
75. Ф.Н.Степанов, Н.Л.Довгань, А.Г.Юрченко. *Журн. орг. химии*, **6**, 1823 (1970)
76. M.Busch, M.Schlageter, D.Weingand, T.Gehring. *Chem. – Eur. J.*, **15**, 8251 (2009)
77. N.V.Kutkovaya, N.A.Pulina, V.V.Zalesov. *Russ. J. Org. Chem.*, **40**, 1037 (2004) [*Журн. орг. химии*, **40**, 1078 (2004)]
78. A.Cappelli, M.Anzini, S.Vomero, L.Canullo, L.Mennuni, F.Makovec, E.Doucet, M.Hamon, M.C.Menziani, P.G.De Benedetti, G.Bruni, M.R.Romeo, G.Giorgi, A.Donati. *J. Med. Chem.*, **42**, 1556 (1999)
79. J.F.Guastavino, S.M.Barolo, R.A.Rossi. *Eur. J. Org. Chem.*, 3898 (2006)
80. L.Strekowski, A.S.Kiselyov, M.Hojjat. *J. Org. Chem.*, **59**, 5886 (1994)
81. Е.В.Вашкевич, Н.Г.Козлов, В.И.Поткин. *Журн. орг. химии*, **36**, 1030 (2000)
82. I.K.Moiseev, M.N.Zemtsova, P.L.Trakhtenberg, D.A.Kulikova, I.P.Skobkina, G.N.Neshchadim, N.V.Ostapchuk. *Pharm. Chem. J.*, **22**, 893 (1988) [*Хим.-фарм. журн.*, **22**, 1448 (1988)]
83. S.V.Ryabukhin, A.S.Plaskon, V.S.Naumchik, D.M.Volochnyuk, S.E.Pipko, A.A.Tolmachev. *Heterocycles*, **71**, 2397 (2007)
84. S.V.Ryabukhin, D.M.Volochnyuk, A.S.Plaskon, V.S.Naumchik, A.A.Tolmachev. *Synthesis*, 1214 (2007)
85. I.M.McDonald, J.W.Black, I.M.Buck, D.J.Dunstone, E.P.Griffin, E.A.Harper, R.A.D.Hull, S.B.Kalindjian, E.J.Lilley, I.D.Linney, M.J.Pether, S.P.Roberts, M.E.Shaxted, J.Spencer, K.I.M.Steel, D.A.Sykes, M.K.Walker, G.F.Watt, L.Wright, P.T.Wright, W.Xun. *J. Med. Chem.*, **50**, 3101 (2007)